

## Προσέγγιση των ασθενών με μέλασμα

Δεσινιώτη Κ.  
Κωστάκη Μ.  
Αντωνίου Χ.

Πανεπιστημιακή Κλινική, Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων “Α. Συγγρός”, Αθήνα  
Δερματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Γενεύης

Πανεπιστημιακή Κλινική, Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων “Α. Συγγρός”, Αθήνα

### Περίληψη

Το μέλασμα είναι μια συχνή, επίκτητη διαταραχή της μελάγχρωσης του δέρματος. Εμφανίζεται χαρακτηριστικά ως συμμετρικές, ακανόνιστες κηλίδες και πλάκες, με χρώμα ανοικτό γκρι έως σκούρο καφέ. Προσβάλλει κυρίως γυναίκες με σκούρο τύπο δέρματος, στην εφηβεία ή σε μεγαλύτερη ηλικία. Εντοπίζεται σε φωτοεκτεθειμένες περιοχές του σώματος, όπως το πρόσωπο και τα άνω άκρα. Αν και η ακριβής του παθογένεση δεν είναι γνωστή, η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία θεωρείται ο πιο γνωστός αιτιολογικός παράγοντας. Το μέλασμα αποτελεί θεραπευτική πρόκληση, καθώς τείνει να υποτροπιάζει μετά την θεραπεία. Η παρούσα ανασκόπηση θα εστιάσει στην διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς με μέλασμα, το οποίο μπορεί να αποτελεί σημαντικό αισθητικό πρόβλημα με δυσμενή επίπτωση στην ψυχολογία του ασθενούς.

### *Evaluation of Patients with Melasma*

*Dessinioti C., Kostaki M., Antoniou Ch.*

### Summary

Melasma is a common, acquired disorder of skin pigmentation. It occurs typically as symmetrical, irregular, light-gray to dark-brown macules and patches primarily in darker skin type females, at puberty or later in life. It involves sun-exposed areas, such as the face and arms. Although, its precise pathogenesis remains unknown, ultraviolet exposure is the best known etiologic factor. Melasma is often difficult to treat due to its tendency to relapse. In this review we will discuss the diagnostic and therapeutic evaluation of patients with melasma which may pose an important cosmetic problem and have a negative psychological impact.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ** • Υπερμελάγχρωση, μέλασμα, παθογένεια, θεραπεία

**KEY WORDS** • Hyperpigmentation, melasma, pathogenesis, treatment

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το χρώμα του δέρματος είναι ένα εξαιρετικά πολύπλοκο χαρακτηριστικό, και μπορεί να ποικίλει από άσπρο έως σκούρο μελαχρινό ή μαύρο. Διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν το χρώμα του δέρματος, όπως η μελανίνη, η αιματική ροή, δερματικά χρωμοφόρα (λυκοπένιο, καροτένιο), και

το κολλαγόνο του χορίου. Άλλοι σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν το χρώμα του δέρματος περιλαμβάνουν φυσικούς παράγοντες όπως το φάσμα του φωτός που πέφτει στο δέρμα, η ανάκλαση, η διάθλαση και η απορρόφηση του φωτός καθώς και η διαφάνεια της κερατίνης στοιβάδας και της επιδερμίδας. Στην πλειοψηφία ωστόσο, το χρώμα του δέρματος εξαρτάται από την μελάγχρωση, δηλαδή τα μελανο-

κύτταρα και την μελανίνη, και καθορίζεται πρωτίτως από το ποσό, τον τύπο και την κατανομή της μελανίνης στο δέρμα. Η σύνθεση της μελανίνης είναι μια σύνθετη διαδικασία που διαμεσολαβείται από διάφορα ένζυμα, το κυριότερο των οποίων είναι η τυροσινάση. Ο τύπος της μελανίνης και η κατανομή της μέσα στα μελανοσώματα δεν είναι τυχαίο γεγονός, αλλά καθορίζεται γενετικά από γονίδια όπως το MC1R, TYR, OCA2, SLC24A5, MATP, και ASIP.<sup>1-3</sup>

Διαταραχές στο χρώμα του δέρματος μπορεί να παρατηρούνται στα πλαίσια διάφορων συστηματικών νόσων ή να είναι ιδιοπαθείς. Οι νόσοι μελάγχρωσης του δέρματος μπορεί να οφείλονται σε διαταραχή στην μελανίνη ή στα μελανοκύτταρα του δέρματος, και διακρίνονται σε υπερμελανωτικές νόσους (λόγω περίσσειας μελανίνης με φυσιολογικό αριθμό μελανοκυττάρων) ή υπερμελανοκυτταρικές (λόγω περίσσειας μελανίνης και αυξημένου αριθμού μελανοκυττάρων), καθώς και σε υπομελανωτικές/αμελανωτικές ή υπομελανοκυτταρικές/αμελανοκυτταρικές νόσους. Επιπλέον οι διαταραχές μελάγχρωσης του δέρματος ταξινομούνται ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης σε συγγενείς ή επίκτητες, ανάλογα με την έκτασή τους σε εντοπιζόμενες ή γενικευμένες, και ανάλογα με την εντόπιση της χρωστικής (μελανίνης) σε επιδερμидικές, χοριακές ή μικτές.<sup>2,3</sup>

Η παρούσα ανασκόπηση θα εστιάσει στην διάγνωση και τη θεραπεία του μελάσματος, το οποίο παριστά μια συχνή, επίκτητη, εντοπιζόμενη υπερμελάγχρωση του δέρματος, και το οποίο μπορεί να αποτελεί σημαντικό αισθητικό πρόβλημα με δυσμενή επίπτωση στην ψυχολογία του ασθενούς.

## ΜΕΛΑΣΜΑ: ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Ο όρος μέλασμα προέρχεται από την Ελληνική λέξη “μέλας” που σημαίνει “μαύρος”. Η αιτιολογία του μελάσματος δεν είναι πλήρως κατανοητή και διάφοροι παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί στην παθογένεσή του. Στις βλάβες του μελάσματος, υπάρχει περίσσεια μελανίνης τόσο στην επιδερμίδα όσο και στο άνω χόριο (μέσα σε μακροφάγα). Καθώς υπάρχει μόνο μια μικρή αύξηση στον αριθμό των μελανοκυττάρων, φαίνεται πως η διαταραχή αφορά στην λειτουργία των κυττάρων του δέρματος. Έχει βρεθεί αυξημένη έκφραση της α-MSH στα κερατινοκύτταρα, και αυξημένη έκφραση του stem cell factor στους ινοβλάστες, καθώς του υποδοχέα του stem cell factor (C-kit) στα μελανοκύτταρα του προσβεβλημένου δέρματος.<sup>4-6</sup>

Κύριος αιτιολογικός παράγοντας είναι η έκθεση

στην υπεριώδη ακτινοβολία (ηλιακή ή τεχνητή υπεριώδη ακτινοβολία), όπως υποδηλώνεται από την εκλεκτική εντόπιση στα φωτοεκτεθειμένα μέρη του σώματος. Επιπλέον το μέλασμα εμφανίζεται ή επιδεινώνεται κατά τους καλοκαιρινούς μήνες, ενώ μπορεί να βελτιώνεται κατά τους χειμερινούς μήνες. Οι ασθενείς που εμφανίζουν μέλασμα έχουν υπερευαίσθησία στην υπεριώδη ακτινοβολία, καθώς έχουν χαμηλότερη ελάχιστη ερυθρηματογόνο δόση (minimal erythematol dose, MED) και μπορεί να εμφανίζουν υπερμελάγχρωση ακόμη και μετά από σύντομη έκθεση στον ήλιο.<sup>7</sup>

Επίσης, η γενετική προδιάθεση παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του μελάσματος, όπως υποδηλώνεται από την οικογενή εμφάνιση, και την συχνότερη επίπτωση σε άτομα με σκούρο φωτοτύπο (τύπος δέρματος III-V κατά Fitzpatrick), καθώς και σε άτομα Ισπανικής, Αφρικανικής ή Ασιατικής καταγωγής.<sup>8</sup>

Ορμονικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί στην παθογένεση του μελάσματος, καθώς εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες (αναλογία γυναίκες: άνδρες, 9:1), μπορεί να σχετίζεται με ενδοκρινικές διαταραχές,<sup>9,10</sup> και επιδεινώνεται κατά την εγκυμοσύνη<sup>11</sup> ή την λήψη αντισυλληπτικών χαπιών<sup>12</sup> ή άλλων ορμονικών θεραπειών.<sup>13</sup> Το μέλασμα έχει συσχετιστεί με την έκκριση οιστρογόνων και έχει βρεθεί πως το βάθος εντόπισης της μελανίνης επηρεάζεται από την φάση του κύκλου στις γυναίκες ασθενείς. Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου τα οιστρογόνα οδηγούν στην εμφάνιση μελάσματος δεν είναι γνωστός, έχει διαπιστωθεί πως τα μελανοκύτταρα διαθέτουν υποδοχείς οιστρογόνων, πως στο δέρμα με μέλασμα υπάρχει αυξημένος αριθμός υποδοχέων οιστρογόνων, και πως αυτοί οι υποδοχείς οιστρογόνων διεγείρουν τα μελανοκύτταρα με αποτέλεσμα την υπερλειτουργία τους.<sup>14</sup>

Επίσης, καλλυντικά (που περιέχουν συντηρητικά, οξειδωμένο λινολεϊκό οξύ, σαλικυλικά, κτλ) και φωτοτοξικά ή φωτοευαίσθητοποιά φάρμακα, όπως τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, έχουν συσχετιστεί με το μέλασμα.<sup>15</sup> Επιπλέον, έχει προταθεί πως σε ορισμένες περιπτώσεις το μέλασμα μπορεί να σχετίζεται με το στρες, μέσω της απελευθέρωσης της διεγερτικής ορμόνης των μελανοκυττάρων (melanocyte-stimulating hormone, α-MSH) που επηρεάζεται από το στρες.<sup>16,17</sup>

## ΜΕΛΑΣΜΑ: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η διάγνωση του μελάσματος γίνεται κλινικά. Το μέλασμα εμφανίζεται ως κηλίδες και πλάκες με ακα-

νόμισα όρια, με χρώμα ανοικτό έως σκούρο καφέ, γκρίζο, μπλε, ή μαύρο, και συμμετρική κατανομή, 1-δίδως στο πρόσωπο, αλλά και στο λαιμό, το ντεκολτέ ή σπανιότερα στα άνω άκρα. Οι βλεννογόνοι δεν προσβάλλονται.<sup>15</sup>

Ανάλογα με την εντόπιση στο πρόσωπο, το μέλασμα διακρίνεται σε 3 κλινικούς τύπους:<sup>16</sup>

1. Ο κεντροπροσωπικός, είναι ο συχνότερος τύπος και προσβάλλει το μέτωπο, τις παρειές, την μύτη, το άνω χείλος και το πηγούνι.
2. Ο παρειακός τύπος εντοπίζεται στις παρειές, και την μύτη.
3. Ο γναθικός τύπος εντοπίζεται στο όριο της κάτω γνάθου.

Επιπλέον, το μέλασμα μπορεί να ταξινομηθεί σε 4 ιστολογικούς τύπους με βάση το βάθος της εντόπισης της χρωστικής που το προκαλεί, δηλαδή της μελανίνης. Αυτή η ταξινόμηση μπορεί να γίνει με την βοήθεια της λάμπας του Wood.

1. Στο επιδερμικό μέλασμα, υπάρχει αύξηση της μελανίνης στην επιδερμίδα, και παρατηρούμε πως το μέλασμα φαίνεται εντονότερο (Εικόνα 1).
2. Στο χοριακό μέλασμα, υπάρχουν πολλά μελανινοφάγα καθ'όλο το βάθος του χορίου, και δεν υπάρχει επίταση της χρωστικής κατά την εξέταση με την λάμπα του Wood.
3. Στον μικτό τύπο, υπάρχει αύξηση της μελανίνης στην επιδερμίδα και πολλά μελανινοφάγα (μακροφάγα) στο χόριο, ενώ κατά την εξέταση με την λάμπα του Wood, σε κάποιες περιοχές φαίνεται επίταση της χρωστικής, σε άλλες περιοχές φαίνεται λιγότερο η χρωστική, ενώ σε άλλες δεν υπάρχει αλλαγή.



**Εικόνα 1** – Επιδερμικό μέλασμα κατά την εξέταση με την λάμπα Wood.

4. Στον ακαθόριστο τύπο που παρατηρείται στους ασθενείς με τύπο δέρματος V-VI κατά Fitzpatrick, δεν διακρίνεται τίποτε με την λάμπα του Wood.<sup>18</sup>

Ο καθορισμός του βάθους εντόπισης της μελανίνης με την λάμπα του Wood είναι σημαντικός κατά την αρχική προσέγγιση ενός ασθενούς με μέλασμα, διότι έχει προγνωστική σημασία. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με επιδερμικό τύπο μελάσματος έχουν άριστη ανταπόκριση στη θεραπεία, οι ασθενείς με μικτό τύπο έχουν καλή ανταπόκριση, ενώ οι ασθενείς με χοριακό τύπο έχουν φτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία.<sup>19</sup>

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση, ακτινικό ομαλό λειχήνα, υπερμελάγχρωση που σχετίζεται με υπερθυρεοειδισμό, υπερμελάγχρωση λόγω λήψης υδανοτοίνης, και την μελαγχρωματική δερματίτιδα εκ καλλυντικών (pigmented cosmetic dermatitis).<sup>20</sup> Επίσης, θα πρέπει να αποκλεισθεί η υπερμελάγχρωση στα πλαίσια συστηματικής νόσου, όπως χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, όψιμη δερματική πορφυρία, ηπατίτιδα C, και ανεπάρκεια βιταμίνης B<sub>12</sub>.<sup>21</sup>

## ΜΕΛΑΣΜΑ: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Το μέλασμα είναι ένα αισθητικό πρόβλημα που μπορεί να προκαλέσει σημαντική επιβάρυνση στη ψυχολογία του ασθενούς. Δεν υπάρχει μια ιδανική θεραπεία για όλες τις περιπτώσεις, κι έτσι η θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται.

Επιπλέον πρόβλημα στην αντιμετώπιση του μελάσματος αποτελεί το γεγονός πως η νόσος συνήθως υποτροπιάζει μετά τη θεραπεία. Κατά συνέπεια είναι σημαντική η συνέχιση μιας θεραπείας ως συντήρηση.

Οι αρχές της θεραπείας του μελάσματος περιλαμβάνουν την αναστολή της δράσης των μελανοκυττάρων, την αναστολή της σύνθεσης της μελανίνης, την απομάκρυνση της περίσσειας της μελανίνης, και την διάσπαση των κοκκίων μελανίνης. Μια συνδυαστική θεραπεία που επιτυγχάνει να στοχεύει και τα τέσσερα αυτά σημεία, θα έχει τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα.

Επιπλέον, ο ασθενής μπορεί να έχει ένα καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα όταν ενθαρρύνεται η χρήση καλυπτικού μακιγιάζ (cosmetic camouflage).<sup>20</sup>

### 1. Αποφυγή επιβαρυντικών παραγόντων

Γενικές αρχές της θεραπείας αποτελούν οι οδηγίες αποφυγής των επιβαρυντικών παραγόντων. Έτσι,

οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και να χρησιμοποιούν αντηλιακή προστασία τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όσο και μετά το πέρας της θεραπείας καθ' όλη την διάρκεια του χρόνου. Η αντηλιακή προστασία θα πρέπει να περιλαμβάνει αντηλιακά ευρέος φάσματος (UVA, UVB), αποφυγή της έκθεσης στον ήλιο, και χρήση προστατευτικού ρουχισμού με γυαλιά ηλίου, καπέλο, και μακρυμάνικα ρούχα.<sup>17</sup> Οι γυναίκες που παίρνουν αντισυλληπτικά χάπια θα πρέπει να τα διακόπουν όταν αυτό είναι δυνατόν, και να επιλέγουν εναλλακτική μέθοδο αντισύλληψης. Ωστόσο, υπάρχουν περιπτώσεις όπου το μέλασμα επιμένει και μετά την διακοπή των αντισυλληπτικών χαπιών.<sup>12</sup>

Σε περίπτωση που το μέλασμα εμφανίζεται κατά την εγκυμοσύνη, προτείνεται αποφυγή της ηλιακής έκθεσης, καθημερινή χρήση αντηλιακού, και υπομονή καθώς το μέλασμα μπορεί να υποχωρήσει ή να εξαφανιστεί αυτόματα μέσα σε κάποιους μήνες μετά τον τοκετό.<sup>15</sup>

## 2. Λευκαντικοί παράγοντες

Οι λευκαντικοί παράγοντες διακρίνονται σε 3 κατηγορίες: τις φαινολικές ενώσεις, τις μη-φαινολικές ενώσεις και τις συνδυαστικές τους θεραπείες (Πίνακας 1).

### Φαινολικές ενώσεις

Η **υδροκινόνη** (1,4-διϋδροξυβενζένη) χρησιμοποιείται πάνω από 50 χρόνια στη θεραπεία του μελάσματος. Είναι ο πιο αποτελεσματικός τοπικός λευκαντικός παράγοντας και θεωρείται θεραπεία εκλογής για τη νόσο αυτή.<sup>22</sup> Πρόκειται για φαινολική ουσία που αναστέλλει την μετατροπή της DOPA σε με-

λανίνη στο μονοπάτι βιοσύνθεσης της μελανίνης, μέσω αναστολής του ενζύμου τυροσινάση. Επίσης, επάγει την αποδόμηση των μελανοσωμάτων και την καταστροφή των μελανοκυττάρων.<sup>23</sup> Ωστόσο, η υδροκινόνη επιδρά μόνο στα κύτταρα με ενεργή τυροσινάση, όπως τα επιδερμικά μελανοκύτταρα. Αντίθετα στο χόριο, η μελανίνη βρίσκεται μέσα στα χοριακά μελανινοφάγα όπου δεν υπάρχει ενεργότητα τυροσινάσης. Έτσι, το χοριακό μέλασμα δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με υδροκινόνη.<sup>24</sup> Συνήθως, συστήνεται θεραπεία διάρκειας 4-8 εβδομάδων μέχρι να υπάρχει κλινική βελτίωση, ενώ για πλήρη υποχώρηση του μελάσματος μπορεί να χρειαστεί θεραπεία μέχρι 6 μήνες (Εικόνα 2).<sup>17</sup>

Η αποτελεσματικότητα της υδροκινόνης εξαρτάται από την συγκέντρωση στην οποία χρησιμοποιείται, το έκδοχο που προστίθεται, και την χημική σταθερότητα του τελικού προϊόντος. Συστήνεται η χρήση της υδροκινόνης σε συγκέντρωση 3-5% για την θεραπεία του μελάσματος, καθώς υψηλότερη συγκέντρωση σχετίζεται με παρενέργειες χωρίς επιπλέον θεραπευτικό αποτέλεσμα, ενώ χαμηλότερη συγκέντρωση (2%) συχνά δεν είναι αποτελεσματική και συστήνεται ως θεραπεία συντήρησης. Σε ορισμένες χώρες, όπως στις Ηνωμένες Πολιτείες, κυκλοφορεί υδροκινόνη με συγκέντρωση έως 2% χωρίς συνταγή (over the counter, OTC), και σε συγκέντρωση 2-4% με συνταγή ιατρού.

Η υδροκινόνη αντιδρά πολύ εύκολα με το οξυγόνο, μπορεί εύκολα να οξειδωθεί και άρα να χάσει την δραστηριότητά της. Όταν οξειδωθεί, αλλάζει το χρώμα της από ανοικτό μπλε, που είναι φυσιολογικά, σε σκούρο κίτρινο ή καφετί. Προϊόντα με σκούρο χρώμα θα πρέπει να μην χρησιμοποιούνται.<sup>25</sup> Για να υπάρχει χημική σταθερότητα των σκευασμάτων υδροκινόνης συστήνεται η προσθήκη ανιοξειδωτικών

Πίνακας 1	Λευκαντικοί παράγοντες		
	Φαινολικές ενώσεις	Μη-φαινολικές ενώσεις	Συνδυαστικές θεραπείες
	Υδροκινόνη	Αζελαϊκό οξύ	Φόρμουλα Kligman
	4-isopropylcatechol	Ρετινοειδή	Τροποποιήσεις φόρμουλας Kligman
Μεκινόλη	Ασκορβικό οξύ		Φόρμουλα Westerhof
		Αρβουτίνη	Διπλή συνδυαστική θεραπεία
		Κοζικό οξύ	
		Κορτικοστεροειδή	
		N-ακετυλ-κυστεΐνη	

**Εικόνα 2 – Α.** Μέλασμα προ θεραπείας. **Β.** Βελτίωση μελάσματος μετά από 2 μήνες θεραπείας με υδροκινόνη 4%.



ουσιών, όπως το 0.1% ασκορβικό οξύ ή το 0.1% δι-σουλφιδικό νάτριο. Το συνηθέστερο έκδοχο είναι υδροαλκοολική φύσεως, π.χ. ίσα μέρη προπυλενικής γλυκόλης με απόλυτη αιθανόλη.<sup>26</sup>

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της υδροκινόνης είναι δοσοεξαρτώμενες και σχετίζονται με την συγκέντρωση της υδροκινόνης που χρησιμοποιείται, και την διάρκεια της θεραπείας. Περιλαμβάνουν ερεθιστική ή αλλεργική δερματίτιδα εξ' επαφής, σταγονοειδή υπομελάνωση (“σαν κομφετί”), παράδοξη μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση και εξωγενή οχρόνωση. Ως εξωγενής οχρόνωση ορίζεται η μόνιμη δικτυωτή υπερμελάγχρωση που προκύπτει συνήθως μετά από παρατεταμένη χρήση υψηλής συγκέντρωσης υδροκινόνης, αν και έχει παρατηρηθεί και με χρήση τοπικού σκευάσματος υδροκινόνης 2%. Δεν είναι γνωστό εάν η οχρόνωση είναι αποτέλεσμα της ίδιας της υδροκινόνης ή κάποιας από τις άλλες ουσίες με τις οποίες χρησιμοποιείται σε συνδυασμό.<sup>27</sup> Πειράματα με υψηλές δόσεις συστηματικής υδροκινόνης σε τρωκτικά έδειξαν καρκινογένεση, όμως καρκινογένεση στον άνθρωπο δεν έχει διαπιστωθεί.<sup>28</sup> Η υδροκινόνη αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη και τον θηλασμό.

Η μεκινόλη (4-υδροξυανιζόλη, μεθοξυφαινόλη) είναι ένα συνταγογραφούμενο λευκαντικό προϊόν που έχει εγκριθεί για χρήση στις ΗΠΑ (σε συγκέντρωση 2%, ως συνδυαστική θεραπεία με 0.01% τρετινοΐνη, βιταμίνη C, και ascorbyl palmitate, σε αλκοολούχο έκδοχο) και την Ευρώπη. Ο μηχανισμός δράσης της μεκινόλης δεν είναι επακριβώς γνωστός. Θεωρείται ότι αποτελεί υπόστρωμα της τυροσινάσης, και έτσι δρα ως αναστολέας της μελανογένεσης. Έχει μικρότερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με την υδροκινόνη. Μπορεί να προκαλέσει αποχρωματισμό μακράς διάρκειας (ακόμη και σε ανοιχτόχρωμους ασθενείς), ο οποίος, όμως, είναι συνήθως αναστρέψιμος.<sup>25</sup>

Η **4-isopropylcatechol** είναι φαινολική ουσία που έχει χρησιμοποιηθεί μόνο στα πλαίσια μιας μελέτης το 1976, και δεν συστήνεται πλέον για το μέλασμα.<sup>29</sup>

#### Μη-φαινολικές ενώσεις

Οι μη-φαινολικές ενώσεις που χρησιμοποιούνται στην τοπική θεραπεία του μελάσματος περιλαμβάνουν τα τοπικά ρετινοειδή (τρετινοΐνη, ρετινόλη), το αζελαϊκό οξύ, την αρβουτίνη, το κοζικό οξύ και την N-acetyl glucosamine.

Η **τρετινοΐνη (ρετινοϊκό οξύ)** είναι το πιο συχνά χορηγούμενο τοπικό ρετινοειδές για τη θεραπεία του μελάσματος.<sup>30,31</sup> Δρα κυρίως με τρεις τρόπους: επιταχύνει την απομάκρυνση της χρωστικής της μελανίνης μέσω αυξημένης απομάκρυνσης των κερατινοκυττάρων, διευκολύνει την επιδερμιδική διείσδυση της υδροκινόνης, και αποτρέπει την οξείδωση της υδροκινόνης. Επίσης, αποτρέπει την ατροφία που σχετίζεται με την χρήση τοπικού κορτικοστεροειδούς, επιτρέποντας, έτσι, την χρήση συνδυαστικών θεραπειών που περιέχουν κορτικοστεροειδές στο πρόσωπο.<sup>22</sup> Υπάρχουν στοιχεία πως η τρετινοΐνη μπορεί να αναστέλλει την τυροσινάση και άρα την μελανογένεση.<sup>32</sup>

Όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, απαιτείται μακροπρόθεσμη χρήση της για τουλάχιστον 6 μήνες για να υπάρξει κλινική βελτίωση. Σε τυχαίοποιημένη μελέτη 38 γυναικών με μέλασμα, συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο, βρέθηκε πως χρήση τοπικής τρετινοΐνης 0,1% για 40 εβδομάδες, οδήγησε σε βελτίωση σε 68% των ασθενών, σε σχέση με 5% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου.<sup>33</sup>

Η τρετινοΐνη συστήνεται σε συγκέντρωση 0.01-0.1%, και όταν χρησιμοποιείται ως μέρος συνδυαστικής θεραπείας μαζί με υδροκινόνη, υπάρχει καλύτερο κλινικό αποτέλεσμα.<sup>34</sup> Μπορεί να προκαλέσει ερυθρή και απολέπιση. Απαιτείται αποφυγή έκθεσης στον ήλιο και η χρήση υψηλού δείκτη ανηλια-

κού κατά την θεραπεία με τρεινοΐνη. Η τοπική τρεινοΐνη δεν είναι μεταλλαξιογόνος ή καρκινογόνος, όμως πειράματα σε ζώα έχουν δείξει τερατογένεση. Δεν υπάρχουν μελέτες για την χρήση της σε έγκυες γυναίκες.<sup>32</sup>

Η **ρεινόλη** είναι ένα τοπικό ρετινοειδές, που έχει παρόμοια δράση στο δέρμα με την τρεινοΐνη, χωρίς να προκαλεί τοπικό ερεθισμό.<sup>35</sup> Η ρεινόλη μετατρέπεται σε ρετινοϊκό οξύ μέσω οξειδωσης στο δέρμα. Όμως, η ρεινόλη έχει πολύ μικρότερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με την τρεινοΐνη όσον αφορά στην λευκαντική της δράση.<sup>25</sup>

Άλλα ρετινοειδή που έχουν χρησιμοποιηθεί για το μέλασμα περιλαμβάνουν την ισοτρεινοΐνη 0.05% (χωρίς αποτελεσματικότητα),<sup>36</sup> την ταζαροτένη και την αδαπαλένη 0.1% (με παρόμοια αποτελεσματικότητα με την τρεινοΐνη 0.05%).<sup>23,37,38</sup>

Τα **κορτικοστεροειδή** βελτιώνουν το μέλασμα πιθανώς μέσω της αντιφλεγμονώδους τους δράσης. Τα μελανοκύτταρα αντιδρούν σε πλήθος χημικών διαμεσολαβητών, όπως οι προσταγλανδίνες και τα λευκοτριένια. Τα κορτικοστεροειδή πιθανώς επιδρούν στην λειτουργία των μελανοκυττάρων μέσω αναστολής της παραγωγής προσταγλανδίνης ή κυταροκινών από κύτταρα της επιδερμίδας.<sup>55</sup> Συνήθως χρησιμοποιούνται ως μέρος συνδυαστικής θεραπείας. Ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν περιτοματική δερματίτιδα, ροδόχρου νόσο, τπλεαγγειεκτασίες, ακνεϊκά εξανθήματα και ατροφία.<sup>17</sup>

Το **αζελαϊκό οξύ** είναι ένα δικαρβοξυλικό οξύ που προέρχεται από καλλιέργεια του μύκητα *Pityrosporum ovale*. Δρα μέσω αναστολής της τυροσινάσης, και στοχεύει εκλεκτικά τα υπεραντιδρώντα μελανοκύτταρα χωρίς να δρα στα φυσιολογικά μελανοκύτταρα. Επίσης έχει αντιφλεγμονώδη και κυταροτοξική για τα μελανοκύτταρα δράση. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία του μελάσματος εκτός επίσημης ένδειξης (off-label). Όμως απαιτείται εφαρμογή του δυο φορές ημερησίως για μακρά χρονική περίοδο (περισσότερο από 3 μήνες). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται πως η βελτίωση ξεκινά μετά από 1-2 μήνες θεραπείας. Έχει εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας, ενώ μπορεί να προκαλέσει παροδική αίσθηση νυγμών ή καύσους.<sup>25</sup>

Παρόλο που έχει ήπια λευκαντική δράση, διάφορες μελέτες το έχουν συγκρίνει (15% γέλη, 20% κρέμα) με την υδροκινόνη για την θεραπεία του μελάσματος.<sup>39,40</sup> Σε διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, συγκριτική μελέτη μονοθεραπείας με 20% αζελαϊκό οξύ σε σχέση με 2% υδροκινόνη, σε 155 ασθενείς για 6 μήνες, βρέθηκε υψηλότερη αποτελεσματικότητα

του αζελαϊκού οξέος σε σχέση με την υδροκινόνη (βελτίωση σε 57% σε σχέση με 37% των ασθενών, αντίστοιχα).<sup>41</sup> Άλλη διπλή-τυφλή μελέτη 329 γυναικών για 6 μήνες, έδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα του 20% αζελαϊκού οξέος σε σχέση με 4% υδροκινόνη (71% βελτίωση του μελάσματος σε σχέση με 78% βελτίωση, αντίστοιχα).<sup>42</sup> Ως μέρος συνδυαστικής θεραπείας, έχει χρησιμοποιηθεί κρέμα 20% αζελαϊκό οξύ και 15% γλυκολικό οξύ, με παρόμοια αποτελεσματικότητα σε σχέση με 4% υδροκινόνη.<sup>43</sup>

Τα πλέον αποτελεσματικά μη-συνταγογραφούμενα λευκαντικά σκευάσματα (over the counter, OTC) είναι τα βότανα με παρόμοια δομή με την υδροκινόνη. Η **αρβουτίνη** είναι ένα φυσικό γλυκονοπυρανοσίδιο που προκαλεί ελάττωση της δράσης της τυροσινάσης χωρίς να είναι τοξικό για τα μελανοκύτταρα.<sup>25</sup> Η δεοξυαρβουτίνη είναι ένα συνθετικό παράγωγο της αρβουτίνης και προκαλεί μεγαλύτερη αναστολή της τυροσινάσης από το φυσικό προϊόν. Η δεοξυαρβουτίνη θεωρείται το πιο αποτελεσματικό μη-συνταγογραφούμενο λευκαντικό προϊόν.<sup>44</sup>

Το **κοζικό οξύ** είναι το δεύτερο πιο αποτελεσματικό μη-συνταγογραφούμενο λευκαντικό προϊόν. Πρόκειται για αντιβιοτικό, προϊόν μεταβολισμού των ειδών μύκητα *Aspergillus* και *Penicillium*. Δρα μέσω αναστολής του ενζύμου τυροσινάση. Μπορεί να προκαλέσει ευαισθητοποίηση και αλλεργική δερματίτιδα εξ' επαφής. Επίσης είναι μεταλλαξιογόνο σε μελέτες κυτταρικών καλλιέργειών.<sup>45</sup> Θα πρέπει να αποφεύγεται η ηλιακή έκθεση κατά την χρήση του. Χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία σε συγκέντρωση 1-4% δυο φορές ημερησίως, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως μέρος συνδυαστικής θεραπείας με 5% γλυκολικό οξύ.<sup>20,46</sup>

Η **N-acetyl glucosamine** είναι ένας αμινο-μονοσακχαρίτης που προκαλεί αναστολή της γλυκοζυλίωσης της τυροσινάσης με αποτέλεσμα λευκαντική δράση.<sup>47</sup> Χρησιμοποιείται μαζί με το νιασιναμίδιο ως καλλυντικό ενυδατικό προϊόν και ελαττώνει την υπερμελάγχρωση.<sup>48-50</sup> Ωστόσο σε τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή κλινική μελέτη τοπικής 2% N-ακετυλγλυκοζαμίνης που χρησιμοποιήθηκε δυο φορές ημερησίως για 8 εβδομάδες έδειξε φτωχή λευκαντική δράση.<sup>51</sup>

### Συνδυαστική θεραπεία

Το λευκαντικό αποτέλεσμα της υδροκινόνης μπορεί να βελτιωθεί κατά τον συνδυασμό της με άλλες ουσίες, όπως τα τοπικά ρετινοειδή ή τα τοπικά κορτικοστεροειδή. Η συνδυαστική θεραπεία έχει ως στόχους την καλύτερη αποτελεσματικότητα,

την ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, και την βράχυνση του απαιτούμενου διαστήματος θεραπείας.

Η συνδυαστική θεραπεία για το μέλασμα μπορεί να περιέχει δύο ή τρεις θεραπευτικές ουσίες. Καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται με την συνδυαστική τριπλή θεραπεία με υδροκινόνη/ρετινοειδές/κορτικοστεροειδές, όπου τα τρία συστατικά δρουν συνεργικά και γίνονται καλύτερα ανεκτά από τον ασθενή.<sup>52</sup> Η γνωστότερη τριπλή συνδυαστική θεραπεία με υδροκινόνη, τρεινοΐνη και τοπικό κορτικοστεροειδές είναι η φόρμουλα των Kligman-Willis. Συστήνεται εφαρμογή για 5-7 εβδομάδες. Ωστόσο, 2 μειονεκτήματα της θεραπείας αυτής είναι η χρήση υψηλής συγκέντρωσης τρεινοΐνης (0.1%) και η χρήση ισχυρού φθοριωμένου τοπικού κορτικοστεροειδούς (δεξαμεθαζόνη).<sup>53</sup>

Έτσι, προτάθηκε μια τροποποίηση της φόρμουλας με χαμηλότερη συγκέντρωση τρεινοΐνης (0.025-0.05%) και χρήση υδροκορτιζόνης (Πίνακας 2).<sup>54</sup>

Μεταγενέστερη τροποποίηση αποτελεί η χρήση του fluocinolone acetonide ως τοπικό κορτικοστεροειδές χαμηλής ισχύος (Πίνακας 3). Παρατηρήθηκε πλήρης υποχώρηση του μελάσματος σε 26% των ασθενών με την θεραπεία αυτή, ενώ σε 70% υπήρχε 75% μείωση της μελάγχρωσης. Η θεραπεία αυτή είναι η πρώτη τριπλή τοπική θεραπεία για το μέλασμα που έχει εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) στις Ηνωμένες Πολιτείες.<sup>17,52,55</sup> Η τριπλή θεραπεία έχει βρεθεί πως βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών με μέλασμα.<sup>56,57</sup>

Επίσης, η υδροκινόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε διπλή συνδυαστική θεραπεία μαζί με ρετινοειδές ή γλυκολικό οξύ (5-10%). Το γλυκολικό οξύ είναι ένα α-υδροξυ-οξύ που ελαττώνει την μελάγχρωση μέσω λέπτυνσης της κεράτινης στοιβάδας και αυξημένης επιδερμόλυσης.<sup>58</sup>

## Πίνακας 2

Τροποποίηση της φόρμουλας Kligman-Willis

Hydroquinone	.....5%
Tretinoin	.....0,025-0.05%
Hydrocortisone	......1%
Sodium bisulfate	......0.1% ή
Ascorbic acid	......0.1% για σταθερότητα του μείγματος

Σε απόλυτη αιθανόλη και προπυλενική γλυκόλη 1:1  
 Η σε υδρόφιλη αλοιφή

## Πίνακας 3

Τριπλή λευκαντική κρέμα

Hydroquinone	.....(HQ)	.....4%
Tretinoin	.....(TR)	......0,05%
Fluocinolone Acetonide	....(FA)	......0,01%
Σε υδρόφιλη κρέμα ως έκδοχο		

### 3. Χημική απόξεση (peelings) και μηχανική απόξεση (dermabrasion)

Ο μηχανισμός δράσης των peeling είναι η απομάκρυνση της μελανίνης, και όχι η αναστολή της μελανογένεσης όπως με άλλες θεραπείες. Όλα τα επιφανειακά χημικά πηλινγκ μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία του μελάσματος στους ασθενείς με ανοικτόχρωμο τύπο δέρματος. Αντίθετα, στους ασθενείς με σκούρο τύπο δέρματος, υπάρχει κίνδυνος μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης και επιδείνωσης του μελάσματος, και θα πρέπει να αποφεύγονται.<sup>59</sup>

Διάφορα χημικά οξέα έχουν χρησιμοποιηθεί στην θεραπεία του μελάσματος, όπως το σαλικυλικό οξύ,<sup>60</sup> το τριχλωροξικό οξύ,<sup>61</sup> και το γλυκολικό οξύ.<sup>62</sup> Μπορεί να χρησιμοποιηθούν πηλινγκ γλυκολικού οξέος 20-70%, ή Jessner, για συνολικά 3-4 συνεδρίες, ανά 2-3 εβδομάδες. Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί TCA 25-35% μόνο ή σε συνδυασμό με το Jessner.

Μετά την αποκατάσταση του δέρματος, συστήνεται θεραπεία συντήρησης με υδροκινόνη 2%.

Η μηχανική απόξεση δεν είναι κλασική θεραπεία για το μέλασμα, καθώς σχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση, κηλοειδή, κέγχρια, κνησμό.<sup>32</sup> Σε μελέτη 533 ασθενών με μέλασμα υπήρχε μακροπρόθεσμη βελτίωση του μελάσματος σε 97% των ασθενών μετά από μηχανική απόξεση. Ορισμένοι ασθενείς εμφάνισαν υπερμελάγχρωση που αντιμετωπίστηκε με 3-5% υδροκινόνη ή 0.1% τριαμινολόνη.<sup>63</sup>

### 4. Lasers και παλμικό φως

Τα laser θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σπάνια για τη θεραπεία του μελάσματος, και θα πρέπει να δίνεται προσοχή στον τύπο του δέρματος.<sup>23</sup> Έτσι, laser θα πρέπει να προτείνεται μόνο για περιπτώσεις χοριακού μελάσματος που δεν έχει ανταποκριθεί σε άλλες θεραπείες.<sup>20</sup> Η χρήση των laser στη θεραπεία του μελάσματος, βασίζεται στη θεωρία της επιλεκτικής φωτοθερμολύσης, σύμφωνα με την οποία, το φως που

εκπέμπει το laser απορροφάται εκλεκτικά από το κύταρο ή τον ιστό-στόχο, ανάλογα με το μήκος κύματός του. Διάφοροι τύποι lasers (Pigmented lesion dye laser/500-520 nm, Q-switched Alexandrite laser/755 nm, Q-switched ND: YAG laser/1064 nm, Q-switched ruby laser/694 nm, Carbon dioxide laser) έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του μελάσματος με απογοητευτικά αποτελέσματα.<sup>20</sup> Συχνά παρατηρείται μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση ή αρχική βελτίωση και υποτροπή.<sup>64</sup> Κάποια ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί με Fractionated erbium or carbon dioxide lasers.<sup>65</sup>

Χρήση έντονου παλμικού φωτός (Intense Pulse Light) έχει οδηγήσει σε βελτίωση του επιδερμικού μελάσματος κατά 76-100%. Έτσι, έχει προταθεί ως συμπληρωματική θεραπεία μαζί με τις τοπικές λευκαντικές ουσίες, με στόχο ένα καλύτερο αποτέλεσμα και καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς.<sup>32</sup>

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το μέλασμα είναι μια συχνή διαταραχή της μελάγχρωσης του δέρματος, που μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών λόγω του κοσμητικού προβλήματος που δημιουργεί. Η θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τον τύπο του μελάσματος και τον ασθενή, και οι συνδυαστικές θεραπείες συντελούν σε καλύτερα αποτελέσματα. Οι οδηγίες αποφυγής των επιβαρυντικών παραγόντων και η ενημέρωση για τον χρόνιο χαρακτήρα της νόσου και την ανάγκη θεραπείας συντήρησης, θα πρέπει να αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της θεραπευτικής προσέγγισης του ασθενούς.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Taylor A, Pawaskar M, Taylor SL et al. Prevalence of pigmentary disorders and their impact on quality of life: a prospective cohort study. *J Cosmet Dermatol* 2008; 7:164-8.
2. Ortonne JP, Bahadoran P, Fitzpatrick TB et al. Hypomelanoses and hypermelanoses. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K et al, eds), 6th edition, The McGraw-Hill Companies, Inc, 2003:836-81.
3. Dessinioti C, Stratigos AJ, Rigopoulos D, Katsambas A. A review of genetic disorders of hypopigmentation: Lessons learned from the biology of melanocytes. *Exp Dermatol* 2009; 18:741-9.
4. Imokawa G. Autocrine and paracrine regulation of melanocytes in human skin and in pigmentary disorders. *Pig Cell Res* 2004; 17:96-110.
5. Imokawa G. Paracrine interactions of melanocytes in pigmentary disorders. In: *The pigmentary system* (Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA, Oetting WS, Ortonne JP. Eds), 2nd ed. Malden, MA: Blackwell Publishing, 421-44.
6. Kang HY, Hwang JS, Lee JY et al. The dermal stem cell factor and c-kit are overexpressed in melasma. *Br J Dermatol* 2006; 154:1094-9.
7. Ortonne J-P, Bissett DL. Latest insights into skin hyperpigmentation. *J Invest Dermatol* 2008; 13:10-4.
8. Taylor S. Epidemiology of skin diseases in ethnic populations. *Dermatol Clin* 2003; 21:601-7.
9. Lafti RJ, Fridmanis M, Misiunas AL et al. Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship in the origin of the melasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:8-31.
10. Perez M, Sanchez JL, Aguilo F. Endocrinologic profile of patients with idiopathic melasma. *J Invest Dermatol* 1983; 81:543-5.
11. Sodhi VK, Sausker WF. Dermatoses of pregnancy. *Am Fam Physician* 1988; 37:131-8.
12. Resnik S. Melasma induced by oral contraceptive drug. *JAMA* 1967; 199:95-9.
13. 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;
14. Lieberman R, Moy L. Estrogen receptor expression in melasma: results from facial skin of affected patients. *J Drugs Dermatol* 2008; 7:463-5.
15. Katsambas AD, Stratigos AJ, Lotti TM. Melasma. In: *European Handbook of Dermatological Treatments*. Eds: Katsambas AD, Lotti TM, 2nd Edition, Springer, pp 336-41.
16. Nicolaidou E, Antoniou C, Katsambas AD. Origin, clinical presentation, and diagnosis of facial hypermelanoses. *Dermatol Clin* 2007; 25:321-5.
17. Cestari T, Arellano I, Hexsel D et al. Melasma in Latin America: options for therapy and treatment algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:760-72.
18. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S et al. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4:698-710.
19. Grimes PE. Melasma: etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol* 1995; 131:1453-7.
20. Prignano F, Ortonne JP, Buggiani G et al. Therapeutic approaches in melasma. *Dermatol Clin* 2007; 25:337-42.
21. Grimes P, Nordlund JJ, Pandya AG et al. Increasing our understanding of pigmentary disorders. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:s255-61.
22. Rendon M. Utilising combination therapy to optimize melasma outcomes. *J Drug Dermatol* 2004; 3:527-34.
23. Rendon M, Berneburg M, Arellano I et al. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol* 2006; s272-81.
24. Jimbow K, Obata H, Pathak MA et al. Mechanism of depigmentation by hydroquinone. *J Invest Dermatol* 1974; 62:136-49.
25. Draeos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatol Ther* 2007; 20:308-13.



26. Nikolaou V, Stratigos AJ, Katsambas A. Established treatments of skin hypermelanoses. *J Cosmet Dermatol* 2006; 5:303-8.
27. Lawrence N, Bligard CA, Reed R et al. Exogenous ochronosis in the United States. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18:1207-11.
28. Nordlund JJ, Grimes PE, Ortonne JP. The safety of hydroquinone. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;781-7.
29. Bleehen SS. The treatment of hypermelanosis with 4-isopropylcatechol. *Br J Dermatol* 1976; 94:687-94.
30. Kligman AM, Grove GL, Hirose R et al. Topical tretinoin for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:836-59.
31. Kligman AM. The treatment of photoaged human skin by topical tretinoin. *Drugs* 1989; 38:1-8.
32. Gupta AK, Gover MD, Nouri K et al. The treatment of melasma: A review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:1048-65.
33. Griffiths CE, Finkel LI, Ditre CM, Hamilton TA et al. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma: a vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol* 1993; 129:415-21.
34. Kimborough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ et al. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. *Arch Dermatol* 1994; 130:727-33.
35. Kang S, Duell EA, Voorhees JJ et al. Application of tretinoin on photodamaged skin: a histologic study. *Arch Dermatol* 1991; 127:666-72.
36. Leenutaphong V, Nettakul A, Rattanasuwon P. Topical isotretinoin for melasma in Thai patients: a vehicle-controlled clinical trial. *J Med Assoc Thai* 1999; 82:868-75.
37. Ortonne JP. Retinoid therapy of pigmentary disorders. *Dermatol Ther* 2006; 19:280-8.
38. Dogra S, Kanwar AJ, Parsad D. Adapalene in the treatment of melasma: a preliminary report. *J Dermatol* 2002; 29:539-40.
39. Fitton A, Goa KL. Azelaic acid: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders. *Drugs* 1991; 5:780-98.
40. Sarkar R, Bhalla M, Kanwar AJ. A comparative study of 20% azelaic acid cream monotherapy versus a sequential therapy in the treatment of melasma in dark-skinned patients. *Dermatology* 2002; 205:249-54.
41. Verallo-Rowell VM, Verallo V, Graupe K et al. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 143:58-61.
42. Balina LM, Graupe K. The treatment of melasma: 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. *Int J Dermatol* 1991; 30:893-5.
43. Kakita LS, Lowe NJ. Azelaic acid and glycolic acid combination therapy for facial hyperpigmentation in darker-skinned patients: a clinical comparison with hydroquinone. *Clin Ther* 1998; 20:960-70.
44. Oissy RE, Visscher M, DeLong MA. Deoxyarbutin: a novel reversible tyrosinase inhibitor with effective in vivo skin lightening potency. *Exp Dermatol* 2005; 14:601.
45. Stratigos AJ, Katsambas AD. Optimal management of recalcitrant disorders of hyperpigmentation in dark-skinned patients. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5:161-8.
46. Garcia A, Fulton JE Jr. The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for the treatment of melasma and related conditions. *Dermatol Surg* 1996; 22:443-7.
47. Bissett DL, McPhail SJ, Farmer TL et al. Topical N-acetyl glucosamine affects pigmentation-relevant genes in in vitro genomics testing. *Pig Cell Res* 2006; 19:373.
48. Bissett DL, Miyamoto K, Sun P et al. Topical niacinamide reduces yellowing, wrinkling, red blotchiness, and hyperpigmented spots in aging facial skin. *Int J Cosmet Sci* 2004; 26:231-8.
49. Bissett DL, Robinson LR, Raleigh PS et al. Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation by topical N-acetyl glucosamine. *J Cosmet Dermatol* 2007; 26:231-87.
50. Klausmer M, Neal P, Breyfogle B et al. Use of melanoderma, an epidermal model containing functional melanocytes to study modulators of skin pigmentation. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:AB43.
51. Bissett DL, Robinson L, Li J et al. Topical N-acetyl glucosamine reduces the appearance of hyperpigmented spots on human facial skin. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:AB54.
52. Taylor SC, Torok H, Jones T et al. Efficacy and safety of a new triple-combination agent in the treatment of facial melasma. *Cutis* 2003; 72:67-72.
53. Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol* 1975; 111:40-8.
54. Katsambas A, Antoniou C. Melasma: Classification and treatment. *J Eur Acad Dermatol* 1995; 4:217-23.
55. Torok H. A large 12 month extension study of an 8-week trial to evaluate the safety and efficacy of triple combination (TC) cream in melasma patients previously treated with TC cream or one of its dyads. *J Drugs Dermatol* 2005; 4:592-7.
56. Balkrishnan R, Kelly AP, McMichael A et al. Improved quality of life with effective treatment of facial melasma: the Pigment trial. *J Drugs Dermatol* 2004; 3:377-81.
57. Cestari TF, Hexsel D, Viegas ML et al. Validation of a melasma quality of life questionnaire for Brazilian Portuguese language: the Melas QoL-BP study and improvement of QoL of melasma patients after triple combination therapy. *Br J Dermatol* 2007;156 (suppl 1):13-20.
58. Picardo M, Carrera M. New and experimental treatments of chloasma and other hypermelanoses. *Dermatol Clin* 2007; 25:353-62.
59. Sarkar R, Kaur C, Bhalla M et al. The combination of glycolic acid peels with a topical regimen in the treatment of melasma in dark-skinned patients: a comparative study. *Dermatol Surg* 2002; 28:828-32.
60. Grimes PE. The safety and efficacy of salicylic acid chemical peels in darker racial-ethnic groups. *Dermatol Surg* 1999; 25:18-22.
61. Chun EY, Lee JB, Lee KH. Focal trichloroacetic acid peel method for benign pigmented lesion in dark-skinned patients. *Dermatol Surg* 2004; 30:512-6.

62. Javaheri SM, Handa S, Kaur I et al. Safety and efficacy of glycolic acid facial peel in Indian women with melasma. *Int J Dermatol* 2001; 40:354-7.
63. Kunachak S, Leelaudomlipi P, Wongwaisayawan S. Dermabrasion: a curative treatment of melasma. *Aesthetic Plast Surg* 2001; 25:114-7.
64. Taylor CR, Anderson RR. Ineffective treatment of refractory melasma and postinflammatory hyperpigmentation by Q-switched ruby laser. *J Dermatol Surg Oncol* 1994; 20:592-7.
65. Rokhsar C, Fitzpatrick R. The treatment of melasma with fractional photothermolysis: a pilot study. *Dermatol Surg* 2005; 31:1645-50.

---

**Αλληλογραφία: Ε. Δεσινιώτη**

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"

Ι. Δραγούμη 5, 16121

Καισαριανή, Αθήνα

E-mail: [cliodes@hotmail.com](mailto:cliodes@hotmail.com)