

Úvod

Pigmentace kůže způsobená UV zářením (opálování): ultrafialové (UV) záření je jedním z nejlépe charakterizovaných faktorů ovlivňujících pigmentaci kůže. Vystavení UV záření vede k syntéze melaninových pigmentů (1). V lidské kůži se využívá jeden melanocyt dendritické struktury ke kontaktu s přibližně 36 keratinocyty, čímž tvoří epidermální melaninovou jednotku (2). V melanocytech je melanin syntetizován v melanosomech, což jsou specializované organely vázané na membránu, které jsou přenášeny na okolní keratinocyty za účelem navození homogenní pigmentace a částečné ochrany před poškozením DNA.

Bylo prokázáno, že produkci melaninu ovlivňuje mnoho signálních drah, jak podrobně rozebírají Lin a Fisher (3). Klíčovými molekulami v dráze opálení závislými na UV záření jsou melanocyty stimulující hormon (MSH) a adrenokortikotropní hormon (ACTH), vycházející z proopiomelanokortinu (POMC) v keratinocytech, a odpovídající G-proteinem spřažený melanokortinový receptor 1 (MC1R) na melanocytech. Hypomorfní varianty MC1R se častěji vyskytují u jedinců se světlejším odstínem pleti a/nebo zrzavými vlasy, často evropského/kavkazského původu a jsou spojeny se špatnou reakcí na opalování (4–6). Pozorování, že jedinci se zrzavými vlasy mají slabé reakce na opalování, vedlo ke zjištění, že UV záření intenzivně vyvolává indukci POMC/ α -MSH tumor supresorovým proteinem p53 v epidermálních keratinocytech (> 30násobně) (7, 8). Poškození DNA po expozici UV záření v keratinocytech vede k upregulaci exprese POMC pomocí p53. POMC je následně v keratinocytech enzymaticky štěpen za vzniku α -MSH. α -MSH se poté uvolňuje a váže MC1R na melanocytech, což vyvolává zvýšení hladiny cyklického AMP (cAMP). Zvýšená hladina cAMP v melanocytech aktivuje proteinkinázu A (PKA), která fosforyluje protein CREB (cAMP-responsive element-binding protein). To má následně za následek zvýšenou transkripci transkripčního faktoru spojeného s mikroftaliemi (MITF), který slouží jako hlavní regulátor přežívání melanocytů a produkce pigmentu. Cílové geny MITF zahrnují regulátory syntézy melaninu, jako je tyrozináza, a také další melanosomální komponenty a dokonce

i mechanismus pro export melanosomů, což v konečném důsledku vede ke zvýšené produkci melaninu a jeho exportu do okolních keratinocytů v epidermis, kde se nachází většina epidermálního melaninu (9, 10).

Teorie a etiopatogeneze

Příčiny hyperpigmentace kůže

Epidermální hyperpigmentace

Získaná hyperpigmentace kůže je často spojena s epidermální hyperpigmentací, která je histologicky charakterizována normálním nebo zvýšeným počtem melanocytů v bazální vrstvě, zvýšenou aktivací melanocytů a zvýšeným množstvím epidermálního melaninu ve všech vrstvách. Hyperpigmentované léze mohou být výsledkem kombinace epidermálních a dermálních procesů. Celkově jsou tyto změny pravděpodobně způsobeny patologickou aktivací taninové dráhy. To bylo nejlépe prokázáno u melasma, kde byla v rámci aktivních lézí zaznamenána zvýšená regulace α -MSH (11, 12). Ke zvýšené aktivaci melanocytů však mohou přispívat i jiné změny – například epigenetické změny v keratinocytech nebo melanocytech. Mezi další klinické příklady patří léze café-au-lait a lentigo solaris (13). Vyšetření pomocí Woodovy lampy (320–400 nm) odhaluje tmavší hnědou barvu v rámci lézí epidermální hyperpigmentace ve srovnání s procesy zahrnujícími hlubší hyperpigmentaci. Většina látek pro zesvětlení kůže se zaměřuje na epidermální pigmentaci buď na úrovni působení tyrozinázy, nebo na jiných místech cesty opálení.

Dermální hyperpigmentace

Stavy, jako je melasma a pozánětlivá hyperpigmentace, jsou spojeny se zvýšenou epidermální pigmentací, ale různě se na nich podílí i dermální hyperpigmentace (14). Dermální hyperpigmentace je spojena s přítomností melanofágů v povrchové dermis spolu s infiltrátem lymfocytů kolem cév a v dermálních papilách. Melanofágy jsou makrofágy myeloidního původu, které na rozdíl od ostatních dermálních makrofágů regulují geny související s metabolismem glutathionu a zráním fagozomů (15, 16). Mezi další klinické příklady patří fixní léková erupce

a ashy dermatóza. Tyto léze často nabývají modravého odstínu v důsledku Tyndallova efektu, protože krátké vlnové délky světla modrého barevného spektra se rozptýlí a odráží více než delší vlnové délky. Proto zatímco povrchnější melanin v epidermis se může jevit jako černý, hlubší pigment nabývá modrošedé barvy a pigment v hluboké retikulární dermis (jak je vidět u modrých névů) se jeví jako modrý (17).

Další příčiny hyperpigmentace a hypopigmentace kůže

Tento přehled se zaměřuje na cestu opalování, která vede k produkci melaninu v melanocytech a na terapeutické strategie, které jsou na tuto cestu zaměřeny. Aktivace této dráhy poskytuje možnosti pro opalování bez slunce a prevenci rakoviny kůže, zatímco antagonizace této dráhy může nabídnout možnosti léčby běžných poruch pigmentace, jako je melasma a pozánětlivá hyperpigmentace.

Mezi další mechanismy vzniku kožní hyperpigmentace patří kožní melanocytóza v důsledku lokálního zvýšení počtu kožních melanocytů. Některé léky mohou rovněž vyvolat hyperpigmentaci prostřednictvím ukládání pigmentu v dermálních makrofázích. V závislosti na působící látce může být pigment tvořen hemosiderinem (dermatitida při žilné stáze), komplexy léků (např. minociklin) a lipofuscinem.

Vybraná terapie u melasma

Terapie melasmy se zdá být velmi obtížná vzhledem k její komplexní, multifaktoriální a víceúrovňové etiologii, rezistenci na léčbu a vysoké míře recidiv. Dříve byla terapeutická léčba založena na lokální léčbě, která neeliminovala recidivy a exacerbace onemocnění. Při léčbě melasmy je třeba brát v úvahu hormonální nerovnováhu. Zásadním faktorem je fotoprotekce a dalším důležitým krokem je použití kombinovaného multimodálního přístupu s vhodnou udržovací léčbou. Hlavními principy terapie dyskolorace u melasmy jsou: inhibice cest syntézy melaninu, pokles přenosu melanosomů z melanocytů do keratinocytů a podpora cest odstraňování melaninu. Ideální terapeutický přístup by měl zahrnovat různé patogenetické mechanismy, aby bylo dosaženo co nejlepších výsledků. Základem