

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V10210769

Kønshormoners rolle i udviklingen af melasma

Noor Fatima Goandal¹, Jørgen Rungby² & Katrine Elisabeth Karmisholt¹

1) Dermatologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg Hospital, 2) Endokrinologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger 2022;184:V10210769

HOVEDBUDSKABER

- Melasma er en hudlidelse med symmetriske hyperpigmenteringer i ansigtet, som især har høj prævalens hos gravide.
- Østrogen spiller en rolle i udviklingen af melasma, hvorimod follikelstimulerende hormon, progesteron, og muligvis testosteron og lutropin ikke spiller nogen større rolle.
- Forståelse af patogenesen kan føre til udførelse af mere effektive og målrettede behandlinger.

Melasma, som også har betegnelsen chloasma, er en kronisk, hyppigt forekommende, asymptomatisk, erhvervet hudlidelse, som er vanskelig at behandle. Melasma optræder typisk som makulære symmetrisk udbredte hyperpigmenteringer på solesponerede områder især i ansigtet. Baggrunden er multifaktoriel, og afgørende faktorer er udsættelse for UV-stråling, genetisk disposition, medikamenter, for eksempel visse antiepilektika, og hormonelle påvirkninger, herunder graviditet og p-pillebrug.

Prævalensen varierer fra 1% i den generelle befolkning til 9-50% hos individer med større eksposition for de ovennævnte faktorer [1]. Der er en markant højere prævalens af melasma hos kvinder end hos mænd, især kvinder med en mørkere hudfarve, og blandt gravide er prævalensen høj. På trods af at være en asymptomatisk hudlidelse kan de synlige forandringer have en betydelig effekt på patienters livskvalitet. Melasma Quality of Life (MELASQOL)-skalaen er et redskab til overvågning af livskvaliteten for patienter med melasma. Skalaens spænd er 7-70, hvor en højere score indikerer en dårligere health-related quality of life-score [2]. I en undersøgelse blandt 50 kvinder var den gennemsnitlige MELASQOL-score 36, og i 20-30-årsaldersgruppen var MELASQOL-scoren højere: 50,4 [3]. Den gennemsnitlige alder ved debut af melasma [1] er 20-30 år.

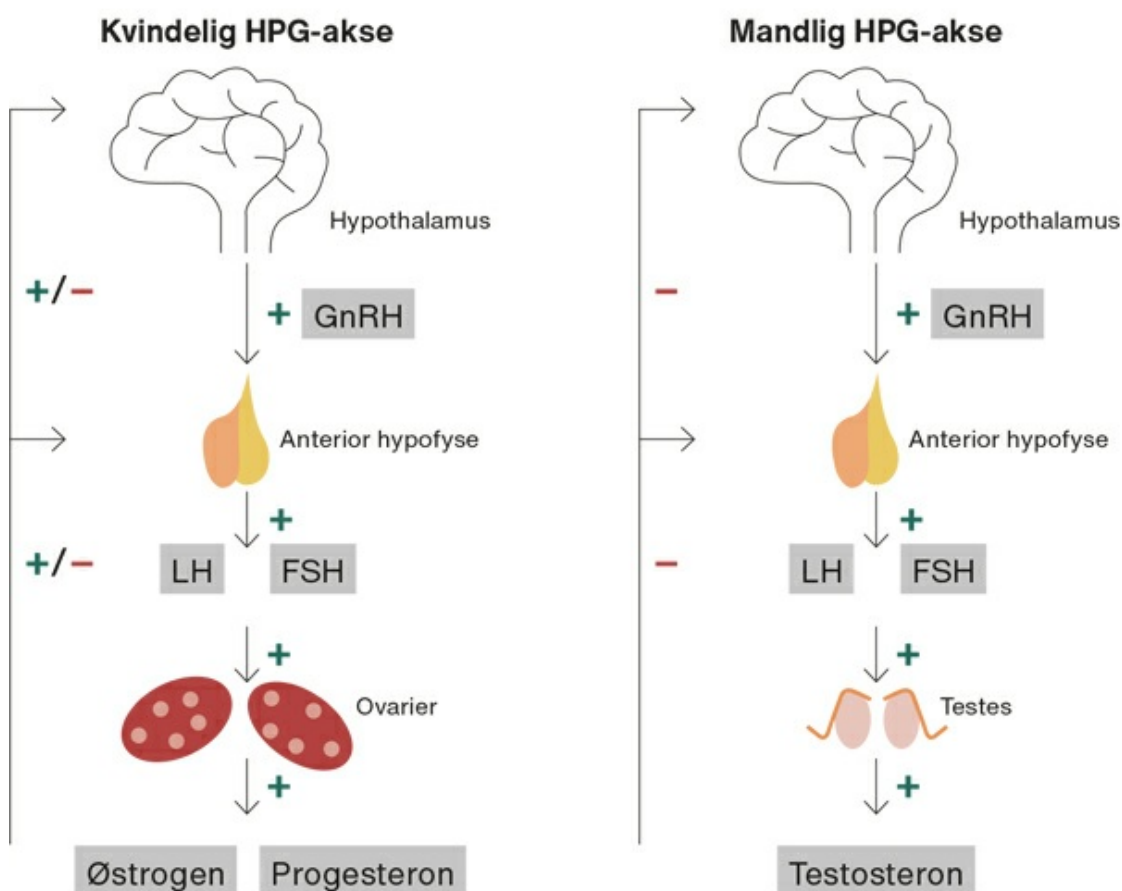
I denne artikel undersøger vi sammenhængen mellem kønshormoner og melasma hos både mænd og kvinder. Forståelse af kønshormoners rolle i melasma kan føre til nye undersøgelser af præventive strategier og mere effektive og målrettede behandlinger.

KØNSHORMONER OG MELANINPRODUKTION

Produktionen af henholdsvis kvindelige og mandlige kønshormoner er illustreret i **Figur 1** [4]. Østrogen, progesteron og testosteron er steroidhormoner, som har en virkning i melanocytter. Østrogen og progesteron har to intracellulære signaleringsveje. De kan binde til en nuklear receptor og til plasmamembranbundne G-proteinkoblede receptorer, mens testosteron har en mere direkte virkning på aktiviteten af cAMP [5-8]. **Figur 2**

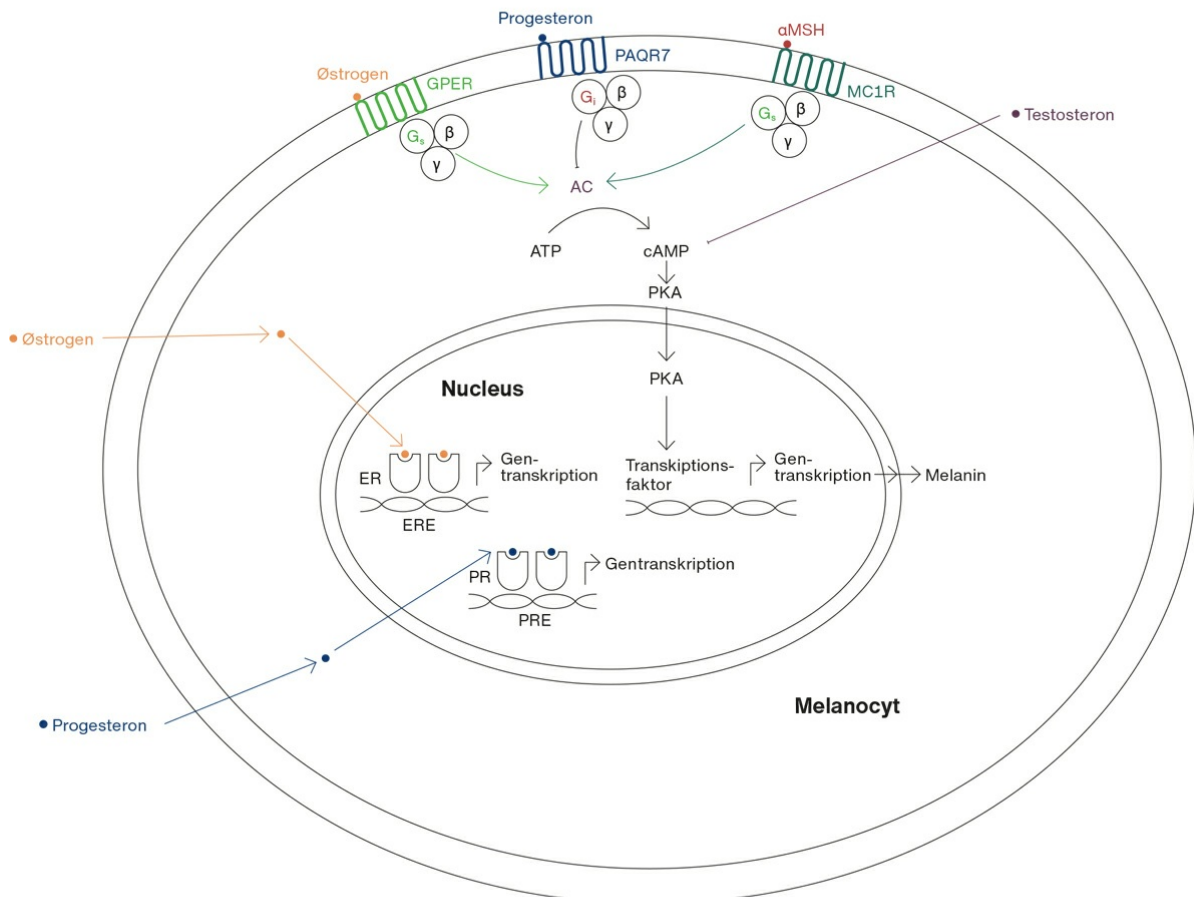
illustrerer de forskellige intracellulære signaleringsveje for østrogen, progesteron, testosteron og alfa-melanocytstimulerende hormon i melanocytter. Huden på ansigtet har en høj koncentration af nukleare østrogenreceptorer, hvilket kan være en medvirkende faktor til, at melasma oftest opstår i ansigtet [9].

FIGUR 1 Hypothalamus-hypofyse-gonade-aksen, hvor gonadotropinerne lutropin og follikelstimulerende hormon stimulerer produktionen af kønshormoner hos både mænd og kvinder. Det ses også, hvordan hormonerne balanceres via tilbagekoblingsløjfer. Den negative tilbagekobling ændres dog til en positiv tilbagekobling på dag 14 af menstruationscyklussen, hvor der er ægløsning [4].



FSH = follikelstimulerende hormon; GnRH = gonadotropin-releasing hormone;
HPG = hypothalamus-hypofyse-gonade; LH = lutropin.

FIGUR 2 Steroidhormonerne progesteron og østrogen har to signaleringsveje i melanocyten. De kan passivt passere over plasmamembranen og ind i kernen, hvor de binder til deres receptor og aktiverer visse DNA-sekvenser, der koder for de proteiner, som hormonerne kan formidle deres effekt igennem. De nukleare østrogenreceptorer er ER β og ER α [5, 6]. Alternativt kan de binde i membranen til G-proteinkoblede receptorer. Peptidhormonet α MSH binder også til en G-proteinkoblet receptor, som aktiverer signalvejen for melaninproduktion i melanocyter. Østrogen og α MSH aktiverer samme cytosoliske signalvej, mens progesteron hæmmer denne [7]. Dette indikerer, at østrogen fører til aktivering af melaninproduktionen i melanocyter. Testosteron sænker aktiviteten af cAMP i melanocyter og dermed også melaninproduktionen [8].



AC = adenylylcyklase; α MSH= alfa-melanocytstimulerende hormon; ER = østrogenreceptor; ERE = østrogenresponselementer; G $_i$ = hæmmende G-protein; GPER = G-proteinkoblet østrogenreceptor; G $_s$ = stimulerende G-protein; MC1R = melanocortin 1-receptor; PAQR7 = progestin- og adiponectinreceptor 7; PKA = proteinkinase A; PR = progesteronreceptor; PRE = progesteronresponselement.

LITTERATURSØGNING

Der er ved hjælp af en systematisk søgning fundet ti studier, som har undersøgt forskellige kønshormoner og deres rolle i patogenesen af melasma. Seks af studierne er case-kontrol-studier, og fem er tværsnitsstudier. Alle resultater fra studierne er opsummeret i Tabel 1.

TABEL 1 Oversigt over de inkluderede case-kontrol- og tværsnitsstudier.

Reference	Studiedesign	Patienter		køn	Køns hormoner undersøgt	Analysemetode	Hovedresultater
		n	alder, år, gennemsnit ± SD (spændvidde)				
Handa et al, 2017 [10]	Case-kontrol Tværsnitsstudie	50	27,58 ± 4,51	Mænd	Testosteron, østradiol, LH, FSH, progesteron ER, PR	Venøse blodprøver Biopsier fra læsionel hud og hosliggende ikkelæsionel hud	Ingen signifikant forskel i serumniveau i alle hormoner Ingen signifikant forskel i ekspresion af ER og PR
Basha et al, 2016 [11]	Case-kontrol	40	36,55 ± 5,77	Kvinder	Østrogen, progesteron	Venøse blodprøver	Ingen signifikant forskel i serumniveau af østrogen
Gopichandani et al, 2015 [12]	Case-kontrol	30	(18-50)	Kvinder	Signifikant øgning af progesteron-niveau	Venøse blodprøver på dag 5 eller 6 af MC	Signifikant fald i frit testosteron-, totalt testosteron-, LH-, østradiol- og progesteronserumniveau Ingen signifikant forskel i FSH-niveau
Tamega et al, 2014 [13]	Tværsnitsstudie	42	27,7 ± 3,1	Kvinder	ERβ, PR	Biopsier fra læsionel hud og ikkelæsionel hud	Ingen forskel i genekspression af ERβ og PR i læsionel hud sammenlignet med ikkelæsionel hud
Jang et al, 2012 [14]	Tværsnitsstudie	Mænd: 8 Kvinder: 10	35 ± 5,2	Mænd og kvinder	ERβ, ERα, PR	Øget proteinekspresion af begge receptorer i epitelet	Ingen signifikant øgning af ER- og PR-ekspresion i læsionel hud sammenlignet med ikkelæsionel hud i både mænd og kvinder
Mahmood et al, 2011 [15]	Case-kontrol	138	(17-45)	Kvinder	Østrogen, progesteron	Venøse blodprøver taget i den follikulære fase dag 9 + lutealfasen dag 18 af MC i 2 fortløbende mdr.	Ingen signifikant forskel i serumniveau af progesteron Signifikant øgning i østrogenniveau
Jang et al, 2010 [16]	Tværsnitsstudie	33	39	Kvinder	ERβ, PR	Biopsier fra læsionel hud og hosliggende ikkelæsionel hud	Epidermal læsion: øget ERβ- og PR-ekspresion Dermal læsion: øget ekspresion af ERβ omkring fibroblastlignende celler og små blodkar Ingen signifikant forskel i PR-ekspresion
Lieberman & Moy, 2008 [17]	Tværsnitsstudie	2	39 og 45	Kvinder	ER i keratinocytter eller melanocytter	Biopsier fra læsionel hud og hosliggende ikkelæsionel hud	Kvalitativ øgning af ER-niveau i læsionel hud sammenlignet med ikkelæsionel hud
Sialy et al, 2000 [18]	Case-kontrol	15	(20-40)	Mænd	LH, FSH, testosteron	2 venøse blodprøver hver	Øget LH-niveau Fald i testosteronniveau Ingen signifikant forskel i serumniveauet af FSH
Hassan et al, 1998 [19]	Case-kontrol	36	(25-35)	Kvinder	LH, FSH, østradiol, progesteron	Venøse blodprøver på dag 5, 7, 9, 11 af MC Progesteron målt på dag 17, 19, 21 af M.C	Øget LH-niveau på dag 7 af MC Øget FSH-niveau på dag 9 af MC Øget østradiolniveau på dag 5, 7, 9 Ingen signifikant forskel i serumniveauet af progesteron

ER = østrogenreceptor; FSH = follikelstimulerende hormon; LH = lutropin; MC = menstruationscyklus; PR = progesteronreceptor; SD = standardafvigelse.

ØSTROGEN

Hormonkoncentrationer

Fire case-kontrol-studier undersøgte østradiolniveauet i serum hos kvindelige patienter med melasma sammenlignet med kontrolgrupper. I to studier sås på sammenlignelige menstruationscyklustidspunkter signifikant højere niveauer hos patienter med melasma, mens ét studie fandt lavere koncentrationer. Basha et al [11] observerede ingen signifikant forskel, men nævnte heller ikke, hvilken dag i menstruationscyklus prøverne blev indsamlet.

Østrogenreceptorer

I størstedelen af tværsnitsstudierne observeredes en øget ekspresion af nuklearøstrogenreceptorer i den læsionelle hud fra kvindelige patienter med melasma sammenlignet med hosliggende ikkelæsionel hud. Et enkelt studie [13] undersøgte genekspressionen af østrogen- og progesteronreceptorer og sammenlignede det semikvantitativt med proteinekspresionen af –receptorerne. Der blev ikke observeret en øget genekspression af receptorerne, men til gengæld var der en øget proteinekspresion [13, 16]. Resultaterne fra de diverse case-kontrol- og tværsnitsstudier indikerer, at østradiol i høje niveauer spiller en væsentlig rolle i patogenesen for melasma hos kvinder.

ANDRE KØNSHORMONER

Hvad angår progesteron, lutropin (LH), follikelstimulerende hormon og testosteron, er der ikke fundet konsistente forandringer, når kvindelige patienter med melasma sammenlignes med kontroller [11, 12, 18].

GRAVIDITET

Der er høj prævalens af melasma hos gravide. I en undersøgelse foretaget i Indien om hudforandringer i 2.000 fødende kvinder havde 50,8% af patienterne udviklet melasma [20]. På verdensplan er der blevet gennemført et studie, hvor der ud af 324 kvinder med melasma var 26%, hvis melasma udviklede sig under graviditeten. Studiet undersøgte også risikoen for at udvikle melasma som førstegangsgravid. Ved 20-årsalderen var risikoen cirka 22%, mens den øgedes med alderen. Risikoen som 30-årig førstegangsgravid var 37%. Risikoen for at få melasma øgedes også med antallet af fødsler. 6% af patienterne kunne opleve en spontan remission af hyperpigmenteringen. Hos 30% af patienter udvikledes pigmentforandringerne yderligere efter graviditeten [21].

MENOPAUSE

Gennemsnitsaldersgruppen for debut af sygdommen er 20-30 år [1] og ligger således forud for menopausen. Det er også den aldersgruppe, hvor den psykiske påvirkning er størst [3]. Debut af melasma efter menopausen er væsentligt sjældnere end præmenopausalt. I en opgørelse fra Tunesien rapporteredes, at 87% af kvindelige patienter med melasma udviklede sygdommen i en alder af 20-40 år [22]. I ovennævnte studie [21] havde 6% debut efter 50-årsalderen, og det antages, at dette skyldes faldet i østrogenproduktionen. Nogle patienter med melasma oplever en reduktion af deres hyperpigmentering efter menopausen [22].

MÆND

Kønshormonernes rolle i patogenesen af melasma hos mænd er blevet undersøgt i et enkelt tværsnitstudie og i to case-kontrol-studier. I tværsnitstudiet blev der ikke observeret en signifikant forskel i mængden af østrogenreceptorer i læsionel hud sammenlignet med ikkælæsionel hud. I case-kontrol-studierne observerede man heller ingen signifikant forskel i østrogenkoncentrationen i patienter med melasma sammenlignet med kontrolgruppen. Testosteron og LH's rolle blev undersøgt i to case-kontrol-studier. I Sialy et al's studie [18] observeredes en højere koncentration af LH i patienter med melasma samtidig med en lavere koncentration af testosteron. Det andet case-kontrol-studie observerede ingen signifikant forskel i serumhormonkoncentrationerne.

EKSOGEN HORMONTILFØRSEL

Klinisk er der ved brug af p-piller og østrogenlignende medikamenter, såsom Prosexol (syntetisk østrogen) og lokal østrogencreme, blevet observeret udvikling eller forværring af melasma. I ovennævnte globale studie [21] med 324 kvindelige patienter med melasma rapporterede 25%, at lidelsen fremkom efter p-pillebrug. Ligeledes blev der observeret en større risiko for at udvikle melasma efter p-pillebrug hos patienter, som ikke havde en familiehistorik med melasma. Yderligere rapporteres der, at risikoen for spontanrecidiv hos patienter, hvis melasma var fremkaldt af p-pillebrug og graviditet, var større end ved de andre ætiologier [21]. Der er ved brug af lokal østrogencreme, som gives i forbindelse med kosmetisk behandling af huden hos postmenopausale kvinder, også blevet observeret udvikling af melasma [23]. Ved behandling af prostatakræft med Prosexol er der ligeledes blevet observeret udvikling af melasma [24], og ved brug af det antiandrogene medikament

spironolacton er der også rapporteret et par cases med udvikling af melasma [25].



Klassisk udbredelse af melasma med symmetrisk udbredelse af makulær hyperpigmentering på kinderne.

AFSLUTNING

Inden for de sidste ti år har der været udvikling i forskningen om kønshormoners rolle i melasma. Der er publiceret flere tværsnitsstudier og en række case-kontrol-studier. Tværsnitsstudierne, som er inkluderet i denne artikel, har vist, at områder på ansigtet med øget melaninkoncentration også har en øget koncentration af kønshormonreceptorer. Andre studier viser, at højt østrogenniveau, og muligvis lavt testosteronniveau hos mænd, er risikofaktorer. Det må antages, at kønshormoner og især østrogen, endogent som eksogent, har en rolle i udviklingen af melasma hos kvinder, mens der hos mænd formentlig er en øget risiko ved forskydninger i testosteron-/østrogenratioen.

Korrespondance Noor Fatima Goandal. E-mail: noorgoandal3@gmail.com

Antaget 6. december 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 7. februar 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V10210769

SUMMARY

The role of sex hormones in the pathogenesis of melasma

Noor Fatima Goandal, Jørgen Rungby & Katrine Elisabeth Karmisholt
Ugeskr Læger 2022;184:V10210769

Facial melasma is a common, acquired, skin condition, which typically presents itself as symmetric

hyperpigmentation. It is multifactorial, and hormonal influence is one of the most dominant aetiologies. This review investigates the link between sex hormones and facial melasma. Ten studies were identified, and they overall conclude, that oestrogens play a role in the pathogenesis of melasma in females but not in males. Progesterone, follicle-stimulating hormone and lutropin play no significant role in males or females, while testosterone possibly plays a role in males.

REFERENCER

1. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an up-to-date comprehensive review. *Dermatol Ther.* 2017;7(3):305-318.
2. Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol.* 2003;149(3):572-7.
3. Lieu TJ, Pandya AG. Melasma quality of life measures. *Dermatol Clin.* 2012;30(2):269-80.
4. Kong L, Tang M, Zhang T et al. Nickel nanoparticles exposure and reproductive toxicity in healthy adult rats. *Int J Mol Sci.* 2014;15(11):21253-69.
5. Natale CA, Duperret EK, Zhang J et al. Sex steroids regulate skin pigmentation through nonclassical membrane-bound receptors. *ELife.* 2016;5:e15104.
6. Costin GE, Hearing VJ. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *FASEB J.* 2007;21(4):976-94.
7. Scarpin KM, Graham JD, Mote PA et al. Progesterone action in human tissues: regulation by progesterone receptor (PR) isoform expression, nuclear positioning and coregulator expression. *Nucl Recept Signal.* 2009;7:e0009.
8. Tadokoro T, Rouzaud F, Itami S et al. The inhibitory effect of androgen and sex-hormone-binding globulin on the intracellular cAMP level and tyrosinase activity of normal human melanocytes. *Pigment Cell Res.* 2003;16(3):190-7.
9. Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(4):555-68.
10. Handa S, De D, Khullar G et al. The clinicoaetiological, hormonal and histopathological characteristics of melasma in men. *Clin Exp Dermatol.* 2017;43(1):36-41.
11. Basha MA, Azmy RM, Farag MM. A study on the effect of estrogen, progesterone, and their cutaneous receptors in the pathogenesis of melisma. *Menoufia Med J.* 2016;29:389.
12. Gopichandani K, Arora P, Garga U et al. Hormonal profile of melasma in Indian females. *Pigment Int.* 2015;2:85.
13. Tamega AA, Miot HA, Moco MG et al. Gene and protein expression of oestrogen-band progesterone receptors in facial melasma and adjacent healthy skin in women. *Int J Cosmet Sci.* 2014;37(2):222-8.
14. Jang YH, Sim JH, Kang HY et al. The histopathological characteristics of male melasma: comparison with female melasma and lentigo. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(4):642-9.
15. Mahmood K, Mahmud N, Saimi A et al. Role of estrogen, progesterone and prolactin in the etiopathogenesis of melasma in females. *J Pak Assoc Dermatol.* 2011;21:241-7.
16. Jang YH, Lee JY, Kang HY et al. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis. *J Eur Acad Dermat Venereol.* 2010;24(11):1312-6.
17. Lieberman R, Moy L. Estrogen receptor expression in melasma: results from facial skin of affected patients. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(5):463-5.
18. Sialy R, Hassan I, Kaur I et al. Melasma in men: a hormonal profile. *J Dermatol.* 2000;27(1):64-5.
19. Hassan I, Kaur I, Sialy R et al. Hormonal milieu in the maintenance of melasma in fertile women. *J Dermatol.* 1998;25(8):510-2.
20. Rathore SP, Gupta S, Gupta V. Pattern and prevalence of physiological cutaneous changes in pregnancy: a study of 2000 antenatal women. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;3(4):402.
21. Ortone JP, Arellano I, Berneburg M et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *Yearbook Dermatology Dermatologic Surg.* 2011;23:266-8.
22. Handel A, Miot L, Miot H. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol.* 2014;89(5):771-82.
23. Snyder A, Schiechert RA, Zaiac MN. Melasma associated with topical estrogen cream. *J Clin Aesthet Dermatol.*

2017;10(2):57-58.

24. Ogita A, Funasaka Y, Ansai SI et al. Melasma in a male patient due to estrogen therapy for prostate cancer. *Ann Dermatol.* 2015;27(6):763-4.
25. Hughes BR, Cunliffe WJ. Tolerance of spironolactone. *Br J Dermatol.* 1988;118(5):687-91.