

# Estudo comparativo morfofuncional de melanócitos em lesões de melasma\*

## *Morphological and functional comparative study of melanocytes in melasma lesions\**

Luciane Donida Bartoli Miot<sup>1</sup>  
Márcia Guimarães da Silva<sup>3</sup>

Hélio Amante Miot<sup>2</sup>  
Mariângela Esther Alencar Marques<sup>4</sup>

**Resumo:** FUNDAMENTOS - Melasma é hipermelanose comum caracterizada por máculas acastanhadas em áreas fotoexpostas, cuja fisiopatogenia não é totalmente esclarecida.

OBJETIVOS - Caracterizar e comparar morfológica e funcionalmente os melanócitos da epiderme sã com os da pele afetada por melasma.

MÉTODOS - Avaliaram-se 12 pacientes portadores de melasma facial, sendo realizadas biópsias da pele lesada e pele sã adjacente. Os cortes foram corados por hematoxilina-eosina, Fontana-Masson, marcados pelo Melan-A e submetidos à microscopia eletrônica. A quantificação epidérmica de melanina e melanócitos foi estimada a partir de análise citomorfométrica digital.

RESULTADOS - Todas as pacientes eram mulheres com média de idade  $41,3 \pm 2,8$  anos. Ao Fontana-Masson evidenciou-se importante aumento da melanina epidérmica na pele lesada em relação à pele sã. A marcação pelo Melan-A demonstrou melanócitos maiores com dendritos proeminentes na pele lesada. Observou-se maior densidade de melanina epidérmica na pele lesada, e a análise digital do número de melanócitos da epiderme não demonstrou diferença significativa entre pele lesada e sã. À microscopia eletrônica, observaram-se número aumentado de melanosomas maduros nos ceratinócitos e melanócitos com organelas citoplasmáticas proeminentes na pele lesada.

CONCLUSÕES - Melanogênese aumentada na epiderme com melasma em relação à epiderme normal adjacente.

Palavras-chave: Imunoistoquímica; Melanócitos; Melanose; Melanosomas; Microscopia eletrônica

**Abstract:** BACKGROUND - Melasma is a common hypermelanosis characterized by symmetric brownish macules on photoexposed areas, most frequently on the face of women. Its pathophysiology is still unknown.

OBJECTIVES - To morphologically and functionally characterize and compare melanocytes of normal skin and of melasma.

METHODS - Twelve patients with facial melasma were assessed and biopsies of lesions and adjacent healthy skin were performed. The slices were stained with hematoxylin-eosin and Fontana-Masson, immunohistochemically marked for Melan-A and evaluated by electronic microscopy. Quantification of epidermal melanin and melanocytes was estimated by digital cytomorphometric analysis.

RESULTS - All patients were female, mean age of  $41.3 \pm 2.8$  years. The Fontana-Masson staining showed an important increase in epidermal melanin as compared to normal skin. The Melan-A staining demonstrated larger and intensely marked melanocytes and more prominent dendrites in the damaged skin. Greater epidermal melanin density was observed in melasma lesions and the digital analysis of number of epidermal melanocytes did not show a significant difference between damaged and normal skin. Electronic microscopy analysis revealed an increased number of mature melanosomes in keratinocytes and melanocytes, with marked cytoplasmic organelles in melasma skin.

CONCLUSIONS - Melanogenesis is increased on melasma epidermis as compared to adjacent normal skin.

Keywords: Immunohistochemistry; Melanocytes; Melanosis; Melanosomes; Microscopy, electron

Recebido em 10.11.2006.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 01.11.2007.

\* Trabalho realizado nos Departamentos de Dermatologia e de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB/Unesp) – Botucatu (SP), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro / Financial funding: Fundação de Amparo para Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp).

<sup>1</sup> Dermatologista do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB/Unesp) – Botucatu (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Professor assistente doutor do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB/Unesp) – Botucatu (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Professora assistente doutora do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB/Unesp) – Botucatu (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Professora assistente doutora do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB/Unesp) – Botucatu (SP), Brasil.

## INTRODUÇÃO

Melasma é hipermelanose comum, adquirida, simétrica, de contorno irregular, porém com limites nítidos. Caracteriza-se por máculas acastanhadas, de intensidades diferentes, em áreas fotoexpostas, especialmente na face, fronte e têmporas, e mais raramente no nariz, pálpebras e mento.<sup>1-4</sup>

Apesar de ser dermatose diagnosticada clinicamente com facilidade, apresenta cronicidade característica, representada pela refratariedade aos inúmeros tratamentos, e, até o presente, grande parte de seus aspectos fisiopatológicos permanecem desconhecidos.<sup>1,3</sup>

Melasma deriva do grego “*melas*”, que significa negro, e deve ser preferido em relação ao termo cloasma, que é usado com o mesmo significado, sendo também derivado do grego “*cloazein*”, que significa estar esverdeado.<sup>1</sup>

A idade média de aparecimento varia entre 30 e 55 anos, e o sexo masculino representa apenas 10% dos casos. Entretanto, não há estudos sobre sua real incidência na população ocidental, embora possa acometer ambos os sexos e todas as raças. É mais comum em mulheres adultas em idade fértil, podendo, porém, ter início na pós-menopausa.<sup>3-7</sup>

Clinicamente, podem ser reconhecidos três padrões principais de melasma: centrofacial, malar e mandibular.<sup>1</sup> Alguns autores acrescentam outros padrões menos freqüentes, como mandibular e parotídeo, ou adotam classificações mais objetivas, como melasmas centrais e periféricos. Ponzio e Cruz observaram, em um estudo nacional, 78,7% de melasmas centrais e 21,3% de periféricos.<sup>7,8</sup>

Há inúmeros fatores envolvidos na etiologia da doença, porém nenhum deles pode ser responsabilizado isoladamente: influências genéticas, exposição à radiação ultravioleta, gravidez, menopausa, terapias hormonais, anticoncepcionais orais, cosméticos, drogas fototóxicas, endocrinopatias, fatores emocionais, medicações anticonvulsivantes e outros com valor histórico, mas os principais são predisposição genética e exposição às radiações solares, tendo em vista que as lesões de melasma são mais evidentes durante ou logo após períodos de exposição solar.<sup>2,4,7,9</sup>

A predisposição genética tem sido sugerida somente por relatos ocasionais de ocorrência familiar. Um fator racial tem sido relatado pela ocorrência comum de melasma nos pacientes de origem hispânica e oriental, principalmente em áreas tropicais.<sup>10</sup> Um estudo identificou história familiar em 21% dos casos avaliados, e todas as pacientes referiram exacerbação pela luz solar e uso de cosméticos.<sup>1</sup>

É curiosa a boa delimitação das lesões de melasma em áreas com estímulo semelhante de radiação solar, bem como sua reincidência nos mesmos locais, poupando áreas adjacentes, sugerindo alteração funcional bem localizada, provavelmente nas uni-

dades epidérmico-melânicas locais.

Há poucos dados de literatura caracterizando histopatologicamente e ultra-estruturalmente o melasma e menos ainda comparando alterações nos melanócitos da pele acometida pela doença e pele sã adjacente.

Esse estudo pretende avaliar morfológica e funcionalmente os melanócitos da epiderme acometida por melasma em comparação aos da pele sã perilesional.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídos no estudo 12 pacientes voluntários, esclarecidos e concordantes, com diagnóstico de melasma facial, atendidos no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp.

Foram excluídos do estudo pacientes com diagnóstico de colagenoses, discrasias sangüíneas, sob uso de medicação anticoagulante, imunossuprimidos, diabéticos, hipertensos graves, gestantes e lactantes.

De cada paciente foram obtidos dois fragmentos de pele lesada e dois de pele sã (*punch* 2mm) respeitando o limite máximo de 2cm entre as amostras de pele normal e de melasma.

Dois fragmentos de pele foram fixados em formalina 10% e processados para o exame histopatológico. As lâminas foram coradas pelo método clássico de hematoxilina-eosina (HE) para análise das alterações histopatológicas gerais e pela coloração de Fontana-Masson para avaliação da melanina.

Para detecção da distribuição dos melanócitos foi realizada reação de imuno-histoquímica, utilizando-se como marcador Melan-A e contracoloração pelo Giemsa.

Os outros dois fragmentos foram fixados em glutaraldeído 2,5% para microscopia eletrônica de transmissão.

Os cortes histológicos, submetidos à microscopia de luz, corados pelo Fontana-Masson, foram fotografados sob iluminação padronizada, em aumento de 400x, empregando câmera digital Sony S75, com resolução de 2592x1944, 24bits de profundidade de cor, armazenados em arquivos \*JPEG na qualidade “*Fine*”.

Empregando o *software* ImageJ 1.34s foram definidas as intensidades de cores que representam a melanina nos cortes, fotografados sob os padrões citados.<sup>11</sup>

Após a normalização do histograma de cores e conversão para 8bits, avaliou-se a densidade de pontos (pixels) com a intensidade da melanina determinada dentre os *pixels* de espaços interfoliculares da epiderme, compreendendo as regiões entre a lâmina basal e a camada granulosa alta (Figura 1).

Os cortes histológicos submetidos à microscopia de luz, marcados pelo Melan-A e corados pelo Giemsa, foram fotografados sob o mesmo protocolo anterior.

Foram definidas as intensidades de cor que

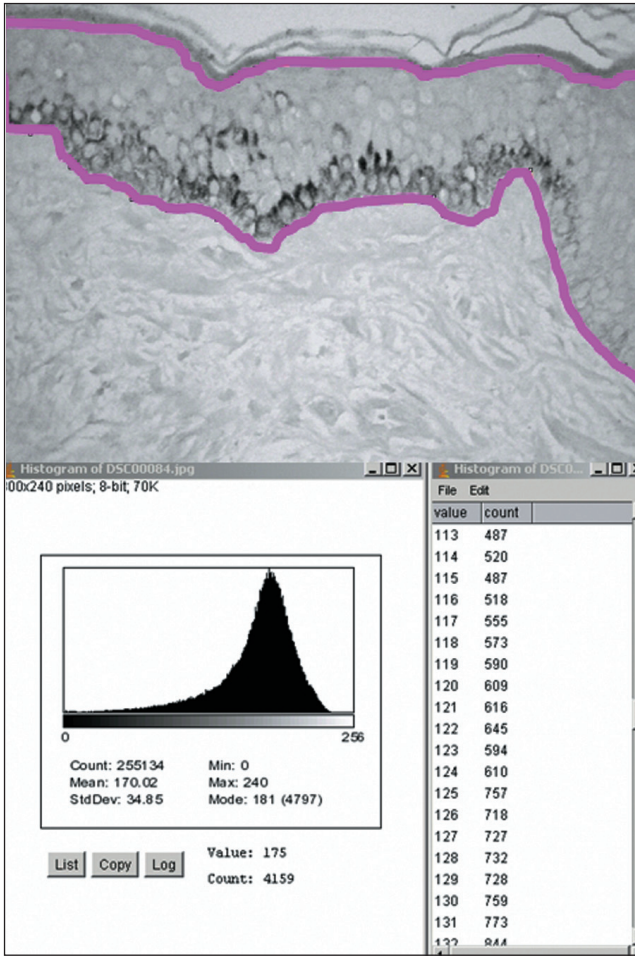


FIGURA 1: Análise da densidade de pixels relacionados à intensidade da melanina na epiderme

representam a melanina e os melanócitos (Melan-A) nos cortes, assim como foi mensurado o tamanho das partículas referentes aos melanócitos.

Após normalização da imagem e conversão para 8bits, foi definida sua binarização a partir dos valores limites de intensidade de cor dos melanócitos e promovida a análise automatizada de partículas, limitando os tamanhos máximos e mínimos para as contagens.

As análises quantitativas de melanina e melanócitos foram realizadas em triplicata para cada paciente.

Os valores médios encontrados para cada amostra foram tabulados e comparados pareadamente (pele sã e lesada) utilizando o teste de Wilcoxon, adotando como significativo o valor de p bicaudal de 0,05.

Os dados foram tabulados em MSEXcel 2003® e analisados empregando o software BioEstat 3.0.12

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp.

**RESULTADOS**

Todos os 12 pacientes eram do sexo feminino, sendo a idade média (± dp) 41,3 ± 2,8 anos, e a

idade de manifestação inicial da doença ocorreu aos 25,3 ± 7,6 anos.

As regiões mais afetadas da face foram: zigomática (82,4%), parotídea (64,7%), frontal (64,7%), mandibular (35,3%) e nasal (35,3%). O fototipo prevalente foi o III (50%) (Gráfico 1).

A história familiar de melasma esteve presente em todos os pacientes, e sete deles (58,3%) identificaram como fator associado ao surgimento da doença a gestação.

De todos os pacientes, oito (66,7%) referiram, em algum momento da vida, domicílio na zona rural.

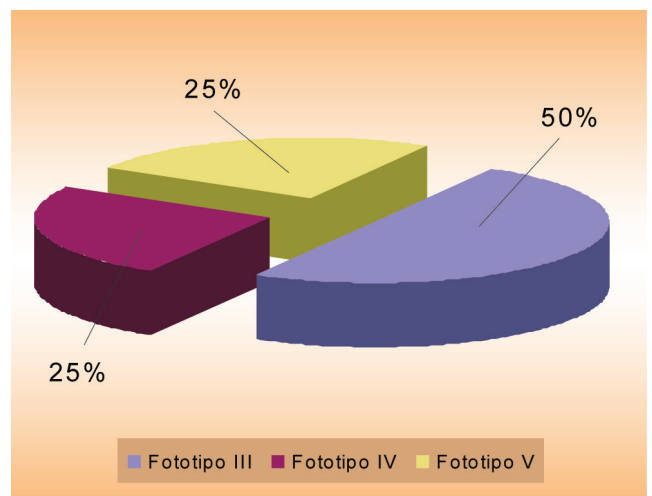
A análise das lâminas coradas pelo HE (Figuras 2A e B) demonstrou aumento variável da melanina epidérmica e infiltrado inflamatório linfo-histiocitário perivascular, de leve a moderada intensidade, nos casos de melasma em comparação com a pele adjacente normal. Foi observado significativo aumento da elastose na derme papilar nos fragmentos de melasma (Wilcoxon p<0,01). Entretanto, nem a presença de melanófagos nem de fibroblastos mostrou-se diferente entre as amostras.

A análise das lâminas coradas pelo Fontana-Masson (Figuras 2C e D) evidenciou importante aumento da melanina epidérmica na pele acometida pelo melasma em relação à pele normal, e a melanina dérmica, por outro lado, não apresentou diferença significativa entre os fragmentos.

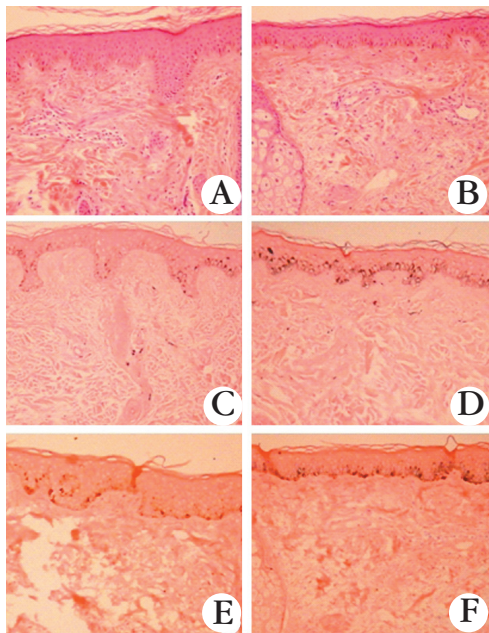
Na análise das lâminas marcadas com Melan-A e contracoradas com Giemsa (Figuras 2E e F), notaram-se melanócitos maiores, intensamente marcados e com dendritos mais proeminentes na pele com melasma em comparação com a pele normal.

A análise digital da densidade de melanina da epiderme presente nos cortes de pele corados pelo Fontana-Masson, avaliados à microscopia de luz, demonstrou sig-

GRÁFICO 1: Distribuição das pacientes incluídas no estudo por fototipos de pele







**FIGURA 2:** A) Pele sã: fotomicrografia de fragmento de pele normal, adjacente à acometida por melasma; B) Pele lesada: fotomicrografia de fragmento de pele com melasma, evidenciando a camada basal da epiderme com melanina aumentada e derme com leve infiltrado inflamatório perivascular (HE, 40x); C) Pele sã: fotomicrografia de fragmento de pele normal, adjacente à acometida por melasma; D) Pele lesada: fotomicrografia de fragmento de pele com melasma, evidenciando a camada basal da epiderme com melanina aumentada (Fontana-Masson, 40x); E) Pele sã: fotomicrografia de fragmento de pele normal, adjacente à acometida por melasma; F) Pele lesada: fotomicrografia de fragmento de pele com melasma, mostrando melanócitos maiores, intensamente marcados e com dendritos mais proeminentes (Melan-A/Giemsa, 40x)

nificativo aumento da quantidade de melanina na pele lesada (Wilcoxon  $p < 0,01$ ) (Gráfico 2). A razão média das densidades de melanina entre os fragmentos de pele lesada e sã foi de 1,47, variando de 1,04 a 3,75.

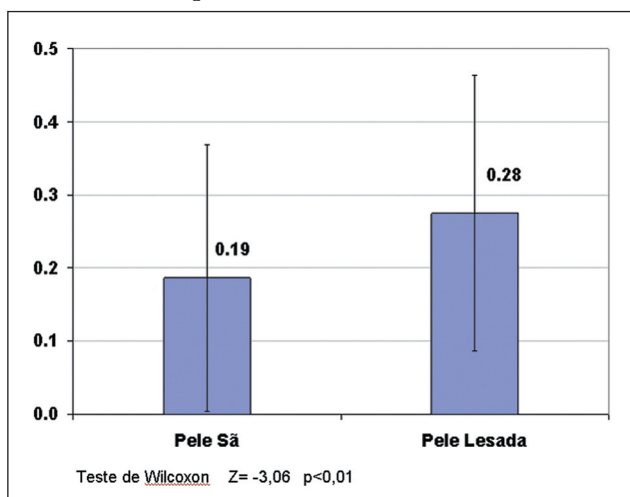
A análise digital do reconhecimento de partículas com intensidade de cor equivalente aos melanócitos da epiderme, presentes nos cortes de pele marcados pelo Melan-A, avaliados à microscopia de luz, não demonstrou diferença significativa entre a pele lesada e sã (Wilcoxon  $p > 0,05$ ) (Gráfico 3). Os melanócitos da pele afetada, entretanto, apresentaram tamanho mais pronunciado que nos cortes de pele normal.

A microscopia eletrônica de transmissão demonstrou número aumentado de melanossomas maduros nos ceratinócitos e melanócitos com organelas citoplasmáticas mais proeminentes na pele com melasma em relação à sã (Figura 3).

## DISCUSSÃO

Melasma é uma das dermatoses inestéticas que determinam grande procura nos consultórios privados ou serviços públicos e inflige grande impacto psicossocial nos indivíduos acometidos, os quais muitas

**GRÁFICO 2:** Distribuição das densidades de melanina na epiderme entre as amostras



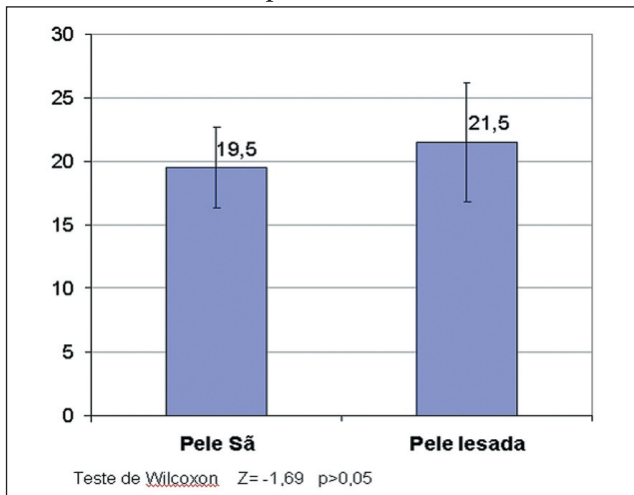
vezes, em virtude da insatisfação com a aparência, acabam se privando do convívio social, havendo até casos de suicídio relatados.<sup>15</sup>

Uma importante pergunta a ser respondida é: como a função dos melanócitos contribui para uma coloração fenotípica localizada? Ou: como a cor da pele geneticamente predeterminada se altera para cor induzida por fatores como luz solar, hormônios, inflamações e outros? Sem dúvida, tais elucidações podem gerar importantes subsídios para esclarecimentos em relação à fisiopatogenia da doença e também para inovações terapêuticas.

Sacre e colaboradores,<sup>14</sup> investigando o melasma idiopático, concluíram que as reservas tireotrófica, prolactínica e gonadotrófica apresentaram-se normais e que, como observaram normofunção ovariana e tireoideana, não foi possível estabelecer correlação entre os níveis hormonais encontrados e essa forma de melasma.

Estudos comparativos de pele acometida por melasma e pele adjacente normal verificaram que a afecção se caracteriza por hiperpigmentação epidérmica, aumento da quantidade de melanina em todas as camadas epidérmicas, aumento no número de melanossomas e aumento da elastose dérmica.<sup>5, 15, 16</sup>

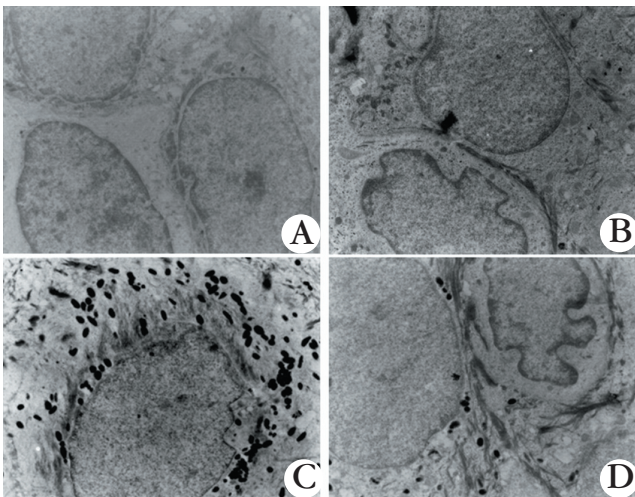
Achados imuno-histoquímicos sugerem que forte imunorreatividade do hormônio estimulador de melanócitos- $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH) na pele acometida por melasma é um dos principais fatores envolvidos no desenvolvimento dessa entidade. Por outro lado, a relação entre área fotoexposta e a maior imunorreatividade de  $\alpha$ -MSH na pele lesada ainda não foi elucidada. A existência de um caminho sinalizador ainda desconhecido, com aumento de expressão de receptor de melanocortina tipo-1 (MC1-R), que pode desempenhar papel significativo nessa maior imunorreatividade de  $\alpha$ -MSH deve ser investigado.<sup>16-22</sup>

**GRÁFICO 3: Contagem de melanócitos comparativa entre pele sã e lesada**

Há, porém, evidências de forte expressão de antígeno  $\alpha$ -MSH nos ceratinócitos de pele acometida por melasma, sugerindo que  $\alpha$ -MSH desempenhe papel-chave na hiperpigmentação de pele com melasma.<sup>5,16</sup>

A pele fotoexposta da face contém número significativamente maior de melanócitos epidérmicos que o restante do corpo, e a pele afetada pelo melasma é caracterizada por coloração diferente da pele adjacente, mesmo sendo submetida aos mesmos fatores ambientais.<sup>5</sup>

Dessa forma, a pele sã adjacente ao melasma representa o melhor controle para comparação das possíveis alterações fisiopatológicas locais. Por essa



**FIGURA 3:** A) Eletrofotomicrografia de pele sã adjacente à pele acometida por melasma, mostrando poucos melanossomas nos ceratinócitos (7000x); B) Eletrofotomicrografia de pele normal adjacente à pele lesada, mostrando melanócito com pequena atividade melanogênica (7000x); C) Eletrofotomicrografia de pele acometida por melasma evidenciando ceratinócito repleto de melanossomas maduros (7000x); D) Eletrofotomicrografia de pele acometida por melasma com melanócito apresentando dendritos proeminentes e maior número de organelas (7000x)

razão, essa metodologia foi empregada nos demais estudos controlados.<sup>5, 15, 16</sup>

O presente estudo confirma alguns dados da literatura: na análise histopatológica pela coloração de HE, observa-se hiperpigmentação variável da epiderme, acompanhada de maior elastose da derme, na área acometida pelo melasma em comparação com a pele normal.

O aumento da elastose na pele com melasma tende a sugerir que exposição solar crônica e acentuada seja necessária para o desenvolvimento do processo e que, de certa forma, isso influencie a hiperpigmentação da epiderme. Curiosamente, nem a reação fibroblástica nem o derrame pigmentar acompanham essa alteração localizada na pele afetada pelo melasma.

A coloração pelo Fontana-Masson evidenciou aumento da quantidade de melanina no melasma. Esse achado pôde ser corroborado através da análise citomorfométrica digital, a qual demonstrou em alguns casos aumento de até três vezes na quantidade de melanina na pele com melasma em relação à pele sã.

Tais achados podem sugerir que aumento na síntese de melanossomas nos melanócitos, bem como na transferência dos melanossomas para os ceratinócitos, e menor degradação dessas estruturas nos ceratinócitos, podem ser essenciais para o desenvolvimento das lesões.<sup>1, 5, 7</sup>

Ainda há controvérsia quanto ao número de melanócitos estar aumentado ou não nas lesões de melasma. Porém, o número de melanócitos na patogênese do melasma parece de importância menor do que em outras discromias, como, por exemplo, os lentigos solares.<sup>1, 5, 7</sup>

Os achados imuno-histoquímicos deste estudo, acrescidos da análise citomorfométrica digital da quantidade de melanócitos, não demonstraram diferenças significativas no número de melanócitos na pele lesada e na pele sã. Por outro lado, a imunomarcagem com Melan-A permitiu a identificação de melanócitos maiores, intensamente marcados e com maior número de dendritos na pele com melasma.

Sanchez e colaboradores<sup>1</sup> sugerem que as alterações morfológicas do melasma parecem estar relacionadas a aumento do número e atividade dos melanócitos, e que essas células estariam funcionalmente alteradas, bem como que a luz solar seja um dos maiores fatores que seletivamente influenciam esse aumento funcional dos melanócitos.

A observação ultra-estrutural, através da microscopia eletrônica de transmissão, revelou maior atividade melanogênica na pele lesada em comparação com a pele sã, evidenciando ceratinócitos repletos de melanossomas maduros e melanócitos com mais organelas e dendritos, o que sugere intensa atividade metabólica desses melanócitos.

Sendo assim, parece que as alterações morfológicas do melasma, que é desordem pigmentar persis-

tente, estão relacionadas a aumento da atividade dos melanócitos e não ao aumento significativo de seu número, induzidas por fatores diversos. Destaque-se o acometimento familiar em todos os pacientes, fortalecendo o argumento da predisposição genética.

Por outro lado, a localização preferencial em áreas fotoexpostas e o aumento da elastose dérmica indicam que a exposição à radiação ultravioleta pode ser o principal envolvido e talvez até o fator desencadeante e mantenedor do quadro clínico.

Outros estudos comparativos devem ser conduzidos a fim de elucidar qual o caminho sinalizador que

proporciona todas essas alterações estruturais e funcionais nos melanócitos, tendo como conseqüência a ocorrência de lesões de forma tão peculiar, em locais submetidos a estímulos semelhantes de radiação solar.

## CONCLUSÕES

A avaliação dos melanócitos em lesões de melasma demonstrou maior atividade melanogênica na epiderme acometida pela doença em comparação com a área sã adjacente, evidenciando distúrbio funcional local da unidade epidérmico-melânica. □

## AGRADECIMENTOS:

Aos senhores Carlos César Ramos, Marcos Roberto Franchi e José Carlos Pedroso de Lima, do Departamento de Patologia, pelo processamento do material para histologia, histoquímica, imuno-histoquímica e microscopia eletrônica.

## REFERÊNCIAS

- Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm Jr MC. Melasma. A clinical, light microscopic, ultrastructural and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol.* 1981;4:698-710.
- Johnston GA, Sviland L, McLelland J. Melasma of the arms associated with hormone replacement therapy. *Br J Dermatol.* 1998;139:932.
- Piamphongsant T. Treatment of melasma: a review with personal experience. *Internat J Dermatol.* 1998;37:897-903.
- Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JP, Hori Y. Normal skin color and general considerations of pigmentary disorders. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors. *Dermatology in General Medicine.* New York McGraw-Hill; 1999. p. 936-44.
- Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol.* 2002;146:228-37.
- Guevara IL, Pandya AG. Melasma treated with hydroquinone, tretinoin and a fluorinated steroid. *Internat J Dermatol.* 2001;40:210-5.
- Ponzio HAS. Contribuição à classificação clínica e histopatológica dos melasmas [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1995. 157p.
- Ponzio HA, Cruz MF. Acurácia do exame sob a lâmpada de Wood na classificação dos cloasmas. *An Bras Dermatol.* 1993;68:325-8.
- Grimes PE. Melasma: etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol.* 1995;131:1453.
- Dominguez-Soto L, Hojyo-Tomoka T, Vega-Memije E, Arenas R, Cores-Franco R. Pigmentary problems in the tropics. *Dermatol Clin.* 1994;12:777-84.
- Image J – Image Processing and Analysis in Java v1.34. [homepage on internet] National Health Institute (NHI). 2005 [cited 2005 Sept 25]. Available from: <http://rsb.info.nih.gov/ij/>
- Ayres M, Ayres Jr M, Ayres DL, dos Santos AS. Bioestat: 2.0 aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas. Belém: Sociedade Civil Mamirauá e MCT–CNPq; 2000.
- Dominguez AR, Balkrishnan R, Ellzey AR, Pandya AG. Melasma in Latina patients: cross-cultural adaptation and validation of a quality-of-life questionnaire in Spanish language. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:59-66.
- Sacre RC, Fernandes NC, Vaisman M, Tendrich M. Melasma idiopático: avaliação das funções tireoidiana, prolactínica e gonadal feminina. *An Bras Dermatol.* 1996;71:195-8.
- Toyoda M, Morohashi M. Morphological alterations of epidermal melanocytes in photoageing: an ultrastructural and cytomorphometric study. *Br J Dermatol.* 1998;139:444-52.
- Im S, Kim J, On WY, Kang WH. Increased expression of [alpha]-melanocyte-stimulating hormone in the lesional skin of melasma. *Br J Dermatol.* 2002;146:165-7.
- Ha Tom, Rees JL. Melanocortin 1 receptor: What's red got to do with it? *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:961-4.
- Abdel-Malek Z, Suzuki I, Tada A, Im S, Akcali C. The Melanocortin-1 receptor and human pigmentation. *Ann N Acad Sci.* 1999; 885:117-33.
- Rees JL. The melanocortin 1 receptor (MC1R): more than just red hair. Review – pigment focus. *Pigment Cell Res.* 2000;13:135-40.
- Thody AJ. alpha-MSH and the regulation of melanocyte function. *Ann NY Acad Sci.* 1999;885:217-29.
- Rouzaud F, Hearing VJ. Regulatory elements of the melanocortin 1 receptor. *Peptides.* 2005;26:1858-70.
- Abdel-Malek Z, Scott MC, Suzuki I, Tada A, Im S, Lamoreux L, et al. The melanocortin-1 receptor is a key regulator of human cutaneous pigmentation. *Pigment Cell Res.* 2000;13:156-62.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:  
 Luciane Donida Bartoli Miot  
 Departamento de Dermatologia e Radioterapia da  
 FMB-Unesp, SN. - Campus Universitário de Rubião Jr.  
 18618-000, Botucatu - SP  
 Tel/Fax (14) 3882 4922  
 e-mail: [lucianemiot@fmb.unesp.br](mailto:lucianemiot@fmb.unesp.br)

Como citar este artigo / How to cite this article: Miot LDB, Miot HA, Silva MG, Marques MEA. Estudo comparativo morfo-funcional de melanócitos em lesões de melasma. *An Bras Dermatol.* 2007;82(6):529-34