

Artículo de revisión: hiperpigmentaciones adquiridas

Acquired Hyperpigmentations: A Review

Nereyda González Benavides,¹ Juan Carlos Robles Méndez¹ y Jorge Ocampo Candiani²

¹ Servicio de Dermatología.

² Jefe del Servicio de Dermatología.

Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

RESUMEN

Las hiperpigmentaciones adquiridas son de los principales motivos de consulta dermatológica en nuestro país. La mayoría de ellas representan una patología benigna, sin embargo, su importancia radica en sus implicaciones cosméticas y en que su tratamiento es difícil. Este artículo de revisión se enfoca en la etiología, la fisiopatología y el tratamiento de algunas de las hiperpigmentaciones adquiridas más frecuentes en la consulta.

PALABRAS CLAVE: *hiperpigmentaciones, melanosis, fisiopatología, tratamiento, melasma.*

ABSTRACT

Acquired cutaneous hyperpigmentations represent one of the main causes of dermatological consultation in our country. Most of them, represent a benign hyperpigmentation, but their importance is its aesthetical implications and its difficult treatment. We review article focuses on the etiology, physiopathology and management of some of the most frequent acquired hyperpigmentations of our daily dermatological consult.

KEYWORDS: *hyperpigmentations, melanosis, physiopathology, treatment, melasma.*

Hiperpigmentaciones adquiridas

Las hiperpigmentaciones conforman un grupo de diversa etiología entre los trastornos de la pigmentación, éstas pueden ser congénitas o adquiridas. En esta revisión se presentan las principales dermatosis con hiperpigmentación adquirida, así como su etiología, características clínicas y tratamiento.

Las hiperpigmentaciones adquiridas son afecciones importantes ya que representan una de las principales causas de consulta dermatológica. Éstas se deben a un incremento en la síntesis de melanina, aumento en el número de melanocitos, o son secundarias a procesos inflamatorios.

Melasma

Es un desorden pigmentario adquirido común,¹ caracterizado por la presencia de máculas hiperpigmentadas irregulares, localizadas en zonas fotoexpuestas, como resultado de un incremento de la melanina epidérmica y/o dérmica.² Se ubica principalmente en la cara, sobre todo

en la región centrofacial, malar y mandibular (figura 1). De forma menos frecuente se localiza en la región esternal y en las áreas extensoras de las extremidades superiores. Su prevalencia varía entre 1.5 y 33.3% dependiendo de la población.³ Se presenta sobre todo en mujeres premenopáusicas de fototipo oscuro (Fitzpatrick IV-VI), aunque también se puede observar en hombres y en cualquier fototipo (figura 2).⁴

La genética, los factores hormonales y la exposición a radiación ultravioleta (RUV) son los principales aspectos implicados en la patogénesis.⁵ La alta frecuencia de historia familiar sugiere una predisposición genética.⁴ La exposición a la RUV juega un papel importante en el desarrollo del melasma, ya que estimula la melanogénesis, proliferación y migración de melanocitos. La luz UV ocasiona la liberación de diacilglicerol y ácido araquidónico desde los melanosomas, lo que activa las vías de señalización de la melanogénesis. Además generan la liberación de citocinas, incluyendo el factor de crecimiento de fibroblastos, endotelina-1 y péptidos derivados de la

CORRESPONDENCIA

Dr. Jorge Ocampo Candiani ■ jocampo2000@yahoo.com.mx ■ Teléfono: (81) 9348 1465
Francisco I. Madero Pte. y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitrás Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L.



Figura 1. Melasma principalmente en la región malar.



Figura 2. Melasma en paciente masculino.

proopiomelanocortina activando la proliferación de melanocitos.⁶ La predilección por el sexo femenino, la afeción durante el embarazo y su aparición relacionada con el uso de anticonceptivos orales sugieren la participación de factores hormonales, sin embargo su mecanismo es poco claro.⁴ Un estudio realizado por Lieberman y Moy demostró un incremento en la expresión de receptores de estrógeno en la piel afectada por melasma.⁷ Finalmente, se ha sugerido la participación de un componente vascular al demostrar una mayor expresión en el factor de crecimiento endotelial, un aumento en el número y tamaño de los vasos sanguíneos de la piel afectada, así como la respuesta terapéutica a láser de colorante pulsado.⁸

La clasificación del melasma está basada en la profundidad donde se localizan los depósitos de melanina (epidérmico, dérmico y mixto), lo cual ayuda a predecir su respuesta terapéutica. El tipo epidérmico presenta una mejor respuesta al tratamiento, mientras que el dérmico suele fallar con el tratamiento habitual.³ La luz de Wood nos puede orientar a determinar la profundidad del pigmento, ya que suele mostrar un reforzamiento en el contraste de la piel en el tipo epidérmico, y una ausencia de contraste en el dérmico. Es importante mencionar que la

examinación con luz de Wood no es específica para determinar la profundidad del pigmento.³

En la histopatología existe principalmente un incremento en el depósito de melanina en la epidermis. También se puede observar elastosis solar y la presencia de mastocitos. Según la clasificación previamente mencionada, es posible observar la presencia de melanófagos en la dermis en el tipo “dérmico”, mientras que en el “epidérmico” sólo veremos la presencia de melanocitos confinados en la epidermis, en especial sobre la membrana basal y suprabasal.⁴

El tratamiento del melasma es difícil, generalmente se obtiene una mejoría parcial con recurrencias frecuentes. La hidroquinona (HQ), la doble combinación con HQ 4% y ácido glicólico al 15%, así como la triple combinación con HQ 4%, ácido retinoico al 0.05% y esteroide tópico (acetonido de fluocinolona 0.01%) continúan siendo la terapia de elección.² La fotoprotección es esencial para el tratamiento, por lo que se debe recomendar al paciente que evite la exposición al sol, uso diario de protector solar de amplio espectro UVA/UVB/luz visible (con óxido de zinc o dióxido de titanio) con aplicaciones de cantidad y frecuencia adecuadas, uso de sombrero y ropa protectora.²

Debido a los efectos adversos ocasionados por la hidroquinona, se han creado terapias de segunda línea, que también pueden ser utilizadas como coadyuvantes, como el ácido kójico, ácido azelaíco, ácido glicólico, arbutina, ácido ascórbico, quimioexfoliación superficial con ácido glicólico o ácido salicílico y terapia láser. El tratamiento con ácido tranexámico ha demostrado tener buenos resultados. Un estudio realizado en Singapur en 561 pacientes tratados de manera coadyuvante con ácido tranexámico en dosis de 250 mg dos veces al día durante cuatro meses demostró una mejoría en 89.7%, presentando mejoría posterior a dos meses de tratamiento.⁹

Eritema discrómico perstans (dermatitis ceniciente)

Este padecimiento fue descrito en 1957 por Oswaldo Ramírez, en El Salvador, quien describió a estos pacientes con el nombre de “los cenicientos”, ya que presentaban un color cenizo.¹⁰ En 1961 Convit y colaboradores en Venezuela reportaron pacientes con máculas grisáceas que presentaban un halo eritematoso ligeramente elevado, el cual nombraron eritema discrómico perstans (EDP), nombre sugerido por Sulzberger. Se han hecho reportes en todo el mundo, sin embargo existe una mayor prevalencia en América Latina y más frecuentemente en mujeres entre la segunda y tercera décadas de la vida.¹¹

Su etiología y patogenia es poco clara. Se ha asociado a diversos agentes de naturaleza infecciosa (virus hepatitis C, VIH, parasitos), tóxica (fertilizantes, pesticidas, herbicidas) y a medicamentos que podrían actuar como desencadenantes. Además su presencia se ha asociado a endocrinopatías y otras enfermedades autoinmunes.²

En su patogenia se presenta un ataque a antígenos expresados en la epidermis, la destrucción se lleva a cabo por linfocitos T CD-8.¹² En un estudio realizado en México se encontró una relación con el alelo HLA-DR4 en 65% de pacientes con EDP, lo que sugiere una susceptibilidad genética y étnica, así como su naturaleza autoinmune.¹¹

Clínicamente se trata de una dermatosis asintomática, que afecta sobre todo al cuello, el tronco y las extremidades superiores, con tendencia a la simetría, conformada por máculas azul-grisáceas que varían desde 0.5 a varios centímetros, que tienden a confluir (figura 3).¹⁰ Inicia como máculas grisáceas que pueden estar rodeadas de un halo eritematoso, el cual desaparece en el transcurso de meses pero deja un halo hipocrómico alrededor de la lesión. Las primeras lesiones aparecen en el tronco y se extienden de manera centrífuga a las extremidades, sin afectar las mucosas, las palmas y las plantas. Su evolución es progresiva sin regresión espontánea.¹³

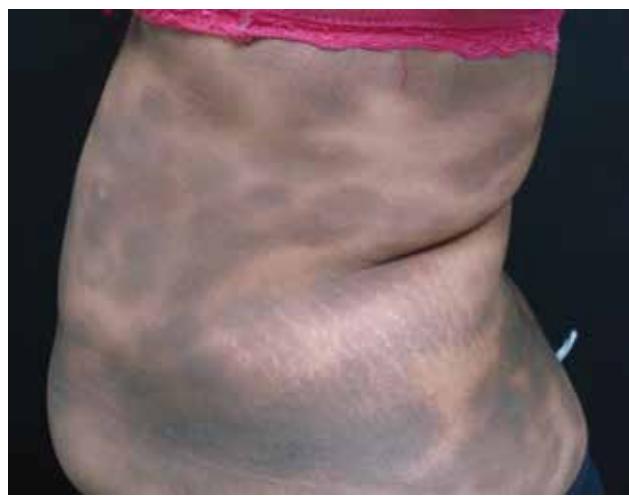


Figura 3. Eritema discrómico perstans.

Histológicamente es similar al liquen plano pigmentado.¹³ Las lesiones activas muestran una degeneración vacuolar de la capa basal epidérmica, con infiltrado linfohistiocítico perivascular en la dermis papilar, hiperpigmentación de la capa basal, edema de la dermis y presencia de incontinencia de pigmento. En lesiones crónicas existe un número aumentado de melanófagos, con disminución del infiltrado inflamatorio y ausencia de vacuolización de la capa basal epidérmica.²

No existe tratamiento efectivo para el EDP. El tratamiento tópico con hidroquinona, esteroides y retinoides no ha presentado buenos resultados. Se ha reportado el uso de dapsona con resultados variables.¹⁴ El único tratamiento que parece ser eficaz es la clofazimina, una amina derivada de fenazinas que se acumula en la grasa y colorea la piel de manera uniforme. Se recomienda en dosis de 100 mg/día durante cuatro a seis meses, y puede presentar efectos adversos a nivel gastrointestinal, cutáneo y ocular.¹⁵

Liquen plano pigmentado

Se trata de una variante infrecuente del liquen plano. Se encuentra con mayor frecuencia en mujeres entre la tercera y cuarta décadas de vida.¹⁶ Los primeros casos fueron descritos por Bhutani y colaboradores en India,¹⁷ pero también se han reportado en América Latina y en el Medio Oriente.² Su etiología es desconocida, pero se ha sugerido una asociación con la exposición solar, la aplicación de aceite de mostaza y aceite de amla.¹⁶ Se ha reportado una relación entre liquen plano pigmentado (LPP) y la infección por el virus de la hepatitis C.¹⁸

Las lesiones iniciales aparecen como máculas gris-violeta, redondas u ovales, mal definidas, las cuales con-

fluyen formando áreas grandes de pigmentación. Generalmente aparece en zonas fotoexpuestas, sobre todo en la cara y el cuello (región preauricular y frente), y en regiones flexoras de extremidades (figura 4). De igual manera puede involucrar sitios de flexión como axilas, región inframamaria e ingle. Generalmente las lesiones son bilaterales y simétricas. No existe afección de palmas y plantas y el daño de mucosas es infrecuente.¹⁷ Suelen ser asintomáticas, aunque un tercio de los pacientes refieren prurito y sensación de quemazón.¹⁹ A diferencia del EDP, las lesiones tempranas no presentan un borde activo eritematoso. Suele tener un curso crónico con exacerbaciones y remisiones.²

En los hallazgos histológicos presenta una epidermis atrófica, degeneración vacuolar de la capa basal epidérmica, infiltrado linfocítico en banda o perivasacular en la dermis papilar, así como incontinencia de pigmento y melanófagos.² El infiltrado en el liquen plano pigmentado es más denso que en el EDP, con una mayor cantidad de cuerpos coloides.¹⁰

El LPP tiene un curso prolongado con resistencia al tratamiento. Se suele indicar tratamiento tópico con esteroides o tacrolimus, aunque con resultados variables. Un estudio realizado en 13 pacientes en el cual se aplicó tacrolimus tópico, demostró una mejoría en 54%.²⁰ Se ha utilizado el tratamiento sistémico con isotretinoína, dapsona, esteroides orales, así como fototerapia UVB de banda angosta. En un estudio realizado en 27 pacientes con diagnóstico de LPP se administró isotretinoína en dosis de 20 mg/día junto con protección solar, mostrando respuesta moderada en 55.7% y buena respuesta en 21.8% de los pacientes.^{21,22}

Hiperpigmentación postinflamatoria

Ésta representa una hiperpigmentación epidérmica o dérmica posterior a un proceso dermatológico inflamatorio. Puede aparecer en cualquier parte de la superficie cutánea, incluidas mucosas y uñas.² Ocurre a cualquier edad y no existe predilección de sexo. Se encuentra de manera más frecuente en pacientes con piel oscura (Fitzpatrick IV-VI), incluyendo afroamericanos, asiáticos, americanos nativos e hispanos. En pacientes con fototipo oscuro, el acné es la causa más común de hiperpigmentación postinflamatoria.²³

Existen diversas etiologías para la hiperpigmentación postinflamatoria, como dermatosis inflamatorias, infecciosas, reacción a medicamentos, procedimientos quirúrgicos, quemaduras y traumatismos.²⁴ En la epidermis, el daño a los queratinocitos ocasiona un aumento en la producción de melanina y su transferencia a otros quer-



Figura 4. Líquen plano pigmentado en la cara y el cuello.

tinocitos. Además, durante el proceso inflamatorio existe un daño a la capa basal, lo que provoca la liberación de grandes cantidades de melanina (incontinencia de pigmento), la cual es fagocitada por los macrófagos formando melanófagos.^{2,23} Es importante mencionar que la melanina dentro de melanófagos dérmicos tiende a persistir durante períodos largos.²

Clínicamente se caracteriza por máculas hiperpigmentadas que pueden variar en color, desde café oscuro (melanina epidérmica) hasta azul-grisáceo o café-grisáceo (melanina dérmica) en la distribución de la dermatosis original. La examinación con la lámpara de Wood muestra una acentuación de los bordes de las máculas en la variante epidérmica, mientras que los bordes de las máculas de hiperpigmentación dérmica permanecen poco demarcadas.²⁵ Los desórdenes más frecuentes que ocasionan hiperpigmentación epidérmica son: acné, prurigo por insectos, dermatitis atópica, psoriasis y pitiriasis rosada. Por otro lado, la hiperpigmentación dérmica se encuentra asociada con dermatosis que ocasionan inflamación y daño a la unión dermoepidérmica, como liquen plano, lupus y eritema pigmentado fijo.² La hiperpigmentación dérmica tiene un curso crónico y tarda años en desaparecer, mientras que la hiperpigmentación epidérmica desaparece entre semanas y meses.²³

En el estudio histopatológico de la hiperpigmentación postinflamatoria epidérmica nos encontraremos con una hiperpigmentación en los queratinocitos en todas las capas de la epidermis, mientras que en la hiperpigmentación dérmica se pueden observar incontinencia de pigmento y melanófagos en la dermis.²

Al igual que en el resto de las hiperpigmentaciones adquiridas, el tratamiento es difícil. Principalmente se

debe tratar el proceso patológico primario que ocasionó la hiperpigmentación para evitar la aparición de nuevas lesiones hiperpigmentadas. Se sugiere fotoprotección tópica y evitar la exposición solar. Los agentes tópicos son más eficaces en pacientes con un componente epidérmico.²⁵ La hidroquinona en concentraciones de 2 a 4% ha demostrado buenos resultados en tres a seis meses, sobre todo con el uso concomitante con un retinoide y esteroide tópico. Otros tratamientos utilizados son el ácido azelaico, vitaminas E y C, arbutina, quimioexfoliaciones químicas y tratamiento láser. Desafortunadamente dichas modalidades de tratamiento no suelen ser efectivas en la hiperpigmentación dérmica, por lo que en tales situaciones el uso de camuflaje cosmético puede ser una buena opción.²³

Acantosis nigricans

Se trata de una dermatosis de alta prevalencia caracterizada por la presencia de placas hiperpigmentadas de aspecto aterciopelado en la piel. Es más frecuente en nativos americanos, seguido de afroamericanos, hispanos y caucásicos.²⁶ Comúnmente está relacionada con desordenes endocrinológicos, como obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y con el síndrome de ovario poliquístico.²⁶⁻²⁸ Se ha descrito una variante infrecuente de acantosis nigricans (AN) asociada a malignidad, relacionada principalmente con adenocarcinoma gástrico.²⁸

El mecanismo por el cual la resistencia a la insulina ocasiona AN es complejo. La resistencia a la insulina ocasiona un estado de hiperinsulinemia compensatoria. Los niveles elevados de insulina interaccionan con los receptores IGF-I e IGFR en tejidos periféricos, creando una proliferación de queratinocitos y fibroblastos que ocasionan AN.^{26,27} La AN asociada a malignidad se explica por los niveles elevados de TGF-alfa producidos por las células cancerígenas, los cuales interaccionan con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-r) al ser estructuralmente similares al EGF-alfa, creando una proliferación epidérmica.²⁷

Clínicamente se caracteriza por un engrosamiento cutáneo, hiperpigmentación y una textura aterciopelada. De manera temprana se observa una pigmentación café-grisácea rugosa, progresivamente se incrementa el engrosamiento cutáneo y se acentúan las líneas de la piel. En general es asintomática, sin embargo ocasionalmente se asocia a prurito. El cuello es el sitio afectado de manera más frecuente (99%), seguido de las axilas (73%) (figura 5). También se puede encontrar en la cara, en superficies de flexión, extensoras y en zonas intertriginosas. Un estudio realizado por Gómez-Flores y colaboradores

demostró una prevalencia de 31.3% de daño en nudillos.²⁹ Una presentación generalizada es una manifestación rara en ciertos tipos de AN y suele asociarse a malignidad.²⁷ En pacientes con AN asociada a malignidad puede presentar manos en tripa, acrocordones y el signo de Leser-Trélat.

El examen histopatológico revela una hiperqueratosis, acantosis y papilomatosis. La hiperpigmentación cutánea se debe sobre todo a la presencia de hiperqueratosis, más que a un incremento de melanina.³⁰

El éxito del tratamiento depende de la resolución de la patología de base. La disminución de peso junto con actividad física son parte esencial del tratamiento.²⁶ El uso de biguanidas, como la metformina, contribuyen a la reducción de la hiperinsulinemia. Se ha reportado el uso de retinoides tópicos y orales con buenos resultados, pero su efecto suele ser transitorio si no se controla la hiperinsulinemia. Otros agentes queratolíticos, como el lactato de amonio o la triple terapia (HQ+AR+esteroide), también se han utilizado. Existen informes de caso de AN tratadas con calcipotriol, aceite de pescado y láser con buenos resultados.³⁰



Figura 5. Acantosis nigricans en la axila.

Amiloidosis cutánea primaria

La amiloidosis cutánea primaria (ACP) se caracteriza por el depósito de amiloide en piel y se puede presentar de forma primaria o secundaria a procesos inflamatorios.³¹ Se distingue de la sistémica porque no presenta depósito en otros órganos. Las variantes clínicas de la ACP son la macular, papular (liquenoide), nodular y bifásica. Siendo la forma macular la más frecuente. Existe un predominio en mujeres, entre la segunda y quinta décadas de la vida.³²

Su etiología es compleja, se ha descrito la implicación de factores genéticos, ambientales y la exposición solar. Existen casos familiares, los cuales se han relacionado con el locus 5p13.1q11.2 y el gen OSMR que codifica para el receptor beta de oncostatina M, expresado en queratinocitos.³² La degeneración de queratinocitos basales juega un papel importante en la fisiopatología, ya que los depósitos de amiloide son derivados de los filamentos intermediarios de queratina. Hay una teoría que propone que la citokeratina liberada de queratinocitos apoptóticos está cubierta por autoanticuerpos, los cuales son fagocitados por macrófagos y degradados de manera enzimática hasta formar amiloide K.³³ Las formas localizadas se encuentran predominantemente en sitios de prominencias óseas, ya que la fricción crónica de la piel puede contribuir a la producción y al depósito de amiloide, secundario al daño epidérmico y apoptosis de queratinocitos.³⁴ También se ha asociado con factores autoinmunes y con la dermatitis por contacto.^{35,32}

Suele presentarse como máculas hiperpigmentadas de coloración café a gris, confluentes, en patrón reticulado, localizadas en la parte superior de la espalda, especialmente sobre el área interescapular (figura 6).³⁶ También se puede encontrar en zonas pretibiales, muslos, brazos y glúteos.³² Es importante mencionar que existe un subtipo



Figura 6. Amiloidosis macular en la región interescapular.

bifásico con una sobreposición de liquen amiloide y amiloidosis macular, en el cual se observa una combinación de máculas y pápulas, con predominio en las extremidades.³⁶

En la histopatología se observa a nivel de la epidermis la presencia de queratinocitos apoptóticos y vacuolización de la capa basal epidérmica. A nivel de la dermis superficial se muestra la presencia de globulos eosinófilos (amiloide), incontinencia de pigmento y melanófagos. El amiloide se puede teñir con rojo Congo, tioflavina T y cristal violeta.³⁷

El tratamiento se debe dirigir a romper el ciclo de prurito-lesión-prurito presente en los pacientes. Hasta la fecha no se ha descrito ningún tratamiento curativo. La utilización de esteroides de alta potencia dos veces al día en oclusión junto con fotoprotección ha mostrado buenos resultados en algunos casos. Si no hay mejoría tras un mes de tratamiento se sugiere suspenderlo. Se ha informado el uso de dimetil sulfóxido (DMSO) de manera tópica, con resultados poco concluyentes.³⁸ Existen reportes de casos en los cuales se han utilizado otras modalidades de tratamiento, como fototerapia con UVB de banda angosta y láser CO₂ fraccionado, con buenos resultados.³⁹ En cuanto al tratamiento del liquen amiloide, se ha reportado tratamiento satisfactorio con el uso de isotretinoína y acitretina oral.⁴⁰

Melanosis de Riehl

También denominada dermatitis por contacto pigmentada. Fue descrita por primera vez en 1917 como una forma de dermatitis de contacto, asociada a una hiper-sensibilidad a productos cosméticos.⁴¹ Se observa con mayor frecuencia en mujeres de fototipo oscuro. Se ha relacionado con la exposición de medicamentos, alquitrán de hulla, fragancias, además de ingredientes presentes en cosméticos.

Se caracteriza por una hiperpigmentación de coloración café-grisácea, de patrón reticular, localizada de manera preferente en la región frontal, cigomática y temporal (figura 7), pero puede existir afección en el dorso de las manos y en los antebrazos. Ocasionalmente existen máculas eritematosas que sugieren una dermatitis por contacto leve. Las pruebas de parche pueden identificar el agente causante.^{42,43}

La histopatología revela incontinencia de pigmento además de la infiltración de melanófagos dérmicos.⁴²

El tratamiento se basa principalmente en el retiro del agente causal y en protección solar. Se puede utilizar hidroquinona como tratamiento coadyuvante. Se han reportado casos de tratamiento con luz pulsada y láser Q-switched Nd:YAG con buenos resultados.⁴³



Figura 7. Melanosis de Riehl en la cara, asociada a fragancias.

Enfermedad de Addison

Descripción en 1855 por Thomas Addison,⁴⁴ es una enfermedad poco frecuente, con una prevalencia de uno en 100 000, sin predilección de sexo.⁴⁵ Representa una insuficiencia suprarrenal, caracterizada por la incapacidad de secretar glucocorticoides y mineralocorticoides.⁴⁶ Esto resulta en una clínica caracterizada por debilidad, hiperpigmentación cutánea, náusea, vómito, anorexia, hipotensión postural, dolor abdominal y choque en episodios agudos.⁴⁷

Existen diversas etiologías para la enfermedad de Addison. En el pasado la tuberculosis era la causa principal, sin embargo hoy en día la destrucción autoinmune de la glándula suprarrenal corresponde a la etiología más frecuente.⁴⁸ En zonas poco desarrolladas la tuberculosis continúa siendo la causa predominante para la enfermedad de Addison. La falla adrenal genera la activación de la glándula pituitaria ocasionando un incremento en la producción de proopiomelanocortina, y así una liberación elevada de ACTH y MSH como parte de un mecanismo de retroalimentación positiva. La hipersecreción de péptidos derivados de la proopiomelanocortina estimulan los melanocitos de la piel y la mucosa, ocasionando su hiperpigmentación.⁴⁹



Figura 8. Máculas hiperpigmentadas en la región oral en paciente con diagnóstico de enfermedad de Addison.

La hiperpigmentación de la piel es un dato característico de la enfermedad, y es importante que el dermatólogo lo identifique. Es homogénea y se localiza principalmente en las zonas expuestas al sol, genitales, mucosa oral, borde del bermellón, línea nigra, región axilar/perineal/areolar, en nevos preexistentes, lentigos, sitios de trauma y pliegues palmares. En la zona genital y oral se presenta como máculas hipercrómicas homogéneas bien delimitadas (figura 8).^{46,48}

El tratamiento se basa en el remplazo de los niveles fisiológicos de glucocorticoides y mineralocorticoides. La hidrocortisona oral en dosis de 12 a 15 mg/m² diario, dividida en dos tomas, concede un remplazo fisiológico. Y el remplazo mineralocorticoide se puede llevar a cabo con la administración de fludrocortisona oral en dosis de 0.05 a 0.3 mg/día.⁴⁶

Papilomatosis reticulada y confluente de Gougerot

Se trata de un desorden raro descrito inicialmente en 1927 por Gougerot y Carteud.⁵⁰ Es una condición poco frecuente y durante años sólo se describió en reportes de casos. Se presenta en todos los grupos étnicos, aunque no se han hecho estudios epidemiológicos sobre su prevalencia. En 2006 Davis y colaboradores describieron la serie de casos más grande conformada por 39 pacientes, en la cual se encontró que se presentaba de manera más frecuente entre los ocho y 32 años, con edad media de 15 años y una ligera predilección por el sexo femenino.⁵⁰

Su etiología aún permanece desconocida. Por varios años se consideró como una variante de la acantosis nigricans por su parecido histopatológico.⁵¹ Su similitud clínica con la pitiriasis versicolor, además de la presencia de levaduras en el examen directo, hicieron creer que se trataba de una reacción anormal del huésped a *Malassezia furfur*, sin embargo no responde al tratamiento antimicótico.⁵⁰ Se ha sugerido una susceptibilidad genética por la presencia de casos familiares.⁵¹ El análisis con microscó-



Figura 9. Placas hiperpigmentadas en patrón reticular en la región intermamaria.

pía electrónica revela una queratinización anormal como parte de la fisiopatología.⁵² Se han propuesto otras teorías, como la de una infección bacteriana por un actinomiceto, endocrinopatías y reacción a luz UV.^{53,54}

Clínicamente se caracteriza por la presencia de placas hiperpigmentadas o eritematosas, hiperqueratósicas con un patrón reticular (figura 9). Puede verse afectado el tronco superior y la región intermamaria e interescapular, con posterior daño en las axilas y el cuello.⁵⁴ Suele ser asintomática, pero en algunas ocasiones se asocia a prurito. Se ha reportado afección de la cara (región frontal), hombros, región proximal de las extremidades superiores, fosa antecubital y popiltea.^{50,54,55}

El estudio histopatológico demuestra a nivel de la epidermis un estrato córneo en red de canasta, hiperqueratosis, papilomatosis, acantosis focal y un incremento de pigmento en la lámina basal. En la dermis existe un infiltrado linfocítico perivascular superficial.⁵⁴ En la dermatoscopía se puede observar una pigmentación color marrón, con escamas y un patrón cerebriforme.⁵⁶

Existen diversas opciones de tratamiento, sin embargo el tratamiento con minociclina en dosis de 50-100 mg al día durante seis a ocho semanas continúa siendo la primera línea de tratamiento, con buenos resultados. Para pacientes intolerantes a las tetraciclinas, se puede utilizar azitromicina en dosis de 500 mg al día durante una semana o 500 mg tres veces por semana durante tres semanas.⁵⁴ De igual manera existen reportes exitosos de tratamiento con claritromicina en dosis de 500 mg al día durante cinco semanas y eritromicina 1 000 mg al día por seis semanas.⁵⁷ Se puede utilizar tratamiento tópico en casos de recaídas en zonas limitadas del cuerpo con retinoides,⁵⁸ tacrolimus al 0.1%,⁵⁹ tazaroteno,⁶⁰ y calcipotriol.⁶¹ Algunos reportes

de caso describen buenos resultados con isotretinoína oral (0.25 mg/kg a 2 mg/kg) durante cinco meses.⁶²

Hiperpigmentación inducida por fármacos

Su incidencia es difícil de estimar ya que no todos los casos se reportan. El mecanismo y la clínica no es específica y depende del fármaco administrado. A continuación se mencionan los fármacos más importantes que producen hiperpigmentación y las características relevantes de cada uno de ellos (tabla 1).

Conclusión

Las hiperpigmentaciones adquiridas son de los principales motivos de consulta dermatológica en América Latina. Existe un predominio en mujeres, de fototipo oscuro, en la cuarta década de la vida. Su difícil tratamiento y el efecto negativo que tienen en la calidad de vida resaltan la importancia de su diagnóstico y tratamiento correctos (tabla 2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Arellano I, Arias I, Barba J, Elizondo A y García A, Melasma: consenso del Grupo Mexicano para el Estudio de los Trastornos Pigmentarios, *DCMQ* 2007; 5(2):112-22.
2. Wu Chang M. Dermatology. En Bologna J, Jorizzo J y Schaffer J (eds), *Dermatology*, Filadelfia, Elsevier Saunders, 2012, pp. 1049-74.
3. Sarkar R, Arora P, Kummar V, Sonthalia S y Gokhale N, Melasma update, *Indian Dermatology Online* 2014; 5(4):426-38.
4. Sheth V y Pandya A, "Melasma: s comprehensive update, *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(4):689-97.
5. Bartoli L, Amante H, Guimaraes M y Alencar M, Physiopathology of melasma, *An Bras Dermatol* 2009; 84(6):623-35.
6. Lee A, An updated review of melasma pathogenesis, *Derm sinica* 2014; 32:233-9.
7. Lieberman R y Moy L, Estrogen receptor expression in melasma: results from facial skin of affected patients, *J Drugs Dermatol* 2008; 7:463-5.
8. Kim E, Kim Y, Lee E y Kang H, The vascular characteristics of melasma, *J Dermatol Sci* 2007; 46:e111-6.
9. Lee H, Thng T y Gob C, Oral tranexamic acid in the treatment of melasma: a retrospective analysis, *J Am Acad Dermatol* 2016; 1-8.
10. Rodríguez M, Ramos A y Mejía R, Eritema discrómico perstans, *Rev Cent Dermatol Pascua* 2012; 21(1):6-11.
11. Carrillo M, Vega E, Vargas G et al, HLA-DR association with the genetic susceptibility to develop ashy dermatosis in Mexican mestizo patients, *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(4):617-20.
12. Miyagawa S, Komatsu M, Okuchi T, Shirai T y Sakamoto K, Erythema dyschromicum perstans. Immunopathologic studies, *J Am Acad Dermatol* 1989; 20(5 Pt 2):882-6.
13. Puri N, A study of 10 cases of ashy dermatosis and lichen planus pigmentosum, *Journal of International Medical Science Academy* 2014; 27(1):49-50.
14. Hossain M, Bhuiyan I, Wahab A y Khan S, Outcome of dapsona in the treatment of ashy dermatosis, *J Shaheed Suhrawardy Med Coll* 2012; 4(1):18-21.
15. López A, Contreras J, Carrillo M et al, Dermatosis ceniciente, *Med Cutan Iber Lat Am* 2005; 33(3):97-102.

Tabla 1. Hiperpigmentación inducida por fármacos²

FÁRMACO	CARACTERÍSTICAS	COMENTARIOS
Agentes quimioterapéuticos		
Bleomicina	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperpigmentación flagelada en el tronco y las extremidades^{63,64} • Melanoniquia transversa² • Cambios esclerodermoides⁶⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> • De 24 h a nueve semanas posterior a su administración⁶⁴ • Producido por rascado o irritación que ocasiona la salida del fármaco de los vasos sanguíneos⁶⁴ • Depende de la dosis⁶³ • Desaparece cuatro meses después de la descontinuación del medicamento⁶⁴
Busulfán	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperpigmentación generalizada, incluida la mucosa oral⁶⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> • Similar a la enfermedad de Addison⁶⁶
Ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperpigmentación mucocutánea difusa, con afección de palmas, plantas y dientes⁶⁷ • Melanoniquia (longitudinal, transversa o difusa)⁶⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> • Regresión de seis a doce meses posteriores a su suspensión²
5-Fluoracilo	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperpigmentación supravenosa en serpentina en el sitio de infusión⁶⁹ • Hiperpigmentación en patrón reticulado⁷⁰ • Melanoniquia difusa o transversa⁷¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • La toxicidad de la droga ocasiona un aumento del flujo sanguíneo⁷⁰
Hidroxiurea	<ul style="list-style-type: none"> • Melanoniquia (longitudinal, transversa o difusa)⁷²⁻⁷⁴ • Hiperpigmentación con predilección en sitios de presión⁷² 	<ul style="list-style-type: none"> • La melanoniquia aparece entre los seis y doce meses de tratamiento • Reversible con la descontinuación del medicamento
Metotrexate	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperpigmentación en zonas de exposición solar⁷⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> • Un solo caso descrito
Antimaláricos		
Cloroquina, hidroxicloroquina, quinacrina	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperpigmentación de coloración azul-grisácea en la cara anterior de piernas y en cabeza, cuello, tronco, axilas, manos y mucosa oral^{76,77} 	<ul style="list-style-type: none"> • Existe una afinidad del medicamento con la melanina • Aparece posterior al tratamiento por tres meses⁷⁶ • En 25% de pacientes • Más raro con hidroxicloroquina⁷⁸ • Disminuye con la descontinuación⁷⁸
Metales pesados		
Bismuto	<ul style="list-style-type: none"> • Lengua negra⁷⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Resuelve con la descontinuación del medicamento⁷⁹
Oro	<ul style="list-style-type: none"> • Crisisis • Hiperpigmentación azul-grisácea en zonas fotoexpuestas, sin afectar mucosas⁸⁰ • Más pronunciada en la región periocular 	<ul style="list-style-type: none"> • El depósito de oro en la dermis estimula la producción de melanina⁸⁰ • Hiperpigmentación permanente⁸¹
Hierro	<ul style="list-style-type: none"> • Siderosis cutánea • Hiperpigmentación azul-grisácea o marrón en sitios de inyección⁸² (figura 10) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ocasionada por depósito de hierro en macrófagos a través de la dermis⁸³ • Permanente



Figura 10. Placas hiperpigmentadas en sitios de aplicación de sulfato ferroso intramuscular.

FÁRMACO	CARACTERÍSTICAS	COMENTARIOS
Plata	<ul style="list-style-type: none"> Argiria Hiperpigmentación gris pizarra en zonas fotoexpuestas, sin afectar zonas intertriginosas⁸⁴ Puede haber afectación en mucosas, esclera y uñas⁸⁴ Puede presentarse de manera diseminada o localizada⁸⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> Ejemplo: sulfadiazina de plata Progresión lenta
Hormonales		
Anticonceptivos orales	<ul style="list-style-type: none"> Melasma⁸⁶ Incremento de la pigmentación de nevos y pezones² 	
Antiinflamatorios no esteroideos		
Paracetamol, salicilatos, derivados de oxicam	<ul style="list-style-type: none"> Eritema pigmentado fijo² 	
Misceláneas		
Amiodarona	<ul style="list-style-type: none"> Hiperpigmentación azul-grisácea o violácea en sitios de exposición solar, especialmente en la cara⁸⁷ Pigmentación de córnea⁸⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> A los seis meses de tratamiento Depende de la dosis⁸⁸ Reversible⁸⁹
Minociclina	<ul style="list-style-type: none"> cuatro patrones clínicos:⁹⁰ Máculas azul-grisáceas en áreas de cicatrices de acné o de inflamación cutánea previa Máculas hiperpigmentadas focales o difusas, que afectan sobre todo la región anterior de las extremidades inferiores Coloración café-grisácea difusa Hiperpigmentación del labio inferior 	<ul style="list-style-type: none"> Factores de riesgo:⁹⁰ Duración de tratamiento Riesgo elevado con dosis mayores a 50 g Hiperpigmentación en lesiones previas de la piel
Hidroquinona	<ul style="list-style-type: none"> Ocronosis exógena⁹¹ Hiperpigmentación postinflamatoria en sitios de aplicación 	<ul style="list-style-type: none"> Por inhibición de la oxidasa de ácido homogentísico⁹² Más frecuente con la aplicación de altas concentraciones de hidroquinona⁹² Ligera mejoría con su descontinuación
Clofazimina	<ul style="list-style-type: none"> Hiperpigmentación azul-violácea en lesiones nodulares de lepra⁹³ Afección de conjuntivas 	<ul style="list-style-type: none"> Disminuye gradualmente con su descontinuación (figura 11)
Psicotrópicas (clorpromazina, imipramina, amitriptilina)	<ul style="list-style-type: none"> Hiperpigmentación violácea metálica en áreas fotoexpuestas 	<ul style="list-style-type: none"> Más frecuente con la clorpromazina⁴⁹



Figura 11. Hiperpigmentación en paciente con diagnóstico de lepra en tratamiento con clofazimina.

Tabla 2.

	ETIOLOGÍA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	HISTOPATOLOGÍA	TRATAMIENTO
Melasma	<ul style="list-style-type: none"> • Genética • Factores hormonales • Radiación ultravioleta 	<ul style="list-style-type: none"> • Máculas hiperpigmentadas irregulares principalmente en la región centrofacial, malar y mandibular 	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento en el depósito de melanina en la epidermis 	<ul style="list-style-type: none"> • Triple Fórmula: HQ + AR + esteroide tópico • Fotoprotección • Quimioexfoliación • Ácido tranexámico • Otros: ácido azelaico, ácido kójico, ácido ascórbico, arbutina, ácido glicólico
Eritema discrómico perstans	<ul style="list-style-type: none"> • Poco clara • Infecciosa: hepatitis C, VIH, parasitosis • Tóxica: fertilizantes, pesticidas, herbicidas • Medicamentos 	<ul style="list-style-type: none"> • Máculas azul-grisáceas que confluyen principalmente en cuello, tronco y extremidades 	<ul style="list-style-type: none"> • Degeneración vacuolar de la capa basal, infiltrado linfohistiocítico perivascular en la dermis papilar, hiperpigmentación de la capa basal, edema de la dermis, incontinencia de pigmento 	<ul style="list-style-type: none"> • Clofazimina • Dapsone
Líquen plano pigmentado	<ul style="list-style-type: none"> • Exposición solar • Aplicación de aceite de mostaza y aceite de amla • Virus hepatitis C 	<ul style="list-style-type: none"> • Máculas gris-violáceas, redondas u ovales, mal definidas, confluyentes que pueden aparecer en zonas fotoexpuestas o sitios de flexión 	<ul style="list-style-type: none"> • Epidermis atrófica, degeneración vacuolar de la capa basal epidérmica, infiltrado linfocítico en banda o perivascular en la dermis papilar, incontinencia de pigmento 	<ul style="list-style-type: none"> • Esteroides tópicos • Tacrolimus
Hiperpigmentación postinflamatoria	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatoses inflamatorias, infecciosas, reacción a medicamentos, procedimientos quirúrgicos, quemaduras y traumatismos 	<ul style="list-style-type: none"> • Máculas hiperpigmentadas que pueden variar en color, en la distribución de la dermatosis original 	<ul style="list-style-type: none"> • Epidérmica: hiperpigmentación en los queratinocitos en todas las capas de la epidermis • Dérmica: incontinencia de pigmento y melanófagos en la dermis 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de proceso patológico primario • Hidroquinona 2-4% • Ácido azelaico, vitamina E, vitamina C, arbutina, quimioexfoliaciones y tratamiento láser
Acantosis nigricans	<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, síndrome de ovario poliquístico • Malignidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Placas hiperpigmentadas de textura aterciopelada localizadas sobre todo en el cuello y las axilas 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperqueratosis, acantosis y papilomatosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de peso + actividad física • Metformina • Retinoides tópicos u orales
Amiloidosis macular	<ul style="list-style-type: none"> • Compleja • Implicación de factores genéticos, ambientales y la exposición al sol • Fricción crónica 	<ul style="list-style-type: none"> • Máculas hiperpigmentadas de coloración café a gris, confluentes, en patrón reticulado, localizadas en el área interescapular 	<ul style="list-style-type: none"> • Queratinocitos apoptóticos en la epidermis y vacuolización de la capa basal epidérmica. Glóbulos eosinófilos (amiloide), incontinencia de pigmento y melanófagos en dermis 	<ul style="list-style-type: none"> • Esteroides tópicos de alta potencia • Dimetil sulfóxido tópico • Fototerapia con UVB de banda angosta, laser CO₂ fraccionado
Melanosis de Riehl	<ul style="list-style-type: none"> • Medicamentos, alquitrán de hulla, fragancias, cosméticos 	<ul style="list-style-type: none"> • Máculas de coloración café-grisácea, de patrón reticular, en la región frontal, cigomática y temporal 	<ul style="list-style-type: none"> • Incontinencia de pigmento, infiltración de melanófagos dérmicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Retiro de agente causal • Protección solar • Hidroquinona 2-4%

	ETIOLOGÍA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	HISTOPATOLOGÍA	TRATAMIENTO
Enfermedad de Addison	• Destrucción de la glándula suprarrenal por tuberculosis o autoinmunidad	• Hiperpigmentación homogénea en zonas de mayor pigmentación y en mucosas	• Hiperpigmentación de la lámina basal y depósito de hemosiderina en dermis	• Reemplazo de los niveles fisiológicos de glucocorticoides y mineralocorticoides
Papilomatosis reticulada y confluente de Gougerot	• Desconocida • Susceptibilidad genética • Reacción <i>Malassezia furfur</i> , infección bacteriana, endocrinopatías, luz uv	• Placas hiperpigmentadas o eritematosas, hiperqueratósicas con un patrón reticular en el tronco superior	• Estrato córneo en red de canasta, hiperqueratosis, papilomatosis, acantosis focal y un incremento de pigmento en la lámina basal	• Minocidina o azitromicina • Retinoides tópicos y orales • Otros: tacrolimus, tazaroteno, calcipotriol

16. Kanwar A, Dogra S, Handa S, Parsad D y Dradotrat B, A study of 124 Indian patients with lichen planus pigmentosus, *Clinical and Experimental Dermatology* 2003; 28(5):481-5.
17. Bhutani L, Bedi T, Pandhi R y Nayak N, Lichen planus pigmentosus, *Dermatologica* 1974; 149(1):43-50.
18. Erkek E y Bozdogan O, Hepatitis c virus infection prevalence in lichen planus: examination of lesional and normal skin of hepatitis c virus-infected patients with lichen planus for the presence of hepatitis c virus RNA, *Clin Exp Dermatol* 2001; 26(6):540-4.
19. Sánchez L, Líquen plano pigmentoso, *Dermatol Perú* 2010; 20(3):194-7.
20. Al-Mutairi N y El-Khalawany M, Clinicopathological characteristics of lichen planus pigmentosus and its response to tacrolimus ointment: an open label, non-randomized, prospective study, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24(5):535-40.
21. Muthu S, Narang T, Saika U, Kanwar A, Parsad D y Dogra S, Low-dose oral isotretinoin therapy in lichen planus pigmentosus: an open-label non-randomized prospective pilot study, *Int J Dermatol* 2016; 55(9):1048-54, doi: 10.1111/ijd.13293, Epub, 7 de abril de 2016.
22. Bhutani L, George M y Bhate S, Vitamin A in the treatment of lichen planus pigmentosus, *Br J Dermatol* 1979; 4:473-4.
23. Savory S y Pandya A, Post-inflammatory hyperpigmentation. En Jackson-R y Pandya AG (eds), *Dermatology atlas for skin of color*, Berlín-Heidelberg, Springer, 2014, pp. 21-5.
24. Silpa-Archa N, Kohli I, Chaowattanapanit S, Lim H y Hamzavi I, Post-inflammatory hyperpigmentation: a comprehensive overview, *J Am Acad Dermatol* 2017; 77(4):591-605.
25. Ruiz Y Orozco M, Postinflammatory hypopigmentation and hyperpigmentation, *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16(1):36-43.
26. Hermanns-Le T, André S y Pierard G, Acanthosis nigricans associated with insulin resistance, *Am J Clin Dermatol* 2004; 5(3):199-203.
27. Madhukar M, An approach to acanthosis nigricans. *Indian Dermatology Online Journal* 2015; 5(3):239-49.
28. Puri N, A study of pathogenesis of acanthosis nigricans and its clinical implications, *Indian J Dermatol* 2011; 56(6):678-83.
29. Gómez-Flores M, González G, Santos O, Álvarez N, Téllez C y González J, Implications of a clinically ignored site of acanthosis nigricans: the kuckles, *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015; 123:27-33.
30. Higgins S, Freemark M y Prose N, Acanthosis nigricans: a practical approach to evaluation and management, *Dermatol Online J* 2008; 14(9):2-5.
31. Miranda A, Frías A y Hierro S, Amiloidosis cutánea y su tratamiento, *DCMQ* 2008; 6(1):29-34.
32. Bandhlish A, Aggarwal A y Koranne R, A clinico-epidemiological study of macular amyloidosis from North India, *Indian J Dermatol* 2012; 57(4):269-74.
33. Schreml S, Cutaneous amyloidoses and systemic amyloidoses with cutaneous involvement, *Eur J Dermatol* 2010; 20(2):152-60.
34. Eswaramoorthy V, Kaur I, Das A y Kumar B, Macular amyloidosis: etiological factors, *J Dermatol* 1999; 5:305-310.
35. Ferreira T, Pinheiro L y Catucci J, Acquired hyperpigmentations, *An Bras Dermatol* 2012; 89(1):11-25.
36. Groves R y Black M, Amyloidosis. En Bologna J, Jorizzo J y Schaffer J (eds), *Dermatology*, Filadelfia, Elsevier Saunders, 2012, pp. 699-708.
37. Elston D y Ferringer T, *Dermatopathology*, vol 2, Filadelfia, Elsevier, 2014.
38. Arenas R, Amiloidosis cutánea. En *Dermatología*, México, McGraw-Hill, 2015, pp. 621-6.
39. Esmat S, Fawzi M, Dawdal H, Ali H y Sayed S, Efficacy of different modes of fractional CO₂ laser in the treatment of primary cutaneous amyloidosis: a randomized clinical trial, *Lasers Surg Med* 2015; 47(5):388-95.
40. Resham V, Response to oral acitretin in lichen amyloidosis, *Indian Dermatol Online J* 2014; 5(2):S92-4.
41. Wang L y Xu A, Four views of Riehl's melanosis: clinical appearance, dermoscopy, confocal microscopy and histopathology, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2013; 28(9):1199-206.
42. On RH, Hong WJ y Roh MR, Low-pulse energy Q-switched ND:YAG laser treatment for hair-dye-induced Riehl's melanosis, *J Cosmet Laser Ther* 2015; 17(3):135-8.
43. Serrano G, Pujol C, Cuadra J, Gallo S y Aliaga A, Riehl's melanosis: pigmented contact dermatitis caused by fragrances, *J Am Acad Dermatol* 1989; 21(5):1057-60.
44. Addison T, On the constitutional and local effects of diseases of the supra-renal capsules. En *A collection of the published writings of the late Thomas Addison MD*, Londres, Warren and Son, 1855.
45. Miller DW, Feldman SR y Jorizzo JL, Adrenal, androgen related, and pituitary disorders. En *Dermatological signs of internal disease*, Filadelfia, Saunders, 2003, pp. 187-91.
46. Nieman L y Chanco M, Addison's disease, *Clinics in Dermatology* 2006; 24(4):276-80.
47. Burk C, Ciocca G, Heath C, Duarte A, Dohil M y Álvarez E, Addison's disease, diffuse skin, and mucosal hyperpigmentation with subtle 'flu-like' symptoms. A report of two cases, *Pediatric Dermatology* 2008; 25(2):215-8.
48. Lanza A, Heulfe I, Perillo L, Dell'Ermo A y Cirillo N, Oral pigmentation as a sign of Addison's disease: a brief reappraisal, *The Open Dermatology Journal* 2009; 3:3-4.
49. Hudacek K, Haque M, Hochberg A, Cusack C y Chung C, An unusual variant of confluent and reticularized papillomatosis masquerading as tinea versicolor, *Arch Dermatol* 2012; 148(4):505-8.
50. Davis M, Weenig R y Camilleri M, Confluent and reticular papillomatosis (Gougerot-Carteaud syndrome): a minocycline responsive dermatosis without evidence for yeast in pathogenesis. A study of 39 patients and a proposal of diagnostic criteria, *Br J Dermatol* 2006; 154:287-93.
51. Talpash O y Jimbow K, Confluent and reticular papillomatosis: clinical, light and electron microscopic studies, *Int J Dermatol* 1992; 31(7):480-3.
52. Serhat H, Familial confluent and reticular papillomatosis, *Arch Dermatol* 2002; 138:276-7.

53. Natarajan S, Milne D, Jones A, Goodfellow M, Perry J y Koerner R, Dietzia strain x: a newly described actinomycete isolated from confluent and reticulated papillomatosis, *Br J of Dermatol* 2005; 153:825-7.
54. Lim J, Tey H y Chong W, Confluent and reticulated papillomatosis: diagnostic and treatment challenges, *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2016; 9:217-23.
55. Lee D, Cho K, Hong S, Seo J, Hwang S y Sung H, Two cases of confluent and reticulated papillomatosis with an unusual location, *Acta Derm Venereol* 2008; 89:84-5.
56. Filho F, Quaresma M, Rezende F, Kac B, Nery J y Azulay-Abykafua L, Confluent and reticulate papillomatosis of Gougerot-Carteaud and obesity: dermoscopic findings, *An Bras Dermatol* 2014; 89(3):507-9.
57. Jang H, Oh C, Cha J, Cho S y Kwon K, Six cases of confluent and reticulated papillomatosis alleviated by various antibiotics, *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(4):652-5.
58. Schwartzberg J y Schwartzberg H, Response of confluent and reticulate papillomatosis of Gougerot and Carteaud to topical tretinoin, *Cutis* 2000; 66(4):291-3.
59. Tirado A y Ponce R, Tacrolimus in confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot Carteaud, *Int J Dermatol* 2012; 52(4):513-4.
60. Bowman P y Davis L, Confluent and reticulated papillomatosis: response to tazarotene, *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(5):S80-1.
61. Carrozzo A, Gatti S, Ferranti G, Primavera G, Vidolin A y Nini G, Calcipotriol treatment of confluent and reticulated papillomatosis (Gougerot-Carteaud syndrome), *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14(2):131-3.
62. Erkek E, Ayva S, Atasoy P y Emeksiz M, Confluent and reticulated papillomatosis: favourable response to low dose isotretinoin, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(11):1342-3.
63. Sutradhar S, Kar S, Varma S y Meadke B, Bleomycin-induced flagellate hyperpigmentation: clinical image, *Journal of Mahatma Gandhi Institute of Medical Sciences* 2014; 19(1):72-3.
64. Resende C, Araújo C, Gomes J y Brito C, Bleomycin-induced flagellate hyperpigmentation, *BMJ Case Rep* 2013; p ii: BCR2013009745, doi: 10.1136/bcr-2013-009745.
65. Das S, Chowdhury J y Das S, Bleomycin induced flagellate pigmentation and sclerodermod change co-existent in a patient of Hodgkin's lymphoma, *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2013; 23(4):440-2.
66. Harold B, Syndrome resembling Addison's disease following prolonged treatment with busulphan, *British Medical Journal* 1966; (1):463-4.
67. Youssef M, Mokni S, Belhadjali H et al, Cyclophosphamide-induced generalised reticulated skin pigmentation: a rare presentation, *Int J Clin Pharm* 2013; 35:309-12.
68. Kumar B, Dixit R, Karmakar S y Paul S, Unusual nail pigmentation following cyclophosphamide-containing chemotherapy regimen, *Indian J Pharmaol* 2010; 42(4):243-4.
69. Chan C y Lin S, Serpentine supravenous hyperpigmentation, *N Engl J Med* 2010; 363:5.
70. Sanz T, Córdoba S, Jiménez B y Borbujo J, 5-fluorouracil-induced reticular hyperpigmentation, *Actas Dermosifilogr* 2008; 99(7):573-82.
71. Baran R y Laugier P, Melanonychia induced by topical 5-fluorouracil, *Brit J of Dermatol* 1985; 112:621-5.
72. Koley S, Choudhary S y Salodkar A, Melanonychia and skin hyperpigmentation with hydroxyurea therapy, *Indian J Pharmacol* 2010; 42(1):56-61.
73. Gropper C, Don P y Sadjadi M, Nail and skin hyperpigmentation associated with hydroxyurea therapy for polycythemia vera, *Int J Dermatol* 1993; 32(10):731-3.
74. Aste N, Fumo G, Contu F, Aste N. y Biggio P, Nail pigmentation caused by hydroxyurea: report of 9 cases, *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(1):146-7.
75. Lee M, Lee J, Lee J y Park YM, Hyperpigmentation probably induced by methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis, *Korean Journal of Dermatology* 2015; 53(3):254-5.
76. Panamboor S, Prabha M y Kuruvilla M, Hyperpigmentation of the skin following chloroquine treatment, *Iran J of Pharm and Th* 2005; (4):70-1.
77. Rodrigues M, Dias C, Dourado M, De Oliveira M, Borges S y Martins E, Palate hyperpigmentation caused by prolonged use of the anti-malarial chloroquine, *Head and Neck Pathol* 2012; 6:48-50.
78. Romano K, Beat F, Sharon G, Lautenschlager S y Siegfried B, Hydroquinone induced hyperpigmentation, *J of the Ger Soc of Derm* 2014; 158-60.
79. Cohen P, Black tongue secondary to bismuth subsalicylate: case report and review of exogenous causes of macular lingual pigmentation, *J Drugs Dermatol* 2009; 12:1132-5.
80. Leonard P, Moatamed F, Ward J, Adams E y Knibbe W, The role of sun exposure of dermal hyperpigmentation secondary to gold therapy, *J Rheumatol* 1986; 13(1):58-64.
81. Otto S, Chrysiasis, *Arch Derm Syphil* 1941; 44(3):446-52.
82. Ozlu E, Karadag A, Bilgili S. y Bayram I, Cutaneous siderosis after intramuscular iron injection: a case report, *Cutan Ocul Toxicol* 2014; 33(4):348-50.
83. Raulin C, Werner S y Greve B, Circumscribed pigmentation after iron injections: treatment with Q-switched laser, *Lasers Surg Med* 2001; 28:456-60.
84. Fariña M, Escalonilla P, Grilli R et al, Argiria generalizada secundaria a la administración tópica de nitrato de plata, *Actas Dermosifilogr* 1998; 89(10):547-52.
85. Hristov A, High W y Golitz L, Localized cutaneous argyria, *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(3):660-1.
86. Resnik C, Melasma induced by oral contraceptive drugs, *J Amer Med Assoc* 1967; 199(9):601-5.
87. Ammoury A, Michaud S, Paul C. et al, Photodistribution of blue-grey hyperpigmentation after amiodarone treatment, *Arch Dermatol* 2008; 144(1):92-6.
88. Kounis N, Frangides C, Papadaki P, Zavras G. y Goudevenos J, Dose-dependent appearance and disappearance of amiodarone-induced skin pigmentation, *Clin Cardiol* 1996; 19:592-4.
89. High W y Steven W, Pigmentation related to amiodarone, *N Engl J of Med* 2001; 354(20):1464.
90. Geria A, Tajirian A, Kihiczak G y Schwartz R, Minocycline-induced skin pigmentation: an update, *Acta Dermatovenerol Croat* 2009; 17(2):123-6.
91. Vijay G, Prashant V y Geetanjali N, Exogenous ochronosis after prolonged use of topical hydroquinone (2%) in a 50 year old Indian woman, *Indian J Dermatol* 2012; 57(5):394-5.
92. Kramer K, López A, Stefanato C. y Phillips T, Exogenous ochronosis, *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:869-71.
93. Job C, Yoder L, Jacobson R y Hastings R, Skin pigmentation from clofazimine, therapy in leprosy patients: a reappraisal, *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:236-41.