

Hipercromias adquiridas en el Hospital General de México. Correlación clínico-patológica

Acquired Hyperpigmentations at Mexico General Hospital. Clinical-Pathological Correlation

Tania Valeria Comonfort Palacios,¹ María Ivonne Arellano Mendoza² y Patricia Mercadillo Pérez³

¹ Residente de tercer año de Dermatología.

² Jefe del Servicio de Dermatología.

³ Jefe del Servicio de Dermatopatología.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México

Fecha de aceptación: noviembre, 2019

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: las hipercromias adquiridas son enfermedades benignas de la piel, que se caracterizan por manchas hipercrómicas que varían en su color, dependiendo de su etiología; además son uno de los principales motivos de consulta dermatológica, por lo que es importante determinar su etiología para su tratamiento correcto.

MATERIAL Y MÉTODOS: se realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron expedientes de pacientes a los que se les hizo una biopsia de piel para su diagnóstico, pertenecientes a los servicios de Dermatología y Dermatopatología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Se recabaron datos sociodemográficos y se incluyó a 265 pacientes, se verificó el diagnóstico clínico e histopatológico como motivo de envío de una hipercromia adquirida.

RESULTADOS: en los 265 pacientes se observó una relación hombre-mujer de 2:7; con una media de edad de 50 años (± 45 a 55 años); se obtuvieron 49 diagnósticos diferentes tanto clínicos como histopatológicos; el diagnóstico clínico más frecuente con 24-15% fue el liquen plano pigmentado, y el histopatológico fue la melanositis inespecífica con 20.75%; además encontramos que la mayoría de los pacientes (66.03%) no requirió una correlación clínico-patológica; sin embargo encontramos que en 43% de las veces los clínicos tuvieron razón en el diagnóstico.

CONCLUSIÓN: en 57% de los casos las hipercromias adquiridas requieren de un estudio histopatológico que corrobore el diagnóstico clínico realizado por los dermatólogos, sin embargo, en esta serie es necesario un análisis estadístico diferente para establecer si podría existir significancia estadística.

PALABRAS CLAVE: *hipercromias, dermatitis cenicienta, liquen plano pigmentado, eritema discrómico perstans.*

ABSTRACT

INTRODUCTION: the acquired hyperpigmentations are benign skin diseases characterized by hyperchromic macules according to their etiology. They are also one of the main motives for dermatology consultation, therefore, is important to determine their etiology in order to choose the correct treatment.

MATERIAL AND METHODS: a retrospective study was conducted with patient's files that had undergone skin biopsy for their diagnosis. The files correspond to the Dermatology and Dermatopathology Service at the Dr. Eduardo Liceaga General Hospital of Mexico. Sociodemographic data was collected and 265 patients were included. The clinical and histopathological diagnosis of acquired hyperpigmentation was verified as a referral reason.

RESULTS: in 265 patients a 2:7 ratio male-female was observed; with a mean age of 50 years (± 45 to 55 years); there were 49 different diagnosis, both clinical and histopathological; the more frequent clinical diagnosis (24.15%) was lichen planus pigmentosus and the histopathological findings were non-specific melanosis (20.75%); we also found that 66.03%, didn't need a clinical-pathological correlation; never the less we found that 43% clinicians were accurate in their diagnosis.

CONCLUSION: the 57% of the acquired hyperpigmentations required a histopathological examination to corroborate the dermatologist's clinical diagnosis, however in this cluster a different statistical analysis is required to establish if there is a statistical significance.

KEYWORDS: *hyperpigmentations, ashy dermatosis, lichen planus pigmentosus, erythema dyschromicum perstans.*

CORRESPONDENCIA

Tania Valeria Comonfort Palacios n.valeria.cp88@gmail.com n Teléfono: (55) 1829 6576
Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Servicio de Dermatología, Unidad 109, Dr. Balmis 148, Col. Doctores,
06720 Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México

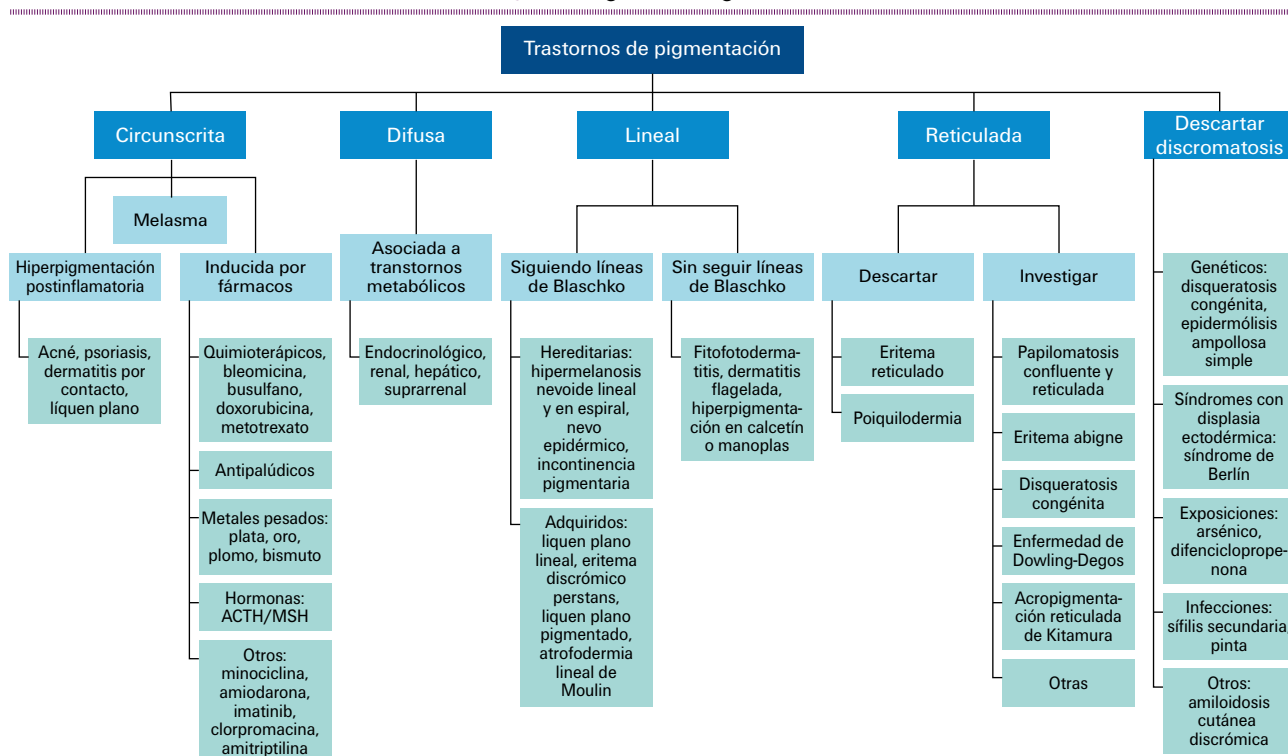
Introducción

En el todo el mundo muchas personas padecen y consultan a un especialista por trastornos de la pigmentación por aumento, disminución o ausencia del pigmento cutáneo, a estas enfermedades se les denomina discromias. En este trabajo hablamos principalmente de los trastornos que producen aumento en la pigmentación o hiperpigmentaciones, las cuales pueden ser congénitas o adquiridas.¹ De éstas, nos centramos en las adquiridas, que son entidades importantes porque son uno de los principales motivos de consulta dermatológica.^{2,3} Cestari y colaboradores mencionan que constituyen la tercera causa de consulta, alrededor de 8.5%, sin embargo, esta también varía dependiendo el grupo de edad como primera causa entre los 40 a 54 años, y la segunda causa entre los 15 a 30 años de edad.³ La importancia de estas enfermedades radica no sólo en su frecuencia, sino porque en algunos casos representa un diagnóstico difícil, causan un efecto negativo en la calidad de vida de quienes la padecen y significan un verdadero reto terapéutico, especialmente en los fototipos III y VI de Fitzpatrick,² mismos que predominan en nuestra población.

Las hiperpigmentaciones pueden originarse por un aumento en la síntesis de melanina, un incremento en

la densidad de melanocitos activos, o ser secundarias a patologías inflamatorias.^{1,4} De acuerdo con el tipo de pigmentación, para facilitar cómo abordarlas para su diagnóstico se ha propuesto clasificarlas en cuatro subgrupos de dermatosis con pigmentación de tipo: circunscrita, difusa, lineal y lineal. Algunos autores mencionan que entre las hiperpigmentaciones se incluya al grupo de las discromias, que son enfermedades que cursan con manchas hipo e hiperpigmentadas (figura 1). El primer subgrupo, que comprende las formas circunscritas, engloba la hiperpigmentación postinflamatoria (HPI), el melasma y la hiperpigmentación inducida por fármacos (HIPF); en el segundo subgrupo se incluyen las pigmentaciones difusas que en su mayoría suelen ser una manifestación de alteraciones metabólicas (endocrinológicas, renales, etc.), deficiencias nutricionales, trastornos esclerodermiformes, así como las asociadas con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); en el tercer subgrupo se encuentra la forma lineal que podemos dividir en dos grandes categorías, aquellas enfermedades que siguen las líneas de Blaschko y las que no, pudiendo ser congénitas y adquiridas; y por último el cuarto subgrupo comprende pigmentaciones reticuladas, las cuales son padecimientos raros y se tendrán que descartar en-

Figura 1. Algoritmo diagnóstico.



Modificado de Wu Chang M, Hyperpigmentation disorders. En Bologna J, Jorizzo J y Schaffer J (eds.), *Dermatology*, Filadelfia, Elsevier Saunders, 2018.

fermedades poco frecuentes como el prurigo pigmentoso o el trastorno pigmentario reticulado ligado al cromosoma X, entre otros. Como ésta puede ser una manifestación de otros trastornos asociados como la pigmentación reticulada de Kitamura, la disqueratosis congénita y el síndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn, tendremos que hacer una exploración exhaustiva en todos los casos donde encontremos la presencia de este tipo de pigmentación.

Por último, en el planteamiento clínico se tendrán que descartar las discromatosis que pueden ser trastornos genéticos (que incluyen la discromatosis simétrica hereditaria, la discromatosis universal hereditaria, el xeroderma pigmentoso, entre otros), síndromes con displasia ectodérmica (como el síndrome de Berlín, acromelanosí albo-punctata, entre otros), la exposición a sustancias (arsénico, difenciclopropenona, hojas de betel, etc.), por infecciones que pueden causar una pigmentación postinflamatoria reticulada como el collar de Venus en la sífilis secundaria, además de otros trastornos como las deficiencias nutricionales de tipo Kwashiorkor o la amiloidosis cutánea discrómica.

Material y método

Se realizó un estudio retrospectivo de los expedientes de pacientes que acudieron a consulta en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, en los que se requirió una biopsia de piel para completar su estudio dermatológico. El estudio incluyó los resultados de histopatología a lo largo de seis años, desde el 1 de enero de 2013 hasta el 28 de febrero de 2019, tomando en cuenta el diagnóstico clínico de envío y el diagnóstico histopatológico de alguna hiperpigmentación; todas las biopsias fueron diagnosticadas en el Servicio de Dermatopatología del mismo hospital.

Resultados

Se estudió un total de 265 expedientes con diagnóstico tanto clínico como histopatológico (tabla 1) de algún tipo de hiperpigmentación, en los que se obtuvo la siguiente información. En cuanto al sexo, 74% (195) fueron mujeres y el 26% (70) restante fueron hombres (figura 2). En cuanto al rango de edad, el paciente de menor edad contaba con cuatro años y el de mayor edad con 85 años; sin embargo, la mayor cantidad de pacientes se encontró en la quinta década de la vida con un rango de 45 a 55 años: 28.3% eran pacientes que se encontraban entre los 40 a 49 años y 23.77% tenían de 50 a 59 años (figura 3)

En cuanto a los diagnósticos clínicos e histopatológicos estudiados, se encontró un total de 49 diagnósticos clínicos y 49 histopatológicos distintos, los cuales se enlis-

tan por orden de frecuencia en la tabla 1. Los principales diagnósticos clínicos fueron los siguientes: el de mayor frecuencia con 24.15% (64) correspondió a liquen plano pigmentado, en segundo lugar con el mismo porcentaje de 12.45 (33) encontramos la dermatitis cenicienta y la amiloidosis macular, así como el eritema discrómico perstans con 8.3% (22), siendo éstas las patologías con mayor frecuencia encontradas en nuestro estudio; los demás varían entre 4.5 a 0.37% para los diagnósticos restantes (figura 4). Respecto de las cifras que representaron los cinco principales diagnósticos histopatológicos, se obtuvo lo siguiente: el de mayor frecuencia fue la melanosis inespecífica con 20.75% (55), en segundo lugar se encontró la dermatitis cenicienta con 13.59% (36), en el siguiente orden de frecuencia con 9.43% (25) estuvo el eritema discrómico perstans, en cuarto y quinto lugar de frecuencia con 6.79% (18) y 6.03% (16) encontramos el liquen plano y el cuadro liquenoide, respectivamente; el resto de los diagnósticos histopatológicos varían entre 5.28 a 0.37%.¹ (figura 5).

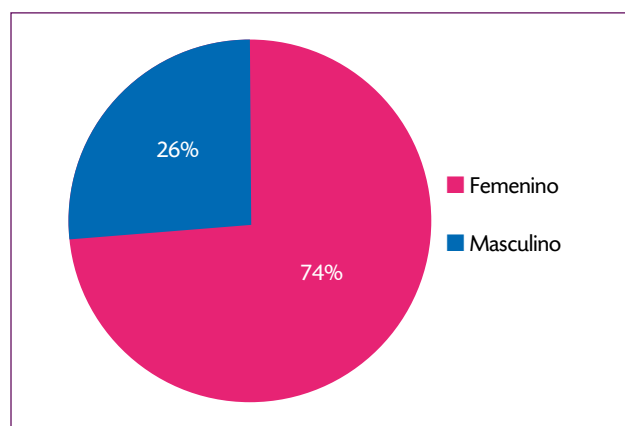


Figura 2. Sexo.

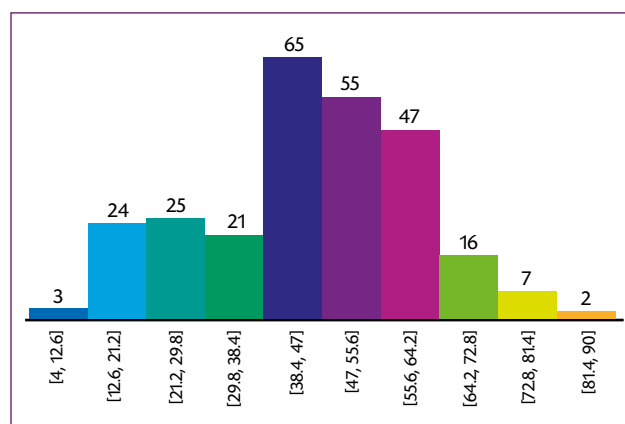


Figura 3. Edad.

Tabla 1. Diagnósticos clínicos e histopatológicos

#	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	TOTAL	DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO	TOTAL
1	Liquen plano pigmentado	64	Melanosis inespecífica	55
2	Dermatitis cenicienta	33	Dermatitis cenicienta	36
3	Micosis fungoides hiper Cromiante	28	Eritema discrómico perstans	25
4	Amiloidosis macular	22	Liquen plano	18
5	Eritema discrómico perstans	22	Cuadro liquenoide	16
6	Liquen plano	12	Liquen plano pigmentado	14
7	Lupus eritematoso discoide	6	Melanosis postinflamatoria	14
8	Melanosis friccional	5	Dermatitis crónica	9
9	Pigmentación idiopática eruptiva	5	Ver descripción	6
10	Liquen trópico solar	5	Melanosis friccional	5
11	Pigmentación macular eruptiva idiopática	4	Pigmentación macular eruptiva idiopática	5
12	Léntigo maligno	4	Amiloidosis macular	4
13	Pitiriasis liquenoide crónica	3	Liquen trópico solar	4
14	Lentiginos	3	Micosis fungoides en placas	4
15	Poiquilodermia de Civatte	3	Micosis fungoides estadio en placas	3
16	Melanosis calórica	2	Léntigo simple	3
17	Poiquilodermia	2	Parapsoriasis en placas	2
18	Melasma extrafacial	2	Eritema pigmentado fijo	2
19	Lupus eritematoso sistémico	2	Queratosis actínica pigmentada	2
20	Eritema pigmentado fijo	2	Dermatitis crónica reaccional	2
21	Reacción liquenoide	2	Melasma mixto extrafacial	1
22	Liquen amiloide	2	Melasma epidérmico extrafacial	1
23	Hipermelanosis nevoide lineal y en remolinos	2	Poiquilodermia de Civatte	1
24	Ocronosis	2	Liquen amiloide	1
25	Lentiginosis genital idiopática	2	Melanosis calórica	1
26	Parapsoriasis	1	Liquen plano atrófico y componente pigmentario	1
27	Dermatosis pigmentada	1	Verrugas planas	1
28	Pigmentación macular del adulto	1	Lentiginosis genital	1
29	Disqueratosis congénita	1	Papulosis bowenoide	1
30	Liquen plano pilar	1	Lentiginosis	1
31	Hiperpigmentación en estudio	1	Pitiriasis liquenoide crónica	1
32	Lentiginosis unilateral parcial	1	Mancha postinflamatoria	1
33	Lentiginosis	1	Vitiligo	1
34	Léntigo solar	1	Micosis fungoides en parches	1
35	Vitiligo	1	Poiquilodermia	1
36	Síndrome Peutz-Jeguers	1	Foliculitis	1
37	Nevo verrugoso lineal	1	Liquen plano y atrófico	1
38	Dermatomiositis	1	Melanosis inespecífica postinflamatoria	1
39	Mancha postinflamatoria	1	Papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot-Carteaud	1
40	Dermatitis friccional del codo	1	Hiperpigmentación postinflamatoria	1
41	Papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot-Carteaud	1	Hipermelanosis nevoide lineal y en remolinos	1
42	Liquen escleroso	1	Mácula melanótica vulvar	1
43	Melanosis a clasificar	1	Dermatitis subaguda reaccional	1
44	Liquen simple	1	Nevo de unión de región genital	1
45	Léntigo vulvar	1	Queilitis	1
46	Acropigmentación de Kitamura	1	Morfea	1
47	Papulosis bowenoide	1	Liquen plano pilar	1
48	Nevo congénito	1	Léntigo solar	1
49	Poiquilodermia atrófica vascular	1	Queratosis seborreica adenoide	1

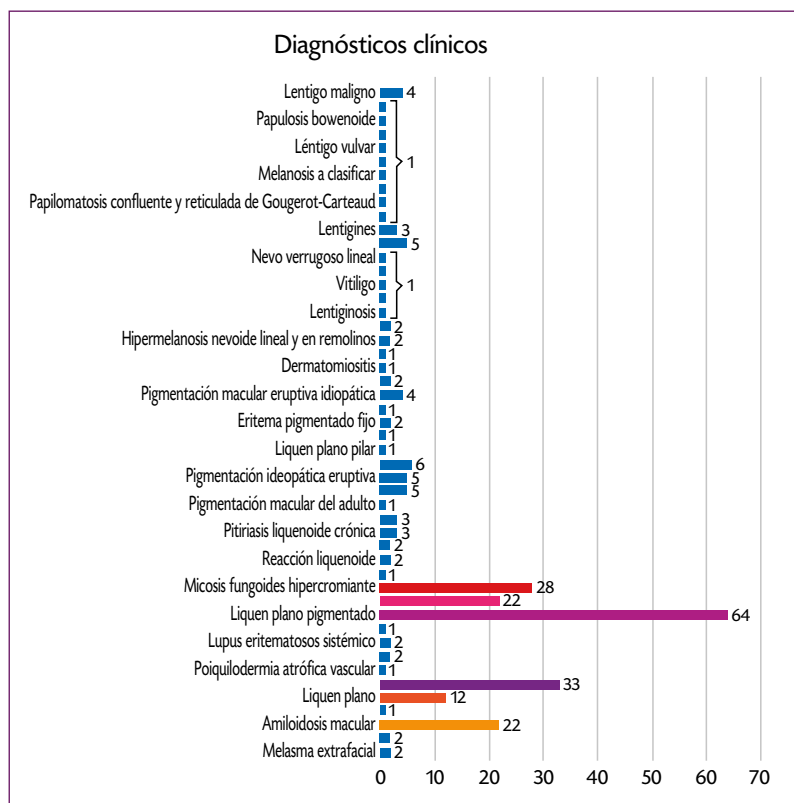


Figura 3. Diagnósticos clínicos.

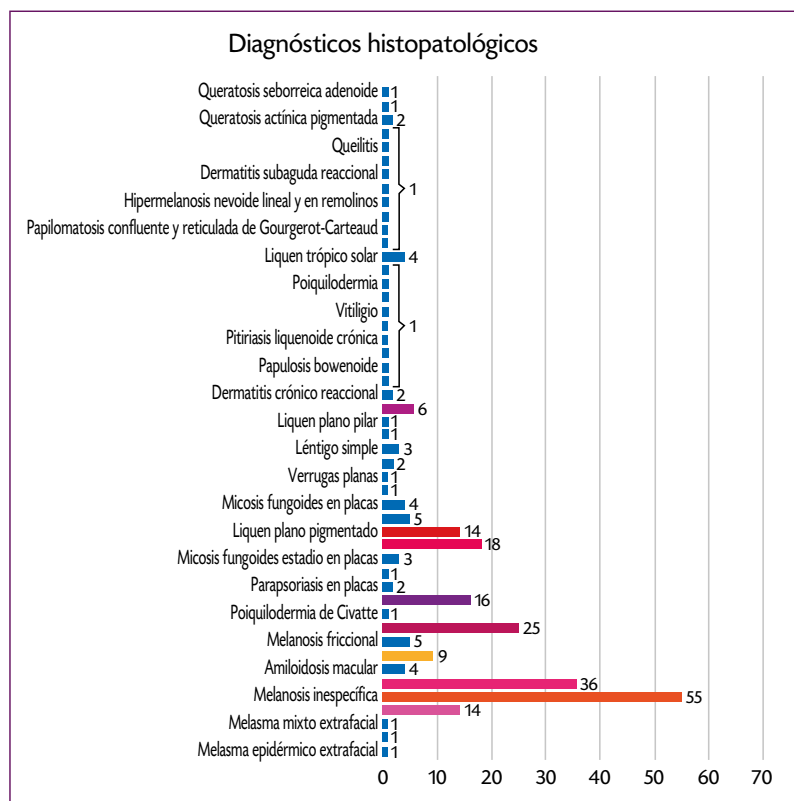


Figura 4. Diagnósticos histopatológicos.

Asimismo se analizó la frecuencia en que los diagnósticos histopatológicos requirieron de una correlación clínico-patológica para el diagnóstico definitivo, por lo que se tomaron en cuenta los siguientes diagnósticos histopatológicos: melanosis inespecífica, dermatitis crónica, cuadro liquenoides, descriptiva, dermatitis crónica reaccional y dermatitis subaguda reaccional; por lo que de los 265 pacientes se obtuvo que 66.03% (175) no necesitó correlación clínico-patológica y 33.96% (90) requirió un abordaje diagnóstico para valorar los antecedentes del paciente, las características clínicas topográficas y morfológicas de la pigmentación, la evolución de las lesiones y los hallazgos de la histopatología para poder realizar un diagnóstico dermatológico adecuado. Por último, el análisis arrojó que 43% de los diagnósticos clínicos se correlacionan con los diagnósticos histopatológicos en los 265 pacientes a quienes se realizó biopsia de piel, sin embargo, en 95% de las ocasiones no existió significancia estadística, ya que la proporción no está incluida en los intervalos de confianza descritos (44.9-49.3) (tabla 2).

Los diagnósticos clínico-patológicos más relevantes en nuestra población son los siguientes, en los que además se realizó una breve revisión de la literatura.

Hiperpigmentación postinflamatoria (HPI)

De forma general, se trata de una pigmentación que inicia o aparece después de una lesión o proceso inflamatorio en la piel, aunque la inflamación que le precede pueda ser temporal o el paciente no se haya dado cuenta de que la presentó.²³

Representa un exceso adquirido de melanina a nivel epidérmico o dérmico; se puede decir que el pigmento que se encuentra en la primera capa de la piel llamada epidermis desaparece más fácilmente que aquél que se encuentra en la segunda capa de la piel (dermis).^{2,4} Es una patología muy frecuente y normalmente tiene importantes repercusiones

Tabla 2. Coincidencias entre el diagnóstico clínico y el histopatológico

NÚMERO	PROPORCIÓN	ERROR ESTÁNDAR	INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA PROPORCIÓN π AL 95%	
			INFERIOR	SUPERIOR
265	0.43	0.03	44.9	49.3

estéticas y psicológicas cuando se encuentra en zonas expuestas.^{3,4}

En la literatura se menciona que no tiene predilección por sexo ni edad, es más frecuente en fototipos oscuros (Fitzpatrick de IV a VI) en lo que la pigmentación tiene mayor intensidad y duración en comparación con fototipos claros. También se menciona que en estos pacientes la causa más común es el acné;⁶ asimismo se presenta de manera más común entre los afroamericanos, asiáticos, hispanos y americanos nativos.^{3,4,23}

En la patogenia de esta enfermedad se pueden encontrar diversos procesos asociados con la formación de melanina dependiendo del nivel en el que se encuentre el pigmento, cuando está a nivel de la dermis, la melanina se introduce a la membrana basal por el daño secundario de la inflamación, ésta es fagocitada por melanófagos (macrófagos dérmicos) que se acumulan;^{7,23} por otro lado, éstos pueden migrar a la epidermis, fagocitar melanosomas y regresar a la dermis acumulando más pigmento, por lo que esta melanina dentro de los melanófagos a nivel de la dermis persiste durante periodos prolongados. Cuando el pigmento se encuentra a nivel epidérmico se habla de un aumento de la síntesis y/o transferencia de melanina hacia los queratinocitos debido a diferentes estímulos, uno de ellos es por activación de mediadores inflamatorios, como prostaglandinas (E_2 y D_2),²⁶ que van a estimular la síntesis de pigmento; también pueden migrar los melanófagos de la dermis mencionados anteriormente, y quedarse en la epidermis.^{4,7,23}

La etiología de la HPI es múltiple, entre ellas están las dermatosis infecciosas e inflamatorias, quemaduras, procedimientos quirúrgicos y traumatismos.^{2,4,7} Las podemos clasificar en causas epidérmicas, algunas de las más relevantes son el acné, la dermatitis atópica, la psoriasis, las picaduras de insectos, la pitiriasis rosada de Gibert, entre otras.²³ En las causas dérmicas podemos encontrar el liquen plano, el lupus eritematoso, el eritema fijo pigmentado y las reacciones farmacológicas liquenoides, las cuales tienen en común la degeneración de la capa basal e inflamación en la unión dermoepidérmica en el estudio histopatológico, por lo que las lesiones a nivel dérmico prevalecen más tiempo y en ocasiones son permanentes.²⁶

Es importante mencionar que en cuanto al eritema fijo pigmentado y las reacciones farmacológicas liquenoides existe la controversia de dónde clasificarlas, si dentro de las pigmentaciones postinflamatorias o como una pigmentación inducida por fármacos cuando éstos son el desencadenante;² además de que los mecanismos asociados con la pigmentación inducida por fármacos varían: pueden ser por inducción de la síntesis de melanina o por depósito de complejos farmacológicos o metales pesados a nivel de la dermis.²³

En cuanto a las características clínicas, la topografía de las lesiones es muy variada, en general se pueden encontrar en cualquier parte del cuerpo, incluidas mucosas y uñas, recordemos que se van a presentar en el sitio, el tamaño y la forma de la enfermedad subyacente; la morfología son manchas hiperpigmentadas de diferentes colores que van desde el marrón claro al oscuro (en donde se puede decir que la melanina está a nivel de la epidermis) o del gris azulado al pardo (donde la melanina se encuentra a nivel dérmico).⁷ Debemos tener en cuenta que las lesiones pueden empeorar si la inflamación persiste, si hay presencia de traumatismos y/o exposición a la radiación ultravioleta (UV).⁴

El diagnóstico es clínico y nos orientaremos con la extensión, distribución y forma de las lesiones para determinar la causa subyacente.²³ No hay que olvidar el interrogatorio dirigido hacia el uso de sustancias farmacológicas o no farmacológicas que puedan asociarse, además nos podemos ayudar con la lámpara de Wood para determinar dónde se encuentra el pigmento, si está a nivel epidérmico habrá acentuación de los bordes de las manchas, y a nivel dérmico estos bordes se presentan poco o menos definidos.²⁵

En la histopatología podemos encontrar a nivel de la epidermis un aumento de melanina en los queratinocitos, y a nivel de la dermis veremos melanófagos e incontenencia pigmentaria; además podremos observar algún otro dato característico de la enfermedad subyacente.²⁶

Si en el diagnóstico diferencial durante el interrogatorio y/o en la exploración física no hay indicios de dermatosis inflamatorias previas, podemos considerar la presencia de algunas enfermedades como el eritema

discrómico perstans, melasma, pitiriasis versicolor, así como la atrofodermia de Pasini y Pierini;^{4,7} sin embargo no hay que olvidar que la causa pudo haber pasado inadvertida por el paciente. Además considerar que tanto la hiperpigmentación postinflamatoria y la inducida por fármacos pueden dar un pigmentación circumsrita o difusa.^{7,23}

En cuanto al tratamiento, hay que tener en cuenta que siempre que se dé el tratamiento adecuado y se solucione correctamente la dermatitis subyacente, en la mayoría de los pacientes la HPI mejorará con el tiempo, en especial, como ya comentamos, si el pigmento se encuentra a nivel epidérmico. Como complemento, podemos evitar empeorar la hiperpigmentación causada por la exposición a la radiación ultravioleta con el uso de protección solar (pantalla solar de amplio espectro).^{3,44} Podemos utilizar despigmentantes para disminuir la intensidad del color, como la hidroquinona tópica al 2 o 4%, durante tres a seis 3-6 meses siempre y cuando el pigmento esté a nivel de la epidermis, ya que si éste se encuentra más profundo no tendrá acción. Asimismo, en conjunto con la hidroquinona podemos emplear un retinoide y corticoesteroide tópico.^{44,45} Otras alternativas tópicas son el ácido azelaico, los alfa hidroxácidos, ácido L-ascórbico, ácido kójico, la arbutina, el mequinol, la niacinamida, la *N*-acetil glucosamina y la soja;¹ también se puede usar exfoliación química con ácido salicílico o glicólico, además hay métodos que utilizan la tecnología láser, en específico el de rubí Q-switched, alexandrita y Nd:YAG, que se dirigen a eliminar el pigmento a nivel dérmico, con resultados variables, y se enfocan en fototipos oscuros, sin embargo, es necesario considerar que pueden producir hipopigmentación.⁴⁵ Por otro lado, en cuanto a la HPI a nivel dérmico, ninguno de los anteriores resulta beneficioso, por lo que en estos casos podemos emplear maquillaje camuflaje.^{2,3,44}

Melasma

Se trata de un trastorno adquirido y multifactorial que incluye disfunción de la melanogénesis, es una enfermedad crónica y localizada en la piel,⁷ además de que es un tipo de pigmentación muy frecuente que predomina en zonas expuestas a la radiación ultravioleta, como la cara; en general se da de forma secundaria al aumento de melanina a nivel epidérmico, dérmico o ambos; y se caracteriza por la presencia de manchas hiperpigmentadas, simétricas, con límites irregulares.⁸

Existe una prevalencia de 1% en la población general, y de 9 a 50% en poblaciones de riesgo, como hispanos, asiáticos, de origen africano y de Oriente Medio. En México se desconoce su prevalencia.⁸ En promedio 90% afecta al sexo femenino, e inicia entre los 20 y 30 años, y

dentro de este grupo el melasma es más frecuente en las premenopáusicas de fototipo oscuro Fitzpatrick IV a VI. En algunos estudios se ha visto que 55.64% de los pacientes con melasma tienen antecedentes familiares.⁹

Diversos artículos mencionan factores predisponentes, tanto exógenos como endógenos, entre los factores exógenos encontramos la radiación ultravioleta (UVA y UVB, infrarrojo), el trauma mecánico, la fricción, el uso de algunos cosméticos y/o dermolimpiadores; y en cuanto a los factores endógenos tenemos al sexo femenino, los fototipos oscuros tipo IV a VI de Fitzpatrick, la edad, la carga genética, el efecto hormonal como el embarazo, estados hiperestrogénicos, uso de anticonceptivos orales, algunos trastornos tiroideos como la tiroiditis autoinmune, uso de fármacos fototóxicos, entre otros. Sin embargo, algunas publicaciones hacen referencia a la falta de evidencia y/o estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, para determinar la relación causa-efecto entre el melasma y el uso de anticonceptivos orales.^{7,9}

En cuanto a la fisiopatología del melasma, las causas exactas de su aparición no se conocen, pero existen múltiples factores implicados, como los genéticos, los hormonales, la exposición a la radiación ultravioleta, factores a nivel de la dermis y procesos inflamatorios. Se ha postulado que después de un factor inductor (radiación ultravioleta u otro), ciertos melanocitos hiperfuncionales en la piel afectada comienzan a producir mayores cantidades de melanina.^{8,9} La radiación ultravioleta estimula la melanogénesis, proliferación y migración de melanocitos, que a su vez produce liberación de diacilglicerol y ácido araquidónico desde los melanosomas, activando así las vías de señalización de la melanogénesis. Por otro lado, existe una liberación de especies reactivas del oxígeno y citocinas, incluido el factor de crecimiento de fibroblastos, endotelina-1 y péptidos derivados de la proopiomelanocortina, que a su vez también van a activar la proliferación de melanocitos.^{10,6} Además se ha encontrado la participación de un componente vascular, esto por la presencia de una mayor expresión del factor de crecimiento endotelial, aumento en el número y tamaño de los vasos sanguíneos de la piel afectada, y la respuesta terapéutica con el láser de colorante pulsado que actúa sobre los vasos sanguíneos presentes.⁸

Existen varias clasificaciones del melasma, una de ellas es dividirlo dependiendo de la capa de la piel que afecte, ya sea epidérmico, dérmico y mixto. Algunas publicaciones mencionan que en esta clasificación se puede incorporar al indeterminado, que se va a encontrar en pacientes de fototipo muy oscuro; otra clasificación que se relaciona con la topografía facial y extrafacial; también

existe aquella que depende de si la gravedad es leve, moderada o grave; y por último, una que se basa en la distribución facial que incluye patrones centofaciales, malares y mandibulares.

Clínicamente, afecta sobre todo la cara siguiendo tres patrones: 1) el centofacial (el más frecuente), que implica la frente, las mejillas, la nariz, el labio superior y el mentón, pero respeta el surco y los pliegues nasolabiales; 2) el patrón malar, que afecta las mejillas y la nariz, y 3) el patrón mandibular, que sigue la línea mandibular en la región centofacial, malar y mandibular. Otras localizaciones que son menos frecuentes son la región esternal y las extremidades superiores; la morfología característica son manchas hiperocrómicas, color marrón claro u oscuro, o pardo grisáceo, con límites irregulares; tiende a ser simétrica y asintomática.

Se puede utilizar la lámpara de Wood para tratar de determinar dónde se localiza el pigmento, sin embargo, esto se confirma por medio de histopatología. En las lesiones con más melanina epidérmica, con la ayuda de la lámpara de Wood se van a hacer más visibles, y aquellas con más melanina dérmica se vuelven menos visibles. En algunos estudios clínico-patológicos que utilizaron como control piel adyacente no afectada, se pudo comprobar que el uso de la lámpara de Wood no se correlaciona con los resultados histológicos, y que en la histología no se observó una forma totalmente dérmica, por lo que este instrumento se debe utilizar con reserva.^{9,11}

A nivel histológico, si se compara una muestra de piel con melasma y una con piel adyacente no afectada, en la muestra con melasma existe depósito más grande de melanina en la epidermis y especialmente en la capa basal, así como un mayor número de melanófagos en la dermis superior, aunque la cantidad de melanocitos epidérmicos es normal o ligeramente elevada. En cuanto a las características de estos melanocitos, son de mayor tamaño con dendritas prominentes; generalmente hay elastosis solar y mastocitos.^{9,11} En algunos estudios se ha visto que si se realiza un examen ultraestructural, los melanocitos lesionales contienen un mayor número de melanosomas.

Los diagnósticos diferenciales pueden ser muy variados, entre los cuales es posible encontrar la hiperpigmentación inducida por fármacos, HPI, nevo de Hori, liquen plano pigmentado, eritema discrómico perstans, depósito de mercurio, poiquilodermia de Civatte, entre otras.

De manera general el tratamiento del melasma es un reto, ya que es común que los pacientes presenten recurrencias. Recordemos que se trata de una enfermedad crónica y la respuesta al tratamiento dependerá de varios aspectos: el apego al tratamiento, el fototipo cutáneo del

paciente, el nivel en que se encuentre el pigmento, entre otros. También es importante mencionar que para que cualquier tratamiento tenga éxito, es necesario adoptar un régimen estricto de fotoprotección con amplio espectro (UVA, UVB, luz visible e infrarrojos), evitar la exposición solar, el uso de ropa y accesorios especializados con protección solar. La terapia de elección es la hidroquinona (HQ) al 4% y sus combinaciones, como la doble combinación de HQ al 4% y ácido glicólico al 15%, así como la triple combinación de HQ al 4%, ácido retinoico al 0.05% y esteroide tópico de alta potencia. En segunda línea o como coadyuvantes de forma tópica, se utiliza el ácido kójico, ácido azelaico, ácido glicólico, arbutina, ácido ascórbico, quimioexfoliación superficial con ácido glicólico o ácido salicílico. En cuanto a tratamientos nuevos, podemos comentar que la terapia láser ha tenido resultados variables, algunos muy favorables y otros han empeorado la pigmentación en los pacientes, esto se debe a múltiples factores, como el tipo de melasma, la topografía, el fototipo cutáneo, la raza, entre otros. Se ha encontrado que el láser fraccionado de 1410 nm a fluencias 20 mJ y cobertura del 5% ha mostrado buenos resultados en melasma recalcitrante a tratamientos tópicos y quimioexfoliación superficial, y la combinación de láser Q-switched Nd:YAG de 1064 nm de baja fluencia con la luz intensa puede acelerar el aclaramiento del melasma, aunque las recidivas son mayores, por mencionar algunos. Lo más importante es elegir al paciente de manera adecuada. Asimismo, actualmente existen muchos estudios que emplean ácido tranexámico sistémico, el cual ha demostrado buenos resultados. Un estudio en Singapur que incluyó a 561 pacientes demostró una mejoría en 89.7%, en dosis de 250 mg dos veces al día durante cuatro meses, con mejora posterior a dos meses de tratamiento.^{8,9,11}

Eritema discrómico perstans (EDP)

En 1957, Oswaldo Ramírez lo describió por primera vez en El Salvador con el nombre de dermatitis cenicienta (DC), y se refería a los pacientes afectados como “los cenicientos” por el color cenizo que presentaban; terminó reportando 139 casos similares, algunos de los cuales tenían un borde eritematoso no elevado fácilmente identificable. Posteriormente, Sulzberger le dio el término de eritema discrómico perstans (EDP) y describió que el borde eritematoso se consideraba una lesión activa. En Venezuela, en 1961 Convit y colaboradores utilizaron el término de eritema discrómico perstans (EDP), en un reporte de cinco pacientes con múltiples máculas grisáceas, de intensidad variable, que presentaban un halo eritematoso ligeramente elevado, y que en ocasiones estas lesiones llegaban a

confluir en extensas áreas del cuerpo. Combemale y colaboradores¹⁰ se refieren al EDP y a la DC como dos entidades diferentes, sin embargo, muchos autores las consideran como la misma entidad. En un foro de consenso global sobre DC, EDP y liquen plano pigmentado, donde participaron 39 expertos que representaban a 18 países, se llegó a un acuerdo en donde la principal diferencia entre la DC y el EDP es la presencia de un borde eritematoso en la fase activa y temprana del EDP.¹²

El EDP es una erupción hiperpigmentada, de color gris pardo o azul grisáceo, asintomática, simétrica, de evolución lenta, que en la histopatología presenta zonas circunscritas de pigmentación dérmica, para el que no existe un tratamiento eficaz.²² Inicialmente se describió en pacientes de Centro y Sudamérica,¹³ después Stevenson y Miura realizaron los primeros reportes en Estados Unidos; sin embargo, hoy en día es de distribución mundial, pero mucho más frecuente en Latinoamérica. Anteriormente se hablaba de una predilección por el sexo femenino, pero en artículos recientes no se ha informado predilección por sexo.¹² Se presenta desde la infancia hasta la madurez, pero suele manifestarse durante la segunda o la tercera década de la vida; se habla de que en los adultos la mayoría son de origen hispano, y los niños de origen caucásico.^{14,29} Es importante mencionar que los niños presentan ausencia de factores desencadenantes, y en los adolescentes, de 50 a 69% presentan resolución de las lesiones.

Se desconoce la etiología,^{15,16,35} se han propuesto diferentes teorías y asociaciones con diversas condiciones; también se ha postulado que la presencia de zonas discretas de incontinencia pigmentaria es resultado de una reacción de inmunidad celular, la cual se activa por la ingestión de una sustancia (nitrato de amonio, medios de contraste orales, cobalto, fármacos como benzodiacepinas, fluoxetina, omeprazol, etambutol y penicilina, a endocrinopatías como trastornos tiroideos y a infecciones por tricocéfalos o VIH), el contacto con algún producto (exposición a pesticidas, fungicidas o toxinas) o la infección por un microorganismo (parásitos), sin embargo, no se ha podido identificar un solo agente causal en todos los casos.²⁴ Por otro lado, Chandran y Kumarasinghe han cuestionado la asociación con fármacos, argumentan que estos casos se deberían definir como pigmentación inducida por medicamentos.³⁶ Además, en la mayoría de los pacientes nunca se identifica un factor desencadenante. Un estudio sugirió la presencia del alelo HLA-DR4 como un factor de susceptibilidad genética en 64% de pacientes mexicanos con EDP.

Las características clínicas aparecen de forma gradual: comienzan en el tronco, se extienden de forma centrífuga

al cuello, a la parte proximal de las extremidades superiores, en ocasiones se presenta en la cara, raras veces aparece en las palmas, las plantas y la piel cabelluda, y no afecta las mucosas.^{1,17,48} En cuanto a la morfología, son máculas y parches, de forma ovalada o circulares, irregulares, de 0.5 a 3 cm de diámetro, color gris pizarra o pardo azulado, que siguen un patrón simétrico y pueden confluir para formar grandes placas;⁴⁸ en ocasiones, al inicio de las lesiones algunos pacientes presentan un borde eritematoso, fino y sobreelevado que desaparece en unos meses, y en lesiones más antiguas se puede observar hipopigmentación periférica.¹⁷ En general es un padecimiento asintomático, pero puede haber prurito leve. Tiende a evolucionar lentamente, y no suele remitir en adultos. En un estudio con 33 adolescentes se encontró predominio en caucásicos, en donde las lesiones remitieron de forma espontánea en dos tercios de los casos a los dos a tres años siguientes, sin recidiva.¹⁴

La histopatología se puede dividir en dos: cuando las lesiones se encuentran activas o inactivas. En cuanto a las lesiones iniciales o activas, encontramos degeneración vacuolar de la capa basal en 58% de los casos,⁴⁹ un infiltrado linfocítico perivascular en 86%⁴⁹ y edema a nivel de la dermis, puede haber melanófagos en la dermis superior, aumento de la melanina epidérmica, y en 53.5% con exocitosis de linfocitos;⁴⁹ también pueden existir cuerpos coloides y hemosiderina dérmica; en la inmunohistoquímica vemos expresión de moléculas de adhesión celular I y activación linfocítica con CD36, CD69, CD94 asociadas a inflamación y activación de linfocitos T citotóxicos. En cuanto a las lesiones tardías o inactivas, hay un aumento en el número de melanófagos en la dermis, sin vacuolización de la capa basal, con infiltrado linfocítico escaso o nulo a nivel de la dermis.

Dentro de los diagnósticos diferenciales existe una entidad llamada hiperpigmentación o pigmentación macular eruptiva idiopática (PMEI) propuesta por Dego y colaboradores⁴³ que cursa con máculas y parches, color marrón, no confluentes, que se localizan en el cuello, las extremidades superiores y el tronco, en la cual no hay inflamación previa o antecedentes de exposición a fármacos,²⁸ pero histológicamente hay presencia de pigmento a nivel de la epidermis. En estudios recientes se ha hecho hincapié en una variedad de ésta que presenta una superficie aterciopelada y papilomatosis en la histología.^{14,15} Otros diagnósticos diferenciales incluyen la erupción liquenoide secundaria a fármacos, el liquen plano (principalmente la variedad pigmentada), el exantema pigmentado fijo generalizado y la mastocitosis, entre otras.

No existe un tratamiento específico para el EDP, se han utilizado diferentes esquemas con resultados variables. De manera general se han utilizado corticoesteroides, hidroquinona y retinoides tópicos, y en la mayoría de los pacientes no se ha visto mejoría. Por otro lado, el tacrolímús tópico y algunos otros medicamentos orales (como corticoides, isoniácida, antipalúdicos, isotretinoína, dapso na, clofazimina, griseofulvina y el uso de luz UVB de banda estrecha) han proporcionado resultados variables, pero no existen estudios aleatorizados y comparables que avalen su uso en esta patología.^{44,46,47,50}

Liquen plano pigmentado (LPP)

El liquen plano pigmentado es una variante poco frecuente del liquen plano, el cual se presenta de manera frecuente en jóvenes y adultos, con fototipos III a V de Fitzpatrick, como los pacientes descritos de la India,¹² o los de Latinoamérica y de Oriente Medio; es un trastorno crónico que presenta exacerbaciones y remisiones.

Se han descrito lesiones similares en japoneses, franceses e italianos; pero fueron Bhutani y colaboradores quienes describieron a 40 pacientes indios con pigmentación macular adquirida y lo llamaron liquen plano pigmentado (LPP).^{12,29,28}

Se desconoce su etiología. Existen algunos factores, como la fotodistribución observada en algunos pacientes, que pueden indicar que la radiación UV interviene en su patogenia, además se ha postulado que la aplicación de aceite de mostaza (la cual contiene alitioisocianato) y de aceite de amla podrían ser agentes desencadenantes, al funcionar como posibles fotosensibilizadores.³⁶

Algunas de sus características clínicas son que se presenta en las zonas fotoexpuestas (en especial en la cara, a nivel de la frente, la región temporal y en el cuello) o en las áreas intertriginosas, de forma general no aparece en las palmas, las plantas, las uñas y la mucosa oral; se manifiesta con máculas y manchas, de distribución irregular u ovalada, de color pardo-grisáceo. A diferencia del EDP, en el LPP no son características las lesiones iniciales con borde eritematoso; generalmente los pacientes se refieren asintomáticos, pero en ocasiones pueden manifestar prurito o sensación de ardor leve. Aunque en la inmensa mayoría de los pacientes muestra una distribución simétrica, se ha descrito también una variante lineal unilateral; y en algunas ocasiones se observa un patrón reticulado o foliolar. En una serie con 124 pacientes con LPP se comprobó que 19 de ellos presentaban lesiones de LPP y además lesiones características de liquen plano.³⁶

Entre sus características histológicas se presenta aplanamiento de la epidermis, con degeneración de las cé-

lulas basales, un infiltrado de distribución perivascular o en banda, con densidad variable, a nivel de la dermis superior hay presencia de melanófagos.

El diagnóstico diferencial comprende algunas formas de liquen plano, como la forma actínica e invertida, además de las variantes de liquen plano también se puede confundir con una erupción farmacológica liquenoi-de, el EDP, el melasma, la HPI y el linfoma T cutáneo, entre otros.

Al igual que el EDP, no hay un tratamiento de elección para esta patología, pero se mencionan algunos en diversos artículos, así como los fármacos utilizados, sin embargo ninguno tiene una evidencia que pueda definir su uso como de primera elección. En un estudio no controlado, que incluyó a 13 pacientes, se consiguió disminuir la pigmentación de las lesiones en 54% (siete) de ellos con el uso de tacrolímús tópico, durante 12 a 16 semanas.¹⁷ También existen algunos estudios donde se utilizó tecnología láser, aunque son reportes de casos y tanto su uso como los resultados fueron muy variables.

Discusión

En nuestra base de datos aparecieron múltiples valores que son similares a otros trabajos sobre hiperchromias adquiridas, como la edad de presentación, que en su mayoría se encontraron entre la tercera y cuarta década de la vida, el predominio de nuestros pacientes fueron del sexo femenino en 74%; en lo referente a los diagnósticos clínicos principales en nuestra serie, el liquen plano pigmentado y la dermatitis cenicienta fueron los más comunes. Por lo anterior podemos concluir que nuestra serie se correlaciona con lo reportado en la literatura, esto resulta de gran importancia en lo referente a la epidemiología de nuestra población.

Hay que recordar que para el dermatopatólogo son de gran importancia los datos clínicos que se presenten del paciente, para un diagnóstico definitivo adecuado. En cuanto a nuestra serie, encontramos que en 66.04% de los pacientes las características histopatológicas fueron 100% suficientes para el diagnóstico definitivo. En el resto de las biopsias (33.96%) fue necesaria una correlación clínico-patológica tomando en cuenta los siguientes antecedentes: la evolución del padecimiento, el cuadro clínico y el antecedente que oriente a una farmacodermia.

Uno de los objetivos de nuestro trabajo fue conocer el índice de concordancia en el diagnóstico de las diferentes hiperchromias, y encontramos que el dermatólogo emitió un diagnóstico clínico que se confirmó con la biopsia en 43% de los casos.

Conclusiones

Las hiperpigmentaciones son una de las primeras causas de consulta dermatológica, sobre todo en países con fototipos Fitzpatrick de IV a VI, y tanto su diagnóstico como su tratamiento en ocasiones resultan un verdadero reto, por lo tanto, en múltiples ocasiones los dermatólogos nos apoyamos en el estudio histopatológico para su diagnóstico. Por ello quisimos valorar cuán acertado es el diagnóstico clínico propuesto por los dermatólogos sobre el diagnóstico histopatológico que emiten los dermatopatólogos, el cual fue de 43%; sin embargo el análisis estadístico no proporcionó significancia estadística, por lo que se requieren más estudios prospectivos y muestras de mayor tamaño. En nuestro medio es de gran importancia la confirmación histológica de hiperchromias como el liquen plano pigmentado, el eritema discrómico perstans y la hiperpigmentación postinflamatoria, ya que sus tratamientos son diferentes dependiendo de la etiología.

BIBLIOGRAFÍA

- Kumarasinghe SPW, Pandya A, Chandran V *et al*, A global consensus statement on ashy dermatosis, erythema dyschromicum perstans, lichen planus pigmentosus, idiopathic eruptive macular pigmentation, and Riehl's melanosis, *Int J Dermatol* 2019;58(3):263-72.
- González N, Robles J y Ocampo J, Artículo de revisión: hiperpigmentaciones adquiridas, *DCMQ* 2017; 16(1):50-62.
- Cestari TF, Dantas LP y Boza JC, Acquired hyperpigmentations, *An Bras Dermatol* 2014; 89(1):11-25.
- Wu Chang M, Hyperpigmentation disorders. En Bologna J, Jorizzo J y Schaffer J (eds.), *Dermatology*, Filadelfia, Elsevier Saunders, 2018, pp. 1115-43.
- Callender VD, St Surin-Lord S, Davis EC y MacLin M, Postinflammatory hyperpigmentation: etiologic and therapeutic considerations, *Am J Clin Dermatol* 2001; 12:87-99.
- Bandhish A, Aggarwal A y Koranne R, A clinico-epidemiological study of macular amyloidosis from North India, *Indian J Dermatol* 2012; 57(4):269-74.
- Ogbechie-Godec OA y Elbuluk N, Melasma: an up-to-date comprehensive review, *Dermatol Ther* 2017; 7(3):305-18.
- Handel AC, Miot LDB y Miot HA, Melasma: a clinical and epidemiological review, *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2014; 89(5):771-82.
- Arellano IM *et al*, Guías de diagnóstico y manejo de melasma, *DCMQ* 2018; 16(1):12-23.
- Choubey V, Sarkar R, Garg V, Kaushik S, Ghunawat S y Sonthalia S, Role of oxidative stress in melasma: a prospective study on serum and blood markers of oxidative stress in melasma patients, *Int J Dermatol* 2017; 56(9):939-43.
- Lee A-Y, Recent progress in melasma pathogenesis, *Pigment Cell Melanoma Res* 2015; 28:648-60.
- Kwon S-H, Hwang Y-J, Lee S-K y Park K-C, Heterogeneous pathology of melasma and its clinical implications, *Int J Mol Sci* 2016; 17(6) pii: E824.
- Sánchez L, Liquen plano pigmentoso, *Dermatol Perú* 2010; 20(3):194-7.
- Kim EH, Kim YC, Lee E-S y Kang HY, The vascular characteristics of melasma, *Journal of Dermatological Science* 2007; 46(2):111-6.
- Bhutani L, Bedi T, Pandhi R y Nayak N, Lichen planus pigmentosus, *Dermatologica* 1974; 149(1):43-50.
- Bhutani L, George M y Bhate S, Vitamin A in the treatment of lichen planus pigmentosus, *Br J Dermatol* 1979; 4:473-4.
- Shwartz RA, Erythema dyschromicum perstans: the continuing enigma of Cinderella or ashy dermatosis, *Int J Dermatol* 2004; 43:230-2.
- Gao M, Wang PG, Yang S *et al*, Two frameshift mutations in the RNA-specific adenosine deaminase gene associated with dyschromatosis symmetrica hereditaria, *Arch Dermatol* 2005; 141:193-6.
- 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.
- Silverberg NB, Herz J, Wagner A y Paller AS, Erythema dyschromicum perstans in prepubertal children, *Pediatr Dermatol* 2003; 20:398-403.
- Kanwar AJ, Dogra S, Parsad D y Radotra BD, A study of 124 Indian patients with lichen planus pigmentosus, *Clin Exp Dermatol* 2003; 28:481-5.
- 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; 24:535-40.
- 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.
- Kalter DC, Griffl WA y Atherton DJ, Linear and whorled nevoid hypermelanosis, *J Am Acad Dermatol* 1988; 19:1037-44.
- Zhang C, Li D, Zhang J *et al*, Mutations in ABCB6 cause dyschromatosis universalis hereditaria, *J Invest Dermatol* 2013; 133:2221-8.
- Elston D y Furrer T, *Dermatopathology*, vol. 2, Filadelfia, Elsevier, 2014.
- 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.
- Ruiz R y Orozco M, Postinflammatory hypopigmentation and hyperpigmentation, *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16(1):36-43.
- Miranda A, Frías A y Hierro S, Amiloidosis cutánea y su tratamiento, *DCMQ* 2008; 6(1):29-34.
- Ferreira T, Pinheiro L y Catucci J, Acquired hyperpigmentations, *An Bras Dermatol* 2012; 89(1):11-25.
- 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.
- Sanz T, Córdoba S, Jiménez B y Borbujo J, 5-fluorouracil-induced reticular hyperpigmentation, *Actas Dermosifilogr* 2008; 99(7):573-82.
- Raulin C, Werner S y Greve B, Circumscribed pigmentations after iron injections: treatment with Q-switched laser, *Lasers Surg Med* 2001; 28:456-60.
- Cestari T, Arellano I, Hessel D y Ortonne JP, Latin American Pigmentary Disorders Academy. Melasma in Latin America: options for therapy and treatment algorithm, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:760-72.
- Cho HH, Choi M, Cho S y Lee JH Role of oral tranexamic acid in melasma patients treated with IPL and low fluence QS Nd:YAG laser, *J Dermatolog Treat* 2013; 24:292-6.
- Hristov A, High W y Golitz L, Localized cutaneous argyria, *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(3):660-1.
- Arellano I, Cestari T, Ocampo-Candiani J, Azulay-Abulafia L, Bezerra Trindade Neto P, Hessel D *et al*, Preventing melasma recurrence: prescribing a maintenance regimen with an effective triple combination cream based on long-standing clinical severity, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26:611-8.
- Geria A, Tajirian A, Kihiczak G y Schwartz R, Minocycline-induced skin pigmentation: an update, *Acta Dermatovenerol Croat* 2009; 17(2):123-6.
- Taylor S, Grimes P, Lim J, Im S y Lui H, Postinflammatory hyperpigmentation, *J Cutan Med Surg* 2009; 13:183-91.
- Ritter CG, Fiss DV, Borges da Costa JA, De Carvalho RR, Bauermann G y Cestari TF, Extra-facial melasma: clinical, histopathological, and immunohistochemical case-control study, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27:1088-94.

41. Taylor SC, Epidemiology of skin diseases in ethnic populations, *Dermatol Clin* 2003; 21:601-7.
42. Achar A y Rath SK, Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases, *Indian J Dermatol* 2011; 56:380-2.
43. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, Chan H, Grimes P *et al*, A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009; 23:1254-62.
44. Katz TM, Goldberg LH, Firoz BF y Friedman PM, Fractional photothermolysis for the treatment of post inflammatory hyperpigmentation, *Dermatol Surg* 2009; 35:1844-8.
45. Cho SB, Park SJ, Kim JS, Kim MJ y Bu TS, Treatment of post-inflammatory hyperpigmentation using 1 064-nm Q-switched Nd:YAG laser with low fluence: report of three cases, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:1206-7.
46. Polder KD, Landau JM, Vergilis-Kalner IJ, Goldberg LH, Friedman PM y Bruce S, Laser eradication of pigmented lesions: a review, *Dermatol Surg* 2011; 37:572-95.
47. Chakrabarti N y Chattopadhyay C, Ashy dermatosis: a controversial entity, *Indian J Dermatol* 2012; 57:61-2.
48. Combemale P, Faisant M, Guennoc B, Dupin M y Heyraud JD, Erythema dyschromicum perstans: report of a new case and critical review of the literature, *J Dermatol* 1998; 25:747-53.
49. Torrelo A, Zaballos P, Colmenero I, Mediero IG, De Prada I y Zambrano A, Erythema dyschromicum perstans in children: a report of 14 cases, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19:422-6.
50. Wang F, Zhao YK, Wang Z *et al*, Erythema dyschromicum perstans: response to isotretinoin, *JAMA Dermatol* 2016; 152: 841-2.