

Παθογένεια διαταραχών της μελάγχρωσης

Α. ΓΡΑΨΑ

Ειδικευμένη Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας Δερματολογικής Κλινικής Νοσ. «Ευαγγελισμός»

Το φυσιολογικό χρώμα του δέρματος δημιουργείται από την ανάμιξη τεσσάρων βιοχρωστικών: της αναθεΐσας αιμοσφαιρίνης (κυανό), της οξυαιμοσφαιρίνης (ερυθρό), των καροτενοειδών (κίτρινο) και της μελανίνης.

Υπάρχουν τρεις κατηγορίες διαταραχών μελάγχρωσης που οφείλονται στη μελανίνη: η υπομελάγχρωση (λευκοδερμία, λευκές ή υποχρωμικές κηλίδες), η καφεοειδής υπερμελάγχρωση (μελανοδερμία) και η γκρι, γκριζόμαυρη ή μπλε υπερμελάγχρωση (χαλκοδερμία).

Υπομελάγχρωση (λευκοδερμία, λευκές ή υποχρωμικές κηλίδες)

Οι υπομελαγχρώσεις ή λευκοδερμίες διακρίνονται σε: μελανοκυτταροπενικές (λευκή, χημική λευκοδερμία), μελανοπενικές (αλφισμός, μεταφλεγμονώδης υπομελάγχρωση) και αυτές που οφείλονται σε αυξημένη ευαισθησία των αιμοφόρων αγγείων στις κατεχολαμίνες (αναιμικός σπίλος). Οι αιτιολογικοί παράγοντες που τις προκαλούν μπορεί να είναι χημικοί, ενδοκρινολογικοί, γενετικοί, φλεγμονώδεις, μεταβολικοί, νεοπλασίες, διατροφικοί, φυσικά αίτια κ.λπ. Τέλος, διάκρισή τους μπορεί να γίνει ανάλογα με το στάδιο της μελανογένεσης που προκαλείται η βλάβη, όπως η μεταφλεγμονώδης υπομελάγχρωση κατά την οποία υπάρχει μια αναστολή της μεταφοράς των μελανοσωμάτων προς τα κερατινοκύτταρα.

Καφεοειδής υπερμελάγχρωση (μελανοδερμία)

Η καφεοειδής υπερμελάγχρωση αφορά κυρίως την επιδερμίδα. Διακρίνεται στη μελανοκυτταρική υπερμελάγχρωση (ηλιακή φακί) και στη μελανωτική υπερμελάγχρωση (N. Addison, μέλασμα). Οι εμπλεκόμενοι αιτιολογικοί παράγοντες είναι κληρονομικοί, μεταβολικοί, ενδοκρινολογικοί, χημικοί, φαρμακογενείς, διατροφικοί, φλεγμονώδεις, λοιμώδεις, φυσικοί παράγοντες κ.λπ. Με βάση την εντόπιση έχουμε δύο μορφές, την εντοπισμένη και την εκτεταμένη.

Γκρι, γκριζόμαυρη ή μπλε υπερμελάγχρωση (χαλκοδερμία)

Η χαλκοδερμία αφορά το χόριο και οφείλεται σε μπλε, γκρι ή γκρι-καφέ χρωστική που παράγεται λόγω του φαινομένου Tyndall. Οι τύποι με τους οποίους εκδηλώνεται είναι: η μελανοκυτταρική υπερμελάγχρωση (μογγολική κηλίδα), η μελανωτική υπερμελάγχρωση (μεταφλεγμονώδης) και η αμελανωτική υπερμελάγχρωση (φάρμακα). Συγκεκριμένα για την αμελανωτική υπερμελάγχρωση η καφεοειδής χρωστική στα μελανοφάγα του χορίου προκύπτει από την εναπόθεση σιδήρου και θείου και οφείλεται σε φάρμακα (μινουκυκλίνη, βαρέα μέταλλα, ανθελονοσιακά, υδροκινόνη, κ.ά.).

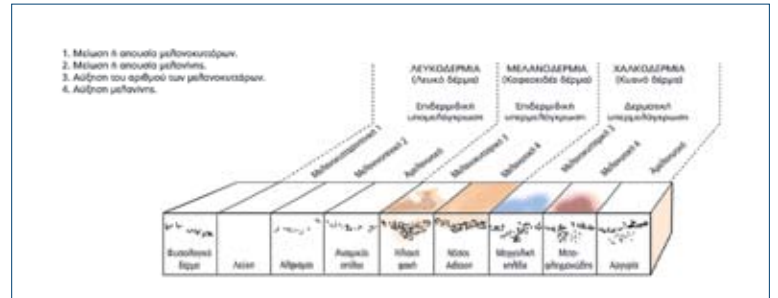
Επιδερμική ακράτεια μελανίνης

Πρόκειται για αντιδραστικού τύπου μελανωτική υπερμελάγχρωση στο χόριο και συνδέεται με πλήθος νοσημάτων ποικίλης αιτιολογίας.

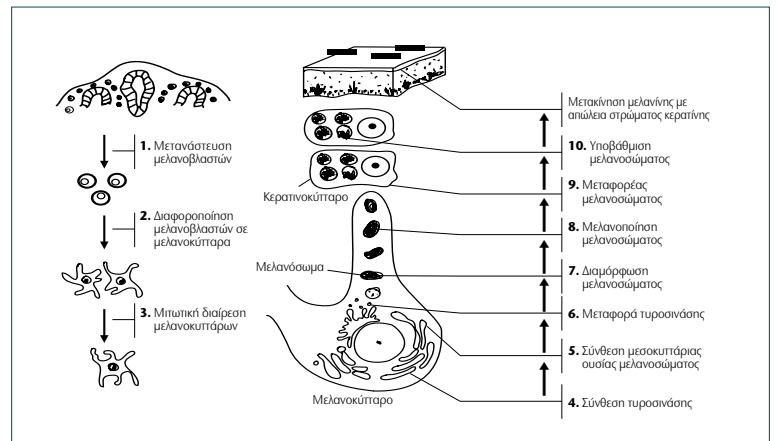
Ο μηχανισμός έχει ως εξής: ο τραυματισμός των κερατινοκυττάρων οδηγεί σε απώλεια των πυρήνων τους. Ακολουθεί σχηματισμός πωσινόφιλων σωματιδίων Civatte που περιέχουν μελανοσώματα. Αυτά μεταφέρονται στο χόριο όπου και είτε προσλαμβάνονται από μελανοφάγα του χορίου, είτε κατανέμονται διάχυτα σ' αυτό.

Μέλασμα

Πρόκειται για μελανωτικού τύπου υπερμελάγχρωση που εντοπίζεται κυρίως στο πρόσωπο. Είναι πιο συχνό στις γυναίκες και σε σκουρόχρωμους φωτότυπους (F III, IV, V). Στην παθογένεια συμμετέχουν η γενετική προδιάθεση, η εγκυμοσύνη και τα αντισυλληπτικά (οιστρογόνα), τα καλλυντικά (σαλικυλικά, συντηρητικά, οξειδωμένο λινολεϊκό οξύ), τα φάρμακα (φωτοτοξικά, αντιεπιληπτικά, αντιβιοτικά) και η έκθεση στον ήλιο. Υποδοχείς οιστρογόνων στα μελανοκύτταρα τα διεγείρουν προς παραγωγή μελανίνης. Στις γυναίκες παρατηρείται ↑ LH και •E₂, ενώ στους άνδρες ↑ LH και •Te. Τέλος, έχουμε υπερέκφραση α-MSH στα κερατινοκύτταρα.



Εικόνα 1. Διαταραχές μελάγχρωσης που οφείλονται στη μελανίνη.



Εικόνα 2. Μορφολογικά και μεταβολικά στάδια υπομελάγχρωσης.



Εικόνα 3. Μεταφλεγμονώδης υπομελάγχρωση (ψωρίαση).

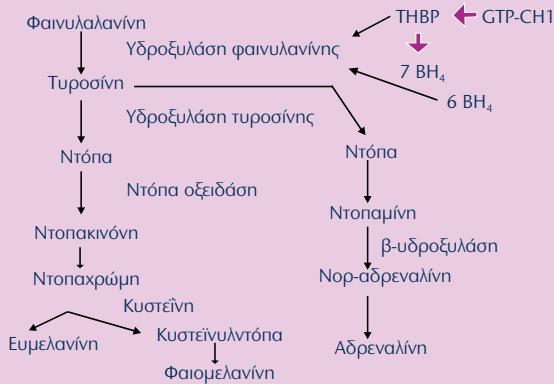


Εικόνα 4. Ποικιλόχρους πιτυρίαση. Οι βλάβες είναι τυπικές, υπομελαγχρωματικές, με ακαθόριστα όρια.

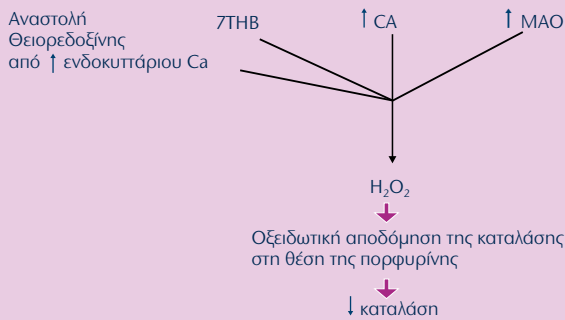
Πίνακας 1. Ουσίες που ευθύνονται για πρόκληση χημικής λευκοδερμίας

Phenols/catechols	3-Mercaptopropylamine HCl
Alkyl phenol	N-(2-Mercaptoethyl)-dimethylamine
Butylated hydroxytoluene	Sulfanilic acid
Catechol	
Dihydroxyphenylmethane	Miscellaneous/unclassified
Hydroquinone	Ammoniated mercury
4-Isopropylcatechol	Arsenic
Methylcatechol	Benzoyl peroxide
Monobenzylether of hydroquinone	Brilliant lake red R
Monoethylether of hydroquinone	Carmustine (BCNU)
Monomethylether of hydroquinone	Chloroquin
p-Tertiary amylphenol	Cinnamic aldehyde
p-Tertiary butylcatechol	Dinitrochlorobenzene (DNCB)
p-Tertiary butylphenol	Eserine
Tretinoin	Fluorouracil
	Glucocorticoids
Sulthydryls	Guanonitrofuracil
β-Mercaptoethylamine HCl	Thiotepa
2-Mercaptoethylamine HCl	

Αυτοκαταστροφική θεωρία 1



Αυτοκαταστροφική θεωρία 2 Οξειδωτικό stress



Μεταφλεγμονώδης υπομελάγχρωση

Οι φλεγμονώδεις διαδικασίες μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραχή της σύνθεσης των μελανοσωμάτων ή της μελανίνης ή σε αναστολή μεταφοράς των μελανοσωμάτων από τα μελανοκύτταρα στα κερατινοκύτταρα.

Μπορεί να εμφανιστεί σε:

- Λευκή πιτυρίαση (υπερκεράτωση, παρακεράτωση, οίδημα > αναστολή επίδρασης UVR σε μελανοκύτταρα).
- Ψωρίαση (επιδερμικός πολλαπλασιασμός).
- Σπογγοειδής μυκητίαση (εκφυλιστικές αλλοιώσεις μελανοκυττάρων, transfer block).
- Σκληροδερμία, λειχήνας (προφλεγμονώδεις κυτοκίνες αναστολή λειτουργίας μελανοκυττάρων).
- Σύφιλη, μετά Kala-Azar, λέπρα.
- DLE (επιδερμική ατροφία).
- Σαρκοειδωση (transfer block).

Μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση

Στη μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση ο τραυματισμός της επιδερμίδας επιφέρει ρήξη της βασικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα η μελανίνη να διαχέεται στο χόριο όπου

και προσλαμβάνεται από τα μελανοφάγα ή προκύπτει μετανάστευση μελανοφάγων στην επιδερμίδα με φαγοκυττάρωση μελανοσωμάτων και επιστροφή στο χόριο.

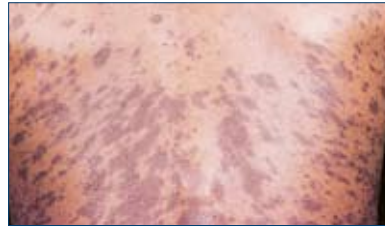
Παρατηρείται σε θέσεις που προηγήθηκε φλεγμονή, όπως στα παρακάτω:

- Ομαλός λειχήνας
- Λειχνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα
- Ροδόχρους πιτυρίαση
- Έρπης ζωστήρ
- Δήγμα εντόμου
- Ακμή
- Εξ' επαφής δερματίτιδα
- Τριβή (χρονία)
- Εγκαύματα
- Φωτοδερματίτιδα

Χημική λευκοδερμία

Τα MBEH και PSP προσλαμβάνονται από μελανοκύτταρα, με αποτέλεσμα την παραγωγή τοξικών προϊόντων που προκαλούν την καταστροφή τους.

Η υδροκινόνη με αναστολή της τυροσινάσης οδηγεί σε αναστολή σύνθεσης μελανίνης. Φάρμακα όπως αρσενικό, Αιθυλαμίνες, ανθελονοσιακά και κορτικοειδή καταστέλλουν το μεταβολισμό των μελανοκυττάρων.



Εικόνα 5. Μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση.



Εικόνα 6. Λεύκη. Χαρακτηριστικές λευκές κηλίδες εμφανίζονται στο δέρμα: Α) προσώπου και Β) μηρών-κνημών.



Εικόνα 7. Εμφάνιση μελάσματος στο πρόσωπο.

Λεύκη

Πρόκειται για επίκτητη ιδιοπαθή ασθένεια που προσβάλλει περίπου το 1% του πληθυσμού. Στην κλινική εικόνα εμφανίζονται λευκές κηλίδες στο δέρμα. Ιστολογικά παρατηρείται μείωση έως και έλλειψη των μελανοκυττάρων, ενώ μπορεί να συνυπάρχει με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, κυρίως με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Επιβαρυντικοί παράγοντες που ευθύνονται για την εκδήλωση λεύκης μπορεί να είναι



Εικόνα 8. Χημική λευκοδερμία. Α) Φαινολικό απολυμαντικό επιφέρει χημική λευκοδερμία που μιμείται κλινικά τη λεύκη. Επαναλαμβανόμενη έκθεση προϋποθέτει υπομελάγχρωση, αλλά προηγήθηκε κλινικά φλεγμονή δεν παρατηρήθηκε, Β) ασθενής με μέλασμα θεραπεύτηκε με 20% μονοβενζυλαιθέρα της υδροκινόνης, Γ) αναστρέψιμη υπομελάγχρωση στο πρόσωπο γυναίκας από τη Νότιο Αφρική μετά από μερικές εβδομάδες επάλειψη τοπικά με υδροκινόνη, Δ) Αφρικανός εργάτης εργοστασίου εμφάνισε υπομελάγχρωση μετά από επαναλαμβανόμενη έκθεση σε μονοβενζυλαιθέρα της υδροκινόνης.

το έντονο stress ή ένα δυσάρεστο γεγονός στη ζωή του ατόμου, κάποιος τραυματισμός ή έγκαυμα, το μαύρισμα τους καλοκαιρινούς μήνες, καθώς και το επάγγελμα του ατόμου σε ό,τι αφορά την επαγγελματική λεύκη.

Η παθογένεια της λεύκης περιλαμβάνει τις ακόλουθες θεωρίες:

- Γενετική θεωρία

- Αυτοάνοση θεωρία
- Νευρογενής θεωρία
- Αυτοκαταστροφική θεωρία
- Θεωρία διαταραχής αυξητικών παραγόντων
- Θεωρία απόπτωσης
- Ιογενής θεωρία
- Συγκλίνουσα θεωρία

Γενετική θεωρία

Με βάση αυτή τη θεωρία σ' ένα ποσοστό 30% συνυπάρχει οικογενειακό ιστορικό λεύκης, ενώ σε ποσοστό 21% υπάρχει πρώτου βαθμού συγγένεια με άτομο που πάσχει.

Επίσης έχουν ενοχοποιηθεί υπολειπόμενα γονίδια σε 3 ή 4 θέσεις αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων, το VIT1 2p16 και το CAT gene που οδηγεί σε προδιάθεση για λεύκη. Τέλος μπορεί να υπάρχει συσχέτιση με HLA DR4.

Αυτοάνοση θεωρία

Παράγοντες που ενοχοποιούνται σύμφωνα μ' αυτή τη θεωρία είναι η συνύπαρξη άλλων αυτοάνοσων νο-

σημάτων, η ύπαρξη αντισωμάτων στον ορό ασθενών με λεύκη, κάποια συστηματική νόσος, θεραπείες που περιλαμβάνουν ανοσοτροποιοτικά φάρμακα, καθώς και η σχέση λεύκης-μελανώματος (οι ανοσολογικές αντιδράσεις καταστρέφουν τα μελανοκύτταρα in vivo).

Χυμική ανοσία

- Αντισώματα έναντι διαφορετικών αντιγόνων στα μελανοκύτταρα (τυροσινάσης, TRP1, TRP2).
- Ένεση ορού από ασθενείς με λεύκη σε ποντίκια προκαλεί καταστροφή των μελανοκυττάρων στο φυσιολογικό τους δέρμα.

Κυτταρική ανοσία

- CD8+ (CTL) έναντι MELANA/MART-1 που εκφράζουν τον υποδοχέα και σχετίζονται με την ενεργότητα της νόσου.
- Αυξημένα επίπεδα ειδικών για τα μελανοκύτταρα κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων (στο αίμα και στην περιφέρεια των βλαβών) που εκ-

- φράζουν τον υποδοχέα CLA.
- Εκκρίνουν perforin και granzyme B.

Νευρογενής θεωρία

Αυτή η θεωρία βασίζεται στην παρουσία συγκεκριμένων νευροχημικών διαβιβαστών που είναι κυτταροτοξικοί για το μελανοκύτταρο και που εκκρίνονται από τις παρακείμενες νευρικές απολήξεις. Οι μελέτες με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έδειξαν μορφολογικές αλλοιώσεις των περιφερικών νευρικών απολήξεων που βρίσκονται στο όριο μεταξύ φυσιολογικού και πάσχοντος δέρματος.

Θεωρία διαταραχής αυξητικών παραγόντων

- Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή οι αυξητικοί παράγοντες που θεωρούνται υπεύθυνοι για την εκδήλωση λεύκης, καθώς και οι διαταραχές τους είναι οι παρακάτω:
- ↓GM-CSF, bFGF, SCF (με διεγερτική δράση στα μελανοκύτταρα) στις βλάβες.

- ↑bGF στον ορό και στις βλάβες.
- TNFα.
- ↑IL-8, ↑IL-6 ↑ICAM-1.
- ↓c-kit receptor.

Θεωρία απόπτωσης

Δεν ανευρέθηκαν διαφορές μεταξύ κέντρου, περιφέρειας βλάβης και φυσιολογικού δέρματος (κυτταρομετρία ροής) σε ότι αφορά στα γονίδια p53, p21, Bcl-2, Bax.

Ιογενής θεωρία

Ιοί που ενοχοποιούνται: CMV, HSV, Hep B, HIV, VZV.

Συγκλίνουσα θεωρία

Στην παθογένεια της νόσου σύμφωνα με αυτή τη θεωρία συμμετέχουν οι παρακάτω παράγοντες:

- Γενετικοί παράγοντες
- Τοξικοί μεταβολίτες
- Λοιμώξεις
- Αυτοάνοσος μηχανισμός
- Μεταλλάξεις
- Αλλοιωμένο κυτταρικό περιβάλλον.