

Iperpigmentazioni cutanee, un inestetismo da trattare in modo specifico in base alle cause.

Fernanda Distante

Dermatologa

Lucia Cussolotto

Chimica e tecnologia farmaceutica

Gianfranco de Paoli Ambrosi

Farmacista, Specialista in Scienza e tecnologie cosmetiche

PRIMA PARTE

Il mercato dermatologico e cosmetico rappresenta per il sistema farmacia una significativa opportunità che coinvolge in modo rilevante aspetti sia economici sia professionali.

Il consumatore guarda alla farmacia come il referente più qualificato nel garantire prodotti caratterizzati da forti connotati salutistici e vede in questo esercizio un punto di riferimento preferenziale per ottenere risposte sicure e affidabili alle problematiche cutanee, quali la lesione pigmentata.

Studi epidemiologici recenti dimostrano che circa il 40 per cento delle don-

Sono sempre più diffuse le ipercromie della pelle, ormai comuni anche tra i giovani. I prodotti con i quali correggere queste macchie molto spesso vengono acquistati in farmacia, dove più ancora che un cosmetico di qualità si ricerca un preparato ad azione farmacologica. In effetti, intervenire in maniera terapeutica in molti casi è possibile: l'importante è riconoscere, volta per volta, la natura e le cause degli accumuli di melanina.

ne italiane di età compresa tra i 50 e i 59 anni dichiara di avere macchie ipermelanosiche. Nella realtà le ipercromie cutanee interessano anche fasce di popolazione più giovani e tale fenomeno risulta in crescita; ciò sem-

bra essere dovuto all'azione dei contraccettivi orali e al danno attinico causato dalle radiazioni ultraviolette sia naturali (esposizione alla luce solare) sia artificiali (lettini abbronzanti).

Fisiologia della pigmentazione

Il normale colore cutaneo è il risultato della combinazione di quattro pigmenti che sono localizzati sia nell'epidermide, sia nel derma. Nell'epidermide si trovano la melanina prodotta per via endogena (bruno-marrone) e i carotenoidi derivanti dall'apporto esogeno (giallo); mentre nel derma sono presenti nei capillari l'emoglobina ossigenata (rosso) e, nelle venule, l'emoglobina ridotta (blu).

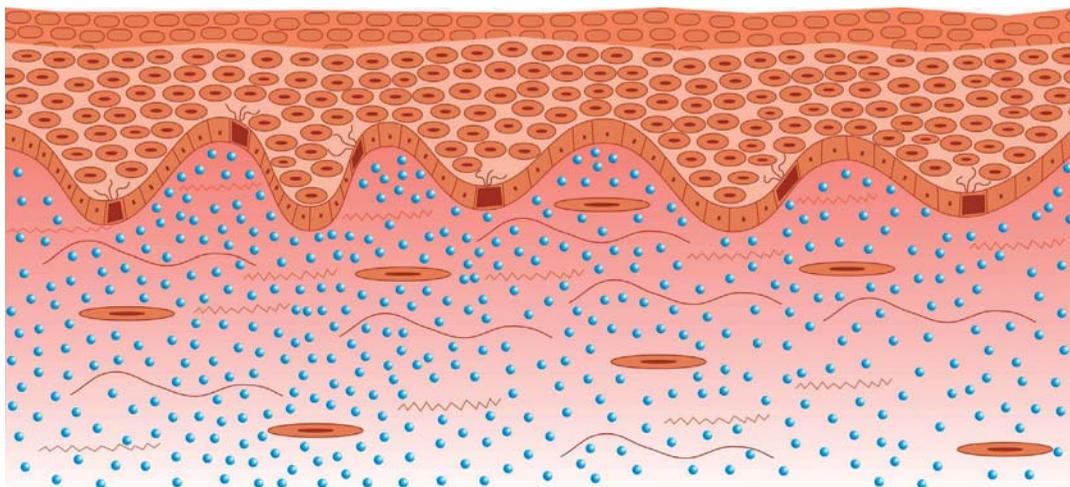


Figura 1. La formazione della melanina avviene a livello dello strato basale dell'epidermide in speciali cellule (i melanociti) al cui interno i melanosomi provvedono alla sintesi del pigmento.

La sintesi fisiologica della melanina: un processo in due fasi.

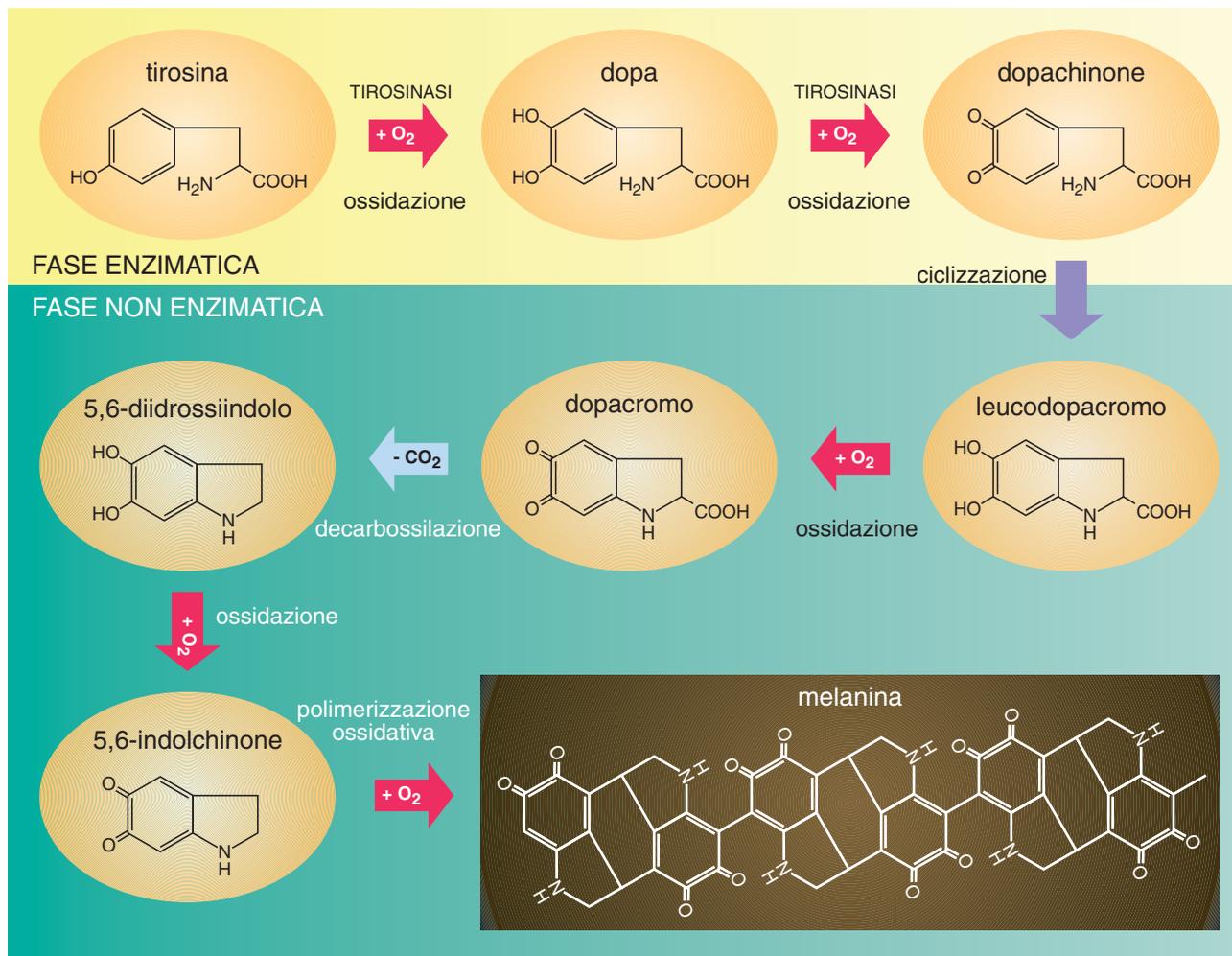


Figura 2

Tra questi pigmenti la melanina, sintetizzata dai melanociti, è il principale determinante delle differenze di colore cutaneo.

I melanociti, localizzati nello strato basale dell'epidermide, sono cellule provviste di particolari arborizzazioni (dendriti) che vengono proiettate sia superiormente verso i cheratinociti dello strato spinoso del Malpighi, sia lateralmente e verso il derma (figura 1).

Nel citoplasma dei melanociti sono di-

spersi particolari organuli, chiamati melanosomi, che si presentano come particelle sferiche o ellissoidali circondate da una membrana, con una struttura interna altamente organizzata in lamelle concentriche, simili a sfoglie; i melanosomi sono la sede di formazione della melanina.

Quando la melanina si è formata, viene trasferita dai melanociti ai cheratinociti con un meccanismo particolare: i cheratinociti inglobano le estre-

mità dendritiche ripiene di melanina dei melanociti con fusione delle membrane cellulari e avviene così lo scarico della melanina nei cheratinociti. Ciascun melanocita epidermico trasferisce in questo modo i melanosomi in circa 36 cheratinociti vicini, costituendo un'entità biologica chiamata unità melanino-epidermica.

L'esposizione ai raggi ultravioletti accelera la formazione e il passaggio dei melanosomi ai cheratinociti, dando

luogo all'abbronzatura. I granuli di melanina all'interno dei cheratinociti (i melanosomi all'interno dei cheratinociti si chiamano granuli di melanina e non melanosomi) sono concentrati in depositi che sul lato rivolto verso la superficie cutanea assume sopra il nucleo una forma di ombrello, forse per accentuare il meccanismo di protezione del DNA dai raggi solari.

Durante la maturazione e l'ascesa dei cheratinociti verso la superficie dell'e-

pidermide la melanina viene degradata dall'azione di enzimi idrolitici. Con la perdita dello strato corneo (desquamazione), vengono rimossi anche i pigmenti residui di melanina; pertanto, la melanizzazione dell'epidermide non è un processo statico, ma che si rinnova costantemente.

Le differenze nella pigmentazione tra le razze non sono dovute a un diverso numero di melanociti, ma al modo in cui la melanina viene accumulata.

Nella pelle nera i melanosomi sono più grandi (più lunghi e più larghi) e quando vengono trasferiti ai cheratinociti rimangono non aggregati (cioè distribuiti singolarmente), mentre nei bianchi sono più piccoli e si raggruppano. I melanociti sono cellule capaci di sintetizzare l'enzima tirosinasi che, incorporato nei melanosomi, dà inizio agli eventi che portano alla sintesi e alla deposizione di melanina.

Tutte le tappe della melanogenesi.

La via morfologica e metabolica della melanogenesi cutanea consta di diverse tappe:

- 1) migrazione dei melanoblasti dalla cresta neurale alle regioni del corpo destinate a riceverli; in queste sedi, in differenti periodi e in particolari condizioni fisiologiche o patologiche della vita, diventano attivi;*
- 2) differenziazione dei melanoblasti in melanociti;*
- 3) divisione mitotica dei melanociti nell'epidermide;*
- 4) sintesi della tirosinasi nel complesso del Golgi;*
- 5) sintesi della matrice del melanosoma;*
- 6) trasporto della tirosinasi dall'apparato del Golgi ai melanosomi (melanosomi in stadio I);*
- 7) assemblaggio della tirosinasi e delle proteine strutturali nella formazione dei melanosomi in stadio II all'interno dei melanociti;*
- 8) melanizzazione dei melanosomi a formare i melanosomi stadio III IV;*
- 9) trasferimento dei melanosomi in stadio IV verso la parte apicale dei dendriti e poi all'interno dei cheratinociti (processo di decapitazione), sia come particelle singole, sia come complessi. E' possibile in questa fase uno 'sgocciolamento' nel derma e una cattura da parte dei macrofagi dermici;*
- 10) degradazione dei melanosomi all'interno dei cheratinociti;*
- 11) rimozione della melanina con perdita dello strato corneo.*

Che cos'è la melanina

Come è noto, la maggior parte delle particelle brune visualizzate al microscopio nei melanociti è melanina, tuttavia le particelle brune talvolta osservate nei macrofagi dermici possono essere sia emosiderina sia melanina. La definizione delle melanine è difficile e l'esatta struttura chimica non è stata ancora determinata. Comunque le melanine dei mammiferi sono state divise in due gruppi principali:

- 1) la eumelanina, pigmento marrone o nero, ad alto peso molecolare e insolubile (è solubile solo in alcali estremamente forti), prevalente nei soggetti con carnagione e capelli scuri. Si forma per polimerizzazione ossidativa di 5,6-di-idrossi-indoli a partire dalla tirosina, con intervento sia di una reazione enzimatica chiave svolta dalla tirosinasi sia di reazioni di tipo non enzimatico, ma ossidativo;
- 2) la feomelanina, pigmento giallo-rosastro che si distingue chimicamente per il suo alto contenuto di zolfo, so-

lubile in alcali, prevalente nei soggetti con carnagione chiara, lentiggini e capelli rossi. Anche la feomelanina deriva dalla tirosina, ma da uno *shunt* nel percorso della formazione della eumelanina attraverso l'intervento dell'aminoacido cisteina da cui deriva lo zolfo di cui è molto ricca.

Sia le eumelanine sia le feomelanine derivano dalla tirosina, dunque dalla stessa tappa iniziale. La tirosina è ossidata a 3,4-di-idrossi-fenil-alanina (DOPA) dall'enzima tirosinasi, una ossidasi aerobica contenente rame, che catalizza anche l'ulteriore ossidazione della DOPA a dopachinone (via enzimatica). Il dopachinone va quindi incontro a ciclizzazione formando ciclo-dopa (leucodopacromo) che è rapidamente ossidato a dopacromo. Il dopacromo viene poi riarrangiato, con perdita di anidride carbonica, a 5,6-di-idrossi-indolo (DI) o, in più piccole quantità, a 5,6-di-idrossiindolo-2-acido carbossilico (DICA). Queste fasi non richiedono la partecipazione di un enzima (via non enzimatica) (figura 2).

In realtà, si ritiene che questo processo sia ancora più complicato. Nei tessuti pigmentati si riscontrano elevate quantità di metallo-ioni - come rame, zinco e ferro - che probabilmente sono coinvolti nella pigmentazione melaninica.

Sembra che lo zinco, il rame, il cobalto, il nichel e, in minor misura il ferro, catalizzino il riarrangiamento del dopacromo a formare DICA piuttosto che DI. Il rapporto DICA/DI determina l'entità con cui questi intermedi prendo-

Che cosa influenza la produzione di melanina.

Sono essenzialmente tre i fattori che determinano il livello di melaninogenesi cutanea nell'uomo: i geni, l'esposizione alla luce solare e fattori ormonali.

La componente genetica determina il livello di base del colore della pelle in assenza di esposizione solare o di altre influenze (il cosiddetto colore costituzionale) e rappresenta il fattore principale della pigmentazione razziale. Si parla invece di colore facoltativo (o indotto) per indicare la pigmentazione assunta dalla pelle in rapporto a influenze diverse, principalmente in seguito all'esposizione solare o a fattori ormonali. Anche il colore facoltativo è però prima di tutto sotto controllo genetico. L'ipofisi produce diversi peptidi ad azione melanostimolante: l'alfa-melanotropina (peptide derivato dalla propiocortina), la beta-lipotropina e la corticotropina.

Tra gli ormoni steroidei, gli estrogeni hanno un'azione pigmentogena; l'effetto del progesterone è più controverso, ma sembra che questi due fattori agiscano sinergicamente. Anche il testosterone avrebbe un'azione stimolante sulla melanogenesi. Particolari modificazioni della pigmentazione si verificano in gravidanza (cloasma) o per effetto dell'azione dei raggi solari in particolari situazioni ormonali (assunzione di contraccettivi, disturbi ovarici, malattia di Addison).

no parte nella successiva polimerizzazione per formare l'eumelanina. I passaggi finali della conversione del DI, del DICA o degli oligomeri a eumelanina sono ancora poco conosciuti. La feomelanina ha una struttura complessa costituita da benzotiazolo e da unità tetra-idroso-chinoliniche legate assieme da legami carboniosi. La biosintesi della feomelanina coinvolge l'addizione del gruppo SH della cisteina al dopachinone in modo da produrre cisteinildopa, presente in due diverse forme: 5-cisteinil-S-dopa (5-

cisdopa) e 2-cisteinil-S-dopa (2-cisdopa). Il dopachinone si lega anche al glutatione per formare glutatione-dopa, privo di colore. L'addizione di cisteina o di glutatione ai chinoni è una reazione veloce, non enzimatica, che in un certo senso fa deviare il percorso metabolico che porta alla formazione di eumelanina. I glutatione-dopa possono essere convertiti enzimaticamente in cisteinildopa, sostanza di cui si trovano livelli elevati nel plasma e nelle urine nei pazienti affetti da melanoma.

I motivi delle ipermelanosi acquisite.

Causa	Colore bruno (melanodermie)	Colore grigio, ardesia o blu (cerulodermie)
Metabolica	Malattie epatiche Emocromatosi, cirrosi biliare, porfirie	Emocromatosi Amiloidosi cutanea maculare
Endocrina	Tumori ipofisari e altri tumori che producono ACTH e MSH, Terapia con ACTH Gravidanza, morbo di Addison Contraccettivi e terapia con estrogeni Melasma (cloasma)	
Chimica	Arsenico, bisulfan, bleomicina, ciclofosfamide, adriamicina, psoraleni Dermatite di Berloque Fito-fotodermatite	Minociclina Eruzione fissa da medicamenti (barbiturici, fenoltaleina, fenotiazine, clorpromazina)
Fisica	Luce ultravioletta, radiazioni ionizzanti Traumi	
Nutrizionale	Pellagra, Carenza di vit. B12 Kwashiorkor	Deficienza nutrizionale cronica
Post-infiammatoria	Eczema Lichen planus Lupus eritematoso Lichen e amiloidosi maculare Sclerosi sistemica /morfea	Pinta Eritema discromico perstans
Tumori	Acanthosis nigricans Tumori maligni	Melanoma metastatico con melanogenuria

è in forma amorfa. Lo strato corneo nella razza nera è stipato di melanina mentre questo non accade di norma nella razza caucasica.

Una delle proprietà più importanti della melanina è la sua caratteristica di radicale libero: studi di risonanza dell'elettrone spaiato mostrano che la melanina appartiene alla classe dei cosiddetti radicali liberi stabili. Altri studi indicano che la melanina agisce non solo con meccanismo ottico, diffondendo e assorbendo la luce, ma anche come una trappola per gli elettroni e verosimilmente per i radicali liberi: può infatti ossidare il NADH *in vitro* e partecipare ad altre reazioni di ossido-riduzione. La melanina esercita dunque nell'organismo un'azione di fotoprotezione che si attua mediante tre differenti meccanismi:

a) assorbimento di radiazioni: l'energia assorbita è dispersa sotto forma di calore o utilizzata nell'ossidazione della melanina (pigmentazione immediata);
b) dispersione di radiazioni con attenuazione della radiazione;
c) carattere di radicale libero stabile: la sua capacità ossido-riduttiva la fa considerare un polimero biologico a scambio ionico in grado di neutralizzare l'impatto fotonico incidente.

A che cosa serve la melanina

La principale funzione della melanina è in generale quella di proteggere gli strati più bassi della pelle dalla radiazione ultravioletta. Via via che i chera-

tinociti si portano verso lo strato corneo trascinano con sé i melanosomi (granuli di melanina) che hanno ricevuto dai melanociti. Nei soggetti chiari, la melanina contenuta negli strati alti dell'epidermide e nello strato corneo

LE PATOLOGIE DELLA PIGMENTAZIONE

Le affezioni legate ad alterazioni della pigmentazione melaninica si sogliono dividere in due gruppi:

- ipermelanosi, o ipercromie, caratterizzate da un incremento localizzato o diffuso della melanina nella cute;
- ipomelanosi, o ipocromie, con assenza o riduzione di pigmento nella cute, che appare più bianca o più chiara rispetto al colore normale.

Nel primo caso, oltre che a livello epidermico, dove è riscontrabile un colore più scuro del normale, l'eccesso del pigmento può essere presente nel derma con colore grigiastro o blu. Le variazioni del pigmento cutaneo si mettono meglio in evidenza mediante una sorgente a raggi UV lunghi (luce di Wood), di aiuto essenziale per la diagnosi.

Le alterazioni della pigmentazione possono insorgere in modi diversi e a causa di molteplici fattori genetici e ambientali. Nella manifestazione di tali patologie possono essere coinvolti uno o più dei seguenti processi biologici:

- la formazione dei melanosomi nei melanociti;
- la melanizzazione dei melanosomi;
- il trasferimento dei melanosomi nei cheratinociti;
- il trasporto dei melanosomi nei cheratinociti verso la superficie con o senza degradazione negli organuli lisosomiali.

Il numero molto elevato di condizioni che possono indurre una ipermelanosi circoscritta o diffusa non consente una facile classificazione. Le ipermelanosi possono essere di origine genetica (come nel caso di efelidi, lentiggini, nevi melanocitici e così via) oppure di origine acquisita.

Iperpigmentazioni di importanza cosmetica.

Epidermiche (Melanodermie)

- Lentigo solari
- Lentiggini indotte da PUVA terapia
- Dermatite di Berloque
- Melasma
- Ipermelanosi post-infiammatorie traumi, acne escoriata, lichen planus, lupus eritematoso, post-dermoabrasione, post-laser, post-infezioni eruzione fissa da farmaci

Dermiche (Cerulodermie)

- Melanosi di Riehl
- Amiloidosi maculare
- Iperpigmentazioni da farmaci, minociclina, fenotiazine, argento, clofazimina, carotenodermia
- Tatuaggi
- Eritema ab igiene
- Melasma dermico
- Contraccettivi orali
- Post-infiammatorie acne escoriata, ipermelanosi da contatto con profumi o agenti fototossici, eruzioni fisse da farmaci, henné

Per orientarsi nella diagnosi, l'esame con la luce di Wood mette in evidenza un'accentuazione della iperpigmentazione se ci si trova di fronte a ipermelanosi epidermiche, mentre la pigmentazione scompare o diventa meno evidente nelle forme che interessano il derma.

Lentigo solari

Si presentano come macule di un centimetro circa, di colore bruno, che insorgono in aree fotoesposte (volto, dorso delle mani). Si osserva un aumento lineare di melanociti alla giunzione dermo-epidermica, ma senza atipia o incontinenza del pigmento.

Lentiggini post-UVaterapia

Si manifestano in oltre il 2 per cento dei soggetti sulle aree esposte dopo 2-3 anni di prolungata terapia con fotochemioterapia, psoraleni e PUVA. Si presentano come lentiggini di forma stellata, particolarmente evidenti negli anziani e nei soggetti con carnagione chiara (fototipo I e II). I melanociti sono ipertrofici e possono presentare atipie cellulari.

Melasma

Il melasma è una ipermelanosi maculare circoscritta marrone o qualche volta grigio-marrone che compare sulle

Cause del melasma.

Fattori ormonali

- Gravidanza
- Alterazioni estrogeni/progesterone
- Contraccettivi orali
- Disturbi tiroidei (autoimmuni e non)

Fattori genetici

- Melasma esacerbato dal sole
- Ingredienti dei cosmetici
- Farmaci e agenti fototossici

aree del volto, del collo e degli avambracci. Spesso le macule pigmentate larghe e diffuse hanno bordi policiclici o arciformi. La pigmentazione può essere lineare (come una banda che scorre giù per le guance) o guttata (macchie pigmentate a confetti).

Si identificano tre tipi clinici di melasma: centofaciale, malare e mandibolare, a seconda della sede di comparsa. Il colore delle macchie è generalmente uniforme da marrone chiaro a marrone scuro, ma può anche avere un colore marrone variegato. Le sedi su cui si manifesta il melasma sono quelle fotoesposte: la fronte (in forma di archi al di sopra delle sopracciglia), sul dorso del naso, sulle guance con un aspetto a farfalla, sul labbro superiore con aspetto a baffo, sul mento e talvolta sul *décolleté*, o sul dorso degli avambracci.

Ci può anche essere una sola lesione, ma di solito sono disposte simmetricamente sul volto. Si manifesta più frequentemente nelle donne di origine ispanica e in soggetti che vivono in luoghi dove l'esposizione ai raggi ultravioletti è più alta. I fattori sicuramente

più importanti nella patogenesi del melasma sono la predisposizione genetica e l'esposizione solare.

Il melasma dovuto agli squilibri ormonali della gravidanza o all'assunzione di contraccettivi orali può anche non risolversi dopo il parto o dopo l'interruzione dell'assunzione della 'pillola'. Studi endocrinologici effettuati da alcuni ricercatori su nove pazienti affette da melasma riportano un significativo aumento dei livelli di ormone luteinizzante e ridotti livelli di estradiolo, suggerendo la possibilità di una disfunzione ovarica subclinica.

E' possibile effettuare una classificazione del melasma suddividendolo in tre tipi:

- epidermico: in cui si riscontra un incremento di melanina negli strati basali e soprabasali e nello strato corneo. Sotto la luce di Wood le macule iperpigmentate sono più distinte e la pigmentazione si intensifica.
- dermico: l'aumento di melanofagi (macrofagi ripieni di melanina) si concentra nel derma superficiale e profondo. La pigmentazione non si intensifica sotto la luce di Wood, alla quale le

macule diventano meno visibili e i loro bordi meno distinti.

- misto: quando il pigmento si ritrova sia nell'epidermide sia nel derma.

La patogenesi del melasma si manifesta con:

- aumento della melanogenesi;
- aumento del trasferimento dei melanosomi;
- aumento della misura e del numero di melanosomi nei cheratinociti.

Non è stato dimostrato in modo univoco se c'è anche un aumento del numero dei melanociti.

Dermatite di Berloque

E' una reazione fototossica modesta che generalmente compare come una reazione ritardata, mancando il ricordo della causa che la ha scatenata. Il nome si riferisce alla forma a pendente o a goccia delle lesioni. Insorge per contatto con cosmetici (acqua di colonia, profumi, lozioni dopobarba) a base di essenze contenenti di solito olio di bergamotto (5-metossipsoralene) e successiva esposizione solare. I lati del collo e gli arti superiori sono le zone corporee più colpite; la forma delle macchie ricalca quella delle sedi di applicazione del cosmetico. La suscettibilità a sviluppare tale forma di iperpigmentazione è favorita da fattori individuali, dal caldo e dall'umidità, che favoriscono l'assorbimento del prodotto, e dopo *stripping* dello strato corneo.

Nelle aree interessate si nota un au-

mento di melanociti funzionanti, con un aspetto più dendritico e dopa-positivi, e un incremento della melanogenesi; la distribuzione dei melanosomi nei cheratinociti nella razza caucasica cambia dalla forma aggregata alla forma non-aggregata.

Iperpigmentazioni post-infiammatorie

Qualsiasi processo infiammatorio acuto o cronico può dar luogo a esiti ipercromici, più intensi e persistenti nei soggetti bruni. La risposta pigmentaria è in rapporto soprattutto alla natura della dermatosi piuttosto che all'intensità dell'infiammazione. Di solito questo tipo di iperpigmentazione si manifesta quando si è verificato un danno ai cheratinociti dello strato basale, come nelle affezioni da *lichen planus* e da *lupus eritematosus*.

Questo tipo di iperpigmentazione può far seguito anche a traumi fisici, al *peeling* chimico, all'acne escoriata e alla dermoabrasione in soggetti con pelle scura.

Una forma particolare è costituita dall'eritema *ab igne* che può insorgere in qualunque sede cronicamente esposta a sorgente termica (scaldino, borsa d'acqua calda e così via).

Dal punto di vista istologico, oltre al danno delle cellule basali si riscontra un aumento dei melanociti; inoltre si può anche produrre un'incontinenza pigmentaria, con melanofagi nel derma superficiale.

Melanosi di Riehl

E' più frequente nelle donne, forse a causa dell'uso maggiore che queste fanno di profumi o di prodotti per il trucco. Spesso i pazienti mostrano *patch test* positivi ad alcuni ingredienti di cosmetici, tanto da giustificare il termine di 'dermatite da contatto pigmentata da cosmetici'.

La pigmentazione dovuta a questa forma clinica è bruno-grigiastra, interessa quasi tutto il viso e in particolare la fronte e le tempie, ma può colpire anche il collo, il torace, il cuoio capelluto e talvolta le mani e gli avambracci. Fittoni cornei riempiono i follicoli e compare anche desquamazione.

La melanosi regredisce lentamente nel giro di qualche mese se è stata provocata dal contatto con i cosmetici; talvolta, però, non si riesce a trovare la causa. Nelle fasi iniziali vi è degenerazione delle cellule basali epidermiche, infiltrato perivascolare dermico e incontinenza pigmentaria. Nelle fasi più tardive, l'epidermide è normale, mentre sono presenti molti melanofagi nel derma.

Melanosi occupazionale

Detta anche melano-dermatite tossica, è tipica dei lavoratori che entrano in contatto con pece, asfalto e olii minerali; questo tipo di melanosi si diffonde nelle sedi esposte all'azione di antracene, fenantrene e altre sostanze ad azione fotodinamica.

Iperpigmentazioni indotte da farmaci

Molti i farmaci possiedono attività melano-pigmentante:

- i metalli pesanti (argento, oro, mercurio, bismuto) si depositano nel derma;
 - le fenotiazine (clorpromazina) sono fotosensibilizzanti e formano complessi con la melanina. Se assunte per lunghi periodi danno una colorazione grigio-bluastro nelle sedi fotoesposte. La melanina è aumentata a livello epidermico e nei macrofagi perivascolari;
 - l'idantoina produce cloasma nel 10 per cento dei casi;
 - gli antimalarici (cloroquina e idrossicloroquina) provocano una colorazione grigio-bluastro sul viso, sul collo e talora anche sugli avambracci;
 - la minociclina, in pazienti che la hanno assunta a lungo, può generare una pigmentazione che interessa il tessuto infiammato come una cicatrice da acne o può essere diffusa e comparire nelle aree fotoesposte. L'istologia mostra granuli marroni-neri, che si colorano positivamente per il ferro. Il microscopio elettronico mette in evidenza nei macrofagi dermici materiale elettrondenso che l'analisi a raggi X identifica come ferro, calcio e, più recentemente, minociclina stessa.
- Nella seconda parte dell'articolo, che sarà pubblicata nel prossimo numero di *Partnership*, si prenderanno in considerazione i trattamenti depigmentanti per le ipermelanosi acquisite, con particolare attenzione alle forme di interesse cosmetologico. ■