

# La ocronosis exógena: ¿qué tanto la diagnosticamos o la diferenciamos del melasma?

*Exogenous ochronosis. How often is it diagnosed or differentiated from melasma?*

Felipe Vargas Martínez<sup>1</sup>, Patricia Valdés<sup>2</sup>, Roberto Arenas<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dermatólogo particular. Hospital Clínica Tulancingo, Hidalgo, México.

<sup>2</sup> Dermatóloga particular. León, Guanajuato, México.

<sup>3</sup> Sección de Micología, División de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Secretaría de Salud.

## RESUMEN

El melasma es un trastorno muy frecuente en la consulta dermatológica, y su tratamiento consiste principalmente en preparados de hidroquinona. La ocronosis exógena es una de las complicaciones asociadas al uso de este medicamento. Existen datos clínicos, dermatoscópicos, e histopatológicos que son característicos de esta entidad. El diagnóstico de esta hiperpigmentación es importante por las implicaciones pronósticas, ya que el tratamiento es frustrante dada su pobre respuesta.

**PALABRAS CLAVE:** ochronosis, exógena, hidroquinona.

## Introducción

Existen diferentes trastornos de la piel que se acompañan de hiperpigmentación y que el dermatólogo debe abordar y tratar diariamente. Entre los más importantes, por clínica y frecuencia, se encuentran: el melasma, los lentigos solares, y la hiperpigmentación postinflamatoria.<sup>1</sup> El melasma (cloasma) es una melanosis adquirida, de evolución crónica y asintomática, exacerbada por la luz solar, el embarazo, los anticonceptivos, las sustancias hormonales, y la aplicación de ciertos cosméticos. Predomina en países latinoamericanos, especialmente en mujeres jóvenes con fototipos III a V (Fitzpatrick) y tiene una prevalencia hasta de 6% en la consulta dermatológica privada. Entre los diversos compuestos químicos que se utilizan para su manejo se encuentran los siguientes: ácido kójico, arbutina, tretinoína, vitamina C, y alfa hidroxiácidos. Como tratamiento eficaz destaca el uso de las cremas o soluciones hidroalcohólicas con hidroquinona químicamente pura, o bien su éter monobencílico a 2% o 4%, siempre con riesgo de provocar dermatitis por con-

## ABSTRACT

Melasma is a highly prevalent skin disease, and treatment is based mainly on topical hydroquinone. One of the most important complications associated with hydroquinone treatment is the "exogenous ochronosis", a hyperpigmentation with a typical clinical pattern. There are also characteristic dermoscopic and pathological data that define this nosological entity. Diagnosis is important due to the prognostic and poor therapeutic implications.

**KEYWORDS:** Ochronosis, exogenous, hydroquinone.

tacto, discromía "en confeti", así como pigmentación por ochronosis exógena.<sup>2,3,4,5</sup> Esta última constituye un importante diagnóstico diferencial, debido a la asociación etiológica, clínica y cronológica con el tratamiento del melasma, cuya discusión es el tema central del presente artículo.

## ¿Qué es la ochronosis exógena?

Es un trastorno pigmentario poco común que afecta sobre todo a la mujer que se halla entre la tercera y la cuarta décadas de la vida, y ocurre generalmente como consecuencia de la aplicación tópica de hidroquinona en concentraciones casi siempre –aunque no necesariamente– mayores a 3%.<sup>4,9</sup> Este uso de hidroquinona ocurre en el contexto del tratamiento –aislado o combinado con otras técnicas– del melasma.<sup>4,8,10</sup> Es importante diferenciar, por clínica y por el laboratorio, la ochronosis exógena de la ochronosis endógena (alcaptonuria), enfermedad autosómica recesiva, originada por la mutación en la enzima ácido homogentísico oxidasa.<sup>8,9</sup>

## CORRESPONDENCIA

Dr. Felipe Vargas ■ drfelac@hotmail.com

Hospital Clínica Tulancingo, Morelos Oriente 104, Tulancingo, CP 43600, Hidalgo, México.

## Etiopatogenia

No existe un factor único etiológico para el surgimiento de la ocronosis exógena. Además de la hidroquinona (1,4 hidroxibenzeno), en su génesis se han implicado: mercuriales tópicos, antipalúdicos vía oral o parenteral, aplicación de fenol, resorcina, ácido pícrico, así como la administración de levo-dopa.<sup>5,7,8,9,11,12</sup> La asociación entre la aplicación tópica de hidroquinona y el desarrollo de la ocronosis ha llevado a la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) y a diversos organismos de salud europeos a suspender la comercialización legal de los preparados de hidroquinona en algunos países.<sup>10</sup> De hecho, en Europa se retiró la hidroquinona de la formulación de cosméticos en el año 2001.<sup>1</sup> Desafortunadamente, está documentado el comercio ilegal de productos con hidroquinona en zonas urbanas y suburbanas de Europa y Estados Unidos, donde los integrantes de comunidades de inmigrantes africanos y/o afroamericanos, a veces usan de manera indiscriminada esta clase de productos, al margen de la prescripción médica.<sup>4,12</sup> Algunas organizaciones importantes de Asia, como la Directiva Cosmética de la Asociación de Países del Sureste Asiático (Asian Cosmetic Directive) han realizado esfuerzos para regular el comercio formal e informal de los preparados con hidroquinona, con la finalidad de abatir la incidencia de complicaciones por el uso de los mismos. En lugares como Singapur, por ejemplo, se han aplicado importantes medidas reguladoras aunque, desafortunadamente, no se ha hecho lo mismo en otros países del resto de la región asiática.<sup>8</sup>

## Epidemiología

La ocronosis exógena se ha considerado como una enfermedad de baja prevalencia en el nivel mundial. Sin embargo, existe un número creciente de reportes en países como Sudáfrica, China, India, Singapur, y Tailandia. Especialmente ocurre en los fototipos III y IV.<sup>4,8,12</sup> En Estados Unidos, se realizó seguimiento clínico a 10 000 pacientes tratados con hidroquinona, y se reportó una incidencia de 22 casos/50 años-tratamiento.<sup>8</sup> Otro estudio estadounidense lo llevó a cabo la FDA, en 1998. En esta investigación participaron 22 dermatólogos, mismos que fueron encuestados sobre la incidencia en su consulta. Los resultados arrojaron 512 casos, aunque no todos tuvieron confirmación histológica. Es posible que la baja incidencia sea consecuencia de un subdiagnóstico, o bien de su confusión con el melasma.<sup>8</sup> La situación de países africanos, como Nigeria, es riesgosa en términos de las complicaciones por el uso de hidroquinona, ya que se ha encontrado que los productos despigmentantes a base de

este compuesto son usados tanto por mujeres como por hombres (proporción 4:1) de todas las clases sociales, grupos étnicos, niveles educativos, actividades económicas, orientaciones sexuales, y religiones.<sup>9</sup> La mayoría indudablemente motivados por las poderosas campañas de mercadotecnia locales y/o internacionales en las que el estándar de belleza es la piel clara y la delgadez. Es muy importante saber que muchos productos de venta libre enmascaran la presencia de hidroquinona en la fórmula, especificando simplemente sinónimos para desorientar al consumidor<sup>12</sup> (cuadro 1).

En lo que respecta a América Latina, no hay datos oficiales acerca de la prevalencia del problema, aunque se ha documentado que, efectivamente y al igual que en otras partes del mundo, la mayoría de los casos se ha presentado en fototipos oscuros y con el antecedente directo de haber usado cantidades y/o concentraciones excesivas de hidroquinona para aclarar la piel.<sup>9</sup>

## Historia

El término “ocronosis” fue acuñado por Virchow en 1866,<sup>3,8,9</sup> en relación al estudio de la enfermedad metabólica autosómica recesiva conocida como alcaptonuria. Esta enfermedad se caracteriza por la deficiencia de la enzima ácido homogentísico oxidasa, en la cual existe depósito de pigmento endógeno color café oscuro en cartílagos, articulaciones (artropatía ocronótica), tendones, ligamentos, esclera, aparato cardiovascular (calcificaciones, estenosis aórtica), y piel (pigmentación en axilas, ingles).<sup>9</sup> El primer caso de ocronosis exógena lo describió Pick, en 1906.<sup>4,9,12</sup> Posteriormente, Beddard y Plunter, en 1912, describieron la enfermedad en un paciente que fue tratado con fenol por úlcera venosa.<sup>9</sup>

**Cuadro 1.** Sinónimos que describen la presencia de la hidroquinona en los preparados despigmentantes de venta libre<sup>9</sup>

1, 4-Benzenodiol
Quinol
Benzeno-1,4-diol
p-Difenol
p-Dihidroxil-benzeno
p-hidroxilfenol
Hidroquinonium
Hidroquinol
Tequinol

El pionero en el estudio de la ocronosis exógena relacionada con el uso excesivo de hidroquinona fue Findlay, en Sudáfrica (1976).<sup>8,9</sup> La clasificación de la enfermedad la llevó a cabo el médico dermatólogo Dogliotti, en 1979.<sup>8</sup> Cabe destacar que, históricamente, Sudáfrica es el país pionero en la articulación de mecanismos legales reguladores en torno al uso de la hidroquinona, ya que desde 1980 se legisló para que los productos despigmentantes no tuvieran concentraciones de hidroquinona mayores a 2%, bajo el argumento de riesgo de ocronosis exógena.<sup>12</sup>

### Etiopatogenia

La teoría inicial descrita por Findlay sugiere que el paso de la hidroquinona a la dermis papilar, y la consecuente fagocitosis por parte de los fibroblastos, lleva al depósito y a la polimerización de los fenoles en fibras elastóticas. Posteriormente, Cullison y Abele propusieron que la generación de quinona (secundario a la oxidación de la hidroquinona) y su posterior transformación en índoles hidroxilados generaría compuestos pigmentantes parecidos a la melanina. Engasser, por su parte, indicó que posiblemente las altas concentraciones de hidroquinona llevaban a los melanocitos a producir melanina en mayor cantidad.<sup>8</sup> Sin embargo, la teoría más aceptada hoy en la patogénesis de la ocronosis exógena (hipótesis de Penneys) indica que la enfermedad es consecuencia de la acumulación local (dérmica) de metabolitos del ácido homogentísico por inhibición focal cutánea de la enzima ácido homogentísico oxidasa.<sup>9,11</sup> Aún hay desconocimiento acerca de ciertos aspectos epidemiológicos y etiopatogénicos finos, tales como: ¿qué tanto influye el tiempo de tratamiento con hidroquinona para el desarrollo de la ocronosis?, ¿qué tan determinante es la concentración de la presentación farmacéutica en el riesgo?, ¿cuál es el papel y el valor específico de otros componentes del vehículo, y de las propiedades físico-químicas de una crema o producto farmacéutico determinado?<sup>10</sup> Los preparados con hidroquinona pueden contener otros materiales en el vehículo, tales como jugo de limón, leche de vaca, potasa, pasta dental, naftaleno pulverizado, vitamina C, peróxidos de tintes para el cabello, cloratos y detergentes. Parece ser que, a mayor tiempo de aplicación y mayor concentración, existe mayor riesgo de desarrollar ocronosis. Ciertamente, factores como la liposolubilidad, el pH, y el uso concomitante de esteroides deben ser mejor estudiados. No se conoce claramente cuál es el fenómeno fisiopatológico que llevan a cabo los melanocitos en el desarrollo de la ocronosis exógena. Sin embargo, su papel parece ser importante, dado que se han documentado casos de vitiligo cuya ocronosis exógena respeta las áreas acrómicas.<sup>12</sup>

### Cuadro clínico

Se trata de una dermatosis bilateral y simétrica, localizada en regiones malares, mandibulares, temporales y/o del mentón, caracterizada por manchas hipercrómicas reticuladas, de tonalidad ocre, café-grisáceas y/o azul-negruzcas<sup>4,8,9,11,12</sup> (fotografía 1). La ocronosis exógena –a diferencia del melasma– presenta zonas de pigmentación menos difusa, apariencia reticulada, y alternancia entre zonas oscuras y otras más claras de morfología lentiginosa. Se ha descrito también la clínica de manchas pigmentadas “parecidas al caviar”.<sup>4,8</sup> La sospecha clínica puede surgir en los casos de hiperpigmentación facial, ya comentados, que han sido tratados hasta por dos años con hidroquinona y que no han respondido al tratamiento, o bien que han recaído. Se describen tres estadios clínicos para la ocronosis exógena (cuadro 2) según Dogliotti.<sup>8,9,13</sup> Vale la pena destacar que las pacientes con ocronosis exógena, demostrada histopatológicamente, suelen referir no haber tenido irritación ni incomodidad alguna durante el tiempo en que se llevó a cabo la terapia despigmentante, aun si utilizaron altas o desconocidas concentraciones de hidroquinona.<sup>8</sup> Esto descarta no solamente la pigmenta-



Fotografía 1. Aspecto clínico moteado de la ocronosis exógena.

**Cuadro 2.** Clasificación por estadios de la ocronosis, según Dogliotti

Estadio I. Eritema y pigmentación leve.
Estadio II. Eritema y pigmentación, milia, atrofia leve.
Estadio III. Datos de estadio II, más elementos pápulonodulares-eruptivos.*
*El estadio III puede presentar dos tipos: casos tempranos con inflamación prominente, y casos tardíos (> 10 años con hidroquinona) con placas bien delimitadas, induradas, elevadas, color café, con elementos de hasta el tamaño de un chícharo.

ción postinflamatoria como diagnóstico clínico y/o como contribuyente etiopatogénico, sino que evidencia hasta qué punto estos preparados con hidroquinona pueden ser considerados inocuos y/o benignos tanto por el paciente como por el médico.

Nunca se hará énfasis suficiente en que estos preparados de venta libre pueden contener cantidades de hidroquinona mayores a la expresada en las etiquetas, tal como quedó demostrado en el estudio que Boyle y Kennedy llevaron a cabo en el Reino Unido, en 1986. Estos investigadores encontraron que, de un total de 41 cremas despigmentantes disponibles sin receta en dicho país, 8 tenían una concentración de hidroquinona mayor a 2%, que es el límite máximo permitido por las leyes nacionales.<sup>12</sup>

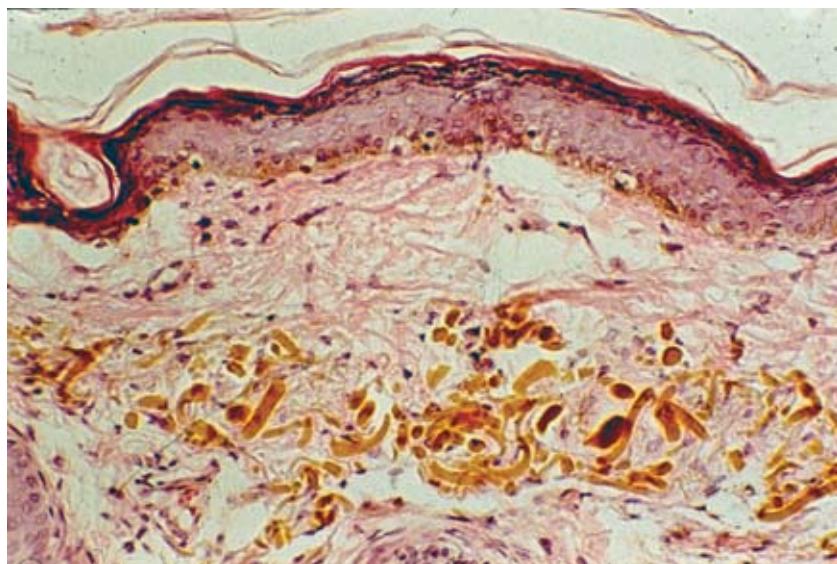
### Histopatología

Con la tinción de hematoxilina/eosina (HE) se observan depósitos dérmicos de un material café-amarillo -cuya

microestructura es de forma alargada y curva (a semejanza de un plátano)-, y la presencia o no de infiltrado granulomatoso tipo sarcoidal, o de células gigantes multinucleadas.<sup>4,7,9,10,11,12</sup> Cabe destacar que el estadio histológico inicial se caracteriza por la fragmentación de las fibras elásticas y de colágeno.<sup>5,10</sup> La imagen histológica es la misma, independientemente de la presentación clínica de la ocronosis exógena o de su grado de afección<sup>8</sup> (fotografía 2). También se ha hallado la eliminación transfolicular de fibras elásticas.<sup>9,12</sup> La ocronosis exógena tiene una imagen típica cuando se la observa con luz polarizada a 30x. A saber: un patrón moteado, intercalado con espacios de piel respetada.<sup>7</sup>

### La dermatoscopía y otros métodos no invasivos de diagnóstico

Destaca la utilidad de la dermatoscopía, cuyo beneficio radica naturalmente en la posibilidad de emitir un diagnóstico de certeza sin la necesidad de provocar una cicatriz por la biopsia realizada en una zona visible como el rostro.<sup>5</sup> Se ha encontrado que es más fácil distinguir entre melasma y ocronosis exógena cuando esta última se halla en estadios de Dogliotti II o III. La diferencia fundamental es que, en el melasma, la pigmentación visible en el dermatoscopio es más difusa. En cambio, para la ocronosis exógena, se muestra también un aspecto reticulado con áreas en "espejo", pero se observan estructuras amorfas y/o arciformes-anulares densamente pigmentadas, en directa relación microestructural con las aperturas infundibulares,<sup>3,5,8</sup> así como estructuras globulares irregulares color café-grisáceas.<sup>5</sup> El uso de la luz de Wood y la



Fotografía 2. Ocronosis exógena: imagen histológica típica (HE 40x).

fotografía con luz ultravioleta han mostrado poca utilidad para diferenciar el melasma de la ocronosis exógena.<sup>8</sup> El uso de la microscopía confocal de reflectancia demuestra la presencia de las ya mencionadas estructuras en forma de plátano, halladas en la histopatología clásica de HE.<sup>5</sup>

### Tratamiento

Ninguna modalidad terapéutica ha resultado satisfactoria.<sup>5,12</sup> Se han utilizado diversidad de productos y tecnologías como: retinoides tópicos, ácido tricloroacético, ácido azelaico, ácido kójico, ácido salicílico, crioterapia, tetraciclina vía oral; luz intensa pulsada; distintas modalidades de láser (re-superficie), tales como el de dióxido de carbono, el láser Q-conmutado rubí, el Alexandrita Q-conmutado, y el Q-conmutado de neodimio; itrio-aluminio-granate (Nd: YAG);<sup>45</sup> la dermoabrasión y la exfoliación (*peelings*) de profundidad variable. Siempre será imperativo suspender el agente implicado, que en la mayoría de los casos será la hidroquinona.<sup>45,7,9,11,12</sup>

### Conclusiones

Es muy importante el reconocimiento de esta dermatosis poco frecuente para ubicar al paciente en el diagnóstico y, sobre todo, en el pronóstico adecuado. Pero sobre todo para evitar un tratamiento innecesario o perjudicial. La articulación eficaz de una política regulatoria, estricta, del uso de medicamentos y productos que aclaran la piel es clave, pues llevará a la prevención de esta desafortunada complicación, casi siempre iatrógena.

### REFERENCIAS

- Rose P. "Pigmentary disorders". *Med Clin N Am* 2009; 93: 1225-1239.
- Ladisinsky B, Mistry N, Kundu R. "Widespread use of toxic skin lightening compounds: Medical and psychosocial aspects". *Dermatol Clin* 2011; 29: 111-123.
- Falabella R. "Pigmentary disorders in Latin America". *Dermatol Clin* 2007; 25: 419-430.
- Reszcko A, Berson D, Lupo M. "Cosmeceuticals: Practical applications". *Dermatol Clin* 2009; 27: 401-416.
- Tan S. "Exogenous ochronosis in ethnic Chinese Asians: a clinicopathological study, diagnosis and treatment". *JAD* 2011; 25: 842-850.
- Arenas R. "Melasma". En: Arenas R. *Dermatología Atlas, Diagnóstico y Tratamiento*. 4<sup>a</sup> ed., México, McGraw-Hill: 142-145.
- Charlin R, Barcaui C, Kawa C, et al. "Hydroquinone-induced exogenous ochronosis: a report of four cases and usefulness of dermoscopy". *Int J Derm* 2008; 47: 19-23.
- Picardo M, Carrera M. "New and experimental treatments for melasma and other hyperpigmentations". *Dermatol Clin* 2007; 25: 353-362.
- Olumide Y, Akinkugbe A, Altraide D, et al. "Complications of chronic use of skin lightening cosmetics". *Int J Derm* 2008; 47: 344-353.
- Ribas J, Schettini A, Cavalcante M. "Exogenous ochronosis hydroquinone induced: a report of four cases". *An Bras Dermatol* 2010; 85(5): 699-703.
- Siak-Kim T, Chee-Seng S, Chee-Leok G. "Hydroquinone-induced exogenous ochronosis in Chinese –Two case reports and a Review". *Int J Dermatol* 2008; 47: 640-641.
- Gil I, Segura S, Martínez-Escala E, et al. "Dermoscopic and reflectance confocal microscopic features of exogenous ochronosis". *Arch Dermatol* 2010; 146(9): 1021-1025.
- Dogliotti M, Leibowitz M. "Granulomatous ochronosis –a cosmetic-induced skin disorder in blacks". *S Afr Med J* 1979; 56: 757-760.