

ĐIỀU TRỊ NÁM Ở NGƯỜI CHÂU Á

Tác giả:

Evangeline B. Handog

Maria Juliet Enriquez Macarayo

Biên dịch:

Bs. Phạm Tăng Tùng

PHỤ LỤC

CHƯƠNG	NỘI DUNG
1	KHÁI NIỆM VỀ DA SẼM MÀU
2	CÁC VẤN ĐỀ DA PHỔ BIẾN Ở NGƯỜI DA SẼM MÀU
3	ĐỊNH NGHĨA, TẦN SUẤT, VÀ SINH BỆNH HỌC CỦA NÁM Ở NGƯỜI DA SẼM MÀU
4	SINH BỆNH HỌC NÁM
5	ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ PHÂN LOẠI NÁM Ở NGƯỜI CHÂU Á
6	CHẨN ĐOÁN NÁM Ở NGƯỜI DA SẼM MÀU: ĐÈN WOOD, DERMOSCOPY, VÀ KÍNH HIỂN VI ĐỒNG TIÊU.
7	MÔ BỆNH HỌC NÁM Ở NGƯỜI DA SẼM MÀU
8	THANG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ NÁM: MASI VÀ MASI HIỆU CHỈNH
9	CÁC CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT CỦA NÁM Ở NGƯỜI DA SẼM MÀU
10	NÁM VÀ CÁC BỆNH LÍ ĐI KÈM
11	TĂNG SINH MELANIN VÀ CÁC CHẤT ĐIỀU HÒA TÍNH HIỆU MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ NÁM
12	THUỐC BÔI ĐIỀU TRỊ NÁM
13	DƯỢC THẢO TRỊ NÁM
14	CHẤT LÀM TRẮNG ĐƯỜNG UỐNG
15	PEEL HÓA CHẤT TRONG ĐIỀU TRỊ NÁM
16	LASER VÀ ÁNH SÁNG TRONG ĐIỀU TRỊ NÁM
17	ĐIỆN DI VÀ MESOTHERAPY TRONG ĐIỀU TRỊ NÁM
18	CHẤT LƯỢNG SỐNG CỦA BỆNH NHÂN NÁM

KHÁI NIỆM VỀ DA SẼM MÀU

1

Maria Juliet Enriquez-Macarayo và Evangeline B. Handog

Màu sắc da của một người nói lên rất nhiều khía cạnh về cuộc sống của họ

Màu sắc da phản ánh các đặc điểm vật lý, nhân tố gen, lịch sử, quốc tịch và vùng địa lý của mỗi người. Và tất cả các yếu tố trên thể hiện chủng tộc của người đó. Xét trên khía cạnh khoa học, sự biểu hiện màu sắc da phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau, và xét khía cạnh về gen gồm có: quá trình viêm, nồng độ hemoglobin máu, hàm lượng carotenoid trong da và sự lắng đọng melanin. Melanin bản chất là một polymer gồm 2 loại là pheomelanin (sắc tố đỏ-vàng) và eumelanin (đen-nâu).

Màu nâu là tone màu được tổ hợp từ các màu đỏ, vàng, màu gỗ, và da cam. Độ sáng từ trung bình đến thấp, và độ bão hòa màu ở mức thấp đến trung bình [1, 2]. Hình 1.1 cho thấy các tone màu nâu khác nhau của người Philipin.

Người có làn da sẫm màu thuộc phân loại chủng tộc da màu dựa vào màu sắc da của loài người. Theo như các cuộc thảo luận của nhiều học giả đầu thế kỷ 18, thì chủng tộc da màu gồm những người có nguồn gốc từ Châu Phi (Bắc Phi), Châu Mỹ (Nam Mỹ và Châu Mỹ Latin) và châu Á (Đông, Nam, và Đông Nam Á).

Tồn tại một vài phân loại da biểu thị cách mà một màu sắc da phản ứng lại với các kích thích. Từ trước đến nay, các nhà nghiên cứu đã sử dụng theo phân loại ánh sáng Fitzpatrick được đề xuất bởi Dr. Thomas B. Fitzpatrick dựa vào đáp ứng của các kiểu da với tia UV. Phần lớn người da sẫm màu thuộc nhóm IV-V theo phân loại này. Những người thuộc nhóm này ít khi bị cháy nắng nhưng rất dễ tăng sắc tố [3-5].



Hình 1.1: Các tone màu nâu khác nhau của người Philipin

Phân loại Lancer Ethnicity Scale (LES) được đề xuất năm 1998 bởi Dr. Harold A. Lancer đã thêm vào phân loại Fitzpatrick nguồn gốc tổ tiên của các nhóm da. Việc

Chương 1: Khái niệm về da sẫm màu

thêm nguồn gốc tổ tiên vào phân loại giúp xác định được các nguy cơ tiềm ẩn khi bệnh nhân thực hiện các thủ thuật thẩm mỹ. Phân loại da càng cao thì càng có nhiều nguy cơ. Nguy cơ trung bình, cao, và rất cao nếu bệnh nhân có các phân loại LES lần lượt là type 3, 4, và 5. Người châu Á (Trung Quốc, Hàn Quốc, Nhật Bản, Thái, Việt Nam, Philipin), người Polynesia, người châu Mỹ (Latin, Trung và Nam Mỹ) và người Ấn gốc Mỹ (Trung và Nam Ấn) có phân loại da thuộc type IV và LES type 4. Người châu Phi (Trung, Bắc, Đông và Tây Phi), người Eritrea và Ethiopia, người Ấn Độ và Trung Đông có phân loại da type V và LES type 4 [6].

Hệ thống phân loại da The Roberts Skin Type Classification System được đề xuất bởi Dr. Wendy Roberts vào năm 2006 giúp xác định được các đặc tính loại da của bệnh nhân. Phân loại này giúp dự đoán đáp ứng của da với các chấn thương và quá trình viêm, từ đó phát hiện nguy cơ dễ mắc biến chứng cho mỗi bệnh nhân. Phân loại này sử dụng 4 chỉ số gồm kiểu da ánh sáng, độ tăng sắc tố, lão hóa ánh sáng và sẹo để xác định kết quả tối ưu cho mỗi người bệnh [5, 7].

Trong xã hội ngày nay, sự khác biệt màu sắc còn do sự ảnh hưởng của môi trường, chế độ ăn, và các nhân tố thích ứng. Sự di cư và kết hôn giữa những người không cùng chủng tộc đã tạo dựng nên hình ảnh các chủng tộc mà tất cả chúng ta đều thấy quen thuộc. Các nhà gen học đã báo cáo rằng có sự khác nhau với tỉ lệ cao bên trong một chủng tộc người hơn là sự khác nhau giữa các chủng tộc [8].

Màu sắc da sẽ vẫn nói lên được nguồn gốc chủng tộc, và dân tộc của mỗi cá nhân. Tuy nhiên, màu sắc da cũng nói lên khả năng đáp ứng của mỗi người khi trải qua các thủ thuật và điều trị da cụ thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Heritage® Dictionary of the English Language, 5th ed. Boston: Houghton Mifflin Harcourt Publishing Co; 2011.
2. Butterfield J. Collins English dictionary: complete and unabridged. Glasgow: Harper Collins Publishers; 2003.
3. Fitzpatrick TB. Soleil et peau [Sun and skin]. Journal de Médecine Esthétique. 1975;2:33-4.
4. Fitzpatrick TB. Ultraviolet-induced pigmentary changes: benefits and hazards. Curr Probl Dermatol. 1986;15:25-38.
5. Roberts WE. Skin types classification old and new. Dermatol Clin. 2009;27(4):529-33.
6. Lancer HA. Lancer ethnicity scale (LES). Lasers Surg Med. 1998;22:9.
7. Roberts WE. The Roberts skin type classification system. J Drugs Dermatol. 2008;7(5):452-6.
8. Taylor SC, Cook-Bolden F. Defining skin of color. Cutis. 2002;69:435-7.

CÁC VẤN ĐỀ DA PHỔ BIẾN Ở NGƯỜI DA SẼM MÀU

2

Maria Juliet Enriquez-Macarayo và Evangeline B. Handog

GIỚI THIỆU

Sự khác nhau về màu sắc có thể dễ dàng nhận thấy tuy nhiên thành phần cấu tạo nên sự khác nhau đó không dễ dàng có thể dò tìm ra được. Mặc dù tất cả con người đều là một, nhưng việc phân loại thành các chủng người theo màu sắc giúp chúng ta hiểu rõ cách mà da đáp ứng với các bệnh ngoài da khác nhau. Các chủng người với màu da khác nhau phân bố khắp các châu lục trên thế giới. Kết hôn khác chủng tộc và du lịch là nhân tố chính góp phần vào mô hình phân bố các nhóm người và chủng tộc trên thế giới.

Hiện có rất nhiều tài liệu khoa học viết về đối tượng người da trắng, và ngày càng có nhiều hơn các tài liệu viết về chủng người này. Ngoài ra, các tài liệu viết về người da đen cũng đang được tích lũy. Tuy nhiên, với người da sẫm màu thì vẫn tồn tại một khoảng trống kiến thức. Để có được cơ sở dữ liệu chính xác, chúng ta cần phải liên kết dữ liệu từ nhiều nước khác nhau.

CÁC YẾU TỐ CẦN LƯU Ý

Sự đa dạng các vấn đề về da thường gặp phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau, cần lưu ý các yếu tố sau khi phân tích số liệu từ các nguồn khác nhau:

- Điều kiện môi trường- độ ẩm và mùa trong năm [1, 2]
- Lối sống- quá đông đúc, nguồn nước sạch có, nghề nghiệp, phong tục, niềm tin - tôn giáo, và vệ sinh [2-6]
- Điều kiện kinh tế-xã hội và giáo dục [3, 4]
- Sử dụng các phương pháp khác nhau cho các nghiên cứu; không có phương pháp nghiên cứu đồng nhất

CÁC VẤN ĐỀ DA PHỔ BIẾN Ở NGƯỜI DA SẼM MÀU

Ấn Độ là một nước rộng lớn với đa phần đều là người thuộc nhóm da sẫm màu. Hình thái mô bệnh học của da bị ảnh hưởng bởi rất nhiều yếu tố và khác nhau giữa các vùng lãnh thổ. Hệ lụy bệnh tật có ảnh hưởng sâu sắc lên mỗi cá nhân và cộng đồng [3]. Các bệnh lý da phổ biến trong những năm trở lại đây đó là bệnh viêm da cơ địa, mày đay, nhiễm nấm da, mụn trứng cá và rụng tóc [4, 7, 8]. Trong thập kỷ vừa qua, viêm da, nhiễm nấm da, bệnh mủ da, và ghẻ là các dạng bệnh lý da phổ biến nhất [9, 10]. Các bệnh da nhiễm trùng có tỉ lệ cao nhất là ghẻ, tiếp đến là nấm; mụn trứng cá, viêm da cơ địa là những bệnh lý da không nhiễm trùng phổ biến nhất [3]. Một nghiên cứu hồi cứu gần đây cho thấy có sự tương đồng về các bệnh lý da phổ biến như vừa

đề cập, tuy nhiên mụn trứng cá –kèm hoặc không kèm theo tình trạng tăng sắc tố (PIH) - chiếm vị trí đầu danh sách [2].

Chương 2: Các vấn đề da phổ biến ở người da màu

Trong một nghiên cứu ở Nepal (đây là đất nước của người Himalaya ở trên bán đảo Ấn Độ), thì nhiễm trùng da là bệnh lý ngoài da phổ biến nhất, đứng vị trí thứ hai là bệnh viêm da cơ địa [11]. Nhiễm nấm da, mụn trứng cá và nám được ghi nhận xếp ở các vị trí hàng đầu danh sách trong một nghiên cứu khác được tiến hành sau đó ở nước này [1]. Gần đây, Shrestha và các cộng sự đã ghi nhận các bệnh lý da phổ biến gồm viêm da cơ địa, rối loạn sắc tố da (nám, PIH, tàn nhang, và bạch biến), nhiễm trùng, mụn trứng cá và mày đay [5].

Người Nepal có phân loại da chủ yếu thuộc nhóm Fitzpatrick type III và IV, có da dễ bị rám cũng như dễ bị các rối loạn sắc tố (bị gây ra hoặc làm nặng thêm khi tiếp xúc với tia UV). Nám là bệnh lý phổ biến nhất trong các rối loạn sắc tố do tiếp xúc lặp lại với tia UV bên cạnh các yếu tố về chủng tộc và các yếu tố về gen [5].

Châu Á là một lục địa rộng lớn với quần thể dân cư nhiều chủng tộc có phân loại da Fitzpatrick chủ yếu thuộc type III-V. Trong một nghiên cứu được thực hiện ở Singapore (hầu hết các bệnh nhân là người Trung Quốc), thì viêm da cơ địa, mụn trứng cá thông thường, và nhiễm virus là các chẩn đoán phổ biến nhất trong cộng đồng. Mày đay chiếm ưu thế ở những người gốc Hoa, vảy nến và rụng tóc ở người gốc Ấn, và PIH chiếm ưu thế ở người gốc Mã Lai và Ấn (những người này có phân loại da tối màu hơn so với người gốc Hoa) [12].

Trong một khảo sát dựa vào cộng đồng ở Indonesia, tỉ lệ nhiễm nấm da cao gấp 2 lần so với viêm da [14].

Ở Philippine, các bệnh lý da phổ biến nhất theo ghi nhận từ 2011 đến 2015 là mụn trứng cá thông thường, viêm da tiếp xúc (dị ứng và kích ứng), ghẻ, viêm da tiết bã, viêm da cơ địa, lichen đơn dạng mạn tính, mụn cóc (mụn cóc thông thường và mụn cóc phẳng), nhiễm nấm da thân, và vảy nến. PIH và nám là những rối loạn sắc tố thường gặp nhất [15].

Hàm lượng melanin cao có thể giúp bảo vệ da chống lại các tổn thương do tia UV tốt hơn, nhưng đây cũng là nguyên nhân của một số rối loạn sắc tố ở người có da tối màu, bao gồm người châu Á [16, 17]. Các rối loạn sắc tố thường bì thường gặp là nám, tàn nhang, đốm nâu, và PIH. Bớt Ota và bớt Hori là những rối loạn sắc tố lớp bì phổ biến [16].

Các bệnh lý da ít phổ biến hơn có thể thấy ở người châu Á gồm bớt Mông cổ, bớt Ota, Bớt Ito, bệnh Kawasaki, bệnh amyloidosis da nguyên phát (lichen hoặc dát), bệnh Kikuchi-Fujimoto, và bệnh loạn dưỡng mỡ bụng ly tâm ở trẻ sơ sinh (LCAI) [18, 20].

Các bệnh da thường gặp ở nhóm người Hispanic/Latino là mụn trứng cá thông thường, viêm da cơ địa, mụn cóc thường, và rối loạn sắc tố (PIH, nám). Tỉ lệ nám trong nhóm người này cao 80%, đặc biệt là ở phụ nữ Mexican đang mang thai [23, 34]. Các bệnh không phổ biến trong quần thể dân số chung nhưng lại xuất hiện nhiều ở người Hispanic/Latino là hội chứng Hermansky-Pudlak và hồng ban rối loạn sắc tố dai dẳng [24].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jha AK, Gurung D. Seasonal variation of skin diseases in Nepal: a hospital based annual study of out-patient visits. Nepal Med Coll J .2006;8(4):266–8.

2. Sajith M, Lokhande KD, Padma S, Pawar AP. Prevalence of various skin disorders and prescribing pattern of antihistamines in tertiary care hospital, Pune. *Int J Pharma Sci Res (IJPSR)*. 2014;5(3):73–7.
3. Baur B, Sarkar J, Manna N, Bandyopadhyay L. The pattern of dermatological disorders among patients attending the skin O.P.D of a tertiary care hospital in Kolkata, India. *IOSR J Dent Med Sci (JDMS)*. 2013;3(4):4–9.
4. Joel JJ, Jose N, Shastry CS. Patterns of skin disease and prescribing trends in rural India. *SchAcad J Pharm*. 2013;2(4):304–9.
5. Shrestha R, Lama L, Gurung D, Shresta DP, Rosdahl I. Pattern of skin diseases in a rural village development community of Nepal. *Nepal J Dermatol Venereol Leprol (NJDVL)*. 2014; 12(1):41–4.
6. Lilly E, Kundu RV. Dermatoses secondary to Asian cultural practices. *Int J Dermatol*. 2012;51: 372–82.
7. Patel NG, Patel NJ. Epidemiological study of skin (dermatological) diseases and its treatment in North Gujarat. *Asian J Pharma Clin Res*. 2010;3(4):40–2.
8. Saravanakumar RT, Prasad GS, Ragul G, Mohanta GP, Manna PK, Moorthi C. Study of prescribing of topical corticosteroids in the department of dermatology in a multispecialty tertiary care teaching hospital in South India. *Int J Res Pharm Sci*. 2012;3(4):685–7.
9. Devi TB, Zamzachin G. Pattern of skin diseases in Imphal. *Ind J Der to* 2006;51(2): 149–50.
10. Asokan N, Prathap P, Ajithkumar K, Ambooken B, Binesh VG, George S. Pattern of skin diseases among patients attending a tertiary care teaching hospital in Kerala. *nd J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(5):517–8.
11. Sarkar C, Das B, Sripathi H. Drug prescribing pattern in dermatology in a teaching hospital in Western Nepal. *J Nepal Med Assoc (JNMA)*. 2001;41:241–6.
12. Chua-Ty G, Goh CL, Koh SL. Pattern of skin diseases at the National Skin Centre (Singapore) from 1989–1990. *Int J Dermatol*. 1992;31:555–9.
13. Goh CL, Akarapanth R. Epidemiology of skin disease among children in a referral skin clinic in Singapore. *Pediatr Dermatol*. 1994;11:125–8.
14. Saw SM, Koh D, Adjani MR, Wong ML, Hong CY, Lee J, et al. A population-based prevalence survey of skin diseases in adolescents and adults in rural Sumatra, Indonesia, 1999. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2001;95:344–8.
15. Philippine Dermatological Society Health Information Systems. Philippine Dermatological Society. c2011 [updated (2016 Feb); cited (26 Mar 2016)]. Available by request from: pdshis@outlook.com.
16. Ho SGY, Chan HHL. The Asian dermatologic patient: review of common pigmentary disorders and cutaneous diseases. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(3):153–68.
17. Talakoub L, Wesley NO. Differences in perceptions of beauty and cosmetic procedures performed in ethnic patients. *Semin Cutan Med Surg*. 2009;28:115–29.
18. Lee CS, Lim HW. Cutaneous diseases in Asians. *Dermatol Clin*. 2003;21(4):669–77.
19. Wong C. Cutaneous amyloidosis. *Int J Dermatol*. 1987;26:273–7.

Chương 2: Các vấn đề da phổ biến ở người da màu

20. Wang WJ, Chang YT, Huang CY, Lee DD. Clinical and histopathological characteristics of primary cutaneous amyloidosis in 794 Chinese patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 2001;64(2):101–7.
21. Rasi A, Khatami A, Javaheri SM. Macular amyloidosis: an assessment of prevalence, sex, and age. *Int J Dermatol*. 2004;43:898–9.
22. Juan CC, Hwang B, Lee PC, Lin YJ, Chien JC, Lee HY, Meng CCL. The clinical manifestations and risk factors of a delayed diagnosis of Kawasaki disease. *J ChinMed Assoc*. 2007;70(9):374–9.
23. Taylor SC. Epidemiology of skin diseases in people of color. *Highlight Skin Color*. 2003;71:271–5.
24. Sanchez MR. Cutaneous diseases in Latinos. *Dermatol Clin*. 2003;21(4):68997.

ĐỊNH NGHĨA, TẦN SUẤT VÀ SINH BỆNH HỌC CỦA NÁM Ở NGƯỜI DA SẼM MÀU

3

Tania Cestari, Juliano Peruzzo, và Natalia Giongo

ĐỊNH NGHĨA

Nám là rối loạn tổng hợp melanin mắc phải làm tăng sắc tố và biểu hiện đặc trưng bởi các dát màu nâu đến đen-xám đối xứng 2 bên, có bờ không đều hình răng cưa. Nám thường xuất hiện ở vùng phơi bày ánh sáng và đa phần là ở những phụ nữ trẻ tuổi đến trung niên [1]. Bệnh thường phân bố ở mặt, và có thể phân bố với tỉ lệ ít hơn ở các vùng da ngoài mặt như cổ, cánh tay, và ngực [2]. Mặc dù có tính chất đối xứng, nhưng các tổn thương nám lại gây mất thẩm mỹ và ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng sống của bệnh nhân.

Danh từ nám (melasma) bắt nguồn từ tiếng Hy Lạp “melas” nghĩa là đen và tương ứng với biểu hiện lâm sàng màu nâu nhạt của nám [3]. Mô tả về nám đã được ghi nhận trong các báo cáo của Hippocrates (470-360 trước công nguyên), khi bệnh này trở nên nặng hơn sau khi tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, nhiệt từ lửa, lạnh, và quá trình viêm da [3].

Có 3 hình thái lâm sàng chính của nám thường được mô tả: dạng trung tâm mặt (centrofacial) gồm các dát xuất hiện ở vùng trán, lưng mũi, xương má, và cằm (dạng này chiếm 65% các trường hợp); dạng hai bên má (malar) chiếm 20%; và dạng phân bố ở vùng hàm (mandibular) được tìm thấy ở 15% bệnh nhân [4, 5].

TẦN SUẤT

Các rối loạn sắc tố (bao gồm nám) là lý do đứng hàng thứ 3 khiến bệnh nhân tìm đến gặp bác sĩ da liễu và chủ yếu xuất hiện ở độ tuổi từ 30-40 tuổi [5].

Mặt dù xuất hiện ở tất cả các nhóm chủng tộc người, nhưng nám có tỉ lệ rất khác nhau tùy thuộc vào quần thể người được nghiên cứu. Tần suất nám nhiều thường gặp ở người châu Á, người Hispanic, và người gốc Ấn Độ [2, 6], cũng như ở những người sống trong vùng khí hậu nhiệt đới nơi mà việc tiếp xúc với tia UV là không thể tránh khỏi [2, 7]. Tần suất bị nám cũng cao hơn ở những người có phân loại da ánh sáng ở khoảng trung bình (III, IV, V) [3, 6]. Ở các phân loại da sáng hơn (Fitzpatrick type II và III), nám thường bị ảnh hưởng bởi yếu tố tiền sử gia đình, ngược lại những người có phân loại da Fitzpatrick IV và V thường không có yếu tố tiền sử gia đình [8, 9].

Ở Ấn Độ, biểu hiện lâm sàng và nhân khẩu học cho thấy có sự khác nhau giữa các vùng lãnh thổ, 4-10% ở vùng thành thị và đến 41% ở vùng nông thôn. Dựa vào vùng lãnh thổ và yếu tố chủng tộc, tỉ lệ nám ước tính khoảng 15-35% ở các phụ nữ Brazil trưởng thành [10]. Tại Iran, nám được xác định có tỉ lệ 39, 5% ở nữ, trong đó 9,5% là ở phụ nữ có thai [3]. Tại Mỹ, nám ảnh hưởng từ 5 đến 6 triệu người [6, 11]. Nám thường xuất hiện với tỉ lệ cao hơn ở nữ giới, tỉ lệ nữ: nam bị nám ước tính là 9:1 [3, 7], mặc dù tỉ lệ này có thể rất khác nhau tùy thuộc vào quần thể dân cư. Ví dụ

Chương 3: Định nghĩa, tần suất và sinh bệnh học về nám ở người da sẫm màu.

ở khu vực Đông Nam Á, tần suất nám ở phụ nữ trưởng thành là 40% và ở nam giới trưởng thành là 20% [12]. Ngược lại, tại Puerto Rico, nam giới chỉ chiếm 10% trong tổng số các bệnh nhân nám [13]. Tại Ấn Độ, có 20-25% bệnh nhân bị nám là nam giới. Sự khác nhau này có thể liên quan đến khí hậu khác nhau của mỗi nước, số lượng người làm việc bên ngoài văn phòng, và nhận thức về thẩm mỹ của các bệnh nhân nam [14].

Trong hầu hết các trường hợp, nám xuất hiện từ độ tuổi 20 đến 40 tuổi [3], với tỉ lệ giảm dần sau mãn kinh [8] cho thấy mối liên quan giữa hormone trong sinh bệnh học của nám. Các dạng nám ở vùng ngoài mặt thì ngược lại thường xuất hiện sau giai đoạn mãn kinh.

SINH BỆNH HỌC

Mặc dù nguyên nhân gây nám còn chưa được biết rõ, tuy nhiên có một số yếu tố liên quan đến sự xuất hiện và nặng lên của rối loạn sắc tố này. Các yếu tố được báo cáo phổ biến nhất là tình trạng mang thai, sử dụng thuốc tránh thai, và tiếp xúc với ánh sáng mặt trời [7].

Có khoảng 50% bệnh nhân nám có tiền sử gia đình, đặc biệt là ở những người có phân loại da tối màu [15]. Tỉ lệ này cho thấy yếu tố sinh bệnh học di truyền có thể được xem là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất đối với nám [4]. Khi có tiền sử gia đình, bệnh nhân thường xuất hiện nám sớm hơn [16] và các triệu chứng kéo dài hơn [8]. Gần đây người ta phát hiện được vai trò của gen H19 trong nám. Gen này sao mã thành các RNA không mã hóa và bị ức chế trong các tổn thương nám, từ đó thúc đẩy quá trình tổng hợp melanin và vận chuyển melanin từ tế bào melanocyte vào tế bào sừng (keratinocytes) [1, 17]. Ngoài ra, một số gen khác cũng liên quan đến quá trình sinh tổng hợp melanin đã được phân tích, và các nghiên cứu đã chỉ ra rằng những gen này được tăng cường hoạt động ở vùng da nám khi so sánh với vùng da bình thường [18].

Mối liên hệ giữa tia cực tím (tia UV) và nám đã được xác định, và nó được xem là nhân tố khởi phát chính cho rối loạn sắc tố này [3, 7, 19]. Tia UV làm tăng hoạt động sản xuất melanin, gây tăng sắc tố thượng bì ở vùng nám nhiều hơn so với vùng da lân cận [3]. Tiếp xúc với ánh sáng mặt trời mạnh và lâu dài sẽ hoạt hoá chuỗi phản ứng viêm thông qua làm mất cân bằng oxy hóa (oxidative stress) và hình thành các gốc tự do oxy hóa (ROS). Các tín hiệu viêm bị kích thích bởi tia UV bao gồm các cytokines và hormone được kích thích bởi tế bào alpha-melanocyte cũng có thể làm tăng tổng hợp melanin [16]. Ở hầu hết các trường hợp, nám khởi phát vào mùa hè [4], và việc tiếp xúc với ánh sáng mặt trời còn làm nặng thêm và làm tăng tỉ lệ tái phát của rối loạn này. Ngoài ra, tỉ lệ nám cũng cao hơn ở những vùng có bức xạ mặt trời cao hơn. Hơn nữa, trong nám thể trung tâm (centrofacial melasma) thì những vùng tiếp xúc chính diện với tia UV cũng có tỉ lệ xuất hiện cao hơn. Các bước sóng khác như ánh sáng nhìn thấy và ánh sáng hồng ngoại cũng có khả năng làm tăng sinh melanin dù ở mức độ thấp hơn [3].

Nám cũng bị ảnh hưởng bởi nồng độ hormone. Sử dụng thuốc tránh thai (OCP), liệu pháp hormone thay thế (HRT), khối u buồng trứng, và rối loạn nội tiết thường liên quan đến việc khởi phát và làm nặng hơn nám [19, 20]. Mối liên hệ giữa nám với

Chương 3: Định nghĩa, tần suất và sinh bệnh học về nám ở người da sẫm màu.

hoạt động hormone cũng được ủng hộ bởi thực tế rằng phụ nữ thường bị nám hơn đàn ông và thời điểm khởi phát thường sau tuổi thanh thiếu niên, trong thời kỳ mang thai hoặc trong quá trình sử dụng thuốc tránh thai. Hơn nữa, tỉ lệ nám giảm sau mãn kinh và hiếm khi xảy ra trước tuổi dậy thì [20]. Estrogen và progesterone làm tăng hoạt động của enzyme tyrosinase. Điều này đã được chứng minh bằng phân tích hóa mô miễn dịch vùng da bị nám và kết quả cho thấy có sự tăng biểu hiện của receptor estrogen beta và receptor progesterone quanh các mạch máu nhỏ khi so sánh với vùng da bình thường lân cận [16, 21]. Do đó, người ta tin rằng tăng sắc tố trong nám có liên quan đến những tác động của estrogen và progesterone lên các tế bào sắc tố (melanocytes).

Ở nam giới, nồng độ hormone hoàng thể (LH) trong máu cao hơn, trong khi nồng độ testosterone thấp hơn ở những người bị nám khi so sánh với nhóm chứng, điều này cho thấy vai trò đề kháng của tinh hoàn trong sinh bệnh học của nám [1, 14, 22].

Mối liên hệ giữa nám và việc sử dụng thuốc tránh thai cũng đã được biết rõ và được xác nhận từ 25% bệnh nhân nám [15]. Mối liên hệ này đặc biệt được thấy rõ trong các trường hợp bệnh nhân có tiền sử gia đình. Tuy nhiên việc ngưng hoặc giảm liều estrogen dường như không giúp cải thiện mức độ nám [7]. Do đó việc điều chỉnh hormone tránh thai ở những bệnh nhân nám có vẻ như không cần thiết. Nám xuất hiện đến 75% các trường hợp mang thai [23], và 26-29% phụ nữ nám khởi phát trong thời gian mang thai [8, 15]. Hiện tượng kích thích sản sinh melanin xảy ra đặc biệt trong thời kỳ tam cá nguyệt thứ 3 và có thể được giải thích bởi sự tăng hormone tuyến yên, buồn trứng và nhau thai [3].

Một số nghiên cứu chỉ ra mối liên quan giữa nám với các bệnh nội tiết, đặc biệt là các bất thường tuyến giáp. Trong một nghiên cứu gần đây, tỉ lệ rối loạn tuyến giáp ở các bệnh nhân nám là khoảng 20%, cao gấp năm lần so với nhóm chứng [24]. Nghiên cứu này cũng cho thấy các rối loạn tự miễn tuyến giáp được tìm thấy chủ yếu ở những phụ nữ bị nám trong giai đoạn mang thai hoặc sau khi sử dụng thuốc tránh thai [25].

Việc sử dụng công nghệ laser và ánh sáng có thể gây khởi phát hoặc làm nặng tình trạng lâm sàng và cận lâm sàng của nám có sẵn. Ngoài ra, có thể đưa đến phản ứng dội sau khi sử dụng IPL do liên quan tới sự tăng sắc tố sau viêm [26]. Các thủ thuật thẩm mỹ khác như peel hóa chất có thể gây viêm ở da và làm nặng thêm tình trạng nám. Những vấn đề này thường thấy ở những người có phân loại da ánh sáng cao [27].

Ngoài thuốc tránh thai, các loại thuốc khác cũng có thể gây nám. Những thuốc nhạy cảm ánh sáng có thể kích hoạt nám hoặc làm nặng các tổn thương sắc tố có sẵn và có cơ chế tương tự với cơ chế làm nặng nám sau các thủ thuật thẩm mỹ. Hiện tượng tăng sắc tố giống nám xuất hiện ở 10% bệnh nhân được điều trị bằng phenytoin. Thuốc này có tác động trực tiếp lên các tế bào sắc tố làm phân tán các hạt chứa melanin và làm tăng sắc tố ở màng đáy lớp bì [1]. Thuốc ức chế 5 α -reductase Finasteride có thể làm tăng nồng độ progesterone ở da, và làm tăng sắc tố biểu hiện giống nám [28]. Thuốc Diethylstilbestrol được dùng trong điều trị ung thư tiền liệt

Chương 3: Định nghĩa, tần suất và sinh bệnh học về nám ở người da sẫm màu.

tuyến cũng liên quan đến khởi phát nám [1].

Gánh nặng tâm lý xã hội và ảnh hưởng đến chất lượng sống của nám không hề được nhấn mạnh quá mức. Đã có nhiều báo cáo về các đợt stress do rối loạn này gây ra. Một nghiên cứu chỉ ra rằng bệnh nhân nám có mức độ căng thẳng cao hơn cũng như sử dụng thuốc chống lo âu và trầm cảm nhiều hơn so với nhóm chứng. Căng thẳng tâm lý và trầm cảm có mối liên hệ với sự gia tăng nồng độ cortisol và mức độ sản xuất melanocortin, những chất này sẽ làm tăng hoạt động sản xuất melanin [7, 29, 30].

Các sản phẩm mỹ phẩm hiếm khi gây ra nám [31]. Tuy nhiên, bệnh nhân nám đã được chứng minh là có tỉ lệ nhạy cảm với mỹ phẩm cao hơn. Viêm da tăng sắc tố do mỹ phẩm (pigmented cosmetic dermatitis) và nhạy cảm tiếp xúc mỹ phẩm được xem là các yếu tố bệnh sinh trong các trường hợp nám không liên quan đến thai kì, cho con bú hoặc liệu pháp hormone [27]. Ở Ấn Độ, việc bôi dầu thực vật (dầu mù tạt) lên mặt sau tắm có thể gây ra tăng sắc tố thứ phát sau khi phơi nắng [32], vì loại dầu này là một chất nhạy cảm ánh sáng [14].

ĐIỂM MỚI VỀ NÁM

Có một yếu tố tăng sinh mạch được cho là nguyên bệnh sinh của nám. Có sự tăng biểu hiện của yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) trong các tế bào sừng cũng như mạch máu có kích thước và số lượng lớn hơn ở vùng da nám so với vùng da bình thường lân cận [33]. Mặc dù chúng ta không biết được sự gia tăng mạch máu có phải là điểm đặc trưng của nám không, hay chỉ là kết quả do tiếp xúc mạn tính với tia UV bên cạnh sự tăng sắc tố thượng bì, tuy nhiên có một mối quan hệ rõ ràng giữa số lượng mạch máu và mật độ sắc tố trong nám [33].

Tiếp xúc với các bước sóng ánh sáng khác nhau dường như có liên quan đến sự xuất hiện của các tổn thương tăng sắc tố trên mặt. Không có sự đồng thuận trong vấn đề này, tuy nhiên có bằng chứng cho thấy ngoài bước sóng ánh sáng trong vùng tia cực tím, thì ánh sáng nhìn thấy cũng có khả năng làm tăng sắc tố da, đặc biệt là ở những người có phân loại da tối màu [2, 19]. Tiếp xúc với ánh sáng nhìn thấy cũng như với tia cực tím là nguyên nhân gây tổn thương trực tiếp DNA của các tế bào sắc tố và kích thích sự tổng hợp, bài tiết, và hoạt hóa các yếu tố thượng bì thông qua các cytokine nhằm kiểm soát sự tăng sinh và sống sót của các tế bào này [34, 35]. Tăng sắc tố do ánh sáng nhìn thấy nặng và ổn định hơn khi so sánh với tăng sắc tố chỉ gây ra bởi UVA. Cơ chế của hiện tượng này được cho là có liên quan đến việc khởi phát sự mất cân bằng oxi hóa (oxidative stress) [37].

Nám là một bệnh lý da phổ biến gây mất tính thẩm mỹ và tổn thương đến tâm lý của bệnh nhân, đặc biệt là ở những người có phân loại ánh sáng cao. Mặc dù một số yếu tố khởi phát đã được xác định, những phát hiện mới đang ngày càng được tiết lộ và có thể tạo nên sự đột phá trong điều trị và dự phòng nám, đặc biệt là trong các trường hợp khó.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sarkar R, Arora P, Garg VK, Sonthalia S, Gokhale N. Melasma update. Indian Dermatol Online J. 2014;5:426–35.
2. Cestari TF, Dantas LP, Boza JC. Acquired hyperpigmentations. An Bras Dermatol. 2014;89:11–25.
3. Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. An Bras

Chương 3: Định nghĩa, tần suất và sinh bệnh học về nám ở người da sẫm màu.

Dermatol. 2014;89:771–82.

4. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immuno-fluorescence study. *J Am Acad Dermatol.* 1981;4:698–710.

5. Pandya AG, Guevara IL. Disorders of hyperpigmentation. *Dermatol Clin.* 2000;18:91–8.

6. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:689–97.

7. Tamegade A, Miot LDB, Bonfietti C, Gige TC, Marques MEA, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol* 529–31. *Venereol.* 2013;27:151–6.

8. Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS, Machado Filho CAS, Kalil CL, Ayres EL, et al. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. *Int J Dermatol.* 2014;53:440–4.

9. Melasma: a monography. 1st ed. New Delhi /Philadelphia: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2015. p 86.

10. Ishiy PS, Silva LRE, Penha MÁ, Handel AC, Miot HA. Skin diseases reported by workers from UNESP campus at Rubião Jr, Botucatu-SP (Brazil). *An Bras Dermatol.* 2014;89:

SINH BỆNH HỌC NÁM

4

Kyoung Chan Park và In Su Kim

GIỚI THIỆU

Mặc dù yếu tố về gen, tia cực tím, và hormone sinh dục nữ được xem là các yếu tố ảnh hưởng [1-4], tuy nhiên những bằng chứng gần đây cho rằng còn có thêm các yếu tố khác nữa có thể đóng vai trò trong hình thành và tái phát của nám. Các nhà nghiên cứu đã tập trung vào nghiên cứu sự hoạt hóa tế bào sắc tố tại vị trí tổn thương thông qua các chất trung gian cận tiết và tự tiết [5-7]. Một số loại protein và thành phần của tế bào, các yếu tố tăng trưởng, và cơ chế truyền tín hiệu đã được cho là có liên quan chặt chẽ với sinh bệnh học của nám.

Các nhóm chủng tộc khác nhau có sự đa dạng về phân loại ánh sáng của da, về sắc tố và có tỉ lệ nám khác nhau [8]. Do đó, nám có sinh bệnh học rất phức tạp mà đến nay vẫn chưa được làm sáng tỏ. Tuy nhiên, các đặc điểm mô bệnh học khác biệt của nám cung cấp những gợi ý cho quá trình nghiên cứu để hiểu hơn về cơ chế bệnh sinh của rối loạn sắc tố da này.

YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG CHÍNH

1. Yếu tố về gen

Gen là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất trong nám. Tuy nhiên, chưa có quy luật phân li của Mendel nào được xác định [9]. Một trường hợp nám xảy ra ở một cặp sinh đôi đã được báo cáo tại Anh năm 1987. Tình trạng này được khởi phát bởi các kích thích hormone và làm nặng thêm sau khi tiếp xúc với ánh sáng. Tuy nhiên, nám lại không thấy xuất hiện ở một người chị khác (không sinh đôi) của hai người này, điều này giúp củng cố giả thuyết về khả năng tác động của gen đến sự hình thành của nám [10].

Một vài nghiên cứu đã được tiến hành nhằm xác định tỉ lệ nám trong quần thể dân số chung. Tỉ lệ nám được ghi nhận từ khoảng 8.8% trong số các phụ nữ người Hispanis ở Nam Mỹ cho đến tỉ lệ cao 40% ở người châu Á [11, 12]. Trong một khảo sát tự đánh giá của 324 phụ nữ, thì 48% bệnh nhân nám có tiền sử gia đình nám (97% là quan hệ trực hệ). Bệnh nhân có phân loại da type I hoặc II (34%) có tiền sử gia đình nám có tỉ lệ ít hơn so với những người thuộc type da III – VI (57%). Những người có tiền sử nám gia đình thường có da sạm màu hơn (90% type III-VI) so với những người không có tiền sử gia đình (77% type III-VI) [3].

2. Yếu tố hormone

Các hormone sinh dục như estrogen và progesterone là những nhân tố liên quan đến sự điều hòa sắc tố da [13]. Nám phổ biến hơn ở phụ nữ, chiếm khoảng 90% các trường hợp. Các báo cáo ghi nhận có khoảng 50-70% phụ nữ mang thai và 10-20% phụ nữ sử dụng thuốc tránh thai đường uống bị nám [14, 15]. Những bằng chứng lâm sàng này cho thấy estrogen có thể khởi phát nám.

Trong một mô hình nuôi cấy tế bào in vitro, estradiol được cho là có khả năng tăng cường hoạt động enzyme tyrosinase, tyrosinase-related protein (TRP)-1, và bản sao TRP-2 [16]. Quá trình tổng hợp melanin trong tế bào melanocyte nuôi cấy cũng tăng bởi 17 β -estradiol [17]. Ngoài ra, biểu hiện thụ thể estrogen (ER) β cũng có xu hướng tăng trong các tổn thương nám so với những vùng da bình thường (trung bình \pm độ lệch chuẩn: 0.39 ± 0.17 so với 0.31 ± 0.17 , $p > 0.05$). Ngoài ra số lượng thụ thể progesterone (PR) cũng tăng đáng kể trong các tổn thương nám so với vùng thượng bì bình thường (trung bình \pm độ lệch chuẩn: 0.47 ± 0.15 so với 0.36 ± 0.14 , $p = 0.03$) [18]. Điểm thú vị là sự gia tăng hoạt động miễn dịch của ER β cũng đã được ghi nhận ở da nám, đặc biệt là vùng quanh các mạch máu nhỏ và các tế bào giống nguyên bào sợi so với vùng da lành (1.33 ± 0.82 so với 0.97 ± 0.59 , $p = 0.04$). Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa mức độ biểu hiện của PR giữa vùng tổn thương và vùng da lành (1.24 ± 0.90 so với 0.96 ± 0.68 , $p = 0.17$) [18]. Các kết quả nghiên cứu này cho thấy có thể có mối liên hệ giữa thụ thể hormone và nám.

3. Tia UV

Mức độ thoái hóa mô đàn hồi cao hơn ở trong các tổn thương nám cho thấy tiếp xúc mạn tính với ánh sáng mặt trời là điều kiện cần thiết hình thành nám. Sau khi tiếp xúc với UVB, các tế bào sừng (keratinocyte) sẽ làm tăng sinh tế bào melanocyte (melanocyte) và quá trình tổng hợp melanin bằng cách tiết ra yếu tố tế bào gốc (SCF), yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi cơ bản (bFGF), interleukin-1, endothelin-1, inducible nitric oxide synthase, hormone kích thích α -melanocyte, và hormone hướng vỏ thượng thận (ACTH) [19-22]. Sự bài tiết prostaglandin E2 sau khi tiếp xúc UVB làm cho các sợi nhánh tế bào melanocyte lớn hơn [23]. Hơn nữa, tổn thương ánh sáng lớp thượng bì có thể gây tiết cytokine tổng hợp melanin như SCF và yếu tố tăng trưởng tế bào gan từ các nguyên bào sợi da, từ đó ảnh hưởng đến sự hình thành sắc tố thượng bì [24, 25]. Nguyên bào sợi da tiết SCF dạng hòa tan trong giai đoạn tăng trưởng nhanh hoặc quá trình viêm. Do đó, quá trình viêm do tích lũy tia UV có thể liên quan đến việc hoạt hóa nguyên bào sợi, là nguyên nhân chính làm tăng cường hoạt động SCF tại vùng da nám. Biểu hiện mRNA của SCR tăng đáng kể trong các tổn thương nám so với các tổn thương bình thường (0.83 ± 0.5 so với 0.51 ± 0.4 , $p < 0.01$). RT-PCR (realtime PCR- phản ứng tổng hợp chuỗi thời gian thực) của c-kit mRNA cũng cho thấy có sự khác biệt lớn trong biểu hiện giữa vùng nám và vùng da thường (0.78 ± 0.7 so với 0.57 ± 0.6 , $p < 0.01$). Do đó, sự gia tăng tổng hợp SCF hòa tan trong vùng da nám là thông qua tính hiệu được tạo bởi c-kit/SCF trong quá trình hoạt hóa melanocyte, dẫn đến sự tăng sinh tế bào melanocyte và tăng tổng hợp melanin [5].

CÁC YẾU TỐ KHÁC

1. Thay đổi biểu hiện gen

Nồng độ các yếu tố liên quan đến tạo melainin (tyrosinase, TRP-1, dopachrome tautomerase, bạc) tăng trong các tổn thương nám, cho thấy có hoạt động tạo melanin cao hơn ở những tổn thương này. Điểm thú vị khác nữa là các gen liên quan đến chuyển hóa lipid (peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α), arachidonate 15-lipoxygenase (ALOX15), type B (ALOX15B), diacylglycerol O-acyltransferase2-like 3, và PPAR- γ đồng hoạt hóa 1 α) giảm hoạt động trong các tổn thương nám. Điều này được củng cố bởi sự hạn chế chức năng hàng rào da ở trong các tổn thương này.

Các yếu tố liên quan đến truyền tín hiệu Wnt (yếu tố ức chế Wnt (WIF)-1, secreted

Chương 4: Sinh bệnh học về nám

frizzled-related protein 2 (SFRP2), và Wnt5a) cũng được cho là có sự tăng cường hoạt động trong các tổn thương nám [26]. Con đường tín hiệu Wnt đóng vai trò rất quan trọng trong hình thành melanocyte thượng bì, và yếu tố sao mã liên quan đến microphthalmia (MITF) là một chất trung gian của con đường này [27, 28]. Nồng độ melanin và hoạt động của tyrosinase trong các tế bào melanocyte thượng bì tăng đáng kể như là kết quả của việc biểu hiện WIF-1 quá mức. Do đó, WIF-1 có thể có chức năng sinh lý trong melanocyte như là một chất điều biến tự tiết hoặc cận tiết của con đường truyền tín hiệu Wnt [29]. Sự gia tăng SFRP2 được quan sát thấy quanh các nguyên bào sợi cũng cho thấy khả năng giao tiếp chéo giữa lớp bì và thượng bì thông qua con đường Wnt trong nám [26].

Một nghiên cứu thú vị khác cho thấy giảm hoạt H19 kích thích tạo melanin ở người bị nám [30]. Gen H19 sao mã ra một RNA 2.3 kb không mã hóa, RNA này được cho là có thể có vai trò trong một số tổn thương ác tính [31, 32]. Bất hoạt H19 trong hệ thống nuôi cấy tế bào hỗn hợp (keratinocyte và melanocyte) đã làm tăng sự biểu hiện của tyrosinase cũng như tăng vận chuyển melanosome vào tế bào sừng (keratinocyte). Phối hợp điều trị estrogen và bất hoạt H19 RNA đã tạo ra hiệu ứng cộng gộp lên sự biểu hiện của tyrosinase trong hệ thống nuôi cấy tế bào hỗn hợp, trong khi đó tia UV không thể làm được điều này. Những điều này cho thấy khi giảm hoạt H19 và sử dụng đủ lượng estrogen có thể liên quan đến sự hình thành nám [30].

2. Các yếu tố về mô bệnh học

2.1 Tăng sắc tố thượng bì

Đặc điểm mô học đặc trưng nhất của nám là tăng melanin ở lớp thượng bì, và trong một nghiên cứu lâm sàng trên 56 bệnh nhân nám Hàn Quốc thì người ta nhận thấy sắc tố thượng bì tăng trong các tổn thương nám [33]. Các kết quả nghiên cứu tương tự cũng được tìm thấy trong 11 ca nám có phân loại da theo Fitzpatrick từ IV-VI [34].

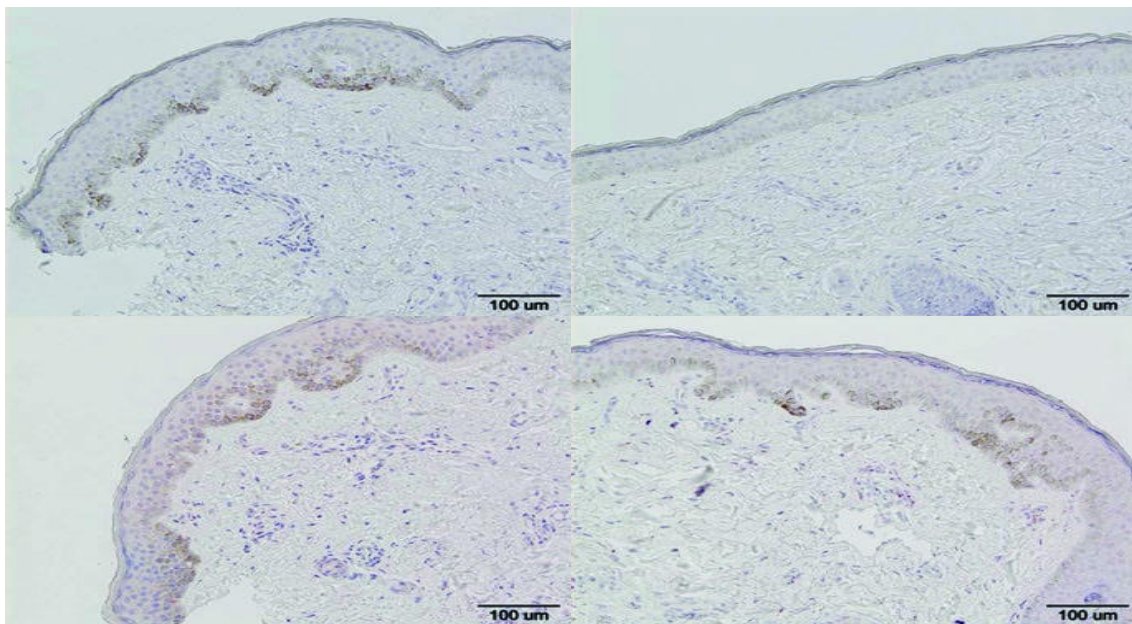
Liên kết cận tiết giữa các tế bào sừng, nguyên bào sợi, và tế bào melanocyte đóng vai trò quan trọng trong điều hòa quá trình melanin hóa thượng bì [5]. Nhuộm Fontana-Mason cho thấy nồng độ melanin trong da nám cao hơn ở tất cả các lớp tế bào của thượng bì, kể cả lớp sừng [33, 35, 36]. Phân tích hình ảnh trên da của 22 bệnh nhân nám đã phát hiện thấy sự khác biệt lớn về mật độ melanin giữa da nám (0.37 ± 0.02) và da bình thường xung quanh (0.34 ± 0.02) ($p < 0.01$) [37]. Dựa trên những phát hiện này, người ta cho rằng sự hình thành nám có liên quan đến tăng tổng hợp melanin, tăng mức độ vận chuyển melanin vào tế bào sừng, và giảm thoái hóa melanosome [33].

Các báo cáo cho thấy số lượng tế bào melanocyte trong nám không ổn định. Kang và các cộng sự đã phát hiện thấy số hàm lượng melanin và số lượng tế bào melanocyte cao hơn trong da nám. Nghiên cứu này dựa vào phân tích hình ảnh định lượng của 56 lát cắt nhuộm Fontana-Masson. Khi so sánh với vùng da thường xung quanh, thì số lượng tế bào melanocyte trên mỗi milimet chiều cao của thượng bì và trên mỗi milimet của mào thượng bì tăng lần lượt 24% và 27%. Ngoài ra, khảo sát siêu cấu trúc cho thấy có sự gia tăng số lượng melanosome và melanocyte [3].

Ngược lại, một nghiên cứu được tiến hành bởi Grimes lại không tìm thấy sự

gia tăng đáng kể số lượng melanocyte trong da nám so với vùng da thường xung quanh trên 22 mẫu da được nhuộm miễn dịch bằng Mel-5 thuộc nhóm bệnh nhân có phân loại Fitzpatrick type IV-VI [34]. Hơn nữa, khi Miot nghiên cứu trên 44 bệnh nhân nám, ông cũng không thấy bất kỳ sự khác biệt nào về số lượng tế bào melanocyte giữa lam kính da nám và vùng da thường sau khi nhuộm kháng thể Melan-A [37]. Khi quan sát dưới kính hiển vi điện tử, người ta thấy da nám có số lượng hạt melanosome nhiều hơn trong các tế bào sừng (keratocyte) và tế bào melanocyte (melanocyte), và số lượng nhánh của mỗi tế bào sừng trong da nám (7.55 ± 2.53 nhánh mỗi keratocyte) cũng cao hơn nhiều so với trong da bình thường (5.28 ± 1.85 nhánh mỗi keratocyte) ($p < 0.05$) [34]. Hơn nữa, hình ảnh kính hiển vi điện tử đã chứng minh sự gia tăng mức độ hoạt động bên trong melanocyte ở vùng da nám, điều này được suy ra từ sự gia tăng số lượng các bào quan như ti thể, bộ máy golgi, mạng lưới nội chất, và ribosomes trong tế bào [33].

Các bằng chứng hóa mô miễn dịch cho thấy có sự gia tăng các protein liên quan đến tổng hợp melanin. Kỹ thuật hóa mô miễn dịch sử dụng NKI-beteb (kháng thể nhận diện kháng nguyên pmel-17 đặc trưng của melanocyte) cho thấy vùng da nám bắt màu đậm hơn so với vùng da lành khi nhuộm (hình 4.1) [38]. Nhuộm miễn dịch Mel-5 (giúp phát hiện TRP-1), cũng bắt màu đậm hơn trên da nám so với da lành, điều này cho thấy hàm lượng TRP-1 cao hơn trong các tế bào melanocyte ở vùng nám [33]. Hơn nữa, TRP-2 cũng tăng biểu hiện trong nám (hình 4.1). Những kết quả này ủng hộ cho giả thuyết có sự tăng tổng hợp melanin trong sinh bệnh học của nám.



Hình 4.1 Nhuộm miễn dịch NKI-beteb và tyrosinase-related protein (TRP)-2 trước và sau điều trị với niacinamide và chiết xuất đậu nành trong 8 tuần. Nhuộm miễn dịch (a) NKI-beteb trước điều trị (x100), (b) NKI-beteb sau điều trị (x100), (c) TRP-2 trước điều trị (x100), (d) TRP-2 sau điều trị (x100) [38].