

Melazma: etiologie a možnosti léčby

MUDr. Ivana Plecháčová¹, MUDr. Lukáš Lacina, Ph.D.²

¹Lasermed – Centrum preventivní a estetické dermatologie, s.r.o., Praha

²Dermatovenerologická klinika 1. LF UK Praha

Poruchy pigmentace, zejména v krajině obličeje, patří mezi psychosociálně velmi významné problémy, o jejichž řešení se musí dermatolog často pokoušet. Tyto poruchy mohou negativně ovlivňovat i kvalitu pacientova života. Diferenciálně diagnosticky je třeba uvažovat v rámci dosti početné skupiny stavů, které mohou vyústit právě v posuny pigmentace. Kromě faktorů lokálně působících je nutno uvažovat ale i o poruchách vrozených, či o projevech systémových onemocnění, či o následcích užívání léků. Článek podává stručný přehled týkající se problematiky melazmatu a možností jeho léčby.

Klíčová slova: hyperpigmentace, melazma, hormony, UV záření, léčba.

Melasma: aetiology and treatment options

Pigmentation disorders, particularly in the facial area, are among major psychosocial problems the management of which is often provided by a dermatologist. These disorders may adversely affect the patient's quality of life. Differential diagnosis involves a rather large number of conditions that may result in pigmentation changes. In addition to locally-acting factors, inborn errors, manifestations of systemic disease, or effects of medication use all have to be considered. The paper provides a brief overview of issues concerning melasma and its treatment options.

Key words: hyperpigmentation, melasma, hormones, UV light, therapy.

Dermatol. praxi 2011; 5(3): 167–169

DEFINICE

Melazma je získaná porucha projevující se makulózní sytější zbarvenou nepravidelnou pigmentací, postihující převážně symetricky krajinu tváří, lící, čela, nosu, někdy i okolí rtů. Postiženy nemusejí být všechny jmenované oblasti, může jít jen o částečné kombinace. Nejčastěji je možno se setkat s třemi variantami distribuce projevů, (a) centrofaciální, která postihuje čelo, nos, přilehlou část tváře a horní ret, (b) mandibulární s postižením převážně v dolní partii obličeje a (c) zygomaticko-maxilární s postižením laterálních partií obličeje. V některých případech mohou být obdobné makulózní změny zastíženy i na krku, či na hrudi a horních končetinách. Historický termín chloasma je možným, byť nepreferovaným, synonymem, které bylo užíváno i k popisu barevných změn při jiných stavech než při graviditě (*chloasma gravidarum*), například při kachexii, či anorexii, dále i při chorobách jater, štítné žlázy, nadledvin aj. (*C. kachecticum*, *C. hepaticum*, *C. basedowicum*, *C. suprarenale addisonicum*).

EPIDEMIOLOGIE

Postiženy bývají signifikantně častěji ženy než muži, i když ani u nich není výskyt zcela vyloučen. Ani ve větších studiích nepřekračuje postižení mužů 10 % souboru. U postižených jedinců se projevy objevují převážně ve třetí a čtvrté dekádě života. Relativně vzácný je nástup u žen po menopauze, v těchto případech zpravidla v asociaci s hormonální substitucí. Onemocnění se objevuje celosvětově, ale zřetelně u více pigmentovaných etnik jsou projevy nápadnější, více vyžadující korekční intervenci a snad jsou statisticky i celkově čtenější. I u kavkazské populace platí, že pacienti s vyšším fototypem, podle Fitzpatricka, vykazují tyto projevy častěji (90 % případů je fototypu III–IV). Například v Mexiku v průběhu gravidity zaznamenaná projevy melazmatu až 66 % žen, u třetiny přetrvávají projevy i po porodu. Obdobně pigmentují i prsní bradavky a často i kůže na bříše (*linea nigra seu chloasma uterinum*). Přesné údaje o incidenci ve středoevropských podmínkách však chybí, i když s ohledem na převažující fototyp obyvatel a environmentální vlivy jsou jistě nižší. Udává se, že alespoň mírnou formou melazmatu je postiženo 10–25 % uživatelék hormonální antikoncepce.

ETIOPATOGENEZE

Etiopatogeneze není do současnosti plně objasněna, nejčastěji jsou uváděny tři zásadní faktory podílející se na rozvoji onemocnění (a) vlivy genetické, (b) hormonální (ženské pohlavní hormony) a konečně (c) environmentální vlivy, zejména UV záření (1, 2). Všechny tyto faktory mohou přímo i nepřímo ovlivňovat jak množství α -MSH (melanocyty stimulující hormon), tak i množství a reaktivitu receptorů pro tento hormon. α -MSH je detekován ve zvýšeném množství v lezionální epidermis. Ve srovnání lezionální a perilezionální kůže byla zjištěna upregulace řady i jiných genů, například genu pro tyrozinázu, a dále genů TYRP1, TYRP2 a MITF. Současně je ale zjištěna i zvýšená exprese angiogenních faktorů, jako například endotelinů, VEGF (vaskulární endotelový růstový faktor) a iNOS (syntáza oxidu dusnatého) jejich receptorů, dále i například estrogenních receptorů. Existuje doložená pozitivní vazba mezi působením estrogenů a MSH. Dalším významným prvkem jsou faktory uvolňované kůží bezprostředně po ozáření (prostaglandiny, cyklooxygenáza COX2), jejichž efekt ale může být prolongovaný. Tyto nálezy naznačují, že etiopatogeneze hyperpigmentací u melazmatu bude komplexního charakteru.

HISTOLOGIE

Vzhledem ke kosmetické citlivosti postižené oblasti existuje jen nepříliš velký počet provedených rozsáhlejších klinických studií s histologickou verifikací (3). Udává se, že počet melanocytů v lezionálních a perilezionálních biopsiích je prakticky identický. Zvýšená je ale jejich aktivita, tedy intenzita melanogeneze. Zvýšené množství melanozomů je přítomno ve všech vrstvách epidermis. Počet melanofágů (pigmentofágů) v dermis je zvýšen nejen v lezionálních biopsiích, ale u významné části pacientů i v kůži perilezionální. Podle distribuce pigmentu je tedy možno u většiny pacientů stanovit typ hyperpigmentace (a) převážně epidermální, (b) dermální, (c) smíšený. Nápadnější může být i angiektatická dilatace dermální vaskulatury. Podle některých zjištění je vyšší i počet mastocytů, které produkují početné parakrinně působící faktory, stejně tak je u melazmatu akcentovaná i solární elastóza, jejíž vliv může spočívat v mikroenvironmentální regulaci buněčných populací.

VYŠETŘOVACÍ METODY

Základem je v každém případě pečlivá anamnéza rodinná – s ohledem na fototyp a eventuální projevy poruch pigmentace u příbuzných, tak i anamnéza osobní. Kromě věku nástupu prvních projevů pátráme po vazbě na hormonálně významné stavy, jako je těhotenství, menopauza, užívání hormonálních kontraceptiv, či substituce HRT (hormone replacement therapy). Mezi tyto léky je třeba řadit i onkologické léky ze skupiny selektivních modifikátorů estrogenních receptorů. Zájem věnujeme v laboratoři kromě pohlavních hormonů i případným endokrinopatiím zejména postihujícím osu hypothalamus-hypofýza-nadledviny. Symptomatické pigmentace je mohou rovněž doprovázet, jak bylo zmíněno již v úvodu, byť v tomto případě se o vlastní melazma nejedná. Přesnější určení endokrinopatie a její léčba ale patří jednoznačně primárně do rukou specialisty. Dále sledujeme možnost působení fyzikálních a chemických faktorů, ať již jde o arteficiální zdroje záření, či expozici přirozenému záření v klimaticky exponovaných oblastech. Kromě chemických faktorů (průmysl, výzkum) nezapomínáme ani na možný vliv kosmetiky (diferenciálně diagnosticky Riehlůva melanodermatitis toxica), či vliv některých systémově podávaných léků, které mohou vést k pigmentacím jiného charakteru (amiodaron, dříve zlato aj.). Pátráme dále po kožních nemocech v anamnéze a možných pozánětlivých pigmentacích. Charakter léze lze do jisté míry posoudit i prostým dermatoskopem. Význam tohoto vyšetření spíše spočívá ve vyloučení přítomnosti jednoznačných rysů typických pro nemelanocytární pigmentace (např. lentiga, seboroické keratózy), melanocytární léze benigní (např. naevus Ota), či premaligní a maligní povahy (např. lentigo maligna/melanom). V praxi v našich krajích není příliš populární ani vyšetření ve Woodově světle. Dříve bylo považováno za vhodný nástroj umožňující určit pacienty s převážně epidermální distribucí pigmentu, tedy pacienty s předpokládanou lepší terapeutickou odpovědí. Epidermální pigmentace se totiž ve Woodově světle stane nápadnější, dermální distribuce pigmentu tuto reakci vykazuje. Tento předpoklad ale nebyl potvrzen recentně provedenou klinickou studií. Experimentální metody jako reflektční konfokální mikroskopie umožňují lépe posoudit distribuci pigmentu, jejich výsledky se zdají slibné, ale nejsou rutinně v praxi dostupné.

Histologická verifikace (postačí např. biopsie průbojníkem o velikosti 4 mm) je sice metodou invazivní, ale jako jediná poskytuje ucelený obraz o změnách ve tkáni. Kosmeticky nebývá jizva po zhojení nápadná. Provedení biopsie u melazmatu jistě není mandatorní u všech případů, ale je nutností zejména při pochybnostech o diagnóze, či při netypickém průběhu.



Nápadná retikulární neostře ohraničená pigmentace na horním rtu, bradě a laterální partii tváří u pacientky s vyšším fototypem, užívající hormonální kontraceptiva a antidepresiva.

LÉČBA

Léčba melazmatu je komplikovaná a v mnoha případech nevděčná. Předpokladem je seznámení pacienta s dostupnými možnostmi a realistický odhad dosažitelného maxima výsledku. Esenciální je i dokonalá léčebná spolupráce ze strany pacienta při každodenním pečlivém ošetřování a dodržování zásad prevence recidivy. K pokožce šetrná kosmetická kamufláž je patrně do současnosti nejjednodušší metodou. V mnoha případech ale nebývá pacientem dobře akceptována, za těchto okolností jistě platí ono okřídlené „*primum nil nocere*“.

Z lokálních prostředků (4, 5) jsou tradičně uváděny kortikoidy, retinoidy a hydrochinon. Právě alergické reakce na jednotlivé látky nejsou časté, ale všechny vykazují určitý klinicky významný iritativní potenciál. Relativně slabší efekt jednotlivých látek vedl až k užívání tzv. Kligmanovy formule (tzn. krém s obsahem kortikoidu, například dexametazonu 0,1–0,01 %, flucinolonu acetonidu 0,01 %, či alternativně mometazon furoátu 0,1 %, tretinoinu 0,1 % a hydrochinonu v koncentraci 2–5 %). Dosažený synergický efekt takto kombinované léčby byl v porovnání s monoterapií lepší, ale stejně jako efekt monoterapie nejednou nestabilní. Recidiva po ukončení krátkodobé léčby byla dosti častá. Opakované nasazení léčiva (často samostatně pacientem bez porady s dermatologem) vedlo v mnoha případech k vzniku dobře dokumentovaných závažných nežádoucích následků v zásadě spojených s prolongovanou lokální kortikoterapií v obličeji. Obdobná fixní trojkombinace byla ale v USA schválena FDA (Food and Drug Administration) a uvedena do distribuce k léčbě závažnějších forem melazmatu. Udávané „krátkodobé“ použití je zde stanoveno maximálně na 8 týdnů (!). Dle našeho osobního názoru je tato doba jednoznačně nadlimitní pro zodpovědné vedení lokální kortikoterapie v krajině obličeje (6).

Z dalších léčebných možností byly použity, s určitými pozitivními výsledky, peelings (například s obsahem kyseliny glykolové, α -hydroxykyselin), dále kyselina azelaová, kyselina kojová, isopropylkatechol, N-acetyl-4-cysteaminylfenol, flavonoidní extrakty aj. Dostupnost některých literárně udávaných látek je v Evropě limitovaná a nejsou vždy ani součástí platného lékopisu, byť některé jsou dostupné jako labochemikálie. Jejich preskripce do magistraliter je tudíž ale poněkud problematická.

Z prostředků fyzikální léčby jsou zkušenosti s 1064 nm Q-switched Nd: YAG laserem, 694 nm Q-Switched rubínovým frakčním laserem a ostatními frakčními přístroji, pulzními barvivovými lasery, kazuisticky i CO₂ laserem u dermálního typu melazmatu, dále i se selektivní neablativní fototermolýzou (vlnová délka 1540, resp. 1550 nm). Jistého zesvětlení lze dosáhnout i intenzivním pulzním světlem, možná je zde i sekvenční terapie s externy.

S různě vysokým rizikem pozánětlivé hyperpigmentace, či naopak leukodermatu, je třeba počítat u všech užívaných zdrojů záření. Jde spíše než o selhání metody o nepředvídanou nežádoucí léčebnou odpověď ze strany pacienta. Standardem tedy musí být probatorní ošetření některé kosmeticky méně nápadné oblasti o malém rozsahu a při uspokojivém výsledku s vhodným časovým odstupem pokus o další ošetření již větších ploch. Zejména zde platí, že i volba vhodného ročního období se může významně podílet na redukcí rizikových faktorů a tak i na celkovém úspěchu dosaženého výsledku.

Závěrem ale nutno podotknout, že do současnosti žádný lék, či léčebný prostředek nevykázal statisticky signifikantně snížení rizika recidivy. Nedílnou součástí je tedy i psychologická podpora pacienta a omezení dyskomfortu snižujícího významně i jeho kvalitu života.

PREVENCE

Základní zásadou u všech pacientů se sklonem k tvorbě hyperpigmentací je nekompromisní fotoprotekce obličeje, krku a jiných kosmeticky významných oblastí. Zdůrazňujeme vždy pozitivní vliv oděvu, pokrývek hlavy a snahu o minimalizaci expozice záření. Pacient by měl rizikové oblasti ošetřovat krémem s vysokým ochranným faktorem i při běžných denních aktivitách spojených i s krátkodobým pohybem ve venkovním prostoru. Fotoprotekce ochrannými krémy limitovaná pouze na období dovolené se „zvýšenou zátěží“ má jen zcela limitovaný, či zanedbatelný přínos. Užitý ochranný faktor (SPF, Sun Protection Factor) by měl dosahovat hodnoty minimálně 30.

Hormonální vlivy jsou nepochybně významné, proto je třeba v tomto smyslu zejména pacientky cíleně edukovat. Gravidita, hormonální kontraceptiva, či HRT mohou přinášet nejen zhoršení stávajících projevů, ale i vznik nových. Je tedy nutno zvažovat alternativní nehormonální léčebné modalit. U gravidity je třeba počítat s nezanedbatelným rizikem persistence změn i po jejím ukončení.

Obtížně kvantifikovatelný je efekt diety, vitaminů, minerálů a ostatních doplňků stravy. Jejich antioxidační působení u melazmatu je mnohdy spíše přeceňováno. Pacienta je třeba cíleně edukovat jak se o pleť starat. Pozánětlivé pigmentace vznikající u některých jedinců v důsledku psychosociálního stresu a jako následek artefaktů přispívají k dalším nežádoucím změnám koloritu tváře.

Z ostatních faktorů je třeba eliminovat možné zdroje zvyšující citlivost pokožky k oslunění, ať již jde o léčiva, či kosmetika aplikovaná lokálně, stejně tak léky užívané celkově, např. antiepileptika (např. fenytoin), diuretika (např. spironolakton), antidepressiva (např. klomipramin) aj.

Literatura

1. Miot LD, Miot HA, Silva MG, et al. Physiopathology of melasma. *An Bras Dermatol* 2009; 84(6): 623–635.
2. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(11): 1254–1262.
3. Kang WH, Yoon KH, Lee ES, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol* 2002; 146(2): 228–237.
4. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, et al. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(6): 1048–1065.
5. Kang HY, Ortonne JP. What should be considered in treatment of melasma. *Ann Dermatol* 2010; 22(4): 373–378.
6. Majid I. Mometasone-based triple combination therapy in melasma: is it really safe? *Indian J Dermatol* 2010; 55(4): 359–362.

Článek přijat redakcí: 18. 7. 2011

Článek přijat k publikaci: 17. 8. 2011

MUDr. Ivana Plecháčová
*LaserMed – Centrum preventivní
a estetické dermatologie
Nedvědovo nám. 3, 147 00 Praha 4
recepce@lasermed.cz*

