

Fisiopatología del melasma

Melasma physiopathology

Patricia Mercadillo Pérez*, Luis Miguel Moreno López**

*Jefa del Servicio de Dermatopatología, Hospital General de México, O.D.

**Médico adscrito al Servicio de Dermatopatología, Hospital General de México, O.D.

RESUMEN

En los seres humanos, el color de la piel es resultado de un conjunto de factores y condiciones que interactúan para su constitución. El sistema pigmentario está confinado a la epidermis; al formarse la denominada "unidad melanoepidérmica", y como el melanocito es la única célula capaz de sintetizar melanina, dicho sistema se controla por un intrincado mecanismo en el que intervienen fenómenos de regulación hormonal y regulación autócrina, con participación de queratinocitos, los mismos melanocitos, fibroblastos y fenómenos inflamatorios, así como fenómenos reactivos e inflamatorios presentes en el fotoenvejecimiento y el fotodaño.

Este artículo presenta una revisión de los principales mecanismos fisiopatológicos del desarrollo de las manifestaciones más importantes del melasma, así como su traducción en los hallazgos dermatopatológicos.

PALABRAS CLAVE: melasma, unidad melanoepidérmica, estimulación autócrina, fotodaño, dermatopatología, hormona estimulante de melanocitos alfa, factor de crecimiento de células tallo, mastocitos

ABSTRACT

The human skin color is the result of several factors and conditions, which inter-action can modify it. The pigmentary system is located in the epidermis, the "melano-epidermic unit", being the melanocyte the only cell with the capacity to synthesize melanin; this system is regulated by intricate mechanisms of hormonal and autocrine regulation –also keratinocytes, fibroblasts, and inflammatory cells are involved in a reactive phenomena, as in photoaging and photodamage skin.

This article reviews the main physiopathological mechanisms of human skin color, its clinical manifestations and dermatopathological findings.

KEYWORDS: melasma, melano-epidermic unit, autocrine stimulation, photodamage, dermatopathology, alpha melanocyte stimulating hormone, stem cell growth factor, mastocytes

Introducción

El color de la piel es producido por la interacción de multitud de componentes. En estricto sentido, la epidermis, como epitelio multiestratificado y queratinizado, representa una membrana semitransparente a través de la cual se manifiesta una mezcla de colores en el nivel externo. El elemento más conocido de la pigmentación es la melanina, producida por los melanocitos y difundida desde la capa basal de la epidermis, que proporciona una tonalidad desde café clara hasta café negruzca.

En la dermis, los vasos sanguíneos del plexo superficial son otro factor muy importante en la modificación del color cutáneo, sobre todo en las poblaciones caucásicas o de fototipos claros, al dar tonalidades rojizas o marrones; por su parte, el entramado de fibras de colágena y elásticas dan una tonalidad amarilla que se suma a los tonos ya mencionados, además de los carotenoides ingeridos en la dieta, que agregan tonalidades amarillentas e incluso anaranjadas.^{1,2}

CORRESPONDENCIA

Patricia Pérez Mercadillo ■ mercadillo@prodigy.net.mx

González de Cossio 13-5, Colonia del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, México, D.F.

Teléfono/fax: 55-43-37-94

Para comprender las alteraciones, especialmente las más comunes entre los trastornos de hiperpigmentación, debemos establecer primero las bases fisiológicas que nos permitan entender cabalmente los fenómenos de alteración que generan las manifestaciones clínicas, y por ello desarrollaremos brevemente los aspectos biológicos más importantes relativos a los melanocitos y la pigmentación cutánea.

Biología de la pigmentación cutánea

El sistema pigmentario de la piel normal está confinado a la epidermis. El melanocito es la única célula capaz de sintetizar melanina. Se localiza en la capa basal de la epidermis y tiene origen neuroectodérmico. Representa hasta 5% de las células epidérmicas, con una relación melanocito-queratinocito de 1:5¹⁻³ (fotografías 1 y 2). Para el día 50 de vida intrauterina, pueden detectarse melanocitos en la epidermis; la migración hacia ésta y su supervivencia dependen del receptor de tirosin-quinasa (RTK) c-Kit y de su ligando, el factor de células tallo (SCF), dentro de la epidermis.

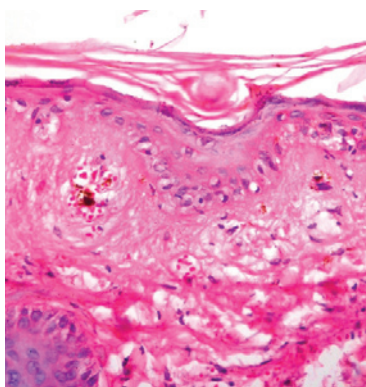
Los queratinocitos obtienen la melanina de los melanocitos, y a la vez proveen el microambiente necesario para su supervivencia, proliferación, diferenciación y migración, vía la producción de diferentes ligandos que interactúan con los receptores de melanocitos. Cada melanocito, a través de sus prolongaciones dendríticas, interactúa con más o menos 36 queratinocitos, en lo que se denomina “unidad melano-epidérmica” (UME). Esta proporción de melanocito:queratinocito varía en el individuo, según su estadio de desarrollo; es diferente en la vida fetal, en la infancia y en la vida adulta. Asimismo, está determinada por factores intrínsecos dentro de los

queratinocitos, tal vez de crecimiento parácrino, como el factor básico de crecimiento fibroblástico (bFGF). Algunos autores sugieren que un queratinocito que adquiere una función principal en la unidad melano-epidérmica es el “conductor central” de la diferenciación y división de melanocitos dentro de la UME.¹⁻⁵

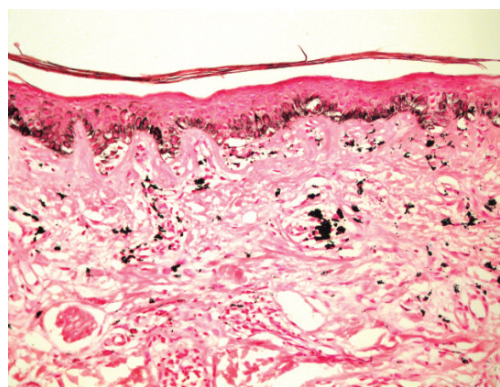
Melanina y melanosomas

Las melaninas con biopolímeros polimorfos y multifuncionales muestran una biosíntesis que implica una vía metabólica, la cual comienza con la oxidación de la tirosina a L-DOPA, seguida por una serie de pasos divergentes que dan lugar a la producción de un pigmento café-parduzco (eumelanina) compuesto sobre todo por unidades indólicas y a un pigmento de amarillento a rojizo-café (feomelanina) que contiene una estructura base de unidades benzotiazina.⁵

La síntesis de melanina se lleva a cabo en un organelo denominado melanosoma, un tipo especializado de lisosoma; a su vez, los melanosomas tienen organelos precursores (premelanosomas) que se derivan del retículo endoplásmico liso. Estas estructuras contienen una red de melanofilamentos que proveen una subestructura donde se deposita la melanina.¹⁻³ El color de la piel está determinado por el tipo, número y tamaño de los melanosomas transferidos a los queratinocitos adyacentes. En las pieles más oscuras (fototipos IV a VI de Fitzpatrick) predominan paquetes de eumelanina en melanosomas más grandes y numerosos, en comparación con los fototipos claros (fototipos I a III de Fitzpatrick). En esto también interviene el genotipo del propio melanocito, el cual es un mecanismo aparte del estímulo del queratinocito y el estroma.⁴



Fotografía 1. Tinción de Fontana Masson. Se identifican melanocitos abundantes en el nivel de la capa basal de la epidermis y transmisión del pigmento hacia la superficie.



Fotografía 2. Tinción con hematoxilina y eosina. Melanocitos con abundante pigmento intracitoplásmico en el nivel de la capa basal, dispuestos en grupos.

Independientemente del fototipo cutáneo, la transferencia de melanosomas hacia los queratinocitos se localiza sobre todo en la superficie apical de los mismos queratinocitos, donde forman una cobertura alrededor del núcleo; cuando se recibe la carga de melanosomas, el queratinocito continúa con sus actividades propias y asciende conforme pasa el tiempo hacia las porciones superiores de la epidermis, donde se degrada, pero en algunos casos incluso se identifica en la capa córnea con pigmento remanente.^{1,3}

El sistema pigmentario está disperso en la superficie corporal. Su masa total se ha calculado en cerca de 1.5 kg. La mayoría de los melanocitos está en la piel, pero hay una gran cantidad en ojos y oídos; incluso se calcula un promedio de melanocitos de 800 a 1000/mm² de epidermis en todos los individuos.

En la piel fotoexpuesta, como la cara, el número de melanocitos varía significativamente en relación con otras regiones no expuestas, como el abdomen, a excepción de las áreas genitales, que tienen un grado elevado de pigmentación. En la cara, específicamente en las zonas malares, hay de 2900 a 3100 melanocitos/mm².^{1,3,6}

Entre las funciones de los pigmentos de la melanina están la protección contra rayos ultravioleta, el control de la síntesis de vitamina D₃ y la termorregulación local. El factor de protección de la melanina en la piel muy pigmentada es del orden de 1.6 a 2.0 (en cuyo caso se absorbe casi 50% de la radiación incidente).^{1,2}

Homeostasis de los melanocitos y la pigmentación

La melanogénesis está sujeta a una compleja regulación de múltiples factores que interactúan con vías de activación o mecanismos dependientes e independientes de los receptores en la membrana del melanocito, así como acciones hormonales, autocrinas y parácrinas. Estas vías no se organizan en un sencillo modo lineal, sino que interactúan en un plano multidimensional con varias acciones simultáneas, que se entrecruzan y se disponen en acción paralela.^{6,7}

Los contactos célula-célula con los queratinocitos son factores importantes para mantener la homeostasis melanocitaria. Para cuando un melanocito prolifera, Santiago-Walker y colaboradores mencionan los siguientes pasos:⁶

1. Retracción de dendritas y “desacoplamiento” de los melanocitos de los queratinocitos adyacentes y de la membrana basal; hay secreción por parte de los melanocitos de endotelina 1 (ET-1) y de factor de crecimiento del hepatocito (HGF) por parte de los fibroblastos, lo que origina disminución de la expresión de E-cadherina y desmogleína 1.

2. División o proliferación, que se induce, entre otras cosas, por factor de células tallo (SCF) secretado por los queratinocitos y fibroblastos, factor básico de crecimiento fibroblástico (bFGF) y endotelina 3 (ET-3) por los fibroblastos.
3. Migración: Reposicionamiento a lo largo de la membrana basal.
4. Reacoplamiento: Con extensión de las dendritas y reagrupamiento con los queratinocitos. En esta fase aumenta la expresión de E-cadherina, lo que controla la proliferación a través de los contactos vía célula-célula, pues las cadherinas son una familia de glicoproteínas de superficie celular que controlan la adhesión celular en una vía dependiente del calcio. Por lo general la E-cadherina se expresa en los melanocitos, queratinocitos y células de Langerhans de la epidermis, mientras que la N-cadherina se expresa en los fibroblastos y las células endoteliales.

Deben destacarse los factores raciales y genéticos que interactúan con la regulación de la melanogénesis. Se ha mencionado una diferencia en el pH de los melanosomas dependiente del tipo de piel y que afecta la actividad de la tirosinasa. Así, las razas negras tienen un pH óptimo para la actividad enzimática, y en ellas, la proteína 1 relacionada con la tirosinasa (Tryp-1) es francamente elevada. Otros estudios demuestran que tanto la Tryp-1 como la tirosinasa pueden inducirse por la fotoexposición crónica en todos los fototipos cutáneos.⁸

La hormona estimulante de melanocitos alfa (α -MSH) es la principal hormona que controla la pigmentación en humanos y vertebrados; deriva de la molécula pro-opiomelanocortina (POMC); se sintetiza en la hipófisis, pero también en muchas células del cuerpo humano, como los queratinocitos. La α -MSH tiene la capacidad de estimular la melanogénesis y de regular la inflamación, pues puede suprimir el NK-kappa-B, factor nuclear que activa muchos genes para la producción de citoquinas proinflamatorias. Asimismo, la α -MSH estimula los queratinocitos y, por tanto, la síntesis de ADN.^{8,9}

Los queratinocitos secretan, como ya mencionamos, múltiples factores que modifican la proliferación de melanocitos y la melanogénesis: la endotelina 1, derivada de queratinocitos (ET-1), el factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF) y el factor de células tallo (SCF) regulan proliferación y melanogénesis. La expresión del factor básico de crecimiento fibroblástico (bFGF/FGF2) modula la proliferación de melanocitos, mientras que la secreción de la α -MSH y de la hormona adrenocorticotrópica estimula la melanogénesis y la den-

drítogénesis. Por su parte, los fibroblastos participan en la regulación melanocitaria por la secreción de bFGF, SCF y factor de crecimiento del hepatocito, lo cual estimula la proliferación y migración vía el receptor c-Met del factor de crecimiento del hepatocito.⁶

Receptores de superficie del melanocito

Existen múltiples receptores, descritos en la superficie de los melanocitos, que tienen relevancia en los trastornos inflamatorios con hiperpigmentación o hipopigmentación, e incluso en la activación de vías coincidentes con la replicación celular en melanoma. Los más relevantes se mencionan en el cuadro 1, junto con una indicación de su acción principal.^{5,6,8}

Melasma y sus mecanismos fisiopatológicos

El melasma es más común en las mujeres; los casos en hombres representan más o menos 10%. Como regla general se acepta que es más común en las zonas fotoexpuestas y que disminuye con periodos en que el paciente evita los rayos ultravioleta. La exposición aguda a la radiación ultravioleta provoca uno de los mecanismos de adaptación más importantes que tiene la piel: el proceso de inflamación-bronceado, así como la inducción de la pigmentación en las zonas sometidas al daño.

En el melasma, los mecanismos crónicos son los que desencadenan la acumulación progresiva de pigmento en las zonas fotoexpuestas, lo que tiene un origen multifactorial. La exposición a la radiación ultravioleta pro-

Cuadro 1. Receptores y moléculas de superficie del melanocito más relevantes en trastornos inflamatorios y pigmentarios.

RECEPTOR	ACCIÓN PRINCIPAL
Receptores de protein-cinasas.	La activación de MPAK (protein-kinasa activada por mitógenos) y AKT (tirosin-kinasa activada) regula el crecimiento celular, supervivencia y diferenciación.
c-kit (CD 117) y ligandos del factor de crecimiento de células tallo.	Afecta la melanogénesis, proliferación, migración y supervivencia de los melanocitos.
Receptor de melanocortina tipo I (MC 1).	Influye en el comportamiento de melanocitos y queratinocitos, así como en el sistema inmune cutáneo, como acciones antiinflamatorias y expresión de moléculas de adhesión celular. Acciones citoprotectores para el estrés oxidativo por radiación UV.
Receptores de la vitamina D3.	Regulan el crecimiento celular y la supervivencia melanocitaria. Pueden sobreregular la expresión del factor transformador de crecimiento beta y disminuir la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico.
Receptor acoplado a proteínas G.	Familia de receptores cuyos ligandos son químicamente muy diversos, como neurotransmisores, hormonas, fosfolípidos, fototransductores y fotones. Regulan la división y proliferación melanocitaria.
Receptores de endotelina.	Inducen la proliferación melanocitaria y la síntesis de melanina. Afectan quimioquinesis, quimiotaxis y formación de dendritas.
Receptores de muerte celular DR3, DR4 y FAS.	Inducen apoptosis de los melanocitos vía FAS o TNF.
Receptor de la hormona liberadora de corticotropina.	Pueden producir apoptosis de melanocitos e inhibición de la proliferación.
Receptores de melatonina.	Junto con los receptores asociados a proteínas G favorecen la homeostasis de melanocitos y protegen de los efectos de la radiación UV.
N-cadherina.	Adhesiones célula a célula y melanocito-fibroblasto.

voca daño progresivo al ADN, invisible a simple vista; la α -MSH se induce por la producción local de los queratinocitos de proopiomelanocortina en la piel dañada, al igual que ocurre con la estimulación por ACTH.^{2,6}

La exposición a UVB (con longitudes de onda de 290 a 320 nm) induce rupturas de timidina en el ADN con la formación de dímeros de ciclobutano, lo que aunado a mecanismos moleculares complejos que activan p53, p21 y PCNA (antígeno nuclear de proliferación celular), puede desencadenar la producción de pigmento. Por otra parte, se ha demostrado que la estimulación crónica de α -MSH activa una protein-quinasa mitógena denominada p38, y esto, con el estímulo crónico y continuo, como en el caso del melasma, puede detonar una cadena o reacción de cascada que incluya endotelina-1, factor de crecimiento fibroblástico β , óxido nítrico y factor de crecimiento de células tallo (SCF).⁶⁻⁸

Podemos establecer que el daño epitelial producido por la radiación ultravioleta provoca la secreción parácrina por los queratinocitos de endotelina 1, factor de crecimiento fibroblástico, factor de crecimiento de células tallo y hormona estimulante de melanocitos alfa; esto, junto con la secreción de otros productos fibroblásticos, estimula la proliferación dendrítica, división, aumento de actividad y de transferencia de melanina, lo que normalmente ocurre en los efectos del bronceado agudo, pero con un ritmo más lento.^{8,9}

El receptor de melanocortina 1 del melanocito (MCR1) es el sitio de unión para la hormona estimulante de melanocitos alfa (α -MSH) y hormona del crecimiento (ACTH).

Se ha establecido que la irradiación con luz UV provoca daño al ADN y aumento de síntesis de α -MSH y ACTH, por lo que la activación del receptor deriva en la estimulación de la síntesis de eumelanina, aumento de eumelanosomas y transferencia de eumelanosomas a los queratinocitos.^{2,8,10}

Cambios estructurales en melasma

En el melasma, los diversos estudios sobre hallazgos histopatológicos han encontrado un aumento verdadero del número de melanocitos en la capa basal, así como del número de dendritas y de la transferencia del pigmento a los queratinocitos; al mismo tiempo se ha identificado aumento del metabolismo en las células melanocíticas (incremento en el número y tamaño de mitocondrias, aparato de Golgi, retículo endoplásmico rugoso y ribosomas).^{12,13}

En el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México O.D., diversas biopsias de piel de pacientes

con melasma permitieron identificar hiperqueratosis localizada, con aplanamiento de los procesos interpapilares, y franca atrofia epidérmica focal en algunos especímenes. Asimismo, existe el hallazgo de engrosamiento marcado de la membrana basal, identificable con la tinción de PAS, semejante a lo ocurrido en las entidades como el lupus eritematoso cutáneo, y la vacuolización de células basales. La dermis presenta abundante elastosis con áreas de franca edema de las fibras de colágena y melanófagos.

Se ha demostrado, igualmente, la proliferación vascular incrementada en la dermis superficial y media de los pacientes con melasma. (Los hallazgos histopatológicos se enumerarán en una sección posterior.)

Cambios en la dinámica de la dermis en el melasma

La elastosis desempeña un papel clave en la activación fibroblástica en el daño actínico crónico. Existe una rápida fragmentación de las fibras elásticas y degeneración de las mismas. Los fibroblastos dañados responden con la producción del factor dérmico de células tallo o madre que, por difusión, sube a la epidermis y estimula a los melanocitos. Con el daño solar crónico, los melanocitos sobre expresan c-Kit, que es el receptor para SCF, con lo que se activa la melanogénesis en ritmo acelerado, y de manera independiente de las hormonas, lo que explicaría los casos de melasma en hombres. La sobre expresión de c-Kit puede ocasionarse de manera intrínseca, por los melanocitos, pero también de manera directa por luz UV (extrínseca); de las células afectadas el mastocito puede sufrir también expresión incrementada en su membrana y activar la tirosinasa.¹⁴⁻¹⁶

Hernández Barrera y colaboradores demostraron, en pacientes con melasma a quienes se les realizó biopsia de piel, el aumento de mastocitos en la dermis, los cuales se encontraron entremezclados con material elastótico; esto habla de un mecanismo de inflamación crónica en los pacientes con melasma relacionado con la expresión de receptor de tirosin-quinasa c-Kit.¹⁴

También se ha encontrado que las prostaglandinas se incrementan tras la exposición crónica a UVB, como PGD₂, E₂ y F₂. De éstas, la PGE₂ induce e incrementa el tamaño de los melanocitos y estimula la formación de dendritas, que favorece mayor transmisión de melanosomas.¹⁶

Se han asociado largamente y con gran especificidad los efectos de los estrógenos en los melanocitos, por ejemplo, el beta-estradiol, con una relación directamente proporcional en el aumento de la actividad de tirosinasa, acompañado de una reducción en la proliferación celular

e incremento de actividad; debe mencionarse aquí que los melanocitos tienen receptores intracitoplásmicos y de membrana para hormonas esteroideas.¹⁶

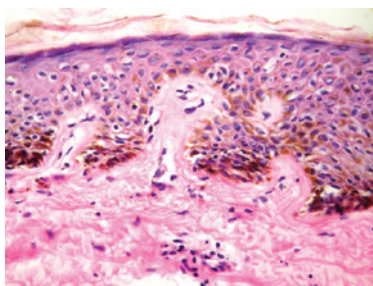
La radiación ultravioleta B causa expresión de ET-1 (endotelina 1) e interleucina alfa. El estímulo inflamatorio y los queratinocitos viejos pueden provocar más pigmentación que los melanocitos jóvenes, causando un incremento muy notable en el nivel de interleucina 1-alfa, y así desencadenan la cascada inflamatoria y el depósito de pigmento.¹⁵⁻¹⁶

Hallazgos histopatológicos en melasma

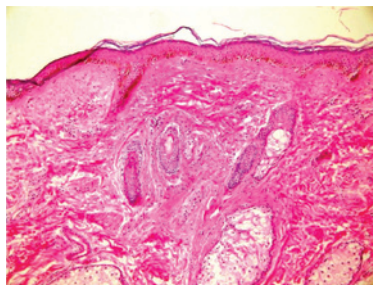
La traducción de los mecanismos fisiopatológicos expuestos produce una serie de hallazgos propios del melasma, que, aunque no patognomónicos, son comprensibles debido a las bases expuestas y al nivel de afección, y se clasifican en melasma epidérmico, dérmico y mixto.

Melasma epidérmico:

- Hiperpigmentación de la melanina en nivel de la capa basal, con eliminación del pigmento hacia las capas superiores.
- Vacuolización de la capa basal.
- Desorden leve de los queratinocitos.
- Edema de la dermis y escasos melanófagos (fotografías 3 y 4).



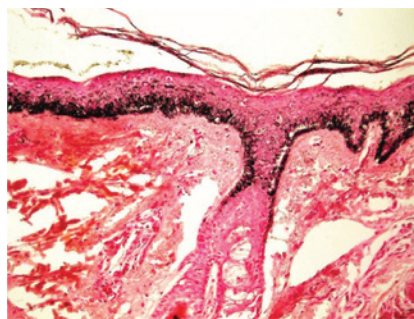
Fotografía 3. Tinción con H y E. Melasma epidérmico. Nótese la hiperpigmentación uniforme de la capa basal.



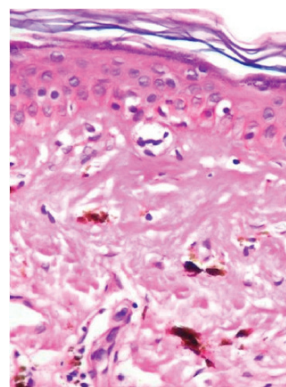
Fotografía 4. Tinción Fontana-Masson en melasma epidérmico.

Melasma dérmico:

- Aplanamiento y atrofia de la epidermis, con desorden de los queratinocitos.
- Hiperpigmentación basal abundante.
- Vacuolización de la capa basal.
- Elastosis, edema de la dermis superficial.
- Abundantes melanófagos y escaso infiltrado linfocitario (fotografías 5 y 6).



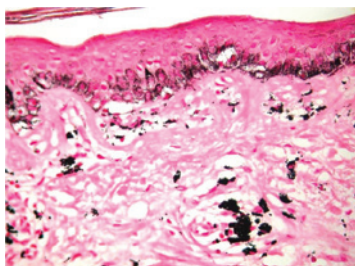
Fotografía 5. Tinción con H y E. Abundantes melanófagos en dermis superficial y media. Edema discreto de la colágena.



Fotografía 6. Tinción de Fontana-Masson que permite identificar los melanocitos dendríticos en la capa basal y el predominio de pigmento en los melanófagos de la dermis superficial y media.

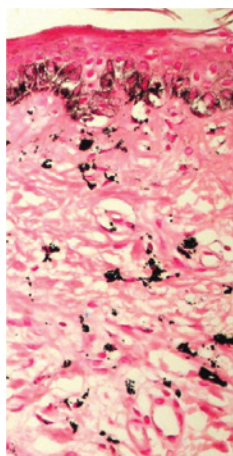
Melasma mixto:

- Hiperpigmentación de la capa basal con aumento de los melanocitos basales y mayor pigmentación en las capas superiores de la epidermis.
- Vacuolización discreta de la capa basal.
- Edema de las fibras de colágena, elastosis, aumento discreto de la población fibroblástica.
- Melanófagos abundantes y melanina libre entre las zonas de elastosis (fotografía 7).

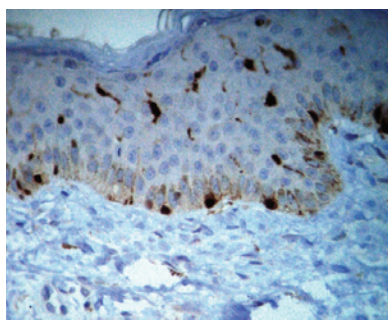


Fotografía 7. Tinción con Fontana-Masson. Se demuestra abundante pigmentación de la capa basal de la epidermis y numerosos melanófagos en dermis superficial y media.

Con técnicas de inmunohistoquímica y antígenos específicos para melanocitos activos, en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México O.D. se demostró la positividad en la tinción para antígeno MART-1 (fotografía 8), proteína S100 (fotografía 9) y positividad para la tinción con DOPA, incluso con exposición del aumento de sus porciones dendríticas.



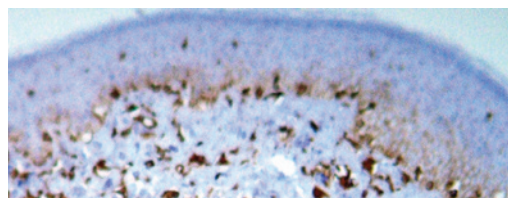
Fotografía 8. Tinción con inmunohistoquímica para MART-1, que demuestra afinidad por melanocitos activos en la capa basal y ascendiendo en la epidermis.



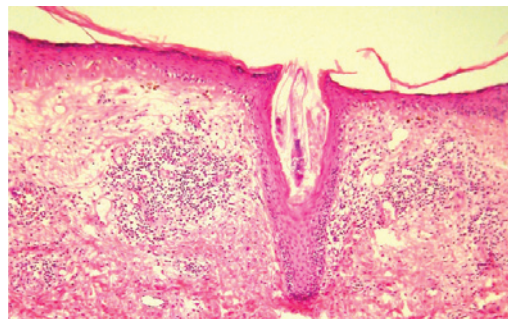
Fotografía 9. Tinción con inmunohistoquímica para proteína S100. Positividad de melanocitos dendríticos en la epidermis y de melanófagos en la dermis.

Estudios con inmunofluorescencia precedentes han demostrado depósitos en la membrana basal de IgG, IgM y diversas fracciones del complemento concordantes con cambios en la arquitectura de la membrana basal.¹⁶

El estudio permitió identificar otros hallazgos histopatológicos en los especímenes de los pacientes con melasma, como hiperqueratosis focal y folicular, aplanamiento marcado de los procesos interpapilares y áreas con desorden de la arquitectura queratinocitaria (fotografía 10), así como modificaciones de la membrana basal con engrosamiento semejante al de las collagenopatías, demostrable con la tinción de PAS (fotografía 11).



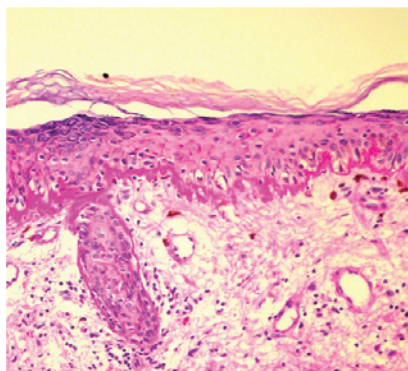
Fotografía 10. Hiperqueratosis folicular discreta, con aplanamiento de los procesos interpapilares y edema de la dermis papilar.



Fotografía 11. Tinción de PAS. Engrosamiento marcado de la membrana basal.

Es necesario mencionar el hallazgo muy variable de atrofia epidérmica (fotografía 12), así como que la tendencia a la vasodilatación, que menciona la bibliografía, se encuentra mediada por endotelina-1; el daño a la membrana basal con engrosamiento, mediada por citoquinas y los diversos mecanismos oxidativos; el infiltrado inflamatorio con predominio linfocitario; la elastosis, marcada; y la elastolisis como producto de daño directo por radiación ultravioleta.

Concluimos que, aunque mucho se ha descubierto en relación con la fisiopatología del melasma, los mecanismos implicados cada vez se ramifican más y las moléculas relacionadas tienen múltiples acciones interrelacionadas. Las



Fotografía 12. Tinción H y E. Atrofia epidérmica, con edema de la capa basal y elastosis en dermis superficial.

bases al momento siguen cambiando, y la comprensión cabal de los fenómenos bioquímicos, moleculares y fisiológicos llevará al diseño de mejores métodos terapéuticos y opciones de tratamiento, aunados a los ya existentes.

REFERENCIAS

1. Norlund JJ, Oissy RE. "The biology of melanocytes". En Freinkel RK, Woodley DT (eds.) *The biology of skin*, The Parthenon Publishing Group, 2001, 113-131.
2. Lin JY, Fisher DE. "Melanocyte biology and skin pigmentation". *Nature* 2007; 445 (22): 843-850.
3. Abdel-Malek ZA, Kadekaro L. "Human cutaneous pigmentation. A collaborative act in the skin, directed by paracrine, autocrine, and endocrine factors and the environment". En Hearing VJ, Leong SPL, *From melanocytes to melanoma. The progression to malignancy*, Humana Press, 2006, 81-100.
4. Norlund JJ. "The melanocyte and epidermal melanin unit: An expanded concept". *Dermatol Clin* 2007; (25): 271-281.
5. Carlson JA, Linnete GP, Aplin A, Ng B, Slominski A. "Melanocyte receptors: Clinical implications and therapeutic relevance". *Dermatol Clin* 2007; (25): 541-557.
6. Santiago-Walker A, Li L, Haas NK, Herlyn M. "Melanocytes: From morphology to application". *Skin Pharmacol Physiol* 2009; (22): 114-121.
7. Haas NK, Herlyn M. "Normal human melanocyte homeostasis as a paradigm for understanding melanoma". *J Invest Dermatol Symp Proc* 2005; (10): 153-163.
8. Babiarczyk-Magee L, Chen N, Seiberg M, Lin CB. "The expression and activation of protease-activated receptor-2 correlate with skin color". *Pigment Cell Res* 2004; 17: 241-251.
9. Bleeher SS, Anstey AV. "Disorders of skin color". En Burns T, Breathnach, Cox N, Griffiths C. *Rook's textbook of dermatology*, 7a ed, Blackwell Science, 2006, 39.1-39.68.
10. Nicolaïdou E, Antoniou C, Katsambas A. "Origin, clinical presentation, and diagnosis of facial hypermelanoses". *Dermatol Clin* 2007; 25: 321-326.
11. Hou L, Kapas S, Cruchley AT, Macey MG, Harriot P, Chinni C y cols. "Immunolocalization of protease-activated receptor-2, in skin: Receptor activation stimulates interleukin-8 secretion by keratinocytes *in vitro*". *Immunology* 1998; 94: 356-362.
12. Sánchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sánchez JL, Mihm MC. "Melasma: A clinical, light microscopic, ultrastructural and immunofluorescence study". *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 698-710.
13. Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H y cols. "Melasma: Histopathological characteristics in 56 Korean patients". *J Am Acad Dermatol* 2002; 146: 228-237.
14. Hernández-Barrera R, Torres-Álvarez B, Castaneda-Cazares JP, Oros-Valle C, Moncada B. "Solar elastosis and presence of mast cells as key features in the pathogenesis of melasma". *Clin Exper Dermatol* 2008; 33: 305-308.
15. Vazquez M, Maldonado H, Benaman C y cols. "Melasma in men: A clinical and histologic study". *Int J Dermatol* 1988; 27 (1): 25-27.
16. Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. "Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma". *Am J Dermatopathol* 2005; 27 (2): 96-101.

Conteste correctamente todos los cuestionarios que se publicarán en DCMQ y obtendrá 2 puntos de validez para la recertificación del Consejo Mexicano de Dermatología. Envíe todas sus respuestas juntas antes del 31 de enero del año siguiente a la dirección de la revista: Medipiel Servicios Administrativos, SC; Aniceto Ortega 822 Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, México DF, Tel. 5659-9416, Tel/Fax 5575-5171.

Incluya su correo electrónico para recibir la constancia.

Fisiopatología del Melasma

Dra. Patricia Mercadillo Pérez / Dr. Luis Miguel Moreno López

1. **¿Cuál es el origen embriológico del melanocito?**
 - a) Derivan de células mesenquimales
 - b) Origen ectodérmico específicamente en el germen epitelial primario
 - c) Origen neuroectodérmico
 - d) Origen endodérmico en conjunto con las células cromafines
 - e) Deriva de células de ecto y mesodermo.
2. **¿De qué depende la supervivencia de los melanocitos en la vida intrauterina en la piel humana?**
 - a) Uno de los factores más importantes es la presencia del receptor de tirosin-cinasa (RTK) c-Kit y de su ligando el factor de células tallo (SCF) dentro de la epidermis.
 - b) Depende del equilibrio con la producción de queratina de los queratinocitos y las células de Langerhans primitivas migrantes a piel
 - c) Dependen de la calidad y tamaño de los melanosomas primitivos, así como de la incapacidad de contacto con las células T.
 - d) De la formación adecuada y temprana de la unidad melano-epidérmica.
 - e) De la formación adecuada de dendritas y de la transmisión temprana del pigmento a los queratinocitos
3. **¿Qué son los melanosomas?**
 - a) Vacuolas intracitoplásmicas de los melanocitos, derivadas de las mitocondrias que acumulan la melanina.
 - b) Tipos especializados de retículo endoplásmico rugoso que contienen proteínas y melanina empaquetada
 - c) Son un tipo especializado de mitocondrias que proporciona ATP al melanocito y a cambio almacenan melanina.
 - d) Son productos de la fragmentación nuclear de los melanocitos que incluyen porciones de ARN y de melanina importantes para la transcripción proteica
 - e) Son un tipo especializado de lisosomas, que contienen melanina y que pasan por diferentes estadios de maduración.
4. **¿Cuál es el factor de protección solar que posee la melanina en los individuos con piel intensamente pigmentada?**
 - a) 20-30, con variaciones en los pacientes pelirrojos a causa de la feomelanina
 - b) 10-20 en las zonas fotoexpuestas
 - c) 1.6 a 2.0 solamente
 - d) Varía desde 5 hasta 25 según la zona anatómica
 - e) 15-20 en cara y baja un 5 % en zonas no fotoexpuestas
5. **¿Qué células son las principales secretoras del Factor De Células Tallo (SCF) que estimula la división y proliferación de los melanocitos?**
 - a) Los propios melanocitos y las células de Langerhans
 - b) Queratinocitos y fibroblastos
 - c) Células endoteliales y todas las células inflamatorias
 - d) Los queratinocitos y las células de Merkel
 - e) Los propios melanocitos y los linfocitos T activados
6. **Mencione cuál es la molécula presente en concentraciones elevadas en la piel de las razas negras, dependiendo de un pH óptimo y que estimula la actividad enzimática de los melanocitos**
 - a) Pro-opiomelanocortina
 - b) Factor de crecimiento básico de fibroblastos

- c) Factor de crecimiento derivado de dendrocitos dérmicos
d) Endotelina 1
e) Proteína 1 Relacionada a la tirosinasa (Tryp-1)
7. ¿Cuáles son las dos hormonas principales que estimulan la melanogénesis y dendrocitogénesis en el humano?
a) α -MSH y la hormona adrenocorticotrópica
b) Hormona natriurética y factor de células tallo (SCF)
c) Endotelina 1 y E-cadherina
d) Hormonas tiroideas y aldosterona
e) Estrógenos y progestágenos
8. Son dos sustancias inducidas por la producción parácrina de los queratinocitos estimulados por la radiación ultravioleta de manera crónica.
a) Eu-melanina y hormona adrenocorticotrópica
b) Interferon alfa 2 y beta gammaglobulina
c) Interferon beta e interleucina 12
d) Endotelina 1 y factor de crecimiento fibroblástico
e) Interleucina 6 e interferon gamma
9. Mencione el producto de los fibroblastos en el melasma que favorece la estimulación de los melanocitos por difusión hacia la epidermis.
a) Factor de crecimiento básico de fibroblastos
b) Hormona estimulante de melanocitos alfa
c) Factor de crecimiento vascular endotelial
d) Factor dérmico de células tallo o madre (dermal stem cell factor)
e) Factor de crecimiento epidérmico
10. Cómo se llama el receptor para el Dermal Stem Cell Factor, que es expresado por los melanocitos y es pieza clave en el desarrollo del melasma?
a) Receptor para el factor de crecimiento epidérmico
b) Receptor de tirosin-cinasa
c) Receptor C-Kit
d) Receptor de cadherinas
e) Receptor de alfa MSH
11. Dentro de las prostaglandinas, ¿cuál es la que favorece la inducción y el aumento en el tamaño de los melanocitos y estimula la formación de dendritas?
a) Prostaglandina F
b) Prostaglandina E2
c) Prostaglandina D2
d) Prostaglandina A
e) Prostaglandina C2
12. ¿Cuáles son las moléculas que inducen la apoptosis de los melanocitos vía FAS o TNF?
a) Receptores de muerte celular DR3, DR4 y FAS
b) Caspasas y endotelinas
c) Ligando FAS y p53
d) Receptor de melatonina y endotelina
e) Receptores de Alfa MSH
13. Tinción de histoquímica, de contenido argéntico y con la cual es posible valorar la presencia de melanocitos y pigmento
a) Tinción de Grocott
b) Tinción de PAS
c) Tinción de Tricómico de Masson
d) Tinción de rojo oleoso
e) Tinción de Fontana Masson
14. ¿Cuáles son 3 reactivos de inmunohistoquímica útiles para la identificación de melanocitos activos en biopsias de piel?
a) CD45RO, CD68 y ki67
b) C-kit, CD117 y CD21
c) Cadenas ligeras kappa, proteína S 100 y HMB 45
d) Antígeno MART-1, proteína S100 y DOPA
e) DOPA, CD45RA y CD8
15. Son hallazgos histopatológicos en biopsia de pacientes con melasma semejantes a los ocurridos en lupus eritematoso
a) Vacuolización basal. Atrofia epidérmica y engrosamiento de membrana basal
b) Espongiosis, exocitosis de neutrófilos y necrosis grasa
c) Infiltrado dérmico de plasmocitos, vasculitis linfocítica y necrosis grasa
d) Incontinencia pigmentaria, formación de cuerpos coloides e infiltrado linfocitario en banda
e) Edema de la capa basal, hiperpigmentación uniforme de la misma y aumento en el número de melanocitos.
16. ¿Cuál es el factor más importante morfológico que da las diferencias en las tonalidades cutáneas entre las diferentes razas?
a) Las razas negras poseen una mayor cantidad de melanocitos dendríticos en las zonas fotoexpuestas

- b) Las razas de piel clara tienen mala calidad de las melaninas y una mayor proporción de feomelanina
- c) El grosor de la epidermis es diferente entre las diferentes razas
- d) El número de dendritas en los melanocitos en menos mientras más claro es el tono de piel
- e) El número, tamaño y calidad de los melanosomas sin cambios en el número de melanocitos, entre las diferentes razas.

17. ¿Cuál es el precursor de la hormona estimulante de melanocitos alfa?

- a) La hormona adrenocorticotrópica
- b) La pro-opiomelanocortina
- c) La tirosinasa
- d) La dopaquinona
- e) Las hormonas tiroideas

18. Son algunas de las funciones del receptor de vitamina D3 en la piel

- a) Regulan el crecimiento celular y la supervivencia melanocitaria. Puede sobre-regular la expresión del factor transformador de crecimiento beta
- b) Favorecen la melanogénesis y la formación de dendritas en piel fotoexpuesta
- c) Controlan el metabolismo melanocitario y favorecen la transmisión de melanosomas a los queratinocitos

- d) Incrementan la activación de la tirosinasa y la producción de radicales libres que aumentan la melanogénesis
- e) Incrementan el recambio epidérmico y tienen efecto protector de las radiaciones ultravioletas sobre los queratinocitos.

19. ¿Cuál es la molécula que es suprimida por la alfa-MSH, e interactúa en la regulación de la inflamación?

- a) Factor de crecimiento derivado de hepatocitos
- b) Receptor del factor de crecimiento epidérmico
- c) Molécula del NF kappa B
- d) Interferon alfa 2b
- e) Factor de crecimiento básico fibroblástico

20. Es una de las células más importantes dentro del infiltrado inflamatorio crónico, que favorece la cascada que conlleva a pigmentación incrementada en melasma.

- a) Células de Langerhans activadas
- b) Linfocitos T CD4+
- c) Fagocitos mononucleares
- d) Mastocitos
- e) Eosinófilos