

# TRASTORNOS PIGMENTARIOS

RAFAEL FALABELLA MD

Profesor y Jefe del Departamento de Dermatología

Universidad del Valle y Hospital Universitario del Valle

Calle 5 # 36-08

Cali, Colombia

Palabras clave: hipopigmentación, hiperpigmentación, trastornos, melanocito, etnias,  
terapia

Dirección Postal:

Rafael Falabella MD

Centro Medico Imbanaco

Carrera 38 A # 5A-100

Cali, Colombia

Tel 57 (2) 558 3665

FAX 57 (2) 556 0990

[rfalabella@uniweb.net.co](mailto:rfalabella@uniweb.net.co)

## **TRASTORNOS PIGMENTARIOS**

### **INTRODUCCIÓN**

Los trastornos de la pigmentación corresponden a problemas cutáneos con hipo e hiperpigmentación que afectan múltiples áreas anatómicas, de las cuales son más importantes las zonas expuestas debido a las alteraciones estéticas que ocasionan en el individuo afectado. Estas dermatosis se presentan en personas de cualquier edad y sexo, aunque algunas prevalecen en grupos de edad bien definidos. En los pacientes de pigmentación más oscura, tienden a expresarse en forma más notoria y constituyen un problema importante

en su desempeño social. Así mismo, la mezcla racial que involucra diferentes etnias, varía notablemente en diferentes países, en los cuales por lo general existe predominio de una de ellas; estas y los grupos étnicos minoritarios con variaciones del pigmento cutáneo, tienen manifestaciones disímiles dentro de un mismo país o zona geográfica. En nuestra América Latina predominan tres grupos étnicos que descienden de los europeos, indios nativos y africanos, resultado de la conquista y colonización española a partir del descubrimiento de América. Estos grupos han dado origen al mestizo americano, que por razones socio-culturales presenta diferencias en los diversos países latinoamericanos. Posteriormente, otros inmigrantes de Asia, Medio Oriente y Europa contribuyeron a la mezcla étnica actual.

La pérdida o exceso de pigmentación constituye uno de los problemas que más ocasiona ansiedad entre los padecimientos cutáneos pues aunque son asintomáticos, los pacientes se sienten discriminados y piensan que su problema ocasionará interferencias en su desempeño social, particularmente aquellos con vitiligo y despigmentación cutánea (1).

La luz de Wood tiene una longitud de onda 465 nm que la convierte en la herramienta apropiada para la evaluación de la pérdida o aumento de la pigmentación cutánea modificando el contraste de la piel afectada comparada con la piel normal; es útil para diferenciar la

piel despigmentada mostrando una coloración azulada intensa en la zona afectada, mientras que la piel hipopigmentada sólo produce leves cambios similares o ninguna alteración. Por el contrario, la pigmentación epidérmica, de hecho muy superficial, origina una coloración más oscura comparada con la piel normal, en tanto que la pigmentación dérmica, más profunda, sólo presenta leves cambios pigmentarios.

Aunque las alteraciones más importantes de la pigmentación corresponden al vitiligo y melasma por su frecuencia y características especiales, estos trastornos serán tratados en capítulos aparte.

### **Desórdenes con Hipopigmentación.**

Los trastornos más representativos de la disminución o pérdida del pigmento que serán tratados son el albinismo óculo-cutáneo, piebaldismo, nevus depigmentoso, esclerosis tuberosa, hipomelanosis guttata idiopática, leucoderma punctata, hipomelanosis macular confluyente progresiva, pitiriasis alba, hipomelanosis inducida por químicos, hipomelanosis por corticosteroides, hipopigmentación en esclerodermia y LED, hipopigmentación post inflamatoria y trastornos infecciosos con hipopigmentación.

### **Albinismo óculo-cutáneo**

Históricamente, estos cuadros fueron divididos en 2 grupos: albinismo óculo-cutáneo (OCA) tirosinasa positivo y OCA tirosinasa negativo. Desde finales de la década de los años 80 se han reclasificado en OCA tipo 1 con mutaciones del gene de la tirosinasa y el OCA 2 con mutaciones del gene *P*. (2). Tales mutaciones modifican diversas organelas citoplasmáticas como los melanosomas, lisosomas y gránulos de almacenamiento de plaquetas, y por ello las proteínas alteradas por el trastorno del gene de la tirosinasa no dan origen a los melanosomas y por ende no se desarrolla la formación de melanina.

La epidermis de los individuos afectados tiene un número normal de melanocitos, pero la melanina esta reducida o ausente. La microscopía electrónica muestra melanosomas con diferentes grados de melanización dependiendo del tipo de OCA.

El cuadro clínico se caracteriza por el compromiso ocular con nistagmus, estrabismo y disminución de agudeza visual; la piel y el pelo presentan hipopigmentación, pero la severidad depende del tipo de OCA. En el OCA1 puede haber falta total de melanina con piel rosada, ojos azules o grises y cabello blanco (tipo 1A); en otros pacientes puede haber cabello amarillo y algo de pigmentación en áreas expuestas (tipo 1B). En el OCA2 hay hallazgos menos notorios que en OCA1 y pueden a veces pasar inadvertidos; no tienen cabello blanco al nacimiento y a medida que pasa el tiempo adquieren mayor

pigmentación con múltiples lentigines de 5 mm a 2 cm. Otras formas de albinismo son el OCA3 y OCA4, también llamado albinismo café con defectos moleculares diferentes (3, 4). Algunos pacientes con albinismo pueden hacer cuadros hemorrágicos (Hermasky-Pudlack) (5). También existen varios síndromes similares poco frecuentes con cuadros clínicos variables y características que los individualizan.

Mientras más severo el cuadro mayores problemas habrá con la agudeza visual y el nistagmus que presentan estos pacientes. El mayor problema es el desarrollo de carcinomas escamocelulares múltiples que aparecen tempranamente en la 3ª y 4ª. décadas de la vida (Fig 1). La pronta corrección de las anomalías visuales, incluyendo la corrección quirúrgica del estrabismo, puede prevenir mayor deterioro visual. La protección solar máxima contribuya a evitar el desarrollo del cáncer cutáneo.

### **Piebaldismo**

El piebaldismo (P) es un trastorno hereditario de carácter dominante, presente al nacimiento, con despigmentación que afecta la parte media de las extremidades incluyendo codos y rodillas, el pecho, abdomen, y las regiones superiores de la frente y frontal del cuero cabelludo (6); también es característica la presencia de un mechón de cabello blanco en la parte anterior de cuero cabelludo en forma de V en el 90% de los pacientes; puede haber poliosis de las pestañas. En

muchas ocasiones se presentan parches de pigmentación dentro de las lesiones y zonas de repigmentación espontánea con hiperpigmentación en la periferia de las mismas. A veces la repigmentación puede mejorar o reducir el tamaño de las lesiones originales (7). La patogénesis del P se relaciona con las mutaciones del proto-oncogene KIT, cuya proteína, un receptor de la tirosina kinasa, está localizado en el cromosoma 4. El factor Steel o factor de la célula madre es el ligando del receptor KIT, que al ser activado desencadena una cascada de señales mitogénicas que activan la proliferación y diferenciación de los melanocitos y muy seguramente su migración desde la cresta neural hacia la epidermis durante la embriogénesis (8).

El análisis histopatológico revela ausencia de melanocitos y melanina, inclusive de los bulbos pilosos. El diagnóstico diferencial más importante del P es el síndrome de Waardenburg que tiene lesiones cutáneas similares pero además sordera congénita, distopia cantorum (mayor distancia entre de los cantos mediales) y heterocromia del iris. El P no afecta las manos y pies como lo hace el vitiligo y las lesiones pueden comprometer áreas anatómicas más extensas.

El tratamiento puede lograrse con el trasplante de melanocitos (9)

**Nevus depigmentoso.**

El nevus depigmentoso (ND) o nevus acrómico es una lesión hipopigmentada que usualmente está presente al nacimiento aunque puede aparecer tardíamente; tiene tendencia a la localización dermatómica en el tronco o parte proximal de las extremidades pero no es raro que se manifieste con máculas aisladas (Fig 2). Por lo general el ND tiene bordes pobremente definidos aunque en algunos casos son relativamente netos, y la despigmentación no es completa.

El examen histopatológico muestra un número normal de melanocitos identificados como células S-100 positivas en la capa basal epidérmica pero con disminución de la melanina en la tinción de Fontana-Masson posiblemente debido a un defecto en la transferencia de melanosomas (10).

Las lesiones del ND son permanentes pero no aumentan de tamaño en el resto de la vida. No existe una terapia específica.

### **Esclerosis tuberosa**

La hipopigmentación de la esclerosis tuberosa (ET) constituye el signo más precoz de esta genodermatosis; se asocian otras manifestaciones que aparecen tardíamente como angiofibromas faciales y fibromas paraungueales (tumores de Koenen).

Las lesiones despigmentadas consisten en áreas pequeñas con aspecto lanceolado en hoja de fresno, de pocos cm de tamaño y que a veces sólo se expresan en focos de pequeñas lesiones de tipo

“confetti”. Puede haber poliosis de cejas y pestañas (11). Los fibromas intracraneanos en el cuadro de ET pueden ocasionar convulsiones.

La histopatología no es específica pero se encuentra disminución de melanina. La ET se debe diferenciar del nevus depigmentoso.

### **Hipomelanosis Guttata Idiopatica.**

La hipomelanosis guttata idiopática (HGI) es una dermatosis de etiología desconocida, cuyas lesiones consisten en pequeñas máculas pequeñas, hipopigmentadas o despigmentadas, de color blanco porcelana con bordes angulares o ameboides y microlobulados netamente definidos, de 0.3 a 15 mm de diámetro, usualmente localizadas en la superficie expuesta de antebrazos y piernas, y en menor cantidad en brazos y muslos pero rara vez en áreas no expuestas (Fig 3). En algunas lesiones se puede notar una delicada atrofia superficial o hiperqueratosis leve. La exposición solar crónica y la predisposición genética muy seguramente tienen un rol importante en la patogénesis de la HGI (12, 13). Las lesiones se inician a partir de la 3ª década de la vida y aumentan en número con la exposición solar a largo plazo, aunque se estabilizan y permanecen iguales indefinidamente. La HGI ocurre en los dos sexos y es más evidente en los tipos de piel III-IV. Aunque las lesiones son asintomáticas, los

pacientes se preocupan cuando son confundidas o se diagnostican erróneamente como vitiligo.

Al examen histológico se aprecia aplanamiento de la epidermis con atrofia y también hiperqueratosis con aspecto de canastilla; con la tinción de Fontana Masson se aprecia reducción focal de los gránulos de melanina en las capas basal y espinosa. Aunque la reacción de DOPA oxidasa muestra reducción funcional de melanocitos, estas células siempre están presentes en número reducido en las lesiones despigmentadas. A la microscopía electrónica se aprecian dendritas fragmentadas, melanosomas escasos y vacuolización del citoplasma.

La HGI debe diferenciarse de las manifestaciones iniciales de vitiligo, morfea guttata, liquen esclero-atrófico, pitiriasis versicolor, leucodermia en confetti post monobencil éster de hidroquinona, leucoderma punctata e hipopigmentación post inflamatoria. La localización anatómica con bordes netamente definidos, pequeño tamaño, atrofia leve e hiperqueratosis discreta y una evolución muy larga de las lesiones son elementos importantes para el diagnóstico apropiado. Bajo microscopía con luz polarizada se visualizan claramente los bordes finamente "serrados" de las máculas, hallazgo patognomónico de las lesiones de HGI.

Aunque la crioterapia puede ser útil en las lesiones hipopigmentadas, (14, 15), la dermo-abrasión superficial de las lesiones produce los mejores resultados en la mayoría de los pacientes pero la repigmentación de todas las lesiones completamente despigmentadas no siempre es fácil de lograr (16).

### **Leucoderma punctata**

La leucoderma punctata (LP) es un trastorno infrecuente de hipopigmentación descrito inicialmente en 1988 en 13 pacientes, la mayoría de ellos niñas menores de 15 años; ocho de los pacientes tenían vitiligo bilateral y los otros 5 vitiligo unilateral. Las lesiones consisten en numerosas máculas hipopigmentadas o despigmentadas de 0.5 a 1.5 mm de tamaño, localizadas en las áreas expuestas de las extremidades que aparecieron después de la ingestión de 8-metoxipsoaleno y exposición solar diariamente (PUVASOL) para el tratamiento del vitiligo. No se presentó fototoxicidad en ninguno de los pacientes.

Al examen histológico, la tinción de Fontana-Masson revela marcada reducción de la melanina y la reacción de DOPA oxidasa muestra una notable reducción de los melanocitos funcionales. Los cambios estructurales exhiben edema intracelular y vacuolización del citoplasma en melanocitos y queratinocitos, con material granular electro-denso libres dentro de los queratinocitos (17).

La patogénesis de la LP posiblemente implica un efecto fototóxico subclínico provocado por la luz natural UV conjuntamente con los psoralenos y la consecuente despigmentación como un efecto secundario. Esta reacción indeseable es otra poderosa razón para evitar el empleo de fotoquimioterapia sistémica con 8-MOP en niños como tratamiento para el vitiligo . También se han observado otros pacientes con LP, sin vitiligo ni terapia con PUVASOL. En recientes publicaciones se han reportado casos de LP con terapia PUVA tópica (18) o sistémica (19), con un cuadro similar.

Debe diferenciarse de la IGH, patología que es más común en adultos mayores; las características y numerosas lesiones diminutas que aparecen a una edad temprana, sugieren el diagnóstico de LP. El cuadro tiende a permanecer indefinidamente, aunque en ocasiones ocurre una mejoría espontánea después de varios años. No hay tratamiento específico para la LP.

### **Hipomelanosis macular confluyente progresiva**

La hipomelanosis macular confluyente progresiva (HMCP) es una entidad sobre la cual se han publicado numerosos casos en la isla de Martinica en el mar Caribe. Esta dermatosis se caracteriza por numerosas máculas hipopigmentadas, pobremente definidas, principalmente localizadas en la parte media e inferior de la espalda, abdomen y menos frecuentemente en la parte superior de la espalda y

pecho o regiones glúteas (Fig 4). Los adultos jóvenes son los más afectados desde la adolescencia hasta la 4ª. década de la vida. Las lesiones no presentan descamación como en la pitiriasis alba y la localización anatómica es diferente pues esta última afecta más las zonas foto-expuestas. También pueden ser confluentes pero el patrón macular siempre está preservado. (20). Se ha observado una fluorescencia perifolicular peculiar de aspecto rosado coral en las áreas afectadas, e histológicamente se han encontrado bacterias gram-positivas en el ducto del folículo pilosebáceo. La causa de esta condición es desconocida, pero la presencia de *Propionibacterium* acnes que fue cultivado en 7 de 8 pacientes, sugiere su participación en la patogenia de la HMCP (21); también se ha encontrado una disminución de melanosomas maduros de tipo III y IV en las lesiones (22).

Se debe diferenciar del vitiligo que presenta mayor despigmentación que la HMCP, pero en cambio la pitiriasis versicolor, la enfermedad de Hansen indeterminada y la pitiriasis alba diseminada pueden confundirse con esta dermatosis que en ocasiones requiere estudio histopatológico.

No existe un tratamiento específico para HMCP; la fototerapia ha sido empleada con resultados pobres, pero suelen ser de alguna

utilidad los emolientes con urea; se recomienda evitar la exposición solar para prevenir el empeoramiento de las lesiones existentes.

### **Pitiriasis alba**

La pitiriasis alba (PA) es un trastorno común que se observa con frecuencia en pacientes con fototipo de piel III a V; las lesiones hipopigmentadas se observan principalmente en las áreas faciales y en las zona expuestas a la luz solar de los brazos y antebrazos; en el tronco y extremidades inferiores son menos comunes. En la mayoría de los pacientes existe una historia de diátesis atópica y es más frecuente en niños y adultos jóvenes; muy rara vez ocurre después de los 20 años de edad. La PA comienza con una mácula hipopigmentada de 1 a 3 cm que aumenta de tamaño gradualmente y puede presentar coalescencia con otras lesiones vecinas; en la superficie de las lesiones se puede notar una descamación fina y xerosis; el cuadro empeora durante el verano y la exposición solar o durante actividades deportivas acuáticas (Fig 5). También se puede presentar una variedad folicular con leve hiperqueratosis en el ostium folicular. Se debe diferenciar del vitiligo que tiene bordes mas definidos, pero contribuyen al diagnóstico la descamación fina y la falta de despigmentación completa. La pitiriasis versicolor se puede descartar con un examen directo de KOH.

Al examen histopatológico se aprecia espongirosis epidérmica y folicular, paraqueratosis focal, acantosis e infiltrados perivasculares leves (23). En un estudio, la microscopía electrónica mostró melanocitos y melanosomas pequeños y reducidos en número. (24).

Aunque la PA mejora espontáneamente después de la pubertad, los corticoides de baja potencia como la hidrocortisona al 1% o la desonida al 0.5%, los emolientes frecuentemente aplicados y evitar la exposición al sol con protección adecuada contribuyen al control de este trastorno.

### **Hipomelanosis inducida por químicos**

El contacto de la piel con diversas sustancias químicas puede inducir hipopigmentación adquirida, que usualmente ocurre durante las actividades laborales o como un evento ocasional en las actividades hogareñas (25). Las áreas de contacto pueden afectarse con dermatitis inicial, seguida posteriormente de la despigmentación. Algunas de las sustancias involucradas son catecoles y derivados del benceno que son utilizados como antisépticos, limpiadores o pesticidas, (26) y resinas de epoxi que se emplean en trabajos caseros, afectando las manos; también se presenta en el dorso de los pies después de utilizar zapatos con materiales de caucho o plástico que contiene monobencil éster de hidroquinona que algunas veces se emplea como antioxidante

en la industria del calzado; las lesiones maculares muestran diferentes grados de hipopigmentación o despigmentación completa que es indistinguible del vitiligo; la historia previa del contacto y la dermatitis subsecuente son elementos a favor de la naturaleza química de la despigmentación (27). Al examen histopatológico solo unos pocos melanocitos están presentes y se observa disminución o ausencia de melanina.

El tratamiento de la despigmentación es difícil ya que las áreas comúnmente afectadas son las zonas acrales donde normalmente los melanocitos son escasos. Si el tratamiento médico con corticoesteroides no soluciona la despigmentación, el trasplante de melanocitos puede ofrecer una solución adecuada, pero se debe descartar la presencia de vitiligo inestable (28).

### **Hipomelanosis inducida por corticoesteroides.**

Después del uso prolongado de corticoesteroides tópicos potentes para el tratamiento de diferentes dermatosis, se pueden apreciar grados variables de hipopigmentación y también signos de atrofia en y alrededor de las áreas tratadas. Este efecto secundario no es raro, y es fácil de detectar con una historia apropiada y examen clínico detallados. Habitualmente ocurre moderada hipopigmentación y es usualmente reversible. Cuando se utiliza terapia intralesional con

corticoesteroides en liquen simple crónico y en otras dermatosis inflamatorias, también pueden ocurrir grados variables de atrofia e hipopigmentación (29); también se ha observado hipopigmentación con patrón lineal después de aplicar esta terapia intra-articular (30); los corticoesteroides de larga acción por vía intramuscular pueden ser causa de hipopigmentación y atrofia de larga evolución que ha sido en ocasiones confundida con placas de morfea. La historia de la infiltración previa habitualmente confirma la sospecha diagnóstica.

La terapia es innecesaria y solo se requiere suspender el tratamiento corticoesteroide y la mejoría espontánea generalmente ocurre después de varios meses, pero el daño cutáneo puede ser permanente dependiendo de la dosis recibida.

### **Hipopigmentación en esclerodermia y lupus eritematoso discoide**

Estos padecimientos ocurren más frecuentemente en mujeres de la 2<sup>a</sup>. a la 4<sup>a</sup>. décadas de la vida. En la esclerodermia (ED) la hipopigmentación se observa en dos patrones: a) máculas pobremente definidas con hipopigmentación irregular o despigmentación en áreas de esclerosis, particularmente en la morfea; b) hipopigmentación difusa preservándose la pigmentación perifolicular; este patrón folicular con frecuencia muestra pigmentación alrededor de los folículos pilosos con angulaciones en su contorno que miden 1 or 2 mm, en vez del patrón

redondeado u oval que se observa durante la repigmentación del vitiligo (31) (Fig 6). Las lesiones se presentan en cualquier región pero preferiblemente dentro de las áreas escleróticas en la esclerodermia sistémica. La piel inelástica y esclerótica con distribución al azar diferencia la ED del vitiligo.

En el lupus eritematoso discoide (LED), la despigmentación es un fenómeno secundario que tiene lugar a causa de la inflamación de las lesiones al mismo tiempo que se presenta el taponamiento follicular, atrofia y cicatrices atróficas que se localizan en el cuero cabelludo y otras áreas foto-expuestas no observadas en otros defectos con hipopigmentación.

La terapia del LED se debe dirigir contra el trastorno del colágeno y la mejoría de los cambios pigmentarios ocurrirá de acuerdo con la respuesta individual y la magnitud de las secuelas secundarias. Si se estabiliza el cuadro cutáneo, la repigmentación se puede lograr con trasplante de melanocitos.

### **Hipopigmentación post- inflamatoria.**

La hipopigmentación post-inflamatoria (HPI) es un problema frecuente pero habitualmente transitorio que ocurre en ambos sexos y a cualquier edad después de cualquier dermatosis inflamatoria, trauma superficial y abrasiones, quemaduras o infecciones superficiales, que

preceden la aparición de las lesiones hipopigmentadas después de sanar (32). La manifestación clínica consiste en máculas hipopigmentadas de diferentes tamaños y formas de acuerdo con la lesión previa que originó los cambios pigmentarios. Cuando se examinan con la luz de Wood las lesiones se diferencian del vitiligo por la ausencia del típico aspecto intensamente azulado de la despigmentación blanca.

La patogénesis de la HPI no es claramente entendida y depende de muchos factores incluyendo la intensidad del evento inflamatorio que precedió la hipopigmentación; también se ha sugerido una predisposición genética. Esta manifestación clínica es particularmente relevante en pacientes de piel oscura.

La terapia no es necesaria pues la mayoría de los pacientes mejoran espontáneamente en pocas semanas. Ocasionalmente pueden presentarse lesiones hipopigmentadas de duración indefinida que no responden a ninguna terapia.

### **Trastornos infecciosos con hipopigmentación.**

a. Pitiriasis versicolor. Consiste en un trastorno con hipopigmentación que afecta principalmente adolescentes y adultos jóvenes de ambos sexos, causada por el hongo lipofílico *Malassezia furfur* o *Pitirosporum orbiculare*; la *Malassezia globosa* también ha sido reportada en esta infección fúngica (33). Las lesiones comienzan como

pequeñas pápulas planas que se diseminan y convierten en delgadas placas planas con descamación superficial fina que se tornan más evidentes con el rascado; al principio pueden ser levemente eritematosas pero después de la exposición solar, a medida que el bronceamiento de la piel vecina tiene lugar, las lesiones se tornan hipopigmentadas y gradualmente, por coalescencia dan lugar a máculas de tamaño mayor (Fig 7).

La pitiriasis versicolor (PV) es más prevalente durante el verano o en climas tropicales y afecta el tronco, cara y parte proximal de las extremidades superiores; el calor, la humedad y la respuesta inmune del huésped toman parte en la patogénesis de esta dolencia. El diagnóstico se hace observando la fluorescencia amarillo verdosa bajo la luz de Wood y se confirma con un examen directo de KOH con el cual se observan las hifas cortas y numerosas esporas en pequeños racimos. (34). Las lesiones de PV previamente tratadas, pueden ser confundidas con vitiligo o pigmentación post inflamatoria.

El tratamiento con antifúngicos de tipo azoles tales como el isoconazol al 1% o bifonazol al 1% durante 3-4 semanas es suficiente para curar la infección. Si el paciente tiene lesiones extensas o experimenta recurrencias, el itraconazol oral 100 mg/día por 1 semana o fluconazol 150 mg por semana por 3-4 semanas ayudan a controlar la PV.

b. Enfermedad de Hansen. El *Micobacterium leprae* es el microorganismo comprometido en la patogénesis de la enfermedad de Hansen (EH). En dos formas clínicas de esta condición, la forma indeterminada (LI ) y la tuberculoide (LT) se presentan lesiones hipopigmentadas en los individuos afectados. En la LI, una macula única o pocas lesiones similares, pobremente definidas sin cambios sensoriales, después de varios meses de aparición, pueden ser confundidas con pitiriasis alba o vitiligo incipiente (Fig. 8), pero la biopsia de las áreas afectadas puede resolver el diagnóstico definitivo de la EH si se observan infiltrados dérmicos alrededor de las finas terminaciones nerviosas. El posterior progreso de la enfermedad hacia una forma LT origina lesiones hipopigmentadas con bordes papuloides bien definidos que afectan inicialmente la percepción sensorial de la temperatura y posteriormente del tacto y dolor en la piel afectada (35). El examen histopatológico revela los típicos granulomas LT con infiltrados mononucleares perineurales. El número de melanocitos permanece sin cambios y la pigmentación no se pierde completamente (36). Estos hallazgos y la presencia de hipoestesia son importantes para diferenciar la EH de otros trastornos con hipopigmentación.

El tratamiento de la EH paucibacilar se realiza con dapsona 300 mg/día y rifampicina 600 mg una vez al mes durante 6 meses; el

régimen multibacilar incluye una dosis similar más clofazimina 50 mg/día y 300 mg adicionales por mes durante 2 años (37). La rifampicina, ofloxacina y minociclina (terapia ROM) han sido propuestas con éxito como una alternativa en una sola dosis para la EH paucibacilar y cada mes durante 6 meses para la forma multibacilar (38)

c. Pinta. Este trastorno pigmentario es causado por el *Treponema herrejonii*, el cual ha sido reportado en varios países desde Mexico hasta la zona tropical y subtropical de Sur America. Posteriormente a la era antibiótica que ha sido utilizada rutinariamente en las enfermedades infecciosas, su prevalencia se ha reducido sustancialmente y en el presente solo se encuentra en regiones rurales remotas (39). El diagnóstico se realiza con las pruebas serológicas para las infecciones por treponema. Característicamente se han descrito tres estadios: un estadio temprano con pápulas y placas rojizas, seguido de un segundo estadio con lesiones psoriasiformes o placas azuladas, y finalmente un tercer estadio con cambios de pigmentación y despigmentación moteada residual. El examen histopatológico revela cambios psoriasiformes e inflamatorios con destrucción parcial de melanocitos e incontinencia de pigmento en la dermis en los dos primeros estadios, y melanocitos reducidos en

número o ausentes en el último estadio. La evolución de las lesiones y las pruebas serológicas pueden diferenciar este trastorno del vitiligo y otras patologías con despigmentación.

El tratamiento de la pinta se realiza con dos dosis de penicilina benzatínica de 1.200.000 U IM en dos semanas; en este momento la actividad de la enfermedad cesa previniéndose mayor despigmentación futura.

### **Trastornos con Hiperpigmentación**

Entre los trastornos con hiperpigmentación las efélides, lentíngines, nevus de Becker, la ocronosis exógena, la pigmentación macular eruptiva idiopática, el eritema discrómico perstans o dermatosis cenicienta, la hiperpigmentación post inflamatoria, la mancha mongólica y el nevus de Ota e Ito son las condiciones de mayor relevancia.

### **Efélides**

Las efélides constituyen un trastorno común de la pigmentación que ocurre más frecuentemente en individuos con fototipos I, II y a veces III; también son especialmente comunes en individuos de cabello rojizo. Parecen heredarse con un rasgo autonómico dominante (40). Las lesiones son pequeñas máculas de 2 a 4 mm en promedio, localizadas en las áreas más expuestas de la cara, cuello y

extremidades. Aparecen a partir del 3er año de vida y llegan a su pico más alto en la adolescencia; tienden a aclararse sin exposición al sol y paulatinamente reducen en número en la 3ª a 4ª décadas de la vida.

En el examen histopatológico se aprecia un número normal de melanocitos pero con muchas dendritas y son fuertemente DOPA positivos. En la microscopía electrónica muestran abundantes melanosomas de tipo IV (41).

### **Lentigines**

En los niños son comunes y pueden aparecer al nacimiento o en la niñez temprana. Consisten en pequeñas máculas menores de 5mm, de color café claro a café oscuro, y no desaparecen espontáneamente. Pueden formar parte de diversos síndromes (LEOPARD), pero lo más común es su presencia como lesiones sin asociación patológica alguna. Puede haber compromiso familiar (42) En el examen histopatológico se aprecia un aumento en la pigmentación de la capa basal sin otros cambios.

En los adultos mayores ocurren en forma adquirida en las áreas expuestas al sol. Son más frecuentes en la cara y extremidades superiores, en especial en el dorso de las manos y tienen tendencia a aumentar en número con la edad. El examen histopatológico muestra elongación de las crestas epidérmicas, además del aumento de pigmento en la capa basal.

El tratamiento ha sido mejorado recientemente con los modernos equipos de laser y luz pulsada obteniéndose resultados bastante satisfactorios (43).

### **Nevus de Becker**

Descrito inicialmente por Becker SW en 1949, fue reportado numerosas veces después por varios autores. Las lesiones típicas se presentan en adolescentes como una placa hiperpigmentada localizada habitualmente en la parte superior del tronco o proximal de las extremidades, pero puede afectar cualquier área cutánea; se origina frecuentemente después de una exposición solar prolongada en forma rápida que posteriormente desarrolla hipertrichosis. La mitad de los casos de nevus de Becker (NB) se desarrolla antes de los 10 años de edad y la otra mitad hasta la edad de 20 años (44). Una vez establecido el NB, permanece en forma indefinida sin cambios posteriores. Predomina en el sexo masculino y se puede asociar con diversos hamartomas. Se ha sugerido una hiperplasia por andrógenos como uno de los factores patogénicos. El examen histopatológico revela aumento de melanocitos basales e hiperplasia epidérmica variable sin nidos de células névicas (45). También se puede apreciar engrosamiento del tallo piloso y del epitelio folicular (46). El NB puede ser difícil de diferenciar de una mácula y circunscrita grande café-au-lait; también se debe descartar una hipertrichosis nevoide o una

hipertrichosis circunscrita, e igualmente una placa de morfea localizada, aunque la presencia de hipertrichosis es importante en el NB.

El tratamiento se basa en la remoción de la hipertrichosis con depilación y la pigmentación del nevus con diferentes tipos de laser.

### **Ocronosis exógena**

La ocronosis exógena (OE) es una dermatosis poco frecuente que predominantemente se presenta en mujeres durante la 3ª y 4ª décadas de la vida, más comúnmente observada como una complicación del tratamiento del melasma después del uso crónico de altas concentraciones de hidroquinona (mayores del 3%). La OE se presenta con mayor frecuencia en personas con fototipos de III a VI y es menos frecuente en personas de tez clara. Ocasionalmente también se presenta con la exposición a tópicos con resorcinol, fenol, mercurio o ácido pícrico. La etiología y mecanismos de pigmentación en esta dermatosis no son conocidos y son motivo de especulación (47)

La hidroquinona (HQ) es un compuesto químico utilizado para despigmentar la piel y está presente en numerosas preparaciones cosmeceúticas y de uso masivo para ser utilizados como despigmentantes cutáneos; también existen muchas preparaciones dermatológicas que contienen una concentración del 2 al 4%. El efecto aclarante de la HQ es debido a la inhibición de la enzima tirosinasa. Los efectos adversos de estos productos en las concentraciones

descritas no son altos, en particular con referencia a la ocronosis exógena. Sin embargo estos efectos están relacionados con el uso inapropiado de concentraciones más altas de HQ no aprobadas por la FDA (48).

La OE se caracteriza por pigmentación difusa, pero al observar cuidadosamente con lupa de mayor aumento y especialmente con microscopía de luz polarizada, se pueden observar pequeños puntos pigmentados menores de 1mm de apariencia azul oscura que simulan un patrón reticulado, hallazgo de mucha importancia para sospechar el diagnóstico. Las mejillas, áreas temporales y periorbitarias que simulan melasma de tono muy oscuro son las regiones más frecuentemente afectadas (Fig. 9); la frente y con menor frecuencia las áreas nasal, periorbitaria, peribucal y mentoniana pueden estar comprometidas. La OE que afecta las regiones laterales y posterior del cuello, la espalda y la superficie extensora de las extremidades han sido principalmente descritas en pacientes africanos (49).

El examen histopatológico es importante para confirmar el diagnóstico; los cortes muestran múltiples gránulos y glóbulos parduzcos de pigmento en bandas gruesas de colágeno en la dermis papilar y reticular superior (50). También se han reportado gránulos amorfos eosinofílicos con aspecto de millium coloide y granulomas de cuerpo extraño en la dermis superior que son indistinguibles de la

sarcoidosis (51); también es común el hallazgo de macrófagos que han fagocitado melanina en la dermis superior.

No se ha reportado un tratamiento efectivo para esta dermatosis, pero hay indicios de que el laser Q-switched 755-nm de alexandrita puede ser útil para mejorar la OE sin daños en la textura de la piel (52), al igual que el laser Q-switched de rubí (53). El laser fraccionado (Fraxel) también ofrece buenas perspectivas en el futuro.

### **Pigmentación macular eruptiva idiopática.**

La pigmentación macular eruptiva idiopática (PMEI) fue inicialmente descrita por Degos R et al (54) como una dermatosis que afecta principalmente niños y adolescentes de ambos sexos; se caracteriza por máculas pigmentadas, asintomáticas con coloración azulado violácea que miden 0.5 a 2.5 cm, comprometiendo el cuello, tronco y la parte proximal de las extremidades. Las lesiones duran unos pocos años y tienden a desaparecer, aunque hay un reporte de por lo menos 21 años de duración (55). La primera manifestación es la de una mácula pigmentada sin ser precedida por eritema, pápulas o hipopigmentación (56) y sin historia previa de ingestión de medicamentos (57). Las lesiones producen cambios pigmentarios muy notorios en especial en pacientes de raza oscura.

La biopsia revela aumento de pigmentación en la capa basal de la epidermis sin otros cambios epidérmicos. La presencia de

incontinencia de pigmento, melanófagos e infiltrado perivascular superficial en la dermis papilar son hallazgos comunes. No hay mastocitos presentes. En la microscopía electrónica se observa un aumento de melanosomas en los queratinocitos basales y suprabasales e igualmente melanosomas en grupos en los melanófagos dérmicos (57).

No existe un tratamiento específico para la PMEI, pero la resolución espontánea es común después de varios meses o pocos años (56). Sin embargo, la protección solar es indispensable para evitar el progreso de la pigmentación.

### **Eritema Discromaticum Perstans o Dermatitis Cenicienta**

Fue descrita originalmente en Venezuela como Eritema Discromaticum Perstans (EDP) y en El Salvador como “Dermatitis Cenicienta” (DC) (58). Inicialmente se creyó que la DC era exclusiva de los países latinoamericanos (59), puesto que los reportes provenían de esta área geográfica, pero también se encontraron pacientes afectados en Europa (60) y Asia. En un estudio en México, de 2,683 pacientes dermatológicos 23 tenían DC (61) mientras que en un país tan extenso como Brasil no se ha reportado una prevalencia semejante (62)

El EDP es asintomático, compromete a niños y adultos y se manifiesta clínicamente por la aparición de máculas bien definidas de color grisáceo con aspecto de ceniza, afectando áreas extensas;

durante la fase activa de la erupción se puede apreciar un leve y sutil borde eritematoso ligeramente elevado, mientras que en el estadio crónico se observa solamente la pigmentación cenicienta (Fig. 10). La etiología es desconocida; la expresión de LFA-1 $\alpha$  e ICAM-1 encontrada en un estudio, sugieren el papel de estas moléculas de adhesión en el desarrollo del daño de la membrana basal (63).

Los hallazgos histopatológicos del borde inflamatorio del EDP revelan una epidermis con leve hiperqueratosis y espesor normal o leve atrofia de la epidermis con degeneración hidrópica de la basal, formación de cuerpos citoides, marcada incontinencia de pigmento con numerosos melanófagos y un leve infiltrado perivascular o liquenoide en la dermis superficial. El área central de las lesiones muestra leve atrofia epidérmica con incontinencia de pigmento pero sin infiltrados inflamatorios. La inmunofluorescencia directa muestra cuerpos citoides con IgG, IgM y C3 (64). La población linfocítica es semejante a la del líquen plano (LP) incluyendo las células T ayudadoras/supresoras (CD4+) y citotóxicas (CD8+); los queratinocitos epidérmicos expresan el antígeno Ia. Los cambios ultraestructurales son inespecíficos.

Se ha sugerido que la DC es una forma de LP (65), pero un estudio de 31 pacientes mostró diferencias clínicas importantes entre estas dos dermatosis aunque la histopatología fue similar (66).

También se debe hacer el diagnóstico diferencial con la erupción por drogas (67).

El tratamiento es difícil y frustrante. El éxito con la Clofazimina ha sido reportado en 8 pacientes, siete de los cuales tuvieron una respuesta buena a excelente con cambios significativos en la relación CD-4/CD-8, disminución de la respuesta a la fitohemaglutinina sin cambios en la respuesta a la concanavalina A (68); la clofazimina puede administrarse en dosis de 100 mg/día por 2-3 meses. La dapsona 100 mg/día ha sido también usada con buena respuesta en algunos pacientes (69, 70). Sin embargo la terapia es ineficaz en la mayoría de los pacientes ya que la pigmentación residual no desaparece.

### **Hiperpigmentación post inflamatoria**

La hiperpigmentación post inflamatoria (HPI) es una de las alteraciones pigmentarias más comunes en todo tipo de pacientes, aunque es más frecuentemente observada en pacientes con fototipos III a VI y en aquellos con predisposición genética a desarrollar este trastorno. Se observa con frecuencia después de episodios de dermatosis inflamatorias y ocurre por igual en ambos sexos. La exposición solar, más abundante en las regiones tropicales y subtropicales contribuye al empeoramiento de las manifestaciones clínicas. Aunque no se conocen los mecanismos de la HPI, se sabe

que varios metabolitos del ácido araquidónico están implicados en la patogénesis; se ha descrito que los melanocitos normales en co-cultivo con prostaglandina (PG) E<sub>2</sub>, leucotrieno (LT) B<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, tromboxano B<sub>2</sub> y ácido 12-hidroxi eicosatetraenoico (12-HETE), se tornan edematosos y más dendríticos y expresan aumento de tirosinasa y proteína inmunoreactiva del b-locus (71).

El cuadro aparece después de que las lesiones cutáneas inflamatorias hayan desaparecido en diferentes dermatosis, o también después de quemaduras y trauma; las máculas pigmentarias son fácilmente reconocidas ya que tienen formas y tamaños similares a las lesiones que las han precedido. En ocasiones se presenta pigmentación persistente y posiblemente existe un factor genético que está involucrado en la patogénesis.

El tratamiento por lo general no es necesario pues la HPI desaparece espontáneamente, pero es recomendable emplear corticoesteroides tópicos como la hidrocortisona al 1% o desonida al 0.5% durante varias semanas para facilitar la recuperación más rápida o prevenir la pigmentación persistente (72).

### **Mancha mongólica**

La mancha mongólica (MM) es una melanocitosis dérmica presente al nacimiento o poco después; se ha descrito que un 96% de niños de raza negra, 46% de hispanos y un 10% de blancos recién

nacidos tienen estas lesiones (73). Alrededor del 75% se presentan en la región sacra y las restantes afectan los hombros, la espalda y superficies extensoras de las extremidades; en estas 3 últimas áreas las lesiones son más lentas en desaparecer, mientras que en la primera lo hacen en pocos meses o contados años (Fig. 11).

El aspecto de lesión inicial es azulado verdoso o grisáceo y se desarrolla en 1 o 2 años para luego estacionarse e iniciar su mejoría hasta desaparecer espontáneamente en 1 a 4 años; sólo un 3-4% de los pacientes permanecen igual después de este tiempo (74). Su tamaño es variable, desde pocos cm hasta afectar extensas áreas de las zonas descritas. El examen histopatológico revela melanocitos en la dermis entre las fibras de colágeno. Se desconoce el motivo por el cual los melanocitos desaparecen.

La MM es difícil de confundir con otras lesiones pigmentadas pero se deben diferenciar de las equimosis por abuso infantil (75). Por su desaparición espontánea y curso inofensivo, la mancha mongólica no requiere tratamiento.

### **Nevus de Ota y de Ito**

El nevus de Ota (NO) fue descrito originalmente en 1939 en el Japón. Aunque es común en todas las razas, se observa más en pacientes de raza oscura. El 75% de los pacientes afectados son del sexo femenino. Más del 50% de los pacientes lo presentan al

nacimiento y un 40% lo desarrollan en la pubertad; es raro después de los 21 años (76). Puede comprometer áreas pequeñas en la región orbitaria con una coloración discreta, hasta una forma extensa que afecta desde el cuero cabelludo hasta las regiones inferiores de la cara; rara vez es bilateral (Fig. 12). A veces se presenta con pápulas azuladas que simulan nevus azules (77).

Entre un 46-65% de pacientes puede presentar lesiones oculares en cuyo caso la esclerótica siempre está pigmentada. Si compromete el cuerpo ciliar puede ocasionar glaucoma secundario (78).

El nevus de Ito (NI) corresponde al mismo tipo de lesión del NO en una distribución que afecta la región supraclavicular, deltoidea o escapular. Tiene un aspecto clínico similar.

Al examen histopatológico los dos nevus presentan melanocitos esparcidos por la dermis superior y en particular en el corion superior, lo cual le confiere un color más de tipo café que el de la mancha mongólica. Se debe diferenciar de esta última pero tanto el aspecto clínico como la localización establecen buena parte del diagnóstico. Se han reportado un buen número de melanomas en estos pacientes.

El tratamiento de los NO y NI puede realizarse con el laser Q-switched de rubí pero varias sesiones son necesarias para una reducción notable de la pigmentación (79).

## REFERENCIAS

1. Ongena K, Van Geel N, De Schepper S, Naeyaert JM. Effect of vitiligo on self-reported health-related quality of life. *Br J Dermatol*. 2005;152:1165-72.
2. Oetting WS, King RA. Molecular basis of albinism: mutations and polymorphisms of pigment genes. *Hum Mut* 1999; 13:99-115
3. Manga P, Kromberg JGR, Box NF et al. In Southern Africa, brown oculo-cutaneous albinism (BOCA) maps to the OCA2 locus on chromosome 15qz:P-gene mutations identified. *Am J Hum Genet* 2001; 68:782-7
4. Boissy RE, Zhao H, Oetting WS et al Mutations and lack of expression of tyrosinase -related protein-1 (TRP-1) in melanocytes from an individual with brown oculocutaneous albinism: a new type of albinism classified as OCA3 *Am J Hum Genet* 1996; 58:1145-56) .
5. Scheinfeld NS. Syndromic albinism: a review of genetics and phenotypes. *Dermatol Online J*. 2003; 9:5.
6. Ortonne JP. Piebaldism, Waardenburg's syndrome and related disorders, "Neural crest depigmentation syndromes?" *Dermatol Clin* 1988; 6:205-16.

7. Campbell B, Swift S. Partial albinism: nine cases in six generations. *J Am Med Assoc* 1962; 181:1103-6.
8. Spritz Ra. Molecular basis of human piebaldism. *J Invest Dermatol* 1994; 103:1378-408.
9. Guerra L, Primavera G, Raskovic D, Pellegrini G, et al. Permanent repigmentation of piebaldism by erbium:YAG laser and autologous cultured epidermis. *Br J Dermatol*. 2004;150:715-21.
10. Lee HS, Chun YS, Hann SK. Nevus depigmentosus: clinical features and histopathologic characteristics in 67 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:21-26
11. Gomez MR. Criteria for diagnosis. In Gomez MR et al. *Tuberous Sclerosis* 2nd edition, New York: Raven Press, 1988: 9-19
12. Falabella R, Escobar CE, Giraldo N et al: On the pathogenesis of idiopathic guttate hypomelanosis. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16:35-44
13. Arrunategui A, Trujillo RA, Marulanda MP, et al. HLA-DQ3 is associated with idiopathic guttate hypomelanosis, whereas HLA-DR8 is not, in a group of renal transplant patients. *Int J Dermatol*. 2002; 41:744-7.

14. Ploysangam T, Dee-Ananlap S, Suvanprakorn P. Treatment of idiopathic guttate hypomelanosis with liquid nitrogen: light and electron microscopic studies. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 23:681-4.
15. Kumarasinghe SP. 3-5 second cryotherapy is effective in idiopathic guttate hypomelanosis. *J Dermatol.* 2004; 31:437-9
16. Hexsel DM. Treatment of idiopathic guttate hypomelanosis by localized superficial dermabrasion. *Dermatol Surg.* 1999; 25:917-8.
17. Falabella R, Escobar C, Carrascal E et al. Leukoderma punctata. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18:485-494
18. Park JH, Lee MH. Case of leukoderma punctata after topical PUVA treatment. *Int J Dermatol.* 2004;43:138-9.
19. Loquai C, Metze D, Nashan D, et al. Confetti-like lesions with hyperkeratosis: a novel ultraviolet-induced hypomelanotic disorder? *Br J Dermatol.* 2005; 153:190-3.
20. Lesueur A, Garcia-Granel V, Helenon R, et al. Progressive macular confluent hypomelanosis in mixed ethnic melanodermic subjects: an epidemiologic study of 511 patients. *Ann Dermatol Venereol.* 1994; 121:880-3.

21. Westerhof W, Relyveld GN, Kingswijk MM, et al. Propionibacterium acnes and the pathogenesis of progressive macular hypomelanosis. Arch Dermatol. 2004; 140:210-14.
22. Kumarasinghe SP, Tan SH, Thng S, Thamboo TP, et al. Progressive macular hypomelanosis in Singapore: a clinico-pathological study. Int J Dermatol. 2006; 45:737-42.
23. Martin RF, Lugo-Somolinos A, Sanchez JL Clinicopathologic study on pityriasis alba. Bol Asoc Med P R 1990; 82:463-5.
24. Zaynoun ST, Aftimos BG, Tenekjian KK, et al. Extensive pityriasis alba: a histological histochemical and ultrastructural study. Br J Dermatol 1983; 108:83-90
25. Iliev D, Elsner P. An unusual hypopigmentation in occupational dermatology: presentation of a case and review of the literature. Dermatology. 1998; 196:248-50.
26. Spiewak R. Pesticides as a cause of occupational skin diseases in farmers. Ann Agric Environ Med. 2001; 8:1-5.
27. Kumar A, Freeman S. Leukoderma following occupational allergic contact dermatitis. Contact dermatitis. 1999; 41:94-8.
28. Falabella R. Surgical techniques for repigmentation. In: Robinson JK, Arndt KA, LeBoit P, Wintroub BU, editors. Atlas of

- Cutaneous Surgery, 1<sup>st</sup> edition. Philadelphia: W.B Saunders;1996.  
p. 175-84
29. Friedman SJ, Butler DF, Pittelkow MR. Perilesional linear atrophy and hypopigmentation after intralesional corticosteroid therapy. Report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19:537-541.
  30. McCormack PC, Ledesma GN, Vaillant JG. Linear hypopigmentation after intra-articular corticosteroid injection. *Arch Dermatol*. 1984; 120:708-9.
  31. De Villiers WJ, Jordaan HF, Bates W. Systemic sclerosis sine scleroderma presenting with vitiligo-like depigmentation and interstitial pulmonary fibrosis. *Clin Exp Dermatol*. 1992; 17:127-31.
  32. Ruiz-Maldonado R, Orozco-Covarrubias ML. Postinflammatory hypopigmentation and hyperpigmentation. *Semin Cutan Med Surg*. 1997; 16:36-43.
  33. Weiss R, Raabe P, Mayser P. Yeasts of the genus *Malassezia*: taxonomic classification and significance in (veterinary and) clinical medicine. *Mycoses* 2000; 43:69-72.

34. Bouassida S, Boudaya S, Ghorbel R, et al. Pityriasis versicolor in children: a retrospective study of 164 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 1998; 125:581-4.
35. Kar PK, Jha PK, Snehi PS. Indeterminate leprosy: a therapeutic evaluation. *Indian J Lepr* 1992; 64:163-7
36. Shereef PH, Thomas M. Hypopigmented macules in leprosy, a histopathological and histochemical study of melanocytes. *Indian J Lepr* 1992; 64:189-191.
37. Katoch K, Natarajan M, Katoch VM, et al. Chemotherapy trial in paucibacillary leprosy using clofazimine. *Indian J Lepr.* 1999; 71:311-24
38. Ramos-e-Silva M, Rebello PF. Leprosy. Recognition and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2001; 2:203-11.
39. Falabella R: Nonvenereal treponematoses: Yaws, endemic syphilis and pinta. (Letter to the editor) *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:1075.
40. Brees AM. Linkage with body build with sex, eye color and freckling. *Am J Hum Genet* 1950; 2:215.

41. Breathnach AS, Wyllie LM. Electrón microscopy of melanocytes and melanosomes in freckled human epidermis. *J Invest Dermatol* 1964; 42:389
42. Fulk CS Primary disorders of hyperpigmentation *J Am Acad Dermatol* 1984;10:1.
43. Yamashita T, Negishi K, Hariya T, et al. Intense pulsed light therapy for superficial pigmented lesions evaluated by reflectance-mode confocal microscopy and optical coherence tomography. *J Invest Dermatol*. 2006; 126:2281-6.
44. Tymen R, Forestier JF, Boutet B et al. Naevus tardif de Becker. A propos d'une serie de 100 observations. *Ann Dermatol Venereol* 1981; 108:41-6.
45. Tate PR, Hodge SJ, Owen LG. A quantitative study of melanocytes in Becker's nevus. *J Cutan Patol* 1980; 7:404.
46. Glinick SE, Alper JC, Bogaars-Brown JA. Becker's melanosis associated abnormalities *J Am Acad Dermatol* 1983; 9:509-14
47. Levin CY, Maibach H. Exogenous ochronosis. An update on clinical features, causative agents and treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2:213-7.

48. DeCaprio AP. The toxicology of hydroquinone--relevance to occupational and environmental exposure. *Crit Rev Toxicol.* 1999; 29:283-330
49. Ortonne J-P, Passeron T. Melanin Pigmentary Disorders: Treatment Update. *Dermatol Clin* 2005; 23: 209–226
50. Martin RF, Sanchez JL, Gonzalez A, et al. Exogenous ochronosis. *P R Health Sci J.* 1992; 11:23-6.
51. Dogliotti M, Leibowitz M. Granulomatous ochronosis – a cosmetic-induced skin disorder in blacks. *S Afr Med J* 1979; 56: 757-60
52. Bellew SG, Alster TS. Treatment of exogenous ochronosis with a Q-switched alexandrite (755 nm) laser. *Dermatol Surg.* 2004; 30:555-8.
53. Kramer KE, Lopez A, Stefanato CM, et al. Exogenous ochronosis. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42:869-71.
54. Degos R, Civatte J, Belaich S. Idiopathic eruptive macular pigmentation *Ann Dermatol Venereol.* 1978;105:177-82
55. Mehta S, Aasi S, Cole R, et al. Idiopathic eruptive macular pigmentation: a case of 21 years' duration *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49:S280-2

56. Jang KA, Choi JH, Sung KS, et al. Idiopathic eruptive macular pigmentation: report of 10 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44:351-3
57. Sanz de Galdeano C, Leaute-Labreze C, Bioulac-Sage P, et al. Idiopathic eruptive macular pigmentation: report of five patients. *Pediatr Dermatol.* 1996; 13:274-7
58. Combemale P, Faisant M, Guennoc B, et al. Erythema dyschromicum perstans: report of a new case and critical review of the literature. *J Dermatol.* 1998; 25:747-53.
59. Dominguez Soto L, Vega Memije ME, Arenas R, et al. Dermatosis cenicienta. A clinico-pathological study of 20 patients (1989-1990) *Gac Med Mex.* 1992; 128:623-7
60. Torrelo A, Zaballos P, Colmenero I, et al. Erythema dyschromicum perstans in children: a report of 14 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19:422-6
61. Navarro Jimenez BR, Sanchez Navarro LM. Ashy dermatosis (erithema dyschromicum perstans): prospective study of 23 patients. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 1988;16:407-12
62. Sittart JA, Tayah M. Erythema cinitiensis perstans *Med Cutan Ibero Lat Am* 1980; 8:11-4.

63. Miyagawa S, Komatsu M, Okuchi T et al. Erythema dyschromicum perstans, immunopathologic studies. *J Am acad Dermatol* 1989; 20:882-6
64. Vasquez-Ochoa LA, Isaza-Guzman DM, Orozco-Mora B, et al. Immunopathologic study of erythema dyschromicum perstans (ashy dermatosis). *Int J Dermatol*. 2006; 45:937-41.
65. Tschen JA, Tschen EA, McGavran MH. Erythema dyschromicum perstans. *J Am Acad Dermatol*. 1980; 2:295-302
66. Vega ME, Waxtein L, Arenas R, et al. Ashy dermatosis and lichen planus pigmentosus: a clinicopathologic study of 31 cases. *Int J Dermatol*. 1992; 31:90-4
67. Ramirez-Hernandez M, Martinez-Escribano JA, Martinez-Barba E, et al. Cutaneous hyperpigmentation induced by omeprazole mimicking ashy dermatosis. *Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20:584-7.
68. Piquero-Martin J, Perez-Alfonzo R, Abrusci V, et al. Clinical trial with clofazimine for treating erythema dyschromicum perstans. Evaluation of cell-mediated immunity. *Int J Dermatol* 1989; 28:198–200.

69. Bahadir S, Cobanoglu U, Cimsit G, et al. Erythema dyschromicum perstans: response to dapsone therapy. *Int J Dermatol.* 2004; 43:220-2.
70. Kontochristopoulos G, Stavropoulos P, Panteleos D, et al. Erythema dyschromicum perstans: response to dapsone therapy. *Int J Dermatol.* 1998; 37:796-8
71. Tomita Y, Maeda K, Tagami H.. Melanocyte-stimulating properties of arachidonic acid metabolites: possible role in postinflammatory pigmentation. *Pigment Cell Res.* 1992; 5:357-61.
72. Takiwaki H, Shirai S, Kohno H, et al. The degrees of UVB-Induced erythema and pigmentation correlate linearly and are reduced in a parallel manner by topical anti-inflammatory agents. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 642–6
73. Cordova A. The mongolian spot. *Clin Pediatr* 1981; 20:714.
74. Leung AKC. Mongolian spots in Chinese children. *Int J Dermatol* 1988; 27:106.
75. Smalek JE. Significance of mongolian spots. *J Pediatr* 1980; 97:504

76. Whithmore SE, Wilson BB, Cooper PH. Late-onset nevus of Ota. *Cutis* 1991; 48:213.
77. Hartman L C, Oliver GF, Winkelmann RK et al. Blue nevus and nevus of Ota associated with dermal melanoma. *Cancer* 1989; 64:182.
78. Liu JC, Ball SF, . Nevus of Ota with glaucoma: report of three cases. *Ann Ophtalmol* 1991; 23:286.
79. Lu Z, Fang L, Jiao S, et al. Treatment of 522 patients with Nevus of Ota with Q-switched Alexandrite laser. *Chin Med J (Engl)*. 2003;116:226-30.