

# Hyperpigmentáció esztétikai vonatkozásai

## Aesthetic aspects of hyperpigmentation

CZIRBESZ KATA DR., BARANYAI FANNI DR., HALLER ÁKOS DR., PÓNYAI KATINKA DR.  
Dermat Klinika, Budapest

### ÖSSZEFOGLALÁS

A paciensekre gyakorolt jelentős pszichoszociális hatásai miatt a hyperpigmentáció világszerte gyakori panasz a bőrgyógyászati és esztétikai praxisokban. Lokális, szisztémás és lézeres kezelések garmadája áll rendelkezésünkre melyek közül a személyre szabott protokoll kiválasztása előtt elengedhetetlen a pontos diagnózis felállítása. A megfelelő differenciáldiagnózis ismerete, az elváltozás mélységi megítélése egy pigmentált lézió kezelése esetén az eredményes terápia hatékonyság mérföldköve lehet, hiszen a hyperpigmentáció terápiaja a relapsusok miatt is gyakran hosszabb együttműködést jelent a páciens és a kezelő bőrgyógyász között.

#### Kulcsszavak:

hyperpigmentáció – melasma – melanocytá – esztétika – pigmentált lézió – esztétikai bőrgyógyászat

### SUMMARY

Due to significant psychosocial effects on patients, hyperpigmentation is a common complaint in dermatological and aesthetic practices worldwide. There is a wide range of available topical, systemic and laser treatments of which an accurate diagnosis is essential before choosing a personalized protocol. Being aware of the differential diagnosis, the depth of the lesion is the base for therapeutic efficacy. Due to frequent relapses the treatment of hyperpigmentation is often challenging and a prolonged cooperation between the patient and the dermatologist is required.

#### Key words:

hyperpigmentation – melasma – melanocyte – aesthetics – aesthetic dermatology – pigmentary disorders

### Bevezetés – Melanogenesis

A hyperpigmentációnak számos oka lehet. Hátterében állhat a melanin epidermisben vagy dermisben való fokozott felhalmozódása, ritkábban endogén vagy exogén pigmentek (például hemosiderin, vas vagy nehézfémek) lerakódása is szerepet játszhat. Leggyakrabban a női nemet érinti (90%), Fitzpatrick III-VI. bőrtípusú populáció nagyobb rizikóval bír. Az arcon megjelenő pigmentált laesiók az életminőségre meghatározó hatással lehetnek, ezért a pigmentációs rendellenességek diagnosztizálása és megfelelő kezelése alapvető fontosságú az életminőség javítása céljából is ezen paciensek esetén (1).

A melanogenesis komplex folyamata genetikailag meghatározott, mintegy 125 gén befolyásolja a bőr színárnyalatát, azonban különböző endogén és exogén tényezők, köztük az életkor, a hormonok, a szisztémás vagy helyi gyulladás, továbbá bizonyos gyógyszerek és az UV expozíció is befolyásolhatják és szabályozhatják (16).

A melanocyták, bár a bőrt felépítő sejtek elenyésző hányadát képezik, mégis mind a bőrszín, pigmentációs

rendellenességek, mind a bőrdaganatok képződése szempontjából kiemelkedő jelentőségűek. A bőr melanocytái a melanoblastokból erednek, melyek az embrionális velőcsőből származó prekursor sejtek, ezek a mesenchymán keresztül vándorolnak az epidermis keratinocytáikhoz, szórtüszökhöz, valamint a szem érhártyájához és egyéb területekre, mint a belső fül vagy a látó agyhártya (2).

A bőr melanocytái a hám legalsó sejtrétegének (stratum basale) keratinocytái között elszórtan helyezkednek el. A pigmentsejtekben a melanin a Golgi-apparátusban való szintézisét követően a melanocytá nyúlványokat bocsát a hám felsőbb rétegeibe majd endoplazmás retikulumokból lefűződő sejtorganelumokba, melanoszómakba kerül. Ezeket dendritiken keresztül fagocytálják a szomszédos keratinocyták. A melanin a keratinocytákban a sejtmag körül rakódik le, véde az UV-sugárzástól a proliferáló sejteket, valamint erős antioxidáns hatása révén szabadgyök-fogó tulajdonsággal is bír. Emberben a bazális sejtréteg melanocytá:hámsejt aránya 1:4 – 1:10 között változik. (A pigmentsejtek az arc és a külső nemi szervek bőrében helyezkednek el a legsűrűbben), a melanocyták száma független a

rassztól, valamennyi emberfajánál hasonló, azonban a bőr színét a termelt melanin típusa és mennyisége, valamint a melanocyták aktivitása határozza meg. Egy melanocytá kb 30-40 környező keratinocytát lát el melaninnal, ezt epidermalis melanocytá egységnek nevezzük. A melanin pigmentek tirozinból szintetizálódó polimer fenolvegyületek (indolok), amelyeknek 3 altípusát ismerjük: a bőrben található a barnásfekete eumelanint, sárgásvörös feomelanint és az agyban található neuromelanint. Mindhárom melanin esetén tirozinból L-tirozináz enzim hatására L-DOPA (dihidroxifenilalanin), majd ezt követően L-DQ (L-dopaquinon), majd melanin keletkezik. A sötétebb bőrszint elsősorban a fokozottabb melanintermelés, az eumelanin és feomelanin arányának előbbi javára történő eloszlása, valamint a melanoszómák számának, nagyságának és a keratinocytákba kerülésük mértékének növekedése okozza (2,3).

Az eumelanin termelésében kiemelt szerepe van a melanocytá-keratinocytá inetrakciónak, melyben fontos szerepet tölt be a melanocytástimuláló hormon (MSH), az adenocorticotrop hormon (ACTH), melyek a melanocytákon található G-proteinhez kapcsolt Melanocortin-1 receptor (MC1R) agonistái és a pro-opiomelanokortin (POMC) hasadási termékei. A keratinocytákban UV hatására alpha-MSH szabadul fel, mely az MC1-receptorhoz kapcsolódva cAMP és protein-kináz (PKA) szintjének fokozása révén cAMP érzékeny egység-kötő protein (CREB) foszforilációját és a microphthalmia-asszociált transzkripciós faktor (MITF) aktivitását okozza. Ez a tirozináz, TRP1, TRP2 útján a melaninszintézis fokozódásához vezet. Az MC1-R genetikai polimorfizmusok felelősek a konstitutív pigmentáció etnikai különbségeiért és az UV-expozícióra adott különböző válaszokért. A vörös hajú és világos bőrű egyéneknél magas az MC1-R mutációk előfordulása, amelyek felelősek lehetnek az  $\alpha$ -MSH-ra adott csökkent válaszáért, ami csökkent eumelanogenezist és pigmentációt okoz (6).

A bőr pigmentációjának intrinsic szabályozásában, a pigment szállításában, pigmenttermelésben és a melanocyták túlélésének regulációjában egyéb jelátvivő molekuláknak is szerepük van, például a prosztaglandin E2 és F2 $\alpha$  (PGE2/PGF2 $\alpha$ ), endothelin-1 (ET-1), fibroblaszt növekedési faktor (FGF), bone morphogenic protein-4 (BMP-4), granulocytá-macrophage colonia-stimuláló faktor (GM-CSF), interleukin 1 (IL-1), nitrogen monoxid (NO), és a tumor nekrosis faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (6).

A melanocyták POMC peptideket, citokineket, NO-t, prosztaglandinokat és leukotriéneket termelnek, amelyek autokrin vagy parakrin módon hatnak a keratinocytákra, és részt vesznek az immun- és gyulladásos válaszokban. A keratinocyták az UV-expozícióra adott válaszként is számos faktort termelnek, parakrin hatással vannak a melanocytákra, amelyek serkenthetik vagy gátolhatják a melanogenezist. Ilyen folyamatok közé tartozik a bőr endokannabinoid rendszerének melanogenezisben betöltött szerepe is, miszerint az UV sugárzás szintén aktiválja a keratinocyták endokannabinoid termelését, így az 1-es típusú kannabinoid receptor által közvetített parakrin endokannabinoid jelátvitel negatívan szabályozza a melaninszintézist (5,6).

Bár a POMC/MC1-R/cAMP a fő útvonal, vannak más melanocytá receptorok is, amelyek a melanocytákhoz kapcsolódnak, mint például a muszkarinreceptorok és  $\alpha$ - és  $\beta$ -ösztrogénreceptorok. A terhesség során az ösztrogénszint emelkedése hiperpigmentációt (melazma, areoláris hiperpigmentáció és linea nigra) okozhat (3,4,5,6).

A bőr pigmentációjának, melanogenesis szabályozásának leglényegesebb extrinsic tényezője az ultraibolya sugárzás, mely következménye a megnövekedett epidermalis eumelanin. Egyrészt az UV sugárzás növeli a proliferációt, a melanocyták toborzását, dendritek számát, és a melanoszómáknak a keratinocyták szupranukleáris helyére történő transzportját a DNS fotoprotekciója érdekében. Másrészt a POMC kifejeződése, peptidek, az MC1-R és a melanogén enzimek expressziójának növekedése lesz a keratinocytákban és a melanocytákban (3).

A melanogenezis folyamatában bármely fázisban beálló up-, downreguláció vagy gátlás, a pigmentáció klinikai megváltozásához vezethet (3).

## Differenciáldiagnózis

Az esztétikai kezelések során számos terápiás lehetőség áll rendelkezésünkre, azonban a legfontosabb lépés a pontos diagnózis felállítása, és a megfelelő terápia kiválasztása. Sok pigmentált lézió kezelhető a kozmetológiában használatos eszközökkel, azonban nem szabad elfelednünk, hogy számos pigmentált folyamat ellátása kifejezetten bőrgyógyászati kompetenciába tartozó feladat, és megfontolatlan kezelésük súlyos egészségkárosító hatással jár. Differenciáldiagnosztika szempontjából elsődlegesen a dermatoszkópos vizsgálat, a Wood-fény, illetve szükség esetén szövettani mintavétel áll rendelkezésünkre. A dermatoszkópia algoritmusának 7 elemű kritériumrendszerét követve az első lépés mindig az elváltozás melanocytá vagy nem melanocytá eredetének meghatározása. Második lépésként a lézió benignus-malignus voltát kell megkülönböztetnünk (25).

Melanocytá eredetre utal a pigmenthálózat, vagy a negatív pigmenthálózat, aggregált globulusok, csíkozottság, homogén kék pigmentáció, pszeudohálózat vagy parallel pigmenthálózat (tenyér, talp) jelenléte. Amennyiben melanocytá eredetet állapítunk meg, úgy a következő lépés a lézió benignus (pl. lentigo simplex, tintafolt lentigo, intradermalis-, junctionalis-, compound-, papillomatosus naevus, dysplasiás naevus, acralis naevus, halo naevus, kék naevus és a Spitz/Reed naevus), vagy malignus voltának eldöntése. Malignus melanocytá laesiók dermatoszkópos jellemzői lehetnek: aszimmetrikusan pigmentált folliculusnyílás, sötétbarna vagy fekete/kékesszürke rombuszszerű rajzolat, palaszürke pontok, rögek jelenléte (pl. lentigo maligna). Erős aszimmetria, pseudopodiumszerű határvonalak, elágazó csíkok, pontok, barna rögek, vörös pontok, hajtűszerű érrajzolat, elmosódott opálos szín jelenléte esetén melanoma malignum diagnózisa merül fel (25).

A nem melanocytá laesió esetén dermatofibroma, basalioma, seborrheás keratosis, haemangioma, aktinikus keratosis, laphámrák jelenléte merülhet fel leggyakrabban,

míg ritkábban Merkel-sejtes carcinoma, bőrfüggelék eredetű tumor, ritka sarcoma, vagy a bőr lymphomája. Egyértelmű diagnózis hiányában az esztétikai jellegű kezelések helyett bőrgyógyászati ellátás, adott esetben szövettani vizsgálat javasolt.

A pigmentált laesiók differenciáldiagnózisában a pigmentsejtek elhelyezkedése alapján megkülönböztetünk epidermalis, dermalis, vagy kevert hyperpigmentációkat. Az epidermalis melasma a Wood-fény vizsgálattal hangsúlyosabbá válik. Az a melasma, amely nem hangsúlyosabb színű a Wood-lámpa alatt, inkább dermalis elhelyezkedésű. Dermatoszkóppal megkülönböztethetjük a melanin mélységi elhelyezkedését, illetve a melanin színintenzitása és a pigmentálózat szabályossága megmutatja a melanin sűrűségét és benignus/malignus voltát. A szarurétegben elhelyezkedő sötétbarna, jól körülhatárolt hálózatként, az alsó hámrétegben elhelyezkedő világosbarna, szabálytalan hálózatként jelenik meg. A dermisben elhelyezkedő melanin kék vagy kékes-szürke színt mutat. Bizonyos esetekben szövettani mintavételre lehet szükség a diagnózis megerősítéséhez (7,8,9).

Az epidermalis, esztétikai kezelésekkel kezelhető hyperpigmentációk közé tartozik az ephelis, lentigók (lentigo simplex, solaris lentigo, tintafolt lentigo, mucosalis lentigo), Cafe-au-lait macula, pigmentált határvonalak (Pigmentary demarcation lines – PDL). Közös jellemzőjük, hogy a hiperpigmentált bőr csak túlzott mennyiségű melanint tartalmaz, de a melanocyták száma normális. A pigmentáció határai a Wood-fényvizsgálat során élesen elhatárolódnak, és sötétbarna színűek. Az epidermalis hyperpigmentáció főleg helyi kezelésre reagál a legjobban (7,8,9).

A dermalis hyperpigmentációk közé soroljuk többek közt a pigmentált kontakt dermatitist, a dermalis melanocytózist, az idiopátiás eruptív macularis pigmentációt, lichen planus pigmentosust, erythema dyschromicumot. A hiperpigmentáció ezen típusát a dermisben, kollagén rostok között, vagy melanophagokban (clear cell) elhelyezkedő melanin okozza. A Wood-fény nem mutatja ebben az esetben az elváltozások éles elhatárolódását, melyek színe szabad szemmel többnyire barnásszürke. A dermalis hyperpigmentáció lokális terápiára kevésbé reagál, összetett bőrgyógyászati és kozmetológiai kezelést igényel (7,8,9).

A kevert – epidermalis és dermalis – hyperpigmentációk közé tartozik a postinflammatorikus hiperpigmentáció (PIH), a melasma, a gyógyszer indukálta hiperpigmentáció, a lichen planus pigmentosus és az erythema dyschromicum. Ezekben az esetekben az epidermisben megnövekedett a melanin szintje, és dermalisan melanofágok vannak jelen. A leggyakoribb kevert hiperpigmentáció a gyulladás utáni hiperpigmentáció (PIH), amely traumatizáció (hámlasztás, lézeres kezelés) vagy gyulladással dermatózisok után alakulhat ki (pl. acne vulgaris). A klasszikus beosztás szerinti Fitzpatrick IV.-VI. bőrtípus nagyobb rizikót jelent PIH kialakulására, de nem elképzelhetetlen világosabb bőrtípuson sem, ugyanis kialakulását az UV-sugárzás, egyes gyógyszerek és vegyi anyagok gyakran elősegítik. Ha a PIH a felhámra korlátozódik, megnöve-

szik a melanin termelése és átvitele a környező keratinocitákba. A dermalis PIH a bazális keratinociták gyulladása által kiváltott károsodásából ered, amelyek nagy mennyiségű melanint szabadítanak fel. A szabad pigmentet ezután a makrofágok fagocitálják, amelyek dermisben megjelenve a bőr kékes-szürke megjelenését eredményezik. Perifolikuláris, peri-vaszkuláris limfocytá infiltráció és dermalis fibrózis is látható CD-68, c-kit és MMP-2 fokozott expressziójával, ami a bőrgyulladás szerepét hangsúlyozza. A PIH kétféle patológiai mintázatát különböztethetjük meg: epidermalis típus és dermalis típus. Lokális terápia csak az epidermalis komponens esetén hatékony a megfelelő fényvédelem mellett (7,8,9).

Melasma kialakulása főleg nőknél gyakori, etiológiai faktorként gyakran a terhesség vagy az anticonceptívum áll, de genetikai tényezők, krónikus UV sugárzás, fototoxikus gyógyszerek szedése, bizonyos fényérzékenyítő kozmetikumok, anti-convulzív szerek is szerepet játszhatnak. Az általában szimmetrikusan elhelyezkedő hiperpigmentált foltok formájában jelentkeznek, leginkább a homlokon, a maxilla felett, a zygoma lateralis részén a fül előtti területen, a felső ajak felett, illetve ritkán az állon. A terápia célja a melanin termelésének csökkentése a melanocyták elpusztítása nélkül. A jelenlegi kezelési lehetőségek közé tartoznak lokális, melanin termelés csökkentésére fókuszáló krémek, a kémiai hámlasztás és a fényvédők gyakori használata (7,8,9).

## Terápiák az esztétikai orvoslásban

A hyperpigmentáció kezelésére számos terápia áll rendelkezésünkre. A hatásmechanizmus szempontjából ezek célpontja lehet a tirozináz enzim gátlása (hydroquinone (HQ), kojic sav (KA), azelainsav, hexylresorcinol, glutathionascorbin sav, arbutin), a melanin /melanosoma transportjának gátlása a keratinocytákba (niacinamid, szója), az epidermalis turn-over fokozása (retinoidok, alpha-hydroxisav (AHA), tejsav), és a gyulladáscsökkentő terápia (ferulsav (FE)), valamint ezek kombinációi.

Szisztémás és különféle lézeres kezeléseket is alkalmazhatunk a klinikai tünetek javítása céljából (8,9).

## Lokális terápiák

A lokális készítményeket széles körben használják az epidermalis hyperpigmentáció kezelésére hatékony alternatívaként.

A *hidrokinon*, a hyperpigmentáció kezelésének arany standardja (melasma, PIH), az 1960-as évek óta van helyi használatban krém formátumban, a tirozináz enzim gátlásával akadályozza a melaninszintézist, gátolva L-tyrozináz L-DOPA átalakulást. Mellékhatásként akut szakban bőriritáció, erthema, viszketés, égő érzés jelentkezhet, hosszantartó használata során csökkent bőr elaszticitásra, sclera és köröm pigmentációra, a fibroblastok DNS károsodásra, lassult sebgyógyulásra, orális alkalmazás esetén a melanin degradáció következményeként bőrtumorok nagyobb arányú kialakulására figyelmeztetnek, emiatt intermittáló

kezelése javallt. A rendelkezésre álló termékek erőssége többnyire 4%-ig terjed. Az utóbbi években retinoidokkal, antioxidánsokkal, glikolsavval, vagy kortikoszteroidokkal és fényvédőkkel kombinált termékeket alkalmaznak a nagyobb hatékonyság érdekében (10). Különböző kevert formulák ismertek, pl. a Kligman's formula, amely 5% HQ-t, 0,1% tretinoint és 0,1% dexamethasont tartalmaz, így kevesebb mellékhatással alkalmazható lokális terápia. Egyes készítményekben a 4% HQ mellett 0.05% tretinoint és 0.01% flucinolon acetonidot alkalmaznak a hatékonyabb és biztonságosabb terápia eléréséért (10).

*Cook-Bolden és munkatársai* 12 hetes vizsgálatában mikrokapszulázott HQ 4% és a retinol 0,15% antioxidánsokkal való kombinációját alkalmazva szignifikánsan csökkent a pigmentáció erőssége a 4. héttől a vizsgálat végpontja felé (mind  $P < 0,032$ ), és a reflexiós spektrofotometriai elemzés statisztikailag a melanintartalom szignifikáns csökkenését mutatta már a 4. héten (11).

A hidrokinon származéka az *arbutin* sokkal kisebb melanotoxikus hatással bír. Depigmentáló aktivitása a tirozináz gátlásának köszönhető, a melanoszóma érés gátlásával együtt. Az arbutin tirozináz-ellenes hatása dóziszfüggő; azonban a magasabb koncentrációk használatát figyelemmel kell kísérni, mivel paradox módon hyperpigmentációt okozhat (12).

A *glikolsav* egy fehér kristályos alfa-hidroxisav, amelyet cukornádból vonnak ki, a glikolsav hatása koncentrációfüggő, 20-70% közötti formulák alkalmazhatóak hámlasztás részeként, a felvitt anyagot minden esetben közömbösíteni kell. Emellett lemosó, krém, szérum formájában is elérhető. Alacsonyabb koncentrációban a keratinociták hámosodását, magasabb koncentrációban pedig epidermolízist okoz (12).

Az *azelainsav* a természetben dikarbonsavként fordul elő, a tirozináz enzim kompetitív inhibitora. Több hatásmechanizmusa is ismert, melyek a hyperpigmentáció kezelésében hatékonyak. Szelektív citotoxikus és antiproliferatív hatása van, valamint gyulladáscsökkentő, antibakteriális, antioxidáns hatással is bír. A rendelkezésre álló formulák közé tartozik a 20%-os krém, amelyet jellemzően a rosacea kezelésében, illetve a PIH mellett acne vulgaris és a melasma kezelésére is használhatók jó tolerabilitás mellett (18,29,30).

A *kojic savat* 1-4% os formulákban használják hyperpigmentációs rendellenességek kezelésére különböző mechanizmusai, köztük a tirozináz gátlása miatt. Ez a gombák által termelt metabolit (*Aspergillus*, *Acetoacetica*, *Penicillium*) elsősorban a tirozináz katekoláz aktivitásának gátlásával hat. Klinikai vizsgálatok korlátozottan állnak rendelkezésre, de glikolsavval és a hidrokinonnal is leírnak kombinációs alkalmazásokat melasma terápiajában. A szakirodalmi adatok azonban a terápia gyakori mellékhatásaként kontakt dermatitist, erythemát jeleztek (12,13).

Az *L-aszkorbinsav* (AA), vagy C-vitamin egy, a természetben előforduló antioxidáns, amelyet bizonyos gyümölcsökből és zöldségekből nyerünk. Kölcsönhatásba lép a rézionokkal a tirozináz aktív helyén, illetve redukálja az

oxidált dopakinont, a melanin egyik szubsztrátját. Kombinációs kiserelések ismertek szójjával, vagy licorice extraktummal együtt alkalmazva. Előnyei között szerepel antioxidáns, valamint kollagén szintézist serkentő tulajdonsága, kiserelésben 5-10%-os formulák ismertek (16,18).

Az *N-acetylglucoseamin* (NAG) *N-acetil-glükózamin* egy aminocukor, amely a hialuronsav prekursora, és a természetben és az emberi szövetekben is megtalálható. Depigmentáló képessége a tirozináz glikozilációjának gátlásából adódik. A glükózamin maga is csökkenti a melanogenezist. Jellemzően 2%-os koncentrációban alkalmazzák monoterápiaként vagy niacinammal kombinálva. Szignifikánsan enyhíti a napfény okozta hyperpigmentációt. Általában jól tolerálható. PIH- ben való hatékonyság megállapításához további klinikai vizsgálatok szükségesek (16, 18).

A *fehér eperfa kivonata* (*Morus alba* /Mulberry) klinikai vizsgálatokban tirozináz gátló hatást mutatott, így hatékony formula lehet a melanin termelés gátlására. *Alvin és mtsai* 50 melasmás betegen vizsgálták, akiket a 75%-os olaj formátumú készítmény klinikailag szignifikáns hatékonyságot mutatott placeboval szemben, a 8 hetes terápiás ciklus alatt (26).

A *niacinamid* hatékonysága évezdek óta ismert hyperpigmentáció kezelésében. Fiziológiailag aktív B3-vitamin, a niacin származéka. Természetben különböző gyümölcsökben, zöldségekben, magvakban megtalálható. In-vitro vizsgálatokban a niacinamid jelentősen csökkenti a melanoszóma átvitelét a keratinocytákra anélkül, hogy gátolná a tirozináz aktivitást vagy a sejtek proliferációját, mindemellett a keratinocytá-melanocytá közötti kommunikáció gátlásával csökkenti a melanogenezist. Stabilitását nem befolyásolja fény, nedvesség, savak, lúgok vagy oxidálószerrek. A biztonságossága PIH kezelésére 2-5%-os koncentrációban, valamint UV okozta hyperpigmentáció redukálására önmagában vagy kombinációban, például N-acetil-glükózammal, vagy hidroquinonnal klinikai vizsgálatokban bizonyított bőrt világosító hatása bizonyított (13).

A *szójafehérjék*, például a szójabab tripszin inhibitor (STI) és a Bowman-Birk inhibitor (BBI) által gátolja a keratinocyták proteáz-aktivált receptor 2 aktiválását (PAR-2), mely a melanoszóma átvitelét közvetíti a melanocytákról a környező keratinocytákra. Így csökken a melanoszóma fagocytózisa a keratinocytákba, ami reverzibilis depigmentációt okoz. Önmagában, vagy retinollal, fényvédővel kombinálva kozmetikai termékekben előszeretettel használt hatóanyag. Egy 16 hetes, kettős vak, placebo-kontrollált, klinikai vizsgálatban szalicilsavat, retinolt és szójt tartalmazó termékeket teszteltek akne utáni PIH kezelésében, III-IV bőrtípusú pacienseknél, a PIH jelentős javulást mutatott a szója használatával a placebohoz képest. A szójatartalmú termékek általában jól tolerálhatóak, azonban több klinikai vizsgálatra van még szükség a tolerabilitás teljes feltérképezésére (13).

A *Ferulsav* (4-hydroxy-3-methoxycinnamic acid) egy fontos hatóanyag, mely a természetben megtalálható zöldségekben, gyümölcsökben gabonában, például zabban. Ismert potens antioxidáns hatása, illetve erős UV abszorbeáló hatása révén az egyik leghatékonyabb photoprotek-

tív ágens az antiaging folyamatok megelőzésében. Lokálisan 15%-os L-ascorbic savhoz és 1% alpha-tocopherolhoz adva a kémiai stabilitást növeli, így a napfénykárosodással szemben, hyperpigmentációban, illetve az UV indukálta bőr carcinogenezisének gátlásában még hatékonyabb kombinációban alkalmazható lokális készítmények formájában (14).

### Lokális és vagy szisztémás kezelések

A *retinoidok* az A-vitamin strukturális és funkcionális analógjai, önmagukban vagy más hatóanyagokkal kombinálva a PIH, valamint egyéb hyperpigmentációk kezelésére használatosak. A retinoidok melanogenezisre gyakorolt hatásmechanizmusa multifaktoriális, tirozináz gátló hatásuk mellett, a melanosomák keratinocytákba való transzferét csökkentik, az epidermalis turnover-t gyorsítják, melanin eloszlását csökkentik.

Lokális vagy szisztémás terápia részeként alkalmazhatóak. A helyi tretinoin, az all-transz-retinsav, egy természetes úton előállított első generációs retinoid. A koncentrációi 0,01 és 0,1% között mozognak krémekben, gélekben és mikrogömbökben is alkalmazható. Klinikai vizsgálatok PIH kezelésében a tretinoin szignifikánsan jobb eredményt mutatott a hatóanyagmentes hordozóanyagnál, a pacienssek 50%-nál azonban mellékhatásként dermatitis alakult ki. Alkalmazása alacsonyabb koncentrációval kezdve és felfelé titrálva javasolt, a jobb tolerabilitás elérésére. Az izotretinoin (13-cisz-RA) a természetben előforduló, első generációs retinoid, amely szájon át és helyileg alkalmazható készítményekben egyaránt kapható. Orális izotretinoin ismert az akne terápiájában, azonban a szakirodalom PIH indikálta per os izotretinoin hatékony terápiájáról 1-1 esetben szintén beszámol (15,16,18).

Harmadik generációs retinoidok, adapalén és tazarotén, szintetikus helyi hatóanyagok, amelyek szintén hatékonyak a PIH kezelésében. Az adapalént krémekben vagy gélek 0,1-0,3%-os koncentrációiban; a tazarotén 0,05 és 0,1%-os krémek vagy gélek formájában elérhető. Biztonsággal alkalmazható fényvédelem mellett hyperpigmentáció, különösen az akne utáni PIH kezelésében. Mellékhatásként erythema, desquamatio, xerosis, paradox hyperpigmentáció, dermatitis felléphet. Szintén hatékonyan alkalmazhatók HQ -al kombinálva is hyperpigmentáció csökkentésére (15,16,18).

A per os szedhető gyógyszerek a hiperpigmentáció másodvonalbeli kezelésének tekinthetők, az egyik ilyen hatóanyag a *tranexamsav* (TXA). A tranexamsav helyileg vagy per os is alkalmazható hyperpigmentáció kezelésében. Hatásmechanizmusa a melanin szintézis gátlásával jön létre, a tirozináz enzim aktivitását az UV által kiváltott plazmin aktivitás gátlásával éri el, ami mind az arachidonsav, mind a prosztaglandinok csökkenéséhez vezet (15). Napi 500 mg (2x250 mg) TXA 2-3 hónapos időszakos alkalmazása a melasma hatékony terápiájának bizonyult. 75 betegnél 6 hónapos terápiai ciklus alatt a melasma szignifikánsan halványodott, az első hónapban a betegek 82,4%-ánál, a második hónapban pedig 94,6%-ánál (15). Mellékhatás-

profilja miatt (gastrointestinalis diszkomfort, embolia, trombózis kialakulásának rizikója, dysmenorrhoea) a terápia per os alkalmazása esetén elengedhetetlen a megfelelő anamnesztikus adatok figyelembevétele (15).

### Kémiai hámlasztások

Felületes kémiai hámlasztások a már korábban említett hatóanyagokkal, mint a glikolsav, azelainsav, AHA sav, kojic sav, illetve kombinációban a Jessner-oldat (14%szalicilsav, 14% tejsav, 14% rezorcin, 96%-os etanolos oldata) a lokális készítmények után a második legelterjedtebben alkalmazott kezelési lehetőségek. A legtöbb felületes kémiai hámlasztószer jól tolerálható a Fitzpatrick IV-VI. bőrtípusúak számára.

További hyperpigmentáció, melasma esetén alkalmazott hatóanyag a közép mély hámlasztásként alkalmazott *triklór-ecetsav* (TCA). Papilláris és retikuláris dermis közé való penetrációja következtében a bőrön közepes mélységű kémiai hámlasztást okoz. Mellékhatásai közé tartozik az erythema, az égő érzés, a PIH, a reaktiváló herpes simplex vírusfertőzés. Egyéb szövődmények lehetnek a hypopigmentáció, a hipertrófiás hegesezés és keloidképződés. A fényvédelem fontossága szempontjából elengedhetetlen a megfelelő betegedukáció a kémiai hámlasztás utáni PIH súlyosbodásának elkerülése érdekében. Magasabb koncentrációjú triklórecetsav (10%-65%) használata mélyebb hámlasztásként azzal a kockázattal jár, hogy a sötétebb bőrű betegeknél gyulladás utáni hiperpigmentációt okozhat, ezért fontos a megfelelő paciensekör kiválasztása a bőrtípus és az anamnesztikus adatok figyelembevételével (15,16,17).

### Lézeres kezelések

A lézerterápia bevezetése átformálta a bőrbetegségek, különösen a hyperpigmentáció kezelési lehetőségeit. A lézerek biztonságossága és hatékonysága alapján számos hyperpigmentációs betegség esetében klinikai vizsgálatok által bizonyított remisszió érhető el, illetve hatékonyan alkalmazható a lokális készítmények kombinálásával (18,19).

Az egyre modernebb, szűkebb mellékhatásspektrummal bíró készülékek egyre inkább beilleszthetők a helyi kezelések közti terápiai időszakokra, így növelve a kezelési algoritmus hatékonyságát (18,19).

Amennyiben a pigmentáció az epidermisre lokalizálódik hatékony választás lehet a pigment roncsolására az intenzív pulzáló fény (IPL), 532 nm KTP lézer, rövid pulzusú 755 nm Alexandrit lézer használata. Az IPL ígéretes javulást mutatott az epidermalis hiperpigmentáció kezelésében. Széles körben használt lehetőség a Q-kapcsolású neodímiummal adalékolt itrium-alumínium-gránát (QS Nd:YAG) lézer. Ez a lézer rendkívül szelektív, hosszabb hullámhosszú, ezért nem károsítja az epidermiszt, de kis dózisban elnyeli a melanin sejteket. Dermisre lokalizálódó hyperpigmentáció esetén (melasma) jól alkalmazhatóak a Q-kapcsolt lézerek (Nd:YAG, rubin, Alexandrit), illetve a

picosecondumos lézerek (Alexandrit, Nd:YAG) is. Az ablatív, CO<sub>2</sub> lézerek többnyire harmadvonalmi terápiként alkalmazható eljárások a hosszabb felépülési idő, mellékhatásprofil miatt (18,19).

## Újabb terápiás modalitások

A *fitokemikáliák* természetes vegyületek, amelyeket növényekből származnak, és a melanogenezist gátló különböző mechanizmusoknak köszönhetően a bőr hiperpigmentációjának kezelésére szolgálnak. Alkalmazásuk elterjedéséhez, mellékhatásspektrum feltérképezéséhez további vizsgálatok szükségesek. Az *aloesin*, az aloe verából kivont *aglikoprotein*, dózisfüggő módon anti-tirozináz aktivitást mutat az L-DOPA-oxidáció gátlásával hat. Hidrofiliséje és nagy molekulatömege miatt azonban a szarurétegbe rosszul penetrál. A *heszperidin* egy különböző citrusféléből nyert flavonoid, amely tirozináz-ellenes, gyulladáscsökkentő, fotoprotektív és antioxidáns tulajdonságokkal rendelkezik. Humán melanocytá sejtken végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a heszperidin dózisfüggő tirozináz enzim gátlásán keresztül gátolja a melanin szintézist, más azonban vizsgálatok melanogenezist indukáló tulajdonságot írtak le, mely miatt további kutatások szükségesek a hatékonyság megállapítására. Az *ellagsav*, egy polifenol, szintén rendelkezik a tirozináz és a melanogenezis gátló hatással, *Ertam* és *mtsai* vizsgálták hatékonyságát (27). A *pyknogenol*, egy procianidin, a francia tengeri fenyő kéregkivonata, amely a nukleáris faktor (NF)-B-függő génexpresszió gátlásával védi a bőrt az UV-indukált erythema ellen. A *Polypodium leucotomos* páfrányfajtából kivonva gyulladáscsökkentő, antioxidáns és fényvédő szerként működik. *Middelkamp-Hup* és *mtsai* kimutatták, hogy az orális *Polypodium leucotomos* (napi 480 mg) csökkentette a bőr pigmentációját olyan betegeknél, akik korábban PUVA terápiában részesültek (28). Hasonlóképpen, a *szilimarín* és a *rezveratrol* flavonoidok különböző mechanizmusokon keresztül mutatnak fényvédő tulajdonságokat az UV-indukált oxidatív stressz, a DNS-károsodás, az apoptózis gátlásán keresztül. Hasonló hatásról számoltak be az *izoimperatorin* és *imperatorin*, *glabridin* és *liquirtin*, *alfa-biszabolol* esetében. Új terápiás lehetőségek esetén azonban még további klinikai vizsgálatok szükségesek a mellékhatásprofil teljeskörű feltérképezésére, hiszen a természetes hatóanyagok gyakran az allergiás és fototoxikus reakciók kockázatát hordozzák (17).

A hatóanyagok penetrációját segítik a *nano-*, és *microemulziók* (hydroquinon, Kojic sav, azelain sav), amelyek klinikai vizsgálatokban bizonyított hatékonyabb eredményt mutatnak a hyperpigmentációk kezelésében a klasszikus formulákkal szemben. A mikrotűs kezelések során egy mikrotűket tartalmazó rollerrel a felső dermisbe (0,5 mm) juttathatunk a hyperpigmentációs rendellenességek kezelésére szolgáló hatóanyagokat. Egy klinikai vizsgálatban a *rucinol* és *sophora-alfa* szérumot vizsgálták mikrotűvel és anélkül alkalmazva. A mikrotűvel kombinált csoportban szignifikánsan csökkent a melasma area és severity index

(MASI) pontszám a szérummal önmagában végzett kezeléshez képest. Hasonló eredményeket állapítottak meg 0,05% *tretinoint*, 4% *hidrokinont* és 1% *fluocinolon acetonidot* tartalmazó hármass kombinált krém kombinációjának alkalmazásával is. Illetve a *tranexámsav* mikroinjekcióval és mikrotűvel kombinált kezelés nagyobb javulást mutatott a melasmás betegek hiperpigmentációjában, mint a kontrollcsoport. A mikrotűs kezelés hatékony és ígéretes kiegészítő terápiának tekinthető a hyperpigmentációs rendellenességek kezelésére, a hatóanyagok mélyebb bejutásával (17,24).

Jövőbeli terápiák között jelenleg különböző vegyületeket és kombinációkat tesztelnek, amelyek ígéretes eredményeket mutattak a klinikai vizsgálatok kezdeti szakaszában. *Lehraki* és *társai* metformint helyileg alkalmazva állatkísérleteken, valamint humán bőrbioptázián antimelanogén hatást mutattak ki (20). *Malek* és *társai* metimazol topikális krém depigmentáló hatékonyságát hidroquinonra rezisztens melasmás betegeknél vizsgálták, és a hatásosnak bizonyult a hiperpigmentáció csökkentésében (21). *Silva Souza* és *trsaí* 2,0%-os (m/m) *cetil-tranexámsav* helyi szérum depigmentáló és gyulladáscsökkentő hatását tesztelték, a vizsgált betegeknél javult bőrtónust, valamint a pigmentfoltok és a bőrpír csökkenését mutatták ki (22). Hasonló megfigyelést mutatott a 0,3%-os *rukinol* szérum melasmás betegeknél (23).

## Összefoglalás

A hiperpigmentációval járó bőrelváltozások kezelése kihívást jelent a mindennapokban. A páciensek részéről érkező kezelési igényt számos az esztétikai orvoslásban rendelkezésre álló eszköz kívánja kielégíteni, azonban a pontos diagnózis felállítása – mint a kezelés első lépése – elsősorban bőrgyógyászati kompetenciára épül. Ennek, ill. a megfelelő beteg compliance-nek a hiányában a kezelés nem csak felesleges, hanem kifejezetten veszélyes is lehet.

Bár a helyi készítmények a hiperpigmentáció első vonalmi kezelésének tekinthetők, nagyobb koncentrációban a bőr irritációja és hámlása jelentkezhet. A kémiai hámlasztást másodvonalmi kezelésként alkalmazhatjuk, de nagyobb mellékhatás kialakulásának kockázata mellett. Az orális terápiák általában változó klinikai eredményeket mutatnak, és relapsus is gyakrabban alakul ki. Bár a lézeres kezelésekre korábban harmadvonalmi eljárásként tekintettünk, a modernebb technológiák egyre inkább beilleszthetők a hyperpigmentáció kezelésének korai fázisába is, beágyazva a hámlasztások közötti időszakokra, vagy a lokális terápiák mellé időszakosan alkalmazva. Mindezek mellett a megelőzés, valamint az elért terápiás eredmény megtartása céljából a megfelelő UV védelem továbbra is kulcsfontosságú. A gyakori relapsusok és a hosszantartó kezelések miatt számos új hatóanyag van fejlesztés alatt a hyperpigmentáció terápiájában.

A megfelelő terápia tehát a pontos diagnózison alapul, személyre szabott és mindenképpen orvosi felügyeletet igényel.

## IRODALOM

1. Syder NC, Quarshie C, Elbuluk N.: Disorders of Facial Hyperpigmentation. *Dermatol Clin.* (2023) 41(3), 393-405.
2. Dadzie O.E, A. Petit et al.: *Ethnic Dermatology: Principles and Practice.* (2013), Wiley-Blackwell:Chichester, West Sussex.
3. Pónyai K, Pónyai Gy, Baranyai F, Papp Ildikó et al.: Az esztétikai orvoslás alapjai. (2021) 58-59, 179-207.
4. Rajanala S, Maymone MBC, Vashi NA.: Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies. *Dermatol Online J.* (2019) 15;25(10), 13030/qt47b7r28c.
5. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK, Park KC.: Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* (2016) May 26;17(6):824.
6. Videira IFS, Moura DFL, Magina S.: Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol.* (2013) 88(1):76-83.
7. Silpa-Archa, N., Kohli, I., Chaowattanapanit, S., Lim, H. W., & Hamzavi, I.: Postinflammatory hyperpigmentation: A comprehensive overview: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, and noninvasive assessment technique. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2017) 77(4), 591–605.
8. L. Nieuweboer-Krobotova: Hyperpigmentation: types, diagnostics and targeted treatment options. *JEADV* (2013) 27 (Suppl.1), 2–4.
9. Honigman A, Rodrigues M: Differential diagnosis of melasma and hyperpigmentation. *Dermatological Reviews.* (2023) 4:30–37.
10. Pereira P, Enguita FJ, Ferreira J, Leitão AL: DNA damage induced by hydroquinone can be prevented by fungal detoxification. *Toxicol Rep.* (2014) 4;1:1096-1105.
11. Cook-Bolden FE, Hamilton SF: An open-label study of the efficacy and tolerability of microencapsulated hydroquinone 4% and retinol 0.15% with antioxidants for the treatment of hyperpigmentation. *Cutis.* (2008) 81:365–371.
12. Fischer, T. C., Perosino, E., Poli, F., Viera, M. S., & Dreno, B. Chemical peels in aesthetic dermatology: An update 2009. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* (2010) 24(3), 281–292.
13. Sah A, Stephens TJ, Kurtz ES. Topical acne treatment improves postacne postinflammatory hyperpigmentation (PIH) in skin of color [Poster]. *J Am Acad Dermatol.* (2005) 52(Suppl):P25.
14. Funasaka Y, Komoto M, Ichihashi M. Depigmenting effect of alpha-tocopheryl ferulate on normal human melanocytes. *Pigment Cell Res.* (2000) 13 Suppl 8:170-4.
15. Taraz, M.; Niknam, S.; Ehsani, A.H. Tranexamic acid in treatment of melasma: A comprehensive review of clinical studies. *Dermatol. Ther.* (2017) 30, e12465.
16. Thawabteh AM, Jibreen A, Karaman D, Thawabteh A, Karaman R.: Skin Pigmentation Types, Causes and Treatment-A Review. *Molecules.* (2023) 18;28(12):4839.
17. Larocca CA, Kundu RV, Vashi NA: Physiologic pigmentation: Molecular mechanisms and clinical diversity. *Pigment International.* (2014) 1:44-51.
18. Nautiyal A, Wairkar S.: Management of hyperpigmentation: Current treatments and emerging therapies. *Pigment Cell Melanoma Res.* (2021) 34:1000–1014.
19. Varjú G.: Lézerek az esztétikai bőrgyógyászatban: a rejuvenáció módszerei. *BVSZ* (2020) 96. ÉVF.4. 163–181.
20. Sowash M, Alster T: Review of Laser Treatments for Post-Inflammatory Hyperpigmentation in Skin of Color. *Am J Clin Dermatol.* (2023) 24(3):381-396.
21. Lehraiki, A., Abbe, P., Cerezo, M., Rouaud, F., Regazzetti, C., Chignon-Sicard, B., Passeron, T., Bertolotto, C., Ballotti, R., & Rocchi, S Inhibition of melanogenesis by the antidiabetic metformin. *Journal of Investigative Dermatolog* (2014) 134(10), 2589–2597.
22. Malek, J., Chedraoui, A., Nikolic, D., Barouti, N., Ghosn, S., & Abbas, O. Successful treatment of hydroquinone-resistant melasma using topical methimazole. *Dermatologic Therapy,* (2013) 26(1), 69–72.
23. Da Silva Souza, I. D., Lampe, L., & Winn, D. (2020). New topical tranexamic acid derivative for the improvement of hyperpigmentation and inflammation in the sun-damaged skin. *Journal of Cosmetic Dermatology.* (2020) 20(2).
24. Khemis, A., Kaiafa, A., Queille-Roussel, C., Duteil, L., & Ortonne, J. P. Evaluation of efficacy and safety of rucinol serum in patients with melasma: A randomized controlled trial. *British Journal of Dermatolog.* (2007) 156(5), 997–1004.
25. Wilhelm Stolz, Robert H. Johr. *Dermoscopy All Illustrated Self Assessment Guide.* (2010) 3-26.
26. Alvin G, Catambay N, Vergara A, Jamora MJ. A comparative study of the safety and efficacy of 75% mulberry (*Morus alba*) extract oil versus placebo as a topical treatment for melasma: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *J Drugs Dermatol.* (2011)10(9):1025-31.
27. Ertam I, Mutlu B, Unal I, Alper S, Kivçak B, Ozer O. Efficiency of ellagic acid and arbutin in melasma: a randomized, prospective, open-label study. *J Dermatol.* (2008) 35(9):570-4.
28. Middeldkamp-Hup, Maritza A et al. Orally administered poly-podium leucotomos extract decreases psoralen-UVA-induced phototoxicity, pigmentation, and damage of human skin. (2004) *Journal of the American Academy of Dermatology, Volume 50,* 41 – 49.
29. Davis EC, Callender VD. Postinflammatory hyperpigmentation: a review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color. *J Clin Aesthet Dermatol.* (2010) 3(7),20-31.
30. González-Molina V, Martí-Pineda A, González N. Topical Treatments for Melasma and Their Mechanism of Action. *J Clin Aesthet Dermatol.* (2022)15(5),19-28

Érkezett: 2024.09.23.

Közlésre elfogadva: 2024.10.04.