



MELASMA: UNA REVISIÓN DE SUS FACTORES ETIOPATOGÉNICOS Y FISIOPATOLÓGICOS.

Víctor García Guevara^{1,2}

1. Fundación Centro de Estudios de Medicina Estética. Caracas, Venezuela.
2. Carrer Pont Reixat, 3 tercera planta, Sant Just Desvern 08960 Barcelona España.

CORRESPONDENCIA: Carrer Pont Reixat 3 tercera planta, Sant Just Desvern 08960 Barcelona España.

E-MAIL: fuceme@gmail.com

REGISTRO ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6154-0439>

RESUMEN

El melasma es un trastorno hiperpigmentario común, una hipermelanosis adquirida, crónica y simétrica, caracterizada por máculas marrones distribuidas en áreas del cuerpo expuestas al sol, particularmente en la cara. El impacto en la calidad de vida de las personas afectadas está bien demostrado y exige nuevas estrategias terapéuticas. Su patogenia aún no se comprende completamente, aunque existen algunos factores desencadenantes conocidos como la exposición al sol, el embarazo, las hormonas sexuales, los procesos inflamatorios de la piel, el uso de cosméticos, esteroides y fármacos fotosensibilizantes. También existe una clara predisposición genética, ya que más del 40% de los pacientes informaron tener parientes afectados con la enfermedad. Además, hay cada vez más evidencias que muestran que los melanocitos no son las únicas células involucradas, y que otros elementos probablemente tienen un papel clave



en el desarrollo y las recaídas del melasma. Conocer la acción de los factores involucrados nos permitirá entender cómo debe abordarse un paciente con esta afectación a fin de consolidar adecuadas medidas terapéuticas.

PALABRAS CLAVE: Melasma, fotosensibilizante, hiperpigmentario.

MELASMA: A REVIEW OF ITS ETHIOPATHOGENIC AND PHYSIOPATHOLOGICAL FACTORS

ABSTRACT

Melasma is a common hyperpigmentary disorder, an acquired, chronic and symmetrical hypermelanosis, characterized by brown macules distributed in areas of the body exposed to the sun, especially on the face. The impact on people's quality of life is well determined and requires new therapeutic strategies. Its pathogenesis is still not fully understood, although there are some known triggers such as sun exposure, pregnancy, sex hormones, inflammatory skin processes, and the use of cosmetics, steroids, and photosensitizing drugs. There is also a clear genetic predisposition, as more than 40% of patients reported having relatives affected by the disease. Furthermore, there is increasing evidence that varies that melanocytes are not the only cells involved, and that other elements that possibly have a key role in the development and relapse of melasma. Knowing the action of the factors involved will allow us to understand how a patient with this condition should approach in order to consolidate the appropriate therapeutic measures.

KEYWORD: Melasma, photosensitizing, hyperpigmentary.

INTRODUCCIÓN

Según muchas investigaciones las áreas de la piel con afectación por melasma



muestran: a nivel epidérmico un aumento en el número y maduración de melanosomas, así como melanocitos hipertrofiados con dendritas prominentes; a nivel dérmico: alteraciones en la dermis superficial con elastosis solar, disminución del colágeno tipo I y aumento de la actividad de algunas metaloproteinasas, presencia de mastocitos y proliferación vascular (1, 2). Todo esto acompañado por un aumento de la expresión de citocinas inflamatorias (IL17, iNOS, endotelina, NF-K β), factores de crecimiento y elementos hormonales (α MSH, SCF, β FGF, HGF, NGF, VEGF) y receptor de estrógeno \ beta. (2, 3, 4). Sin embargo, hasta el momento, la fisiopatología de la hiper melanización epidérmica sostenida no se comprende completamente. El estímulo externo que con mayor importancia regula positivamente la melanogénesis es la radiación ultravioleta (UVR), la cual ejerce una acción directa sobre la

epidermis induciendo la producción de proopiomelanocortinas como la alfa melanocortina (α MSH) (5). La acción epitelial de esta última promueve una mayor síntesis de tirosinasa a través de su unión al receptor de melanocortina tipo 1 (MCR1) (6). De igual manera, la producción de α MSH se puede ver estimulada por diferentes vías inflamatorias.

La hiper melanogénesis del melasma implica la secreción epitelial de α MSH y la activación de diferentes vías, donde se sugiere un papel relevante de los cambios producidos por senescencia / autofagia para poder explicar la pigmentación sostenida en esta alteración cutánea. En definitiva, lo que se conoce en la actualidad es que la etiología del melasma es multifactorial y que los continuos estudios abren las puertas del entendimiento sobre esta alteración de la piel.

Luz visible y melasma. Está comprobado que las radiaciones



ultravioletas se erigen como el principal factor causante de las recaídas en el melasma, por lo que para conseguir una resolución de la patología y un mantenimiento de los resultados se recomienda evitar de manera estricta la exposición al sol. Se cree que la luz UV induce especies reactivas de oxígeno (ROS) activando el óxido nítrico inducible y promoviendo la melanogénesis (7). También se ha encontrado que los pacientes con melasma tienen mayores marcadores de estrés oxidativo en comparación con los voluntarios sanos (8). Pero dentro de los factores emitidos por el sol la luz visible parecería tener, de igual forma, una importancia relevante, lo cual se ha demostrado recientemente, donde se evidencia que la luz visible es capaz de inducir un aumento de la pigmentación de la piel, sobre todo en pacientes de fototipos cutáneos oscuros, inclusive comparada su acción con las radiaciones ultravioletas A, demostrando causar una pigmentación

más intensa y estable (9). Otro estudio mostró que la luz visible a una longitud de onda de 415 nm puede causar un aumento de la pigmentación que podría durar 3 meses (10).

El proceso de melanogénesis después de la exposición a la luz UV y visible puede ser estimulado por queratinocitos y fibroblastos. Una de las principales vías de pigmentación inducida tanto por luz UV como visible es la secreción del factor de células madre (SCF), el ligando para el receptor de tirosina quinasa, c-kit, que conduce a efectos posteriores en la proliferación de melanocitos.

Papel de los Queratinocitos y las condiciones epidérmicas

Conociendo la importancia que juegan los lípidos en el mantenimiento de la homeostasis de la barrera cutánea, se han realizado investigaciones para determinar los perfiles de expresión génica en la patogénesis del melasma



(11), y se ha identificado el metabolismo de los lípidos a nivel epidérmico como uno de los procesos biológicos más afectados, donde la mayoría de los genes asociados con el metabolismo de los lípidos, el receptor alfa activado por el proliferador de peroxisoma (PPARA), araquidonato 15-lipoxigenasa tipo B (ALOX15B), diacilglicerol O-aciltransferasa 2-like 3 (DGAT2L3) y PPAR gamma coactivator 1 alpha (PPARGC1A), han sido encontrados con regulación hacia la baja.

Del mismo modo, se ha demostrado que en los casos de melasma la integridad del estrato córneo se encuentra alterado y con una tasa de recuperación de barrera retardada, sugiriéndose que el estrato córneo adelgazado acompañado de la regulación negativa de los genes de lípidos podrían explicar tal situación (12).

Debemos tener presente que la exposición crónica a los rayos UV

influye en el metabolismo cutáneo de los ácidos grasos y la función de barrera (13). Se podría decir entonces que la acción sostenida y lenta del sol podría ser el factor causal y generar, por ejemplo, una reducción de PPAR-a, que representa un regulador importante del catabolismo de los lípidos al mediar la oxidación y la absorción de ácidos grasos. Otros estudios histológicos han mostrado que la piel afectada por melasma muestra engrosamiento de cresta rete y adelgazamiento epidérmico (14).

Otro aspecto importante de ser tomado en cuenta es la celularidad epidérmica. Los queratinocitos también son cruciales para regular la adhesión, la proliferación, la supervivencia y la morfología de los melanocitos. La interconexión cruzada entre melanocitos y queratinocitos está mediada por un efecto paracrino a través de factores solubles derivados de queratinocitos como son la hormona



estimulante de melanocitos α (α -MSH) como se mencionó anteriormente, la endotelina 1 (ET-1), el factor de crecimiento de células madre (SCF), el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF), las prostaglandinas E2 y F2 alfa (PGE2, PGF2 α) y el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) (15). Así mismo, los queratinocitos también modulan la transcripción de proteínas melanogénicas y, posteriormente, la cantidad y calidad de melanina (16).

Melanocitos

Se ha demostrado que la radiación UV conduce a una regulación positiva de los receptores de la hormona estimulante de melanocitos (MSH), también conocidos como receptores de melanocortina-1 (MC1-R), lo que permite una mayor unión de las hormonas y, por lo tanto, una mayor producción de melanina (17). La proopiomelanocortina (POMC) se escinde para producir los péptidos

hormona estimulante de melanocitos alfa (α -MSH) y hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (18). La actividad de estos péptidos en el receptor correspondiente genera un aumento de los niveles de proteína quinasa A (PKA), que fosforila el elemento de respuesta AMPc (CREB), el cual es un factor de transcripción para el factor de transcripción asociado a microftalmia (MITF), un regulador clave en la vía de síntesis de melanina.

El factor de transcripción asociado a la microftalmia controla la expresión de la tirosinasa, una enzima responsable de varios pasos en la melanogénesis. También se muestra que la radiación UV genera endógenamente 1,2-diacilgliceroles (DAG), un tipo de segundo mensajero, a partir de fosfolípidos de melanocitos de la membrana plasmática a través de las vías de fosfolipasa C y D (PLC y PLD). Estos DAG continúan activando la



tirosina y, por lo tanto, aumentan la melanogénesis (19).

Los factores específicos que modulan la producción de melanina dentro de los melanocitos generalmente se encuentran dentro, sobre o cerca de los melanosomas y se pueden dividir en tres tipos (20):

a) **Proteínas Estructurales Melanosomales:** proporcionan materiales de armazón a las enzimas requeridas para el depósito de melanina y sobre las cuales se depositan las melaninas.

b) **Enzimas implicadas en la síntesis de melanina:** tres enzimas clave que desempeñan papeles críticos en la síntesis de melanina dentro de los melanosomas: TYR (tirosinasa), TYRP1 (proteína relacionada con la tirosinasa-1) y TRP2 / DCT (dopacromo tautomerasa). La regulación del pH intramelanosomal

puede desempeñar un papel importante para regular las funciones enzimáticas apropiadas en la síntesis de melanina, así como el procesamiento y la función de las proteínas estructurales melanosómicas.

c) **Proteínas de tráfico de melanosomas:** los gránulos de melanina se transportan desde el área perinuclear a la periferia de los melanocitos y finalmente se transfieren a los queratinocitos adyacentes. Los melanosomas tempranos, producidos a través de la red trans-Golgi y / o endocitosis, se originan en el área perinuclear y luego maduran a melanosomas tardíos (pigmentados) a medida que avanzan hacia la periferia del melanocito. En esta vía de tráfico, la kinesina y la dineína actúan como ruedas para la carga melanosómica y los microtúbulos funcionan como rieles.

La proteína supresora de tumores p53 también puede desempeñar un papel en



la melanogénesis inducida por radiaciones UV. Esta proteína regula al alza la producción de POMC en los queratinocitos, lo que conduce a una mayor producción de melanina, de igual manera, aumenta la transcripción del factor de transcripción nuclear de hepatocitos-1 alfa (HNF-1 alfa), que induce la tirosinasa para aumentar la producción de melanina (21).

Membrana Basal

La zona de la membrana basal de la piel es una estructura compleja que juega un papel importante en la fisiología dérmica y epidérmica. Representa el límite entre los dos compartimentos de la piel y es una estructura de matriz extracelular altamente especializada, que proporciona principalmente una interfaz estabilizadora dinámica, y una barrera de difusión. Además de las propiedades estructurales, la membrana basal dermoepidérmica tiene funciones de mantenimiento de la puerta que controla el tráfico celular y la difusión

de moléculas bioactivas en ambas direcciones, uniendo una variedad de citocinas y factores de crecimiento, y sirviendo un reservorio para su liberación controlada (22).

La membrana basal es sintetizada por fibroblastos y queratinocitos, y su daño facilita el tráfico de las citocinas dérmicas a los melanocitos, lo que conduce a la síntesis y distribución de melanina a través de la epidermis y puede favorecer que los melanocitos sobresalgan en la dermis. Se ha observado que los fibroblastos del melasma tienen un fenotipo senescente, que puede dificultar la reparación de la membrana basal (23). La hiperactividad funcional de los melanocitos en el melasma asociada al daño dérmico superior difiere de otros procesos hipermelanogénicos como bronceado, pecas, lentigos solares, hiperpigmentación posinflamatoria, neurofibromatosis o urticaria pigmentaria (24).



Un estudio comparó láminas histológicas entre la piel afectada por melasma y la piel sana encontrándose que en todas las muestras de melasma existían áreas de mayor daño en la membrana basal en comparación con la piel adyacente, que se manifestó por interrupciones, huecos, baja densidad y adelgazamiento de la lámina densa, así como la pérdida subyacente de las fibrillas de anclaje de la lámina lúcida (25).

Los melanocitos pendulares (que sobresalen en la dermis) se han descrito en el melasma y en el daño de la membrana basal (26, 27).

Se ha descrito que el daño producido por radiaciones UV activa las metaloproteinasas (MMP2 y MMP9) para degradar el colágeno tipo IV y VI en la membrana basal (24). La cadherina 11, una molécula de adhesión que está regulada positivamente en la piel de melasma, puede mediar la interacción entre fibroblastos y

melanocitos y promover la melanogénesis (6). También es responsable de aumentar la expresión de MMP1 y MMP2, lo que lleva a una mayor degradación del colágeno y la acumulación de material elastótico en la piel con melasma. El daño a la membrana basal también permite el movimiento de melanocitos y gránulos de melanina hacia la dermis, lo que contribuye a la naturaleza persistente y recurrente del melasma.

La exposición a los rayos UVA puede conducir a un microambiente inflamatorio de la dermis superior conllevando a estímulos directos a la actividad de tirosinasa en los melanocitos y estímulos indirectos a un proceso autofágico después del daño ambiental, que conduce a la protusión de melanocitos hacia la dermis (28, 29).

Mastocitos y Neovascularización

Se ha podido observar un incremento en el número de mastocitos a nivel de la



piel afectada por melasma en comparación con la piel no afectada (22). La exposición a los rayos UV activan los mastocitos desencadenando la liberación de histamina, la cual se une al receptor H2 activando la vía de la tirosinasa e induciendo melanogénesis (30, 31). Así mismo, los mastocitos pueden liberar triptasa y granzima B, que causan daños en los componentes de la matriz extracelular de la dermis superficial y en la membrana basal.

Los estudios histológicos han demostrado claramente un aumento significativo de la vascularización dentro de las lesiones de melasma en comparación con la piel sana circundante (32). Habría un encendido angiogénico a través de diversas vías, donde participarían los elementos inflamatorios y la plasmina-plasminógeno. De igual manera, los mastocitos inducen hipervascularización al secretar

proteínas como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento fibroblástico-2 (FGF-2) y factor de crecimiento transformante B (TGF-B), los cuales aumentan el tamaño, la densidad y la dilatación de los vasos en la piel afectada y presentan otro objetivo terapéutico cuando se trata el melasma (2, 33).

Por otro lado, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un producto de queratinocitos después del daño de los rayos UV, puede mantener los melanocitos humanos en el cultivo de tejidos (34). Esto se propone como uno de los mecanismos para el aumento de la actividad de los melanocitos en el melasma (34, 35).

Fibroblastos senescentes

Se ha demostrado que el melasma se caracteriza por la acumulación de células senescentes en la dermis lesional, y que esto es debido por el efecto de la irradiación UV crónica, lo



que conduce a una mayor producción de factores melanogénicos (36, 37). Las células senescentes se observaron principalmente en la capa superior de la dermis, pudiéndose establecer una conexión muy cercana con los melanocitos, a lo que contribuye la membrana basal deteriorada.

La radiación UV prolongada causa inflamación dérmica y activa los fibroblastos. Estas células luego secretan factor de células madre (SCF), que puede difundirse e inducir melanogénesis en la epidermis suprayacente (10). Del mismo modo, los niveles del receptor del factor de crecimiento de células madre, también conocido como c-kit, se regulan al alza en las lesiones de melasma, y esta unión activa la vía de tirosina quinasa responsable de la melanogénesis (38). De igual forma, la inflamación dérmica también se caracteriza por un aumento en los niveles de COX-2 y

prostaglandinas, estimulando aún más los melanocitos (39).

Influencia hormonal

También se ha demostrado que el estrógeno desempeña un papel en la patogénesis del melasma, lo que explica su mayor prevalencia entre las mujeres pospúberes, las usuarias de anticonceptivos orales y las mujeres embarazadas. Los estudios han demostrado un mayor número de receptores de estrógenos en la dermis y de receptores de progesterona en la epidermis de las lesiones de melasma (40, 41). La unión del estrógeno a sus receptores en los melanocitos y queratinocitos puede activar las vías de tirosinasa y MITF para inducir la producción de melanina (42).

Otros Elementos

Es posible que puedan existir alteraciones genéticas relacionadas con la estimulación de la melanogénesis en el melasma. Un estudio ha mostrado



que una expresión reducida del gen H19 ocurre en pacientes con melasma, siendo el gen H19 un factor que transcribe un ARN no codificante pero que opera en impronta con el gen IGF2 (factor de crecimiento similar a la insulina tipo II) (43). Se sabe que la transcripción disminuida de H19 en cultivos mixtos (melanocitos-queratinocitos) induce la melanogénesis y la transferencia de melanina a los queratinocitos, lo cual fortalece la hipótesis de la participación de los queratinocitos en la fisiopatogenia del melasma (4).

Conclusiones

La disfunción persistente de la unidad de melanina epidérmica, que resulta en una pigmentación recurrente en la piel con melasma, deriva de un desorden de la melanogénesis. En general los tratamientos actuales del melasma apuntan esencialmente a bloquear la radiación solar y a reducir la cantidad de melanina epidérmica, en lugar de

apuntar a la disfunción causal de la enfermedad, por lo que el desarrollo actual de terapias a largo plazo que buscan el control de los factores etiopatogénicos y la modulación de la fisiopatología van consiguiendo una menor tasa de recurrencia. Debido a ello habría que tomar en cuenta ciertas consideraciones.

Como vimos la luz visible también es capaz de modular el proceso de pigmentación, lo cual hace tentador plantear que el uso de protectores solares minerales teñidos podría proteger tanto contra los rayos UV como contra la luz visible, y podría ser más efectivo para prevenir las recaídas de melasma.

Cualquier trauma inducido por elementos de ablación o que conlleven a inflamación y agraven aún más la membrana basal puede empeorar la enfermedad, por lo que se podría pensar que la restauración adecuada de la



membrana basal puede limitar la recurrencia.

Se debe seguir estudiando la utilidad de terapias centradas en la reparación de las alteraciones dérmicas superiores, con posibles estrategias con respecto al proceso de envejecimiento interfiriendo con los efectos adversos de las células senescentes al atacar el fenotipo secretor y eliminar las células senescentes.

De igual manera, se debe tener presente los factores vasculares, inflamatorios y celulares, a fin de regular su actividad como elementos de génesis del melasma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Esposito ACC, Brianezi G, De Souza NP et al. Exploring pathways for sustained melanogenesis in facial melasma: an immunofluorescence study. *Int J Cosmet Sci*, 2018; 40:420–424.
2. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK et al. Heterogeneous pathology of melasma and its clinical implications. *Int J Mol Sci*, 2016; 17:824.
3. Tamega Ade A, Miot HA, Moco NP, Silva MG, Marques ME, Miot LD. Gene and protein expression of oestrogen-beta and progesterone receptors in facial melasma and adjacent healthy skin in women. *Int J Cosmet Sci*, 2015; 37, 222-228.
4. Passeron T. Melasma pathogenesis and influencing factors - an overview of the latest research. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013; 27(1):5–6.



5. Chakraborty AK, Funasaka Y, Slominski A, Ermak G, Hwang J, Pawelek JM, et al. Production and release of proopiomelanocortin (POMC) derived peptides by human melanocytes and keratinocytes in culture: regulation by ultraviolet B. *Biochim Biophys Acta*, 1996; 1313, 130-138.
6. Miot LD, Miot HA, Poletini J, Silva MG, Marques ME. Morphologic changes and the expression of alpha-melanocyte stimulating hormone and melanocortin-1 receptor in melasma lesions: a comparative study. *Am J Dermatopathol*, 2010; 32, 676-682.
7. Jo HY, Kim CK, Suh IB, Ryu SW, Ha KS, Kwon YG, et al. Co-localization of inducible nitric oxide synthase and phosphorylated Akt in the lesional skins of patients with melasma. *J Dermatol*. 2009;36(1):10–16.
8. Seckin HY, Kalkan G, Bas Y, Akbas A, Onder Y, Ozyurt H, et al. Oxidative stress status in patients with melasma. *Cutan Ocular Toxicol*. 2014;33(3):212–217.
9. Mahmoud BH, Ruvolo E, Hexsel CL, Liu Y, Owen MR, Kollias N et al. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2092–209.
10. Duteil L, Cardot-Leccia N, Queille-Roussel C, Maubert Y, Harmelin Y, Boukari F, et al. Differences in visible light-induced pigmentation according to wavelengths: a clinical and histological study in comparison with UVB exposure. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014;27(5):822–826.
11. Kang HY, Suzuki I, Lee DJ et al. Transcriptional profiling shows altered expression of wnt pathway- and lipid metabolism-related genes as well as melanogenesis-related genes in



melasma. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 1692–1700.

12. Lee DJ, Lee J, Ha J, Ortonne JP, Kang HY. Defective barrier function in melasma skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:1533-1537.

13. Merle C, Laugel C, Baillet-Guffroy A. Effect of UVA or UVB irradiation on cutaneous lipids in films or in solution. *Photochem Photobiol* 2010; 86: 553–562.

14. Weigmann HJ, Ulrich J, Schanzer S et al. Comparison of transepidermal water loss and spectroscopic absorbance to quantify changes of the stratum corneum after tape stripping. *Skin Pharmacol Physiol* 2005; 18: 180–185.

15. Hirobe T. Role of keratinocyte-derived factors involved in regulating the proliferation and differentiation of mammalian epidermal melanocytes. *Pigment Cell Res* 2005;18:2- 12.

16. Duval C, Smit NP, Kolb AM, Régnier M, Pavel S, Schmidt R. Keratinocytes control the pheo/eumelanin ratio in cultured normal human melanocytes. *Pigment Cell Res* 2002;15: 440- 6.

17. Bologna J, Murray M, Pawelek J. UVB-Induced Melanogenesis May Be Mediated Through the MSH-Receptor System. *J. Invest Dermatol.* 1989;92:651-6.

18. Im S, Kim J, On WY et al. Increased expression of alpha-melanocyte stimulating hormone in the lesional skin of melasma. *Br J Dermatol.* 2002;146:165–167.

19. Carsberg CJ, Ohanian J, Friedman PS. Ultraviolet radiation stimulates a biphasic pattern of 1,2-diacylglycerol formation in cultured human melanocytes and keratinocytes by activation of phospholipases C and D. *Biochem J.* 1995;305:471-477.



20. Yamaguchi Y, Hearing VJ. 2009. Physiological factors that regulate skin pigmentation. *Biofactors* 35: 193–199.
21. Videira IFS, Moura DFL, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol.* 2013;88:76-83.
22. Breitzkreutz D et col. Skin Basement Membrane: The Foundation of Epidermal Integrity—BM Functions and Diverse Roles of Bridging Molecules Nidogen and Perlecan. *BioMed Research International* 2013(4):179784.
23. Kim M, Kim SM, Kwon S et al. Senescent fibroblasts in melasma pathophysiology. *Exp Dermatol* 1019; 28:719–722.
24. Davis EC, Callender VD (2010) Postinflammatory hyperpigmentation: a review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010; 3:20–31.
25. Cavalcante Espósito AC, Brianezi G, Pereira de Souza N, Carvalho Santos D, Donida Bartoli L et al. Ultrastructural characterization of damage in the basement membrane of facial melasma. *Archives of Dermatological Research* 2019. doi.org/10.1007/s00403-019-01979-w.
26. Lee DJ, Park KC, Ortonne JP et al. Pendulous melano- cytes: a characteristic feature of melasma and how it may occur. *Br J Dermatol* 2012; 166:684–686.
27. Torres-Alvarez B, Mesa-Garza IG, Castanedo-Cazares JP et al. Histochemical and immunohistochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane. *Am J Dermatopathol* 2011; 33:291–295.
28. Bacharach-Buhles M, Lubowietzki M, Altmeyer P. Dose-



- dependent shift of apoptotic and unaltered melanocytes into the dermis after irradiation with UVA 1. *Dermatology* 1999; 198:5–10.
29. Holmo NF, Ramos GB, Salomao H et al. Complex segregation analysis of facial melasma in Brazil: evidence for a genetic susceptibility with a dominant pattern of segregation. *Arch Dermatol Res* 2018; 310:827–831.
30. Malaviya R, Morrison AR, Pentland AP. Histamine in Human Epidermal Cells is Induced by Ultraviolet Light Injury. *J Invest Dermatol*. 1996;106:785-89.
31. Yoshida M, Takahasi Y, Inoue S. Histamine Induces Melanogenesis and Morphologic Changes by Protein Kinase A Activation via H2 Receptors in Human Normal Melanocytes. *J Invest Dermatol*. 2000;114: 334-342.
32. Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci* 2007; 46: 111–116.
33. Kwon S, Park K. Clues to the Pathogenesis of Melasma from its Histological Findings. *J Pigment Disord*. 2014;1. [DOI: 10.4172/2376-0427].
34. Kim EJ, Park HY, Yaar M, Gilchrest BA. Modulation of vascular endothelial growth factor receptors in melanocytes. *Exp Dermatol*. 2005;14(8):625–633.
35. Lee HI, Lim YY, Kim BJ, Kim MN, Min HJ, Hwang JH, et al. Clinicopathologic efficacy of copper bromide plus/yellow laser (578 nm with 511 nm) for treatment of melasma in Asian patients. *Dermatol Surg*. 2010;36(6):885–893.
36. Hernández-Barrera R, Torres-Alvarez B, Castanedo-Cazares JP, et al. Solar elastosis and presence of mast

- cells as key features in the pathogenesis of melasma. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:305–308.
37. Kim M, Han JH, Kim JH, et al. Secreted frizzled-related protein 2 (sFRP2) functions as a melanogenic stimulator; the role of sFRP2 in UV-Induced hyperpigmentary disorders. *J Invest Dermatol* 2016;136:236–244.
38. Kang HY, Hwang JS, Lee DJ, et al. The dermal stem cell factor and c-kit are overexpressed in melasma. *Br J Dermatol*. 2006;154:1094-1099.
39. Gledhill K, Rhodes LE, Brownrigg M, et al. Prostaglandin-E2 is produced by adult human epidermal melanocytes in response to UVB in a melanogenesis-dependent manner. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2010;23:394-403.
40. Liberman R, Moy L. Estrogen receptor expression in melasma: results from facial skin of affected patients. *J Drugs Dermatol*. 2008;7:463-465.
41. Jang, YH, Lee JY, Kang HY, et al. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:1312-1316.
42. Cohen PR. Melasma treatment: A novel approach using a topical agent that contains an anti-estrogen and a vascular endothelial growth factor inhibitor. *Med Hypotheses*. 2017;101:1-5.
43. Kim NH, Lee CH, Lee AY. H19 RNA downregulation stimulated melanogenesis in melasma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2010;23:84-92.