

Valutazione clinica dell'efficacia di un prodotto topico schiarente associato a laser Nd:YAG Q-Switched nel trattamento del melasma profondo del volto

Giuseppe Scarcella



Giuseppe Scarcella

SUMMARY

???
???
???

Melasma is a common problem in women; it is often refractory to treatment and long-term remissions are difficult to achieve. In the last years laser treatments have been used to treat this beauty flaw, with good results in case of epidermal melasma and not fully satisfactory results in case of dermic or mixed melasma.

This study assessed the effectiveness of a procedure combining low fluence Q-switched Nd:YAG laser treatment and a topical regimen with an hinokitiol-based cream (Inoklar® depigmentante) for the treatment of dermic or mixed melasma. Five female subjects with dermic or mixed melasma of the face were treated with 10 low-fluence QS Nd:YAG laser treatments of 3J/cm² with 6 mm spot. Laser treatments were repeated at 1-week intervals. Daily application of the hinokitiol-based cream began immediately after the first laser treatment and lasted for all the period of observation.

Standardized digital photographs were taken at the baseline and at the end of the tenth laser treatment and assessed by blinded comparison using a quartile grading system.

In order to evaluate the possible synergistic effect of the combination of laser and dermo-cosmetic cream, the results were compared to those obtained in other 5 cases, treated with laser only. The combination treatment had 70-90% clearance of melasma, compared to patients treated with laser only, who showed a 40-55% clearance.

The combination treatment was well tolerated and side effects were limited to mild post-treatment erythema. The association of an hinokitiol-based cream with low-fluence QS Nd:YAG laser treatment is an effective and well tolerated therapy for melasma. This pilot study indicate a possible synergistic effect between the two approaches.

KEY WORDS: Dermal and mixed Melasma, Laser Nd:YAG Q-Switched, Hinokitiol.

Introduzione

Il melasma o melanosi del volto è un disestetismo molto diffuso e difficile da trattare, la cui patogenesi è complessa e multifattoriale, implicando fattori genetici, ormonali ed ambientali. Le lesioni si manifestano maggiormente in donne di età media e prediligono le aree foto-esposte del volto, in particolare guance, fronte e labbro superiore. Sebbene la risoluzione spontanea di queste ipercromie non sia rara, specie dopo la menopausa, la maggior parte delle pazienti è costretta a sopportare questo

disestetismo per quasi tutta la vita. A seconda della localizzazione del pigmento, il melasma può essere epidermico, dermico o misto. L'esame dell'area interessata mediante la *luce di Wood* consente di distinguerne il relativo pattern clinico-istologico: se epidermico, l'ipercromia presente viene accentuata dalla *luce di Wood*; se dermico, l'ipercromia sotto la luce resta invariata; se misto, con l'esame alla *luce di Wood* in alcuni punti si accentua l'ipercromia mentre in altri no. Quasi tutti i melasmi inizia-

no con un accumulo melaninico epidermico che poi con il passare degli anni tende ad approfondirsi fino ad interessare anche il derma. Il melasma epidermico è relativamente facile da trattare: il pigmento localizzato superficialmente è facilmente aggredibile con diverse strategie terapeutiche. La presenza di pigmento profondo, nel melasma dermico e misto, rende il quadro più difficilmente trattabile con qualsiasi tipo di approccio: il pigmento e le cellule che lo contengono sono localizzati in profondità e non possono essere raggiunti facilmente. La ricerca di alternative terapeutiche là dove fallivano i rimedi "classici" (prodotti topici, peelings schiarenti, etc.) ha portato negli ultimi quindici anni all'utilizzo della tecnologia laser per il trattamento di questo disestetismo cutaneo.

Con il passare degli anni diversi sono stati i sistemi laser e non proposti per il trattamento del melasma, dal laser CO₂ ed Erbium in modalità di Resurfacing alla Luce Pulsata Intensa. Con questi approcci, tuttavia, oltre al disagio non indifferente patito dai pazienti ed il rischio di complicanze anche di rilievo, si creava molto spesso una importante flogosi post-trattamento che non di rado esitava in un'ipercromia post-infiammatoria persistente e quindi in un peggioramento del melasma, oppure anche se più raramente si manifestavano esiti ipocromici permanenti ancora più antiestetici del melasma stesso.

Ultimamente sono state adoperate sorgenti laser in modalità frazionale che sembrano dare risultati decisamente migliori rispetto alle precedenti; come pure, ancora più recentemente, si stanno utilizzando laser vascolari basandosi sulle ultime acquisizioni etio-patogenetiche del melasma che attribuirebbero un ruolo non secondario alla ipervascolarizzazione presente nelle suddette lesioni.

Tuttavia, ancora prima di questi ultimi sistemi laser si era appurato che solo l'approccio con i laser *Q-Switched*, specifici per il trattamento del pigmento, poteva portare a qualche risultato e ridurre notevolmente il disagio ed il rischio di effetti collaterali e complicanze.

Tra questi sicuramente il *Q-Switched* con lunghezza d'onda 1064 nm (*NeoDimio:YAG Laser*), usato a basse fluenze, è risultato essere quello più indicato perché va più in profondità e perché, sfruttando la "finestra ottica" cutanea, crea meno danni e quindi meno flogosi post-trattamento sull'epidermide interessata.

I laser *Q-Switched*, rispettando i principi della fototermodisi selettiva, sono laser che emettono

impulsi molto potenti in tempi brevissimi, dell'ordine di nanosecondi, e sono i più adatti al trattamento delle lesioni pigmentate cutanee.

Il *Nd:YAG Q-Switched*, in particolare, con la sua lunghezza d'onda di 1064 nm, in grado di raggiungere maggiori profondità rispetto agli altri laser *Q-Switched*, risulta essere il più performante; inoltre, questa stessa lunghezza d'onda, arrecando danni irrilevanti all'epidermide, riduce al minimo il rischio di attivare potenziali stimoli infiammatori ipercromizzanti, in un quadro cutaneo come quello del melasma, molto sensibile e reattivo ad ogni tipo di stress ambientale, chimico e fisico.

Nella mia attività già da alcuni anni nel trattamento del melasma epidermico, dermico e misto utilizzo la tecnologia laser *Nd:YAG Q-Switched 1064 nm* a basse fluenze, secondo un protocollo ormai standardizzato. Al pari di quanto riportato da altri Autori e similmente ad altre tecniche, i risultati ottenuti nel melasma superficiale sono sempre stati molto buoni, mentre nel melasma profondo sono stati sicuramente meno entusiasmanti.

Negli ultimi 2-3 anni, tuttavia, sono stati pubblicati alcuni studi sulla possibilità di aumentare le performances del *NeoDimio:YAG Q-S* nel trattamento del melasma associando al laser l'applicazione di prodotti topici schiarenti, prima, durante e dopo il trattamento laser stesso nell'intento di creare una sinergia tra questi due tipi di approccio.

Il razionale dunque dell'associazione di laser specifici per la rimozione delle lesioni pigmentate cutanee con topici schiarenti pone le sue basi sull'ipotesi che da questa sinergia venga potenziata l'aggressione sulla componente profonda dermica del pigmento, principale causa di recidiva e maggiore responsabile del fallimento dei trattamenti nel melasma.

Diversi sono stati i prodotti "schiarenti" per uso topico proposti in associazione al trattamento laser, dall'idrochinone all'alfa-arbutina ed altri, con risultati più o meno incoraggianti.

Nel mio studio ho deciso di associare al trattamento con laser *Nd:YAG Q-Switched* per il melasma dermico e misto del volto un prodotto topico a base di inokitiolo (*Inoklar® depigmentante, Scharper Therapeutics*).

Inoklar® depigmentante è un trattamento dermocosmetico che, attraverso le sostanze funzionali presenti nella formulazione, agisce a vari livelli sulla sintesi ed il trasferimento intercellulare della melanina, esercitando un'azione progres-

sivamente schiarente. Il principale ingrediente è l'inokitiolo, una sostanza di origine vegetale che ha dimostrato di ridurre la sintesi di melanina interferendo con le principali molecole coinvolte nel processo di melanogenesi. Studi *in vitro* hanno infatti evidenziato che l'inokitiolo è in grado di ridurre l'attività di MITF (*microphthalmia-associated transcription factor*), fattore di trascrizione che orchestra il processo di melanogenesi, della tirosinasi, enzima chiave per la sintesi di melanina, e delle Tyrosinase-related protein 1 e 2 (TYRP-1; TYRP-2).

La formulazione veicola altri inibitori della tirosinasi, come l'azeloglicina e derivati idantoinici; inoltre, contiene la niacinamide, inibitore del trasferimento melanosomico dai melanociti ai cheratinociti, e principi antiossidanti, quali polifenoli dal tè verde, estratti da semi d'uva e di boswellia serrata e la ben nota vitamina E. Inoltre, l'aggiunta di un filtro solare fisico supporta l'utilizzo di questo prodotto anche di giorno e nei periodi soleggiati dell'anno, sommando all'attività schiarente anche un'efficace azione foto-protettiva che contrasta l'incurimento estivo delle macchie già presenti e la possibile comparsa di nuove lesioni.

Scopo di questo lavoro è stato verificare se l'aggiunta di un trattamento topico a base di inokitiolo potesse potenziare l'effetto depigmentante del laser Q-Switched Nd:YAG 1064 nm nel trattamento del melasma profondo (dermico o misto) del viso.

Materiali e metodi

Sono stati reclutati pazienti che presentavano un pattern clinico-istologico (*test con luce di Wood*) di melasma dermico o misto.

Sono stati esclusi:

- pazienti in stato di gravidanza o in allattamento;
- pazienti che avevano ricevuto trattamenti laser e/o IPL nell'ultimo mese;
- pazienti che avevano fatto uso di prodotti topici schiarenti nell'ultimo mese;
- pazienti con nota sensibilità alla luce;
- pazienti con nota sensibilità a taluno dei componenti del topico schiarente testato.

Tutti i pazienti hanno sottoscritto il *Consenso Informato* relativo alla procedura che poi sarebbe stata eseguita per il trattamento della loro patologia.

I soggetti si sono impegnati, altresì, per tutta la durata del trattamento, a non sottoporsi a sedute abbronzanti (lampade, lettini solari, ecc.), ad evitare l'esposizione volontaria al sole, come pure a ripararsi adeguatamente in caso di esposizione accidentale.

Sono state eseguite 10 sedute con laser Nd:YAG Q-Switched *doublato*, *Revlite™ HOYA ConBio*, ad intervalli settimanali.

I parametri laser utilizzati sono stati, come da protocollo: lunghezza d'onda 1064 nm; diametro dello spot 6 mm; fluenza 3 joules/cm²; frequenza di impulsi 10 hertz.

Ogni area da trattare è stata suddivisa in sotto-aree di circa 2-3 cm di lato e per ogni singola sotto-area sono stati eseguiti con il laser 10 passaggi in direzione orizzontale e 10 passaggi in direzione verticale.

Completato il trattamento di una sotto-area si passava a quella adiacente fino a trattare l'intera area.

L'end-point del trattamento delle singole sotto-aree era rappresentato da:

- lieve schiarimento delle ipercromie presenti;
- eritema della zona trattata;
- sbiancamento del vello presente sulla cute trattata.

Subito dopo il trattamento laser ai pazienti veniva applicata una maschera-crema lenitiva per 30 minuti.

I soggetti trattati sono stati istruiti, quindi, ad applicare *Inoklar®* depigmentante due volte al giorno, iniziando il giorno dopo il trattamento laser e fino alla seduta successiva.

Allo scopo di valutare l'eventuale effetto sinergico dell'associazione tra trattamento laser e trattamento dermocosmetico, sono stati selezionati casi di pazienti controllo, che presentavano lo stesso pattern clinico-istologico (*test con luce di Wood*) di melasma dermico o misto, trattati con il solo laser Nd:YAG Q-Switched *doublato*.

Risultati

Lo studio ha coinvolto 5 pazienti di sesso femminile, con età compresa tra i 25 ed i 50 anni, affette da melasma profondo del volto da almeno 1 anno, reclutate per il trattamento con laser Nd:YAG Q-Switched ed *Inoklar®* depigmentante (Tabella 1).

Le chiazze ipermelanotiche presenti sul volto delle 5 pazienti selezionate erano così distribuite:

Tabella 1.

Distribuzione delle chiazze ipermelanotiche presenti sul volto delle 5 pazienti selezionate.

Paziente studio	Aree interessate
Paziente n. 1	Guance
Paziente n. 2	Zigomi e cute labbro superiore
Paziente n. 3	Fronte
Paziente n. 4	Regione periorale
Paziente n. 5	Cute labbro superiore

tutti i pazienti hanno ben tollerato il trattamento combinato e non si sono registrati *drop-outs*. I pazienti sono stati controllati e fotografati all'inizio e a distanza di una settimana dall'ultima seduta.

La documentazione fotografica raccolta è stata valutata da un osservatore esterno secondo la scala di 5 punti (Tabella 2).

Tutti i soggetti trattati hanno presentato una graduale riduzione dell'ipercromia fin dalle prime sessioni di trattamento.

Dopo il completamento delle 10 sedute laser settimanali programmate e la contemporanea applicazione due volte al giorno del topico *Inoklar*[®] depigmentante sulle parti interessate, i risultati sono stati quelli di seguito elencati e riportati in Tabella 3.

- Paziente n. 1 - melasma guance: miglioramento 90%, punteggio 4 (Figura 1).
- Paziente n. 2 - melasma zigomi e cute labbro superiore: miglioramento 80%, punteggio 3.

Le pazienti con un pattern sovrapponibile, trattate con il solo laser e indicate di seguito con numeri romani, hanno avuto un miglioramento del 50%, punteggio 2 (Figura 2).

- Paziente n. 3 - melasma fronte: miglioramento 80%, punteggio 3 (Figura 3).

La paziente con un pattern sovrapponibile, trattata con il solo laser, ha avuto un miglioramento del 55%, punteggio 3 (Figura 4).

- Paziente n. 4 - melasma regione periorale: miglioramento 70%, punteggio 3.
- Paziente n. 5 - melasma cute labbro superiore: miglioramento 85%, punteggio 3 (Figura 5).

Le pazienti con pattern sovrapponibile, trattate con il solo laser, hanno avuto un miglioramento del 40%, punteggio 2 (Figura 6).

Nella Tabella 3 sono riportati le percentuali di miglioramento ed il punteggio ottenuto sia per le pazienti incluse nello studio (numerata da 1 a 5), sia per le pazienti selezionate dalla casistica con pattern clinico-istologico sovrapponibile (numerata da I a V) e trattate senza il topico testato.

Pertanto, le pazienti dello studio trattate con l'associazione laser + topico hanno avuto schiarimenti da un minimo di 70% ad un massimo di 90%, con uno score complessivo di 16, mentre le pazienti "controllo" trattate con il solo laser hanno avuto uno schiarimento da un minimo di 40% ad un massimo di 55%, con uno score complessivo di 11.

Tabella 2.

Scala di 5 punti.

Scala punteggio	Cambiamento
0	Nessun cambiamento o peggioramento del melasma
1	Miglioramento/schiarimento del melasma dello 0-25%
2	Miglioramento/schiarimento del melasma del 26-50%
3	Miglioramento/schiarimento del melasma del 51-85%
4	Miglioramento/schiarimento del melasma dell' 86-100%

Tabella 3.

Pazienti	Tipologia Tx	Miglioramento	Punteggio	Figura
Paziente n. 1	Studio (laser + topico)	90%	4	1
Paziente n. I	Controllo (laser)	50%	2	2
Paziente n. 2	Studio (laser + topico)	80%	3	
Paziente n. II	Controllo (laser)	50%	2	
Paziente n. 3	Studio (laser + topico)	80%	3	3
Paziente n. III	Controllo (laser)	55%	3	4
Paziente n. 4	Studio (laser + topico)	70%	3	
Paziente n. IV	Controllo (laser)	40%	2	
Paziente n. 5	Studio (laser + topico)	85%	3	5
Paziente n. V	Controllo (laser)	40%	2	6

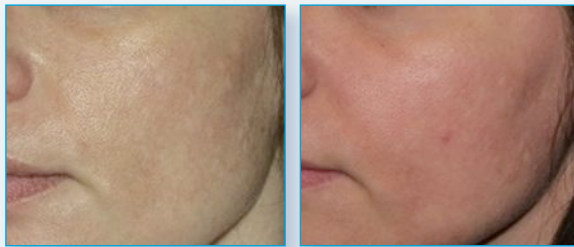
Figura 1.

Paziente n. 1. Melasma guance: laser + topico.



Prima del trattamento

Dopo il trattamento



Prima del trattamento

Dopo il trattamento

Figure 2.

Paziente n. I. Melasma guance: laser.



Prima del trattamento

Dopo il trattamento



Prima del trattamento

Dopo il trattamento

Figura 3.

Paziente n. 3. Melasma fronte: laser + topico.



Prima del trattamento



Dopo il trattamento

Figura 4.

Paziente n. III. Melasma fronte: laser.



Prima del trattamento



Dopo il trattamento

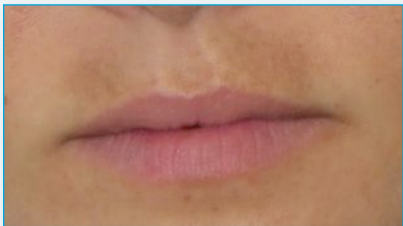


Prima del trattamento

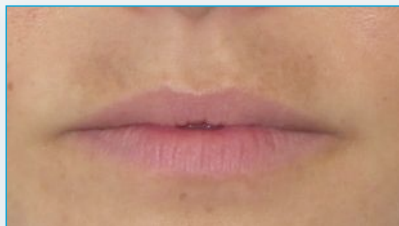


Dopo il trattamento

Figura 5.
Paziente n. 5.
Melasma cute labbro superiore:
laser + topico.



Prima del trattamento



Dopo il trattamento

Figura 6.
Paziente n. V.
Melasma cute labbro superiore:
laser.

Gli effetti collaterali, tutti transitori, sono stati in alcune sessioni di trattamento piccole petecchie puntiformi che risolvevano nel giro di pochi giorni, mentre invece in tutte le sedute ed in tutte le pazienti si sono riscontrati:

- lieve disagio durante il trattamento laser;
- eritema post-laser della parte trattata (vedansi Figure 7 e 8, del “subito dopo” paziente n. 1 e paziente n. 5) che rappresentava anche l’end-point del trattamento e che risolveva nel giro di alcune ore;
- sbiancamento del vello presente nell’area trattata, anche questo end-point del trattamento e che, al contrario degli altri effetti collaterali segnalati, durava qualche settimana fino alla naturale caduta del vello stesso; quest’ultimo effetto collaterale, tra l’altro, è risultato essere niente affatto sgradito per tutte le pazienti.

Conclusioni

Il trattamento del melasma, ed in particolare di quello dermico e/o misto, implica l’intervento su molteplici fattori che ne sono nel contempo le cause ed i relativi meccanismi etiopatogenetici. Pertanto, diventa molto difficile se non impossibile riuscire ad ottenere risultati ap-



Figura 7.
Paziente n. 1.
Eritema
post-laser
della parte
trattata.



Figura 8.
Paziente n. 5.
Eritema
post-laser
della parte
trattata.

prezzabili con un unico approccio terapeutico. Da un punto di vista teorico, quindi, la combinazione di più trattamenti, per sinergia, può dare risultati migliori in tempi più brevi e contribuire anche a ridurre la frequenza delle recidive.

In questo studio si è deciso di associare l'azione "profonda" del laser a quella schiarente del topico *Inoklar*[®] depigmentante, applicato contemporaneamente alle sedute laser per sfruttare la sinergia dei due approcci nel trattamento del melasma profondo.

L'esatto meccanismo di "effetto schiarente" di questa tecnica non è completamente e chiaramente noto.

Altri Autori che hanno avuto esperienze simili utilizzando lo stesso tipo di laser ma agenti schiarenti diversi, sempre con fondamentale attività inibitoria sulla tirosinasi, suggeriscono che lo schiarimento immediato potrebbe dipendere dalla frammentazione e conseguente dispersione della melanina, dovute all'impatto con la specifica lunghezza d'onda del laser che, usato a basse fluenze, eviterebbe un'eventuale distruzione cellulare, potenziale stimolo ipercromizzante.

Il risultato finale, invece, si potrebbe spiegare anche e soprattutto con la ridotta attività dei melanociti epidermici e dei melanofagi dermici dovuta all'azione del topico utilizzato.

Sicuramente ulteriori studi sono necessari per comprendere l'esatto meccanismo sinergico della metodica utilizzata.

Lo stesso topico, inoltre, applicato subito dopo il trattamento laser, il quale oltre a schiarire è in grado di creare anche un micro-peeling sull'epidermide trattata, raggiungerebbe profondità decisamente maggiori rispetto all'applicazione

su cute perfettamente integra, potendo così agire anche sui melanofagi dermici e non solo sui melanociti epidermici.

La tirosinasi è uno degli enzimi più importanti nella formazione della melanina; l'applicazione topica, quindi, di inibitori di questo enzima risulta essere molto utile nel trattamento del melasma.

Linokitiolo si è dimostrato essere molto efficace nell'inibire l'enzima tirosinasi senza presentare gli effetti collaterali di rilievo del suo ben noto predecessore, l'idrochinone, molto usato in passato ma attualmente quasi completamente abbandonato.

È importante sottolineare, inoltre, che essendo il topico testato, *Inoklar*[®] depigmentante, dotato anche di filtro solare, le pazienti sono state invitate ad applicarlo due volte al giorno, mattino e sera, contando, oltre che sulle proprietà schiarenti del prodotto, anche sulle sue capacità fotoprotettive in caso di esposizione accidentale al sole; per questo motivo, infine, è stato prescritto anche come trattamento di mantenimento.

Sebbene cinque pazienti rappresentino una casistica piuttosto esigua, le evidenze sperimentali raccolte suggeriscono che l'associazione dell'*Inoklar*[®] depigmentante al laser Nd:YAG Q-Switched nel trattamento del melasma dermico e/o misto dà risultati sicuramente incoraggianti e degni di ulteriori approfondimenti.

Conflitti d'interesse dichiarati

Lo studio è stato parzialmente supportato da *Scharper Therapeutics S.r.l.*

Lectures

1. Yeong-Gon Choi et al. Differential regulation of melanosomal proteins after Hinokitiol treatment. *Journal of Dermatological Science*. 2006; 43:181-188.
2. Dong-Seok Kim, et al. Epigallocatechin-3-gallate and hiniokitiol reduce melanin synthesis via decreased MITF production. *Arch Pharm Res*. 2007; 27:334-339.
3. Hakoziaki T, et al. The effect of Niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *British Journal of Dermatology*. 2002; 147:20-31.
4. Park HY, et al. Cellular mechanism regulating human melanogenesis. *Cell Mol Life Sciences*; 2009; 66:1493-1506.
5. Solano F, et al. Hypopigmenting agents: an updated review on biological, chemical and clinical aspects. *Pigment Cell Res*. 2006; 19:550-571.
6. Hee Young Kang, Ortonne JP. What should be considered in Treatment of Melasma; *Ann. Dermatol*. 2010; 22:373-378.

7. Sanchez LJ, et al. Melasma Myths. *Cosmetic dermatology*. 2006; 19:525-533.
8. Gillbro, et al. The melanogenesis and mechanism of skin-lightening agents - existing and new approaches. *Int J of Cosm Sciences*. 2011; 1-16.
9. Gupta AK, et al. The treatment of Melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55:1048-65.
10. Prignano F, et al. Therapeutic approaches in Melasma. *Dermatol Clin*. 2007; 25:1048-65.
11. Kopera D, et al. Ruby Laser treatment of Melasma and postInflammatory hyperpigmentation. *Dermatol Surg*. 1995; 21:900-5.
12. Angswarangsee S, et al. Combination ultrapulse co2 Laser and Q-Switched Alexandrite Laser compared with Q-Switched Alexandrite Laser alone for refractory Melasma. *Dermatol Surg*. 2003; 29:59-64.
13. Malaloto RM, et al. Erbium-YAG Laser resurfacing for refractory Melasma. *Dermatol Surg*. 1999; 31:1645-50.
14. Polnikorn N, et al. Treatment of refractory Melasma with the Medlite C6 Q-Switched Nd:YAG Laser and alpha-Arbutin: a prospective study. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2010; 12:126-131.
15. Rokhsar CK, et al. The treatment of Melasma with fractional photothermolysis: a pilot study: *Dermatol Surg*. 2005; 31:1645-50.
16. Bevec T, et al. Treating Melasma with sub-thermolytic Q-Switched Nd:YAG. *Journal of the Laser and Health Academy*. 2011; n.1.
17. Jeong Se-Yeong, et al. Low-Fluence Q-Switched Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser for Melasma Pre- or Post-Treatment Triple Combination Cream. *Dermatol Surg*. 2010; 36:909-918.
18. Huo Meng-Hua, et al. Split-Face Comparision of Intense Pulsed Light and NonAblative 1.064 nm Q-Switched Laser in Skin rejuvenation. *Dermatol Surg*. 2011; 37:52-57.
19. Mun Young Ji, et al. A low fluence Q-Switched Nd:YAG Laser modifies 3d structure of melanocyte and ultrastructure of melanosome by subcellular-selective photothermolysis. *Journal of Electron Microscopy*. 2011; 60(1):11-18.