

11212

⑪ 2ej

S S A

U N A M

A M A L A C

CENTRO DERMATOLOGICO
"DR. LADISLAO DE LA PASCUA"



PROFESOR DEL CURSO: DR. FERNANDO LATAPI

DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRIGUEZ.

MELANODERMIAS
ESTUDIO CLINICO, EPIDEMIOLOGICO, HISTOPATOLOGICO

TESIS DE POSTGRADO EN
DERMATOLOGIA, LEPROLOGIA Y MICOLOGIA

DRA. MARIA DE LOS ANGELES DE LEON RAMOS



DR. JOSE ALVARO PEÑALOSA MARTÍNEZ

JEFE DE ENSEÑANZA

MEXICO, D. F.

13 - VI - 1984

1984-86

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

- Introducción.....	1
- Generalidades	3
- El Sistema Pigmentario.....	4
- Estructura Química de la Melanina.....	8
- Otros Pigmentos Cutáneos.....	19
- Sitio Anatómico de la Formación de la Melanina	20
- La Unidad Melano Epidérmica.....	24
- Síndrome de Hiperpigmentación de la Infancia.....	29
- Trastornos Pigmentarios del Adulto.....	38
- Material y Métodos.....	48
- Resultados.....	49
- Casos Clínicos.....	61
- Comentarios y Conclusiones.....	68
- Bibliografía.....	71

La pigmentación de la piel depende fundamentalmente de la cantidad de melanina del grado de vascularización, presencia de otros pigmentos (caroteno y hemosiderina) y del grosor de la capa córnea.

La producción de la melanina tiene lugar en los melanocitos que se encuentran situados en la capa basal de la epidermis; éstas células forman gránulos de melanina mediante reacciones bioquímicas complejas a partir de la tirosina mediante la tirosinasa -- forman la melanina. Posteriormente el pigmento pasa de los melanocitos a los queratinocitos por prolongaciones dendríticas ó inclusión directa.

Socialmente al color de la piel se le ha dado mucha importancia ya que se le -- han atribuido implicaciones religiosas, de enfermedad e incluso ha sido causa de enfrentamientos por discriminación racial.

Los desórdenes de la pigmentación van desde la acromia o ausencia de pigmento, -- disminución o hipocromia y un aumento o hiperacromia, siendo ésta última alteración el motivo de ésta tesis, ya que son múltiples las patologías que la ocasionan y algunas -- hasta la fecha de causa desconocida.

Las melanodermias pueden ser circunscritas o difusas, ser exclusivamente cutá- -- neas o asociarse a otras anormalidades en la piel o sistémicas.

Además pueden tener como etiología factores genéticos, metabólicos, endocrinos, -- nutricionales, químicos, farmacológicos, físicos, inflamación e infecciones, neoplasias y -- otros por lo que cada paciente requiere un estudio completo.

En el estudio histopatológico hay incremento de melanina en la epidermis lo que -- usualmente refleja aumento en la producción, más que aumento en el número de melanocitos.

Un cambio en la coloración normal de la piel por mínimo que sea siempre llama -- la atención del paciente que lo presenta y aun que no tenga sintomatología acude a con -- sulta ya sea por razones cosméticas o por temor a tener una alteración sistémica.

Al decidir realizar esta tesis sabía que era un tema difícil, ya que aún tiene pun-

tos oscuros como el mismo padecimiento, pero considerando que es una causa frecuente de consulta, me decidí llevar a cabo el estudio intentando establecer una correlación entre la causa probable, el cuadro clínico y las alteraciones histopatológicas en los pacientes con diagnóstico de melanodermia que acuden al Centro Dermatológico Pascua, en busca de una solución a su problema.

Durante el desarrollo de esta tesis se presentaron varios problemas de tipo técnico y cuya resolución escapó a nuestras manos; por éste motivo se modificaron en cierta forma los resultados del estudio y por ende las conclusiones. Sin embargo, es mi deber señalar que en este estudio participaron un gran número de personas que gracias a su empeño logramos la realización de este trabajo, que esperamos sea de utilidad para quien tenga en alguna ocasión interés en el tema.

Aprovechando este medio, quiero agradecer en forma muy especial su colaboración todos los pacientes que accedieron a ser incluidos en este estudio ya que sin ellos hubiera sido imposible realizar esta tesis, y por último de la misma forma expreso mi agradecimiento sincero a todas las personas que de una forma u otra me brindaron su ayuda.

GENERALIDADES.-

Siendo la piel el órgano dentro del cual está contenido todo el organismo con toda su fisiología y todas sus posibles alteraciones, resulta fácil comprender como el equilibrio funcional y todas las manifestaciones de rompimiento de este equilibrio habrán de reflejarse en la estructura de esta membrana gruesa, resistente y flexible que es la piel.

Una de sus características esenciales es su color y es obvio para todos que el rango del color, que va del blanco al negro, depende de varios factores siendo el principal la melanina, además del grado de vascularización, grosor de la capa córnea y presencia de otros pigmentos (caroteno y hemosiderina). (61)

Aún existen muchos enigmas en la pigmentación y los antropólogos tampoco se ponen de acuerdo en su interpretación de la evolución de nuestra especie; mientras unos dicen que varias razas se desarrollaron independientemente al mismo tiempo otros creen que todas las variantes vienen de un hombre ecuatorial. (1)

Todos conocemos que la discriminación racial ha sido basada en la cantidad de melanina presente en la piel. (10)

Una de las más antiguas manifestaciones conocidas del racismo data del reino del faraón Sesostris III (1887-1845 antes de J. C.) rey del Alto y Bajo Egipto quien hizo levantar un monumento que llevaba la siguiente inscripción:

"El paso de esta frontera por tierra o por agua, está prohibido a cualquier negro con la única excepción de aquellos que deseen franquearla para vender o comprar en alguna factoría". (47)

También la superstición está asociada con el color de la piel y pudo haber jugado un papel importante en la conquista de América por los españoles. (1)

En 1972 se asoció a una enfermedad que ya de por sí era un estigma social "La Lepra". El Dr. Benjamín Rush uno de los más prominentes médicos de ese tiempo presentó un estudio titulado "Observaciones a favor de que el color negro en los Negros es derivado de la lepra".

También a través de la historia los humanos han modificado no sólo el color de su piel sino el cabello o sus mucosas para denotar un estrato social, un efecto cosmético o de atracción sexual. (1)

EL SISTEMA PIGMENTARIO.-

En la capa basal de la epidermis hay aproximadamente dos billones de glándulas secretorias especializadas que pesan aproximadamente 1.5 grs. (79)

Estas células únicas llamadas melanocitos porque secretan en las células epidérmicas un pigmento café amorfo conocido como melanina (del griego melas, melanos: negro) Este biocromo es responsable de las diferencias tintoriales que existen en la piel, cabello y ojos del hombre. (21)

La melanina es no solo necesaria, sino esencial para la supervivencia; sin melanina el hombre requeriría vivir cubierto o residir en las partes del mundo con menos sol o sucumbiría por metástasis de epitelomas espinoceulares. (69)

¿Qué determina el nivel de pigmentación de la melanina en el hombre?

Son tres factores: los genes en 3 o 4 pares de alelos, exposición a la luz solar y dos hormonas pituitarias; la hormona estimulante del melanocito (MSH) y ACTH.

¿Qué es la unidad melanoepidérmica?

Es la unidad funcional y estructural de la que dependen fundamentalmente las variaciones en el color de la piel y está compuesta por el melanocito y el queratinocito y éste último recibe del melanocito unas partículas con pigmento llamados melanosomas. (23)

La función más obvia del pigmento en la piel parece ser la protección contra la radiación ultravioleta del sol. En 1820 Sir Everard Home fué el primero en proponer este concepto.. (67)

¿Pero es esto verdad? la melanogénesis ocurre en respuesta a varios traumas, además de la radiación solar, la radiación ionizante, dermatitis por contacto y abrasión en la piel, pero es lógico que no consideramos que la pigmentación en la piel seguida de --

una abrasión podrá prevenir otra abrasión. La pigmentación ocurre porque los melanocitos han sido destruidos y en respuesta las células restantes se multiplican y producen melanina siendo entonces una respuesta no específica al trauma. (48)

DISTRIBUCION Y LOCALIZACION DEL SISTEMA PIGMENTARIO.-

En condiciones normales algunas regiones del tegumento externo contienen más melanina que otras, estando entre las más pigmentadas las axilas, las aerolas, los genitales y la región perianal, en otras partes la irritación facilita el desarrollo del pigmento como en la cara, dorso de manos y zonas expuestas a roces, las superficies en las cuales la temperatura es más elevada también se pigmentan con mayor facilidad y no debemos olvidar los cambios que se presentan durante el embarazo de los cuales hablaremos posteriormente.

En la piel y el pelo se encuentran los melanocitos que han sido mejor estudiados, también hay en la mucosa oral (aproximadamente 800 por mm²), genitales externos en mayor densidad, en leptomeninges donde su función es desconocida, en oído en la coclea estria vascularis y en el membrana de Reissner durante la embriogenesis. En los ojos en la coroides, en la porción más anterior del tracto uveal, el iris y en la retina teniendo varias funciones necesarias para la visión normal.

Pueden encontrarse también células pigmentarias ectópicas en la mucosa esofágica, músculos del ojo, cara, quistes de ovario, en mucosa nasal y respiratoria. (19)

Otro punto interesante del que varios autores han hablado son las líneas interpigmentarias siendo Anderson y Werne los que hicieron las primeras descripciones en 1930.(84)

¿Qué son estas líneas y dónde se encuentran?

Se definen como aquellas que separan zonas más oscuras de otras más claras dando lugar a un límite lineal definido y que aparecen independientemente de otra enfermedad cutánea o de factores externos.

La primera línea es la línea "fusca" u oscura de Haxthausen que consiste en una-

franja pigmentada de aproximadamente 1 cm. de ancho paralela al borde frontal del cabello, se relacionó con afecciones del sistema nervioso sin llegar a comprobarse ésto. -
 Otras líneas son las que ponen un límite de demarcación en los brazos, en cara posterior de muslo y las de manos y pies demarcando el dorso de la cara palmar y plantar --
 respectivamente se les ha relacionado con la inervación cutánea, con la distribución de melanina y factores neuroendocrinos, embriogénicos y raciales. (90)

Otro autor como Le Gros Clark en su libro llamado "Historia de los primates", --
 menciona correlación topográfica entre estas líneas interpigmentarias que presenta el --
 hombre y las que aparecen en algunos mamíferos y considera que en el hombre son --
 una regresión atávica que repite en él caracteres ya encontrados en animales inferiores --
 e incluso aventura la hipótesis de que por su disposición estas zonas pueden haberse originado como una protección natural contra la radiación solar. (83)

Por último, antes de pasar a revisar los niveles de organización e interrelación del sistema pigmentario, es conveniente recordar que se considera que la piel presenta un color constitutivo determinado por la cantidad de melanina generada de acuerdo a los --
 programas genéticos celulares sin ningún efecto directo de las radiaciones de origen solar. Es el grado de pigmentación que se encuentra en las partes del cuerpo que están --
 cubiertas del sol, y el color facultativo determinado por la luz solar, hormonas y el potencial genético de la unidad melanoepidérmica. (71)

COMPONENTES DEL SISTEMA PIGMENTARIO.-

Se pensaba que el pigmento melánico procedía de la circulación y que se formaba a expensas de la hemosiderina.

Actualmente está bien establecido que la melanogénesis se realiza en la propia célula; así mismo la melanina se interpreta como pigmento endógeno, en oposición a los --
 pigmentos exógenos aportados por la circulación.

En biología, se denominan pigmentos aquellas sustancias naturalmente coloreadas, --

elaboradas por la materia viva, animal o vegetal. La extracción, el aislamiento, de estas sustancias orgánicas complejas, ofrecen grandes dificultades.

Al no saber la constitución de las melaninas naturales, se ha buscado la fórmula - de las artificiales. Se llaman de este modo ciertos pigmentos dotados de las mismas - - propiedades que las melaninas naturales y producidas por oxidación de un grupo de compuestos orgánicos complicados de la serie cíclica como el fenol, el pirogalol, la tirosina- (44).

Bertrand, en 1895, descubrió la tirosina en un hongo, la "russula nigricans" y advirtió también que dicho hongo contenía una enzima que podía oscurecer las soluciones de tirosina, ésta enzima fue llamada tirosinasa y más tarde se demostró su abundancia en - los vegetales y en los animales.

Raper, en 1926, comprobó que en la elaboración ocurren tres fases: a) oxidación de la melanina y formación de un pigmento rojo; b) decoloración de dicho pigmento; -- c) oxidación del pigmento incoloro y su transformación en melanina.

Este investigador demostró que al hacer actuar una solución de tirosinasa sobre tirosina, se obtiene un compuesto cristalino levógiro, la L-di-oxi-fenil-alanina.

Bloch, en 1927, demostró la formación de melanina en la piel humana, en cortes obtenidos por congelación, sumergiéndolos 24 horas en estufa a 37 grados C. en una solución de L-DOPA (di-oxi-fenil-alanina). La teoría de Bloch fue comprobada en 1942 por Ogeboom y Adams quienes demostraron que los tumores melánicos del ratón contenían - tirosinasa. Más tarde, en 1950, Fitzpratck y colaboradores, advirtieron que la piel humana, sometida ocho días a dosis eritema de rayos ultravioleta, contenía tirosina y que -- los cortes de piel no expuestos a la radiación ultravioleta eran incapaces de transformar la tirosina en melanina. (29)

Flesch, en 1948, demostró que en la piel sometida a la irradiación ultravioleta, el aumento del pigmento iba precedido de una disminución de grupos SH libres. Admitiendo estos hechos, dice Gay Prieto, se tendría una explicación de las pigmentaciones debidas-

a la intoxicación crónica con arsénico, ya que este metal se elimina a través de la piel y se combina con los sulfhidrilos libres. (29)

ESTRUCTURA QUIMICA DE LA MELANINA.-

La melanina es un cromoproteido. Los cromoproteidos son heteroproteidos muy - abundantes en el reino vegetal y animal, en los cuales el proteido está conjugado a un radical prostético coloreado. Su color es variable; amarillo verdoso, rojo, azul, verde oscuro, diferencias debidas tanto al proteido como el grupo prostético.

El grupo más importante por sus funciones fisiológicas posee un núcleo especial, tetrapirrólico, o sea compuesto de cuatro núcleos de pirrol, más ó menos sustituidos. Así, según Rafe, los cromoproteidos se clasifican en dos grupos: los tetrapirrólicos y los no-tetrapirrólicos. En estos últimos el color puede ser debido a una sustancia orgánica particular, ó a un metal; por ejemplo, los carotino-proteidos de la púrpura retiniana.

Las melaninas son sustancias proteicas, complejas, insolubles en el agua y en los líquidos orgánicos. Se les considera como coloides electronegativos capaces de dispersión - en medio alcalino (Bloch). Reduce ciertas sales, sobre todo las de plata (empleadas para identificar las mínimas cantidades de melanina en los cortes). Reducen también el ácido ósmico, se decoloran por la acción del cloro y el agua oxigenada. Están integradas por carbono, nitrógeno, oxígeno e hidrógeno. Numerosos análisis evidencian también azufre y hierro. La melanina de los mamíferos está combinada con una proteína de propiedades antigénicas, una pseudoglobulina, de un peso molecular de 20,000 (Greenstein).

Woods, demostró en 1950, la presencia en los gránulos de melanina de gran cantidad de ácido nucleico. También han sido evidenciadas diversas actividades enzimáticas, - como el citocromo-oxidasa y el succínico-oxidasa. Las melaninas contienen igualmente - tirosinasa (dopa-oxidasa), enzima que posee cobre en su estructura, causante de la melanización de los gránulos. Algunos investigadores suponen que las melaninas son mitocondrias, diferentes de otras por el hecho de estar integradas por tirosinasa, la enzima me-

lanogenética.

La estructura cristalina de la melanina ha sido demostrada por polarización, ondas-ultrasonicas y tratamiento por el agua oxigenada. Los cristales han sido identificados citológicamente como de "estructura primaria", con el nombre de protómeros (Meirousky)

En el microscopio de luz, la melanina se aprecia como una partícula café ó negra, pero no todos los pigmentos negros o cafés son melanina. En el humano las partículas, cafés ó negras contienen neuromelanina y están presentes en una gran variedad de células: en las neuronas del sistema nervioso central (substancia negra, locus caeruleus), en las células de la médula adrenal y en otros componentes del sistema cromafín y en las células del sistema melánico.

La melanina que va del color negro al café se llama eumelanina y los pigmentos amarillos y rojos encontrados en los mamíferos se llama feomelanina, poco conocida y difiere de la eumelanina en que es soluble y se diluye en alcalis.

FORMACION DE EUMELANINA.-

En 1920, Raper y sus colaboradores, en un estudio exaustivo de tirosinasa en plantas elaboró un patrón metabólico de la conversión de tirosina a melanina, el que fue -- posteriormente confirmado y modificado por Mason. De acuerdo al esquema clásico de Raper-Mason de la formación enzimática de la melanina de tirosina y dopa, la melanina se piensa se forma de la tirosina por una polimerización, de unidades indol-5, 6-quinonas: (FIGURA No.1).

TIROSINA-----DOPA-----DOPAQUINONA-----DOPACROMO-----
5,6-DIHIROXYINDOL-----INDOL-5,6-QUINONA-----MELANINA.

En este esquema, la melanina es un homopolímero de unidades de indol-5,6-quinona ligadas por uniones sencillas.

Unidades pirróllicas que llevan grupos carboxilos con grupos fenólicos o quinoides o ambos y algunos con unidades terminales carboxiladas. El estado redox del polímero de-

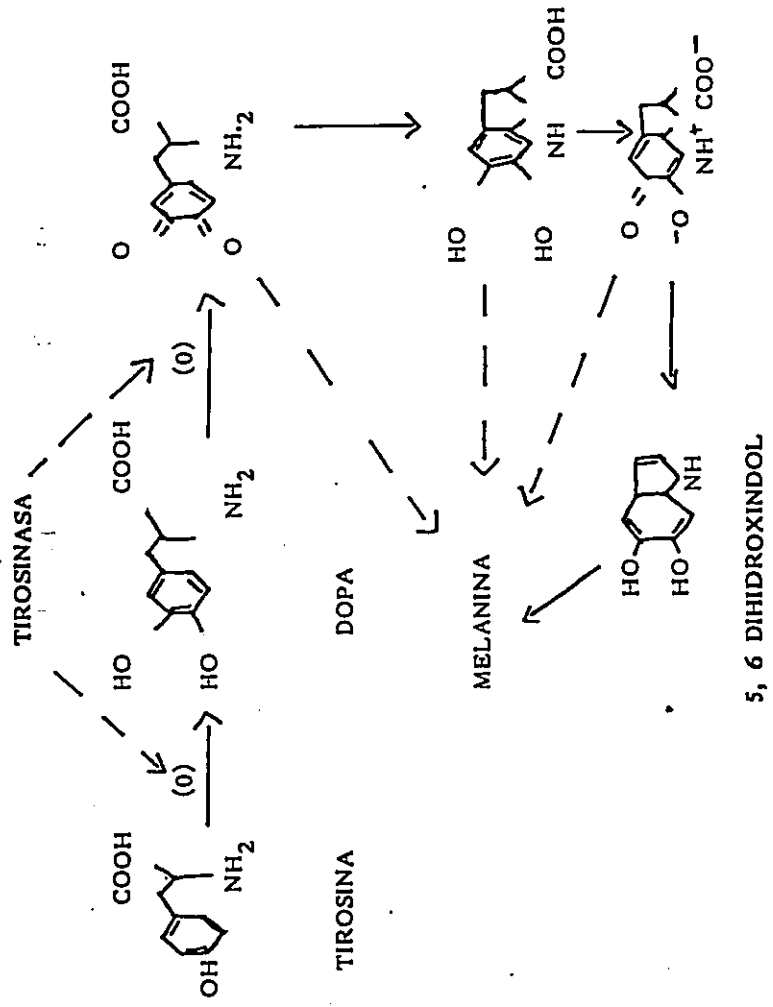


Fig. 1 Esquema del patrón metabólico de tirosina a melanina

melanina es igualmente importante. Blois y colaboradores concluyeron que las melaninas - son polímeros altamente irregulares, tridimensionales y varios tipos de monómeros unidos por diferentes puentes covalentes. Esta observación se aplica, por supuesto, solamente a la síntesis de la eumelanina.

Ya que la melanina no ha podido ser aislada, su composición exacta no es conocida y los análisis publicados de su estructura son de poco valor. El cobre en los melanosomas está relacionado con la molécula de tirosinasa, el zinc está presente en alta concentración, pero su papel en la melanogénesis es desconocido. Los otros iones reportados son probablemente de poco valor biológico.

FORMACION DE FEOMELANINA.-

Mucho menos se conoce de los pigmentos amarillos y rojos en los mamíferos (feomelanina). Mientras que la eumelanina es insoluble en la mayoría de los solventes orgánicos y resistente al tratamiento químico, la feomelanina es soluble y diluye en alcalis.- Ambos presentan inclusiones citoplasmicas ó melanosomas. Los estudios de Parakkal en el ratón y Matsumoto y colaboradores indica que los melanosomas en los folículos y pilos rojos ó amarillos son esféricos, mientras que los que están en los folículos pilosos - negros son elipsoidales.

Prota y Nicolaus mencionan que la feomelanina contiene sulfuro que puede ser formado en vivo por la reacción de un aminoácido que contiene un grupo tiol con dopaquinona producida por la oxidación de tirosina. Ellos también sugieren que el primer escallón en la biosíntesis de melanina es un 1.6 sumado al grupo tiol de cisteína a dopaquinona a la forma beta-(5-S-cisteinil-3,4-dihidroxifenil)alanina ó beta-(5-S-cisteinil-dopa). La feomelanina entonces parece ser formada por una modificación del patrón de biosíntesis de eumelanina, que involucra la interacción de cisteína con dopaquinona producida por oxidación enzimática de tirosina, pero el patrón metabólico detallado en vivo no es bien conocido.

Recientemente, Prota y Nicolaus reportaron que los melanocitos producen tres dis-

tintos tipos químicos de pigmento: eumelaninas, feomelaninas y tricocromos. No está -- bien establecido que todos estos pigmentos están biogénicamente relacionados, que pro vienen de un patrón metabólico común en el cual la dopaquinona es la llave intermedia-- ria.

FORMACION DE NEUROMELANINA.-

Hay una confusión considerable acerca de la relación de las partículas pigmenta-- das en el sistema nervioso con la melanina contenida en el sistema pigmentario meláni-- co.

Los organelos citoplásmico que están contenidos en los núcleos pigmentados en el sistema nervioso (Sustancia negra y locus ceruleus) y en los ganglios basales, dorsales y trigeminales. Estas partículas están presentes en los humanos y primates superiores -- (rhesus). En los pacientes con enfermedad de Parkinson estos organelos están disminuf-- dos ó ausentes. Los estudios con microscopia electrónica muestran que las partículas de pigmento en la sustancia negra tienen una densidad electrónica muy alta y un tamaño de 0.5 a 2.5 micrometros; está rodeado por una membrana limitante sencilla, pero no, - tienen estriaciones longitudinales que se presentan en los melanosomas. Moses y colabora dores creen que el pigmento que se encuentra en la sustancia negra es un polímero de-- rivado de la epinefrina y norepinefrina. Víctor y Bazelon creen que este pigmento en las neuronas es probablemente el producto terminal de la tirosina que produce catecolami-- nas, en el cual la enzima catalizadora de hidroxilación de la tirosina a dopa. (32)

TIROSINASA.-

Las bases bioquímicas de la formación de melanina en los invertebrados han sido -- bien establecidos desde 1913, pero su actual formación en los vertebrados permanece -- siendo un misterio.

No fue hasta 1928 en que Raper mostró que la dopa es el segundo producto en la-

oxidación de tirosina a melanina. La hipótesis de Bloch de que la dopa es el precursor de la formación de melanina en los mamíferos fue tentativamente aceptada hasta 1942, cuando Hogeboom y Adams demostraron tirosinas en el tejido de los mamíferos.

Tres formas distintas de tirosinasa activa han sido encontradas: dos solubles y una insoluble. Las dos tirosinasas solubles (T_1 y T_2) tienen un peso molecular similar (66,000 y 56,700, respectivamente) y se diferencian por la composición en los aminoácidos. La forma más abundante y posiblemente la forma más estable de T_1 y T_2 es la forma de dímero. La tirosinasa purificada contiene carbohidratos incluyendo ácido meuramínico galactosa y posiblemente manosa.

Estudios recientes usando microscopía electrónica y electroforesis demostraron que los pasos iniciales de la melanogénesis animal catalizada por una enzima, la tirosinasa, ó por dos distintas enzimas que actúan en secuencia, peroxidasa y dopa oxidasa.

Sin embargo, Holstein y colaboradores presentaron evidencias eletroforéticas que durante los pasos iniciales de la síntesis de melanina la peroxidasa presente puede ser distinguida de las formas múltiples de tirosinasa por su capacidad de oxidar la tirosinasa y la dopa. Específicamente demostraron que todas las formas de tirosina (T_1 y T_2-T_3), tienen la capacidad de convertir la tirosina y dopa a melanina cuando la catalasa está presente en suficiente cantidad para bloquear la peroxidasa y entonces T_1 , selectivamente aislada de geles poliacrilamidos, hidroxilan la tirosina en la presencia de la catalasa.

El mecanismo de regulación de la actividad de la tirosinasa en el melanocito es desconocida. Rothman y colaboradores reportaron la inhibición de la tirosinasa en las plantas por un compuesto dializable, hidrosoluble y con radicales sulfhiriloque, se encontró en la epidermis humana. El contenido de estos radicales se disminuyó notablemente cuando la epidermis fue radiada con rayos ultravioleta. El estímulo pigmentógeno de la luz solar ultravioleta puede actuar oxidando ó destruyendo estos radicales y entonces la tirosinasa libre puede actuar sobre la tirosina. Esta hipótesis ha sido ampliamente aceptada como un mecanismo regulador en la pigmentación normal y patológica. Halprin

y Ohkawara han presentado evidencias de que el radical sulfhidrilo; en la epidermis es un tetrapéptido reducido de glutatión (GSH ó alfaglutamilmisteinlglicina). Ellos también mencionaron que la piel negroide contiene menos glutatión reducido y glutatión reducida que la piel caucasoide. sin embargo, también demostraron que la luz ultravioleta provoca cambios en el sistema de glutatión antes de que se aprecie un bronceado de la piel

De acuerdo al concepto de melanosoma, del cual hablaremos más ampliamente posteriormente, la tirosinasa de la cual es sintetizada la melanina, se localiza en los melanosomas que se encuentran en el melanocito. Ya que, los radicales sulfhidrilo juegan un papel importante en la formación de la melanina deben estar localizados también en el melanocito. Estos radicales sulfhidrilos y la cistena y glutatión se cree que inhiben la formación de melanina por combinación con el cobre presente en la tirosinasa ó formando complejos con los intermediarios de la reacción tirosina-melanina.

FUNCION DE LA MELANINA.-

La mayoría de los dermatólogos creen que la función primaria de la melanina en los humanos es actuar como un filtro para protegernos de la radiación ultravioleta de la luz solar. ¿Pero cual es la función primaria de la melanina que determina su presencia en la piel humana?. Ciertamente la melanina absorbe la radiación ultravioleta, pero no es su función primaria la de actuar como un filtro, su formación no es una respuesta específica a la luz solar sino que forma parte de una respuesta no específica de la epidermis a daño ó muerte celular. Los fósiles encontrados de ancestros del hombre indica -- que se desarrollaron en bosques y por lo tanto no necesitaban de protección contra la luz solar, lo que ellos necesitaban era conservar el calor del cuerpo.

Cuando el cuerpo humano estuvo menos protegido tuvo que cubrirse con pieles para hacerse menos susceptible a los efectos deletereos de la luz solar y específicamente a las , quemaduras. Por lo tanto esto apoya la teoría de que la pigmentación es una adaptación evolutiva para conservar las funciones anteriormente mencionadas.

Respecto a la relación que tiene con la función adrenal podemos decir lo siguiente. Las glándulas adrenales producen hidrocortisona bajo el estímulo de la ACTH que proviene de la glándula pituitaria. Los individuos que viven en el trópico están expuestos a un mayor número de parásitos y enfermedades infecciosas como la malaria. Ha sido sugerido que la excesiva excreción de hidrocortisona puede suprimir la resistencia del huésped a las infecciones. También se ha sugerido que las personas que viven en los trópicos tienen una función adrenal disminuida y por lo tanto menor excreción de esteroides, por lo que podrían tener un mejor sistema inmune. La excreción baja de cortisona podría ser un estímulo continuo para que la pituitaria produjera grandes cantidades de MSH. Esta teoría antecede la idea acerca de que la pituitaria y la función adrenal juegan un papel importante en la función inmune. (62)

La melanina ciertamente absorbe la luz visible. Una teoría acerca del valor de la melanina sugiere que los individuos que viven en los trópicos y que tienen pequeñas cantidades de melanina en los ojos podrían sufrir de fotofobia severa. Sin embargo, estudios efectuados en individuos con ojos azules muy claros y expuestos a luz muy brillante no apoyan esta teoría.

También existe una teoría inmunoprotectora que menciona que las células de Langerhans son sensibles a las radiaciones UVB y UVA. Estas células se encuentran en la epidermis media lejos de la capa protectora de la melanina. En exposiciones posteriores a la radiación de las células persisten en la piel pero ya no responden a estímulos antigénicos. Entonces la piel se torna anérgica. Por lo tanto, la luz solar, de algún modo -- afecta la función de la piel asociada con el tejido linfóide, el bazo y ganglios linfáticos

Paradójicamente, las células de Langerhans parecen estar pobremente protegidas -- por las células pigmentarias. Ellas raramente fagocitan melanina. Resultados de trabajos recientes muestran grandes áreas con células de Langerhans y pocas células pigmentarias, por lo que parece ser que la melanina proporciona una simple protección de la radiación solar.

Nutrientes esenciales como el ácido fólico y otras vitaminas son obtenidas por ingestión apropiada de algunas plantas. El ácido fólico en la sangre se degrada seguido a la exposición a rayos ultravioleta A (320-400 nm). Se ha sugerido que en el milenio pasado, cantidades adecuadas de nutrientes, como el folato no eran fácilmente obtenibles. La degradación del folato en la sangre por exposición a UVA si permaneciera en la epidermis produciría serias deficiencias nutricionales. (91)

La vitamina D es sintetizada en el hígado y el riñón de precursores encontrados en la piel, el 7-dehidrocolesterol es fotoquímicamente isomerizado a pre-vitamina D₃. El calor altera esta pre-vitamina y la transforma en vitamina D y ambas son transportadas - al hígado y al riñón en donde son hidroxiladas en 1,25-dihidroxi vitamina D, que es la molécula metabólicamente activa en el hueso. (73)

Se ha sugerido que la exposición excesiva al sol podría causar intoxicación por vitamina D y complicaciones letales como nefrocalcinosis y falla renal. Sin embargo, cuando la pre-vitamina D₃ está presente en concentraciones excesivas en la epidermis se isomeriza espontáneamente en lumisterol y taquisterol, dos compuestos que no pueden ser convertidos en vitamina D. Sin embargo, pueden tener una acción en reversa y convertirse - en pre-vitamina D₃ por lo que proveen un reservorio para vitamina D en individuos que no pueden obtener cantidades adecuadas de luz solar. La melanina disminuye la formación de vitamina D₃ en la epidermis.

Aunque parece ser que la vitamina D y la melanina están interrelacionadas de algún modo y probablemente ésta no se requiera para prevenir la intoxicación por vitamina D.

Como ya se había mencionado la melanina es un gran complejo heteropolímero -- compuesto de una variedad de quinonas, semi-quinonas e indoles. Es capaz de oxidar rápidamente NADH y NADPH, además la exposición a la luz ultravioleta incrementa su capacidad oxidativa. Hay muchas fuentes de radicales oxígeno en la piel. La luz del sol, - neutrófilos activados, oxidación de ácido araquidónico, oxidación de carcinógenos por el-

hidrocarbón aryl-hidroxilasa son de las cuantas fuentes bien conocidas de radicales oxígeno. De los estímulos mejor conocidos para la formación de melanina y proliferación de células pigmentarias son la inflamación, luz ultravioleta, oxidación del ácido araquidónico y carcinógenos. (63)

La melanina es una combinación de dos pigmentos, eumelanina y feomelanina. La feomelanina que se ha expuesto a la luz ultravioleta presenta lisis con liberación de radicales oxígeno y puede ser que éste dañe las células. En contraste, la captura de radicales oxígeno por la eumelanina puede ser un evento protector. Además apoyando esta idea, los resultados de los trabajos de Menon y colaboradores muestran que la melanina previene la fotohemólisis de los glóbulos rojos que contienen protoporfirinas. (8)

Los aminoácidos como la tirosina y el triptófano son excelentes reservorios de oxígeno. Estos dos aminoácidos pueden ser convertidos en melanina, la tirosina puede capturar radicales oxígeno en la piel y por sí misma convertirse en un radical tirosina y oxidarse en melanina. Un radical tirosina es relativamente estable y menos reactivo que un radical oxígeno, su oxidación en melanina podría destruir las moléculas tóxicas de la piel y sirve como el substrato para la melanina que actúa como protector solar y amortiguar el oxígeno.

REGULACION DE LA FORMACION DE MELANINA.-

La cantidad básica de melanina en la piel y ojos de un individuo parece estar bajo el control de juegos separados de genes, sin embargo, hay otros factores que alteran el color básico de la piel.

Uno de ellos es la hormona estimulante del melanocito (MSH) de la cual hay dos formas, alfa MSH primeramente aislada por Lerner y Lee y la beta MSH aislada por Geschwind en 1950. ambas fueron obtenidas de pituitarias de bovinos, aisladas, purificadas y luego se determinó la secuencia de los péptidos. En ambas series de experimentos la muestra usada de MSH ocasionó un cambio rápido en el color de los melanocitos de

la piel de rana. Estas células responden en segundos a los agentes beta adrenérgicos oscureciendo la piel y con los agentes alfa adrenérgicos y colinérgicos aclaran la piel.(18)

La estructura original de la alfa MSH contiene trece aminoácidos. La beta MSH - tiene 22 aminoácidos y ambos son fragmentos de una gran molécula, beta-lipotrofina, - que contiene 90 aminoácidos. La beta-lipotrofina es también parte de un péptido primordial (265 aminoácidos) que se encuentra en la parte intermedia de la pituitaria y se llama propiomelanocorten.

Los datos hasta ahora conocidos indican que la beta MSH no es una hormona fisiológica y no tiene papel en la regulación de la pigmentación normal. La beta MSH probablemente se produce como un artefacto durante el aislamiento de la beta lipotrofina, -- ésta puede ser la hormona fisiológica y es dos a cuatro veces más potente como agente pigmentante que la alfa MSH. De todas maneras el papel exacto de la beta lipotrofina en el color normal de la piel es desconocido.

Padecimientos como la urticaria pigmentosa, hiperpigmentación postinflamatoria ó un fenómeno normal como el bronceado sugieren que factores locales son reguladores importantes del color de la piel. Sin embargo, la luz solar libera la vfa de la beta lipotrofina en la glándula pineal. La beta lipotrofina puede ser liberada en la circulación en la estación de verano, como es el caso de algunos mamíferos como el conejo y la comadreja. Estos animales en el invierno tienen pelaje café y en el invierno el pelo es blanco.- Podría ser que también los humanos tienden a broncearse más rápidamente en el verano en respuesta a la luz ultravioleta más que en el invierno porque hay diferencias en las cantidades circulantes de beta lipotrofina. (80)

La alfa MSH es una molécula muy interesante. Se encuentra en muchas partes del cerebro y en muchos otros tejidos además de la pituitaria. Su función parece ser de un neurotransmisor más que una hormona pigmentaria. La alfa MSH altera la conducta social y endocrina de algunas especies de animales. Parece ser muy activa en el sistema nervioso central y pueden también actuar en las terminaciones nerviosas periféricas.

- La alfa MSH es una molécula muy interesante. Se encuentra en muchas partes del cerebro y en muchos otros tejidos además de la pituitaria. Su función parece ser de un neurotransmisor más que una hormona pigmentaria. La alfa MSH altera la conducta social y endocrina de algunas especies de animales. Parece ser muy activa en el sistema nervioso central y pueden también actuar en las terminaciones nerviosas periféricas.

La alfa MSH parece inhibir la fiebre causada por pirógenos endógenos por competencia de los receptores en el hipotálamo para los pirógenos endógenos. Los pirógenos endógenos son formados por los macrófagos, pero se ha encontrado que es similar si no idéntico a la interleucina I y al factor activador de los timocitos epidérmicos (ETAF). La interleucina I ó el ETAF son formados por los queratinocitos y posiblemente por las células de Langerhas. Si el pirógeno endógeno y la alfa MSH pueden compartir un receptor en el hipotálamo, es posible que también esto ocurra en la piel. Los queratinocitos forman pirógenos endógenos al igual que la interleucina I y el ETAF en respuesta a la luz solar, aplicaciones de ácido araquidónico y otros estímulantes.

algunos autores sugieren que la alfa MSH puede tener una función pigmentaria menor y puede ser por liberación en la pituitaria para modular en el hipotálamo los efectos pirógenos de la interleucina I producida por los macrófagos ó por los queratinocitos seguida de daño por el sol.

El espectro de la luz ultravioleta del sol induce bronceado y proliferación de las células pigmentarias epidérmicas. (72)

La luz ultravioleta es radiación electromagnética y parece ser que los fotones tienen a desnaturalizar las proteínas y ácidos nucleicos y activan directamente la melanogénesis. Hay muchos cromatóforos en la piel además de la melanina, el 7-dehidrocolesterol absorbe la luz ultravioleta y es convertido a pre-vitamina D₃, ésta puede activar la fosfolipasa A₂ e inicia la oxidación del ácido araquidónico a prostaglandinas y leucotrienos. El ácido araquidónico por sí mismo, las prostaglandinas y otros productos se sabe estimulan la melanogénesis. (49)

La luz ultravioleta induce la formación de radicales libres en los tejidos. La tirosina y el triptófano forman radicales fenoles y forman el substrato para la conversión de tirosina en melanina.

La luz ultravioleta A puede inducir la melanogénesis por sí misma ó en combinación con psoralenos (PUVA). Es difícil de explicar como el PUVA directamente induce melanogénesis. Se ha observado que desnaturaliza los ácidos nucleicos de los cromosomas y las células entonces no pueden dividirse. Si el daño no es muy severo, las células son capaces de recuperarse reemplazando los ácidos nucleicos dañados. Las células pigmentarias expuestas a los psoralenos y luz ultravioleta A se detienen en la fase G2 del ciclo de reproducción celular. Estas células tienen más receptores para la beta-lipotrofina en su superficie. El PUVA induce radicales oxígeno en la piel. Esto puede causar melanogénesis indirectamente por producción de gran cantidad de energía por el oxígeno. (70)

OTROS PIGMENTOS CUTANEOS.-

La espectrofotometría, aplicada al estudio de la coloración de la piel, ha permitido el conocimiento de los pigmentos que concurren en su formación, los cuales se identifican por la expresión particular de sus distintas bandas de absorción. Edward y Duntley, en 1939, como resultado de sus experiencias y observaciones, establecieron que el color normal de la piel era debido a cinco pigmentos principales: melanina, exihemoglobina, hemoglobina reducida, caroteno y melanoide, evidenciados por sus peculiares bandas de absorción.

El melanoide parece corresponder al producto oscuro que se progina en la queratina y al cual es debida la coloración negruzca de las escamas de la ictiosis, lo mismo que los puntos negros centrales de los comedones. Para Edwards y Duntley representa un producto de degradación de la melanina, en virtud de encontrarse normalmente en zonas muy hiporqueratóticas, como las palmas de las manos y plantas de los pies, ó en áreas cutáneas expuestas largo tiempo a la radiación solar.

Hamilton y Hubert observaron que la inyección de testosterona, en hombres castrados ó eunucoides, provocaba gran incremento de melanoide, y sólo un discreto aumento de melanina.

El caroteno, pigmento liposoluble, se halla en las zonas ricas en tejido adiposo y en la capa córnea. Es el responsable del componente amarillento del color normal de la piel. es más abundantemente en las mujeres, especialmente en abdomen, parte superior interna de los muslos y senos.

La hemoglobina, normal ó reducida interviene en el color de la piel a través de -- los vasos sanguíneos y en algunos síndromes púrpúricos por la sangre extravasada.

Existe también un pigmento, la tricosiderina, el cuál se halla en los pelos rojos -- del hombre, el cual ha sido demostrado por Smith y cols. en las plumas rojizas de algunos animales. Se duda que sea un pigmento natural, creyéndose que es un compuesto férrico derivado de una reacción entre el caroteno y el triptofano.

De la combinación de estos pigmentos resulta la coloración normal de la piel, pero existe un elemento, la luz solar, de cuya dispersión en los diferentes estratos cutáneos-- resulta el matiz especial del tinte epidérmico.

A continuación hablaremos de algo muy importante. Ya sabemos que es la melanina y para que sirve ¿pero dónde ocurre la formación de la melanina?

SITIO ANATOMICO DE LA FORMACION DE LA MELANINA.-

La capacidad de formar el pigmento melanina está limitada a unas células altamente diferenciadas llamadas melanocitos, por lo tanto la pigmentación melánica varía según la cantidad de melanocitos en la piel, la ubicación anatómica del melanocito de su producto la melanina, y de la actividad (ó velocidad de formación de melanina) del melanocito, además la actividad del melanocito está sujeta a las influencias bioquímicas que afectan la rapidez de formación melánica, por lo tanto los diversos trastornos pigmentarios son ocasionados por "lesiones bioquímicas" en el melanocito con formación meláni-

ca que aumenta o disminuye en consecuencia.

¿De dónde provienen los melanocitos?

La aparición de los melanocitos en la epidermis toma una dirección cráneo-caudal, de acuerdo con el desarrollo de la cresta neural, de dónde los melanocitos son derivados. Con microscopía de luz y con tinción de Masson (nitrato de plata) o expuesto a la reacción dopa, los melanocitos se identifican en la epidermis en la región de la cabeza durante la última parte del tercer mes fetal, en la parte más caudal del cuerpo, la formación más temprana de melanina se observa en la última parte del cuarto mes fetal. Desde que los melanocitos son funcionalmente inmaduros durante su migración por la dermis fetal, ellos no pueden ser identificados por métodos histoquímicos hasta que se localizan en la epidermis.

Por microscopía electrónica, a las 6 semanas se distinguen unas células de los que ratiocitos por la ausencia de uniones desmosómicas y por una mayor densidad citoplásmica. Cuando aún se encuentran ausentes las características primordiales de los organelos no es posible diferenciar a los melanocitos de las células de Langerhans. Ya los melanocitos con melanosomas reconocibles se ven en la epidermis del feto a la edad gestacional de 8 a 10 semanas (de los melanosomas hablaremos posteriormente). (13-55)

Hablando de melanocitos podemos decir que son células capaces de sintetizar tirosinasa, la cual incorporada en organelos especializados o melanosomas inician eventos -- que llevarán a la síntesis y depósito de la melanina. (20)

Hasta 1953 se les llamó melanoblastos y hubo algunos que creyeron como Bloch, - que provenían de células epidérmicas. Masson y Billingham establecieron que el melanoblasto era una célula glandular y que su producto especializado era descargado en otras células. Pero el origen de los melanocitos en los mamíferos fue bien establecido en - - 1948 por Rawlins, quien demostró que los melanocitos provenían de la cresta neural, no, de la epidermis definitiva.

El sistema epidérmico-melanocito de las distintas razas humanas ha sido estudiado-

por Szabé, Staricco y Pinkus. Ellos compararon la densidad de melanocitos en grupo de blancos europeo-americanos y observaron que las razas con más pigmento no tenían más melanocitos que los caucásicos. Encontraron melanocitos mitóticos en piel expuesta al sol, pero Jimbow y cols. encontraron también ésto en melanocitos no estimulados por lo que estos datos son controversiales. (68)

Estudios estadísticos de la distribución de los melanocitos usando porciones de epidermis muestran que hay una variación entre los individuos y en el mismo individuos en las distintas regiones del cuerpo. Por ejemplo: hay cerca de 2,000 o más melanocitos por mm. cuadrado en la piel de la cabeza y antebrazos y usualmente 1000 en el resto del cuerpo en caucásicos, negroides y mongoloides.

Respecto a la histopatología de los melanocitos en tinciones con hematoxilina-eosina, éstos aparecen como células claras con un núcleo pequeño, que se tiñe de oscuro y un gran citoplasma claro. el número de melanocitos en relación a las células basales varía con cada región del cuerpo y se incrementan con exposición repetida a la luz ultravioleta, el número varía de una a diez células en la capa basal. Como regla, los melanocitos, se tiñen con la reacción dópa de Bloch o la tinción de plata. En personas con una piel clara la tinción con H-E revela unos pocos o la ausencia de gránulos de melamina. en personas con un color oscuro de piel éstos gránulos están predominantemente en la capa basal, pero también se observan por toda la epidermis, incluyendo la capa córnea y en algunas ocasiones en la dermis superficial en los macrófagos llamados melanófagos.

Por microscopía electrónica, los melanocitos, difieren de los queratinocitos por que no tienen tonofilamentos o desmosomas. Sin embargo, en su base están en una oposición muy cercana con la membrana basal por estructuras semejantes a los hemidesmosomas de los queratinocitos. La enzima melanogénica, llamada tirosinasa, es sintetizada en los melanosomas.

¿Pero qué son los melanosomas y cómo se forman?

En 1950, Fitzpatrick y cols. reportaron que la melanina recientemente formada se veía como gránulos cafés, pero no fue sino hasta 1961 cuando se separaron los componentes subcelulares de los melanocitos. (32)

La formación de los melanosomas comprende cuatro elementos importantes: proteínas estructurales, tirosinasa, "membranas" y posiblemente enzimas auxiliares. Las proteínas estructurales y las enzimas son sintetizadas de acuerdo a programas genéticos y son segregadas dentro de las vacuolas provenientes del aparato de Golgi, del retículo endoplásmico asociado al Golgi o del retículo endoplásmico general. Dentro de los melanosomas las proteínas segregadas forman una matriz constituida por varias capas concéntricas de proteínas. (3-55)

De las varias hipótesis actuales sobre la formación de los melanosomas, la más plausible es que las proteínas estructurales y la tirosinasa no son incorporadas simultáneamente en el melanosoma, sino que la tirosinasa se acumula en un área particular del aparato de golgi y se condensan en vesículas recubiertas, que se transfieren por túbulos filamentosos al retículo endoplásmico liso donde la matriz de las proteínas estructurales se agregan.

cuatro estadios del melanosoma en su desarrollo son reconocidos, por microscopía electrónica se ha observado lo siguiente:

Estado I: los melanosomas son redondeados, miden aproximadamente 0.3 microm y poseen una actividad enzimática intensa con filamentos concentrados. No contienen melanina.

Estado II: los melanosomas son elipsoidales y miden 0.5 microm contienen filamentos longitudinales entrecruzados. La actividad enzimática está presente pero envolviendo a la membrana y los filamentos. el depósito de melanina empieza en este estadio.

Estadio III: hay una actividad enzimática muy pequeña con depósito de melanina -- continuo con polimerización no enzimática parcial.

Estado IV: aquí los melanosomas no tienen ninguna actividad enzimática. La mel-

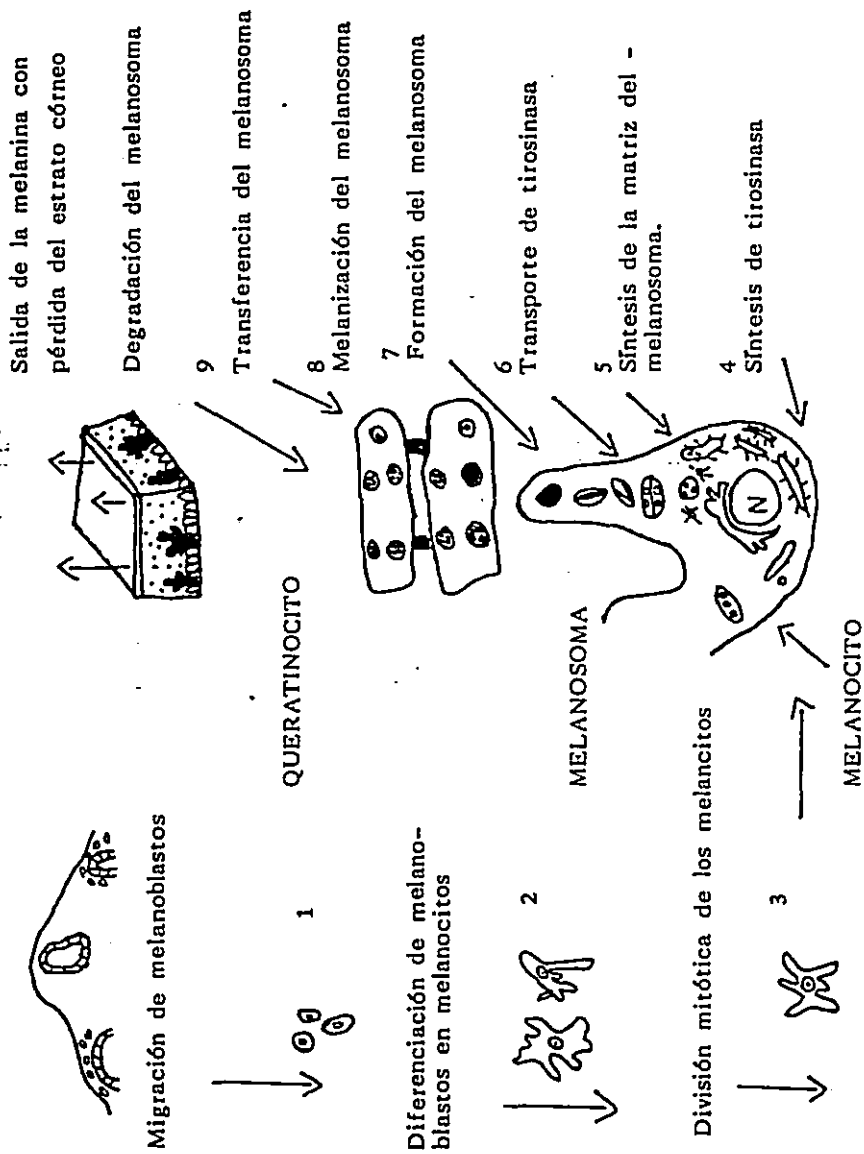


FIG. No. 2 Patrón morfológico y metabólico de la unidad melanoepidérmica

nina ahora formada, llena por completo el organelo y obscurece su estructura interna.

Algunas fallas genéticamente determinadas en éstos estadios son conocidas en algunos desórdenes pigmentarios.

Por último hablaremos de la unidad anatómica y funcional que determina el color de la piel: la unidad melanoepidérmica.

LA UNIDAD MELANOEPIDERMICA.-

Esta representada la interacción más cercana entre los melanocitos que sintetizan - los melanosomas y los queratinocitos que adquieren secundariamente a los melanosomas - y ayuda en su transporte. (FIGURA No. 2)

El mecanismo mediante el cual son transferidos los melanosomas no ha sido bien - establecidos. Los conocimientos actuales se han hecho por cinematografía y microscopía electrónica e "in vitro" se ha visto que es por un proceso citofágico.

Este proceso tiene dos fases: el proceso citofágico por sí mismo y un proceso de dispersión del melanosoma. La velocidad de síntesis de melanina dentro de los melanocitos es regulada por un proceso de retroalimentación controlado por el tránsito de los - melanosomas por los queratinocitos.

Cada unidad melanoepidérmica está constituida por un melanocito epidérmico y la constelación de queratinocitos con los cuales mantiene un contacto funcional. El número de unidades melano epidérmicas activas varía en los diferentes sitios del tegumento humano, pero el cociente de queratinocitos con respecto a los melanocitos es constante.

La intensidad del color de la piel es determinada fundamentalmente por 1) el número total de melanosomas actualmente presentes dentro de los queratinocitos y de los melanocitos; 2) la velocidad de la melanogénesis dentro de los melanocitos; y 3) la velocidad de transporte dentro de los queratinocitos.

MOVIMIENTO DE LOS MELANOSOMAS DENTRO DE LOS MELANOCITOS.-

El mecanismo mediante el cual los melanosomas se transportan dentro de los melanocitos y los procesos dendríticos hacia las células epiteliales no está bien comprendido. Los estudios mejor conocidos se han realizado en peces y ranas y se han encontrado que son 3 mecanismos los que ocurren en este proceso: (1) un cambio en el flujo intracelular causado por una diferencia en los potenciales de membrana entre las partes periféricas y centrales de la célula (la teoría de electroforesis); (2) la liberación iónica o cambio de iones en la membrana (teoría de cambio de iones) y (3) transformación de sol y gel que causa cambios en la presión hidrostática del citoplasma (teoría de transformación sol-gel). Estas teorías son complicadas y los estudios ultraestructurales indican que el movimiento de los melanosomas puede ocurrir por canales rodeados por microtúbulos (la teoría de microtúbulos).

Jimbow y cols. en sus estudios del bronceado de la piel humana inducido por rayos UV encontraron que los melanocitos contenían filamentos ("intermediarios") que medían 100 Å que intervenían no solamente en la elongación de las dendritas, sino también en el movimiento de los melanosomas.

Por último se considera que son tres los mecanismos que intervienen pero no son exclusivos de la transferencia de los melanosomas y son los siguientes: (1) citofagocitosis, (2) inyección directa de los melanosomas en los queratinocitos y (3) liberación de los melanosomas en el espacio extracelular seguido de incorporación de los melanosomas por los queratinocitos.

DEGRADACION DE LOS MELANOSOMAS.-

Una vez redistribuidos los melanosomas en los queratinocitos son degradados por lisosomas. ¿Pero que clases de enzimas intervienen en este proceso?

Esto aún no es muy claro, pero es evidente que hay vacuolas en los melanosomas que contienen fosfatasa ácida y granos finos que tienen melanina y otros componentes melanosomales.

La degradación de los melanosomas también puede ocurrir dentro del melanocito y esto se presenta cuando hay hiperpigmentación de la piel por radiaciones UV o de melanocitos neoplásicos.

También se señala que este mismo proceso ocurre cuando se presenta la hipomelanosis.

CONTROL REGULADOR DE LAS UNIDADES MELANOEPIDERMICAS.-

Este proceso es aún más desconocido, pero los estudios realizados en ratones parecen demostrar que hay influencia genética en el tamaño de las unidades melanoepidérmicas. (38)

También se habla de influencia hormonal como la MSH que provoca una gran hiperpigmentación por incremento en el número de los melanosomas en relación con los queratinocitos y del número de los melanocitos melanogénicos. (18)

Otra teoría propuesta es que los vertebrados en general, presentan una chalona epidérmica (al parecer una glicoproteína) que actúa junto con la epinefrina y una hormona glucocorticoide regulando la actividad mitótica epidérmica por un mecanismo de retroalimentación negativa.

Voorhees y cols. aseguran que el papel principal en la regulación es debida al AMP cíclico (como "segundo mensajero") y proponen que algunas áreas de epidermis contienen prostaglandina E_2 que estimulan al AMP cíclico epidérmico influyendo sobre las chalonas que están en la superficie celular y así se regula la actividad mitótica.

En resumen, el número de unidades melanoepidérmicas no juegan un papel importante en las diferencias raciales del color de la piel. A pesar de las diferentes razas, la población de melanocitos epidérmicos en sitios anatómicos específicos es similar y el color de la piel se diferencia en las cantidades variables de melanina en la epidermis.

A continuación se referirán los trastornos de hiperpigmentación más comunes.

TRASTORNOS PRIMARIOS DE HIPERPIGMENTACION.-

Con excepción de las enfermedades vesicobulosas, las que más problemas de diagnóstico que causan son los problemas de hiperpigmentación. Por lo tanto el dermatólogo es frecuentemente consultado para diagnóstico, pronóstico y tratamiento de estos problemas. Dado lo extenso del tema no es posible abarcar todas las enfermedades y hablar extensamente de ellas y sólo nos limitaremos a hacer mención de las más frecuentes.

Existen muchas clasificaciones tanto clínicas como histológicas, y aunque hemos escogido una un tanto arbitraria consideramos es la de más utilidad clínica que habernos basado en un sólo criterio. (28)

Empezaremos refiriéndonos a los Síndromes de hiperpigmentación de la infancia.

SINDROMES DE HIPERPIGMENTACION DE LA INFANCIA.-

La hiperpigmentación que se presenta en la infancia es usualmente de interés cosmético solamente, sin embargo, pueden ser signos de anomalías asociadas graves.

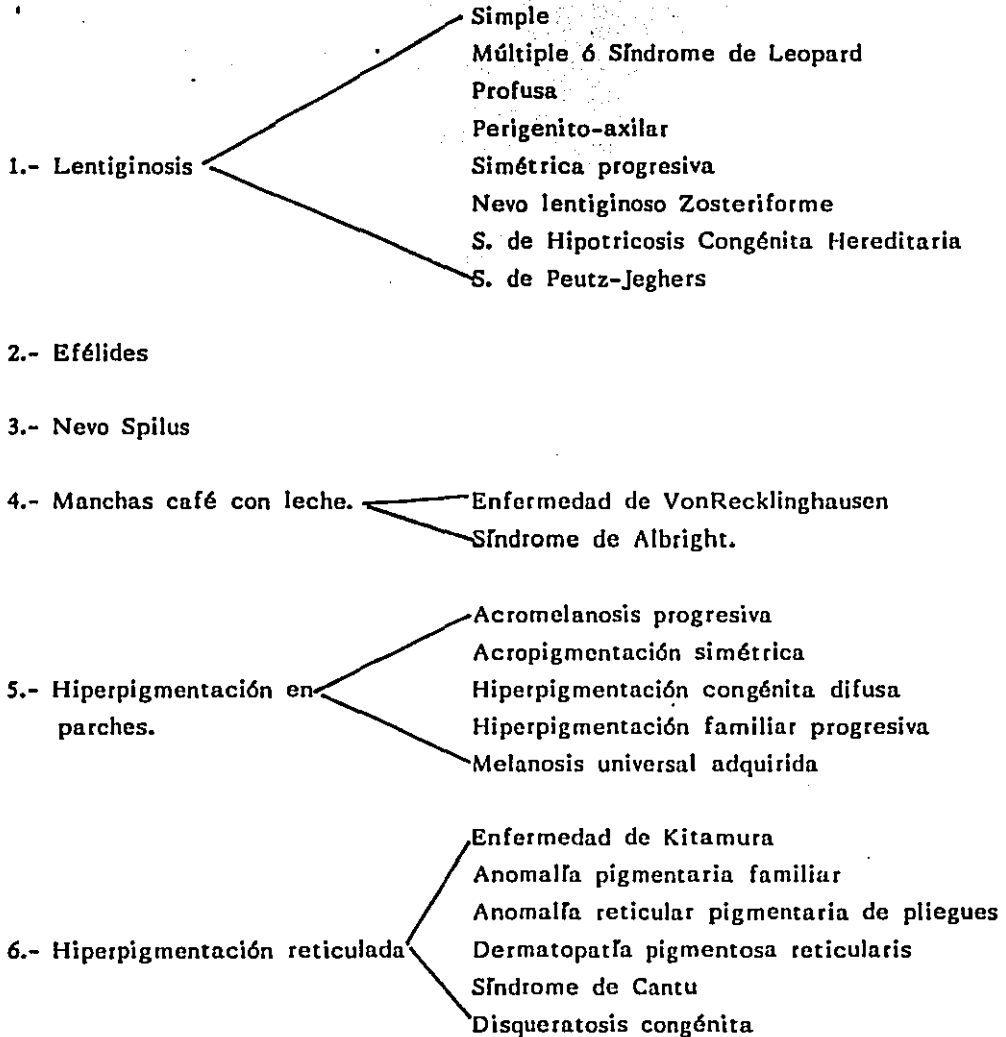
La mayoría de las condiciones descritas se transmiten por herencia autosómica dominante. (24-96)

LENTIGINOSIS.-

Las lentiginosis son frecuentemente encontradas en una forma aislada, pero deben distinguirse de las efélides cuando se presentan predominantemente en la cara y tronco. Mientras que las efélides ("pecas") se desarrollan generalmente entre los 3 a 5 años de edad, la lentiginosis se presenta al nacimiento o en la infancia más tardía. Las efélides se oscurecen posterior a exposición a la luz solar y la lentiginosis se observa igual en verano que en invierno. La lentiginosis persiste en la etapa adulta y las efélides generalmente se desvanecen con la edad. La histopatología es característica: papilomatosis y aumento de pigmentación basal, mientras que en la efélide la histopatología puede ser normal o haber aumento de la pigmentación basal.

CLASIFICACION

Síndromes de Hiperpigmentación de la infancia



- 7.- Otras hiperpigmentaciones
- Acropigmentación de Dohi
 - Discrematosis simétrica hereditaria
 - Nevo de Ota
 - Síndrome de Seckel
 - Melanosis temporalis infantia
 - Melanosis familiar periorbitaria
 - Melanocitosis generalizada dérmica
 - Pigmentación maculosa múltiple idiopática

La lentiginosis múltiple o Síndrome de LEOPARD se hereda en forma autosómica - dominante y usualmente lo transmite la madre.

Las letras de LEOPARD señalan las características clínicas del síndrome: (L) lentiginosis, en tronco y cara que tiende a aumentar con la edad; (E) anomalías en el ECG especialmente defectos de conducción; (O) hipertelorismo ocular; (P) estenosis pulmonar (A) anomalías de los genitales; (R) retardo del crecimiento; (D) sordera neurosensorial. Se ven frecuentemente manchas café con leche. También se han encontrado defectos esqueléticos como pectus excavatum, pectus carinatum, xifosis y prognatismo.

La lentiginosis profusa se ha usado para un síndrome donde se asocian lentiginosis-con manchas café con leche y nevos de unión, pero no hay problema en mucosas y no se asocia con anomalías extracutáneas.

En la lentiginosis perigenitoaxilar la lentiginosis se limita a las áreas de secreción apócrina, preferentemente en axilas y perineo.

El síndrome de Moynahan, se presenta esporádicamente y se caracteriza por lentiginosis simétrica progresiva, nevos de unión y retardo en el crecimiento, anomalías genitales especialmente en los varones con testículos ectópicos, pene corto, escroto fijo. También se ha observado estenosis mitral. (3)

El Nevo lentiginoso zosteriforme, se presenta en la infancia y se caracteriza por - lentiginosis que sigue una distribución dermatomérica usualmente unilateral, puede presentar queratodermia ipsilateral. La histopatología revela aumento de melanocitos basales. (60-82)

Greither y colaboradores, describieron el síndrome de Hipotricosis congénita hereditaria caracterizado por lentiginosis centroracial, hipohidrosis, alopecia difusa que empezó en la pubertad, queratodermia palmoplantar, hipod^ontia e hiperqueratosis folicular en el cuello.

El mosaicismo de pigmentación de la piel fue visto en una paciente femenina negra de 25 años de edad. Ella tenía una piel de color normal al nacimiento, pero a los 5

años de edad desarrolló grandes áreas con manchas intensamente pigmentadas. A la histopatología sólo demostró lentigo simple.

El Nevo spilus es una lesión hiperpigmentada congénita de interés cosmético solamente. Es una lesión usualmente solitaria que consiste de una mancha hiperpigmentada con superficie lisa como si se hubieran sobrepuesto muchas efélides. La histopatología muestra solamente lentigo simple.

El síndrome de Peutz-Jeghers muestra lentiginosis con tendencia a agruparse y tienen una distribución periorificial pero también pueden presentarse en palmas, plantas y ocasionalmente en la conjuntiva y mucosas. Se asocia con hamartomas del intestino pero con predominio en el yeyuno. Estos hamartomas producen malestar abdominal, sangrado-intusususcepción y ocasionalmente se malignizan. (54)

MANCHAS CAFE CON LECHE.-

Su presentación más común es en la Neurofibromatosis, también conocida como Enfermedad de Von Recklinghausen, se hereda autosómico dominante y ocasionalmente por mutación espontánea.

Las manchas café con leche se presentan al nacimiento y tienden a aumentar a medida que crece el paciente. El diagnóstico se realiza cuando el paciente presenta cinco o más manchas mayores de 0.5 cm. o en el adulto que tiene 6 o más manchas mayores de 1.5 cm. Los neurofibromas aparecen generalmente en la pubertad. Un signo característico son efélides en las axilas (signo de Crowe).

Se han reportado muchas anomalías extracutáneas asociadas al síndrome; como deficiencia mental, pubertad precoz, glioma del nervio óptico, compresiones esqueléticas y aumento en la incidencia de feocromocitoma. A la histopatología se reporta que en las manchas café con leche hay aumento de melanocitos y de melanina en la capa basal y con microscopía electrónica se encuentra melanosomas en exceso y a veces melanosomas gigantes. (45)

Watson describió una entidad que se hereda en forma autosómica dominante caracterizada por múltiples manchas café con leche y efélides en axilas asociadas con inteligencia subnormal y estenosis de la pulmonar sin evidencia de neurofibromas.

El síndrome de Albright presenta una triada clásica constituida por manchas café con leche, pubertad precoz y displasia fibrosa polioestótica. Estas manchas usualmente se presentan al nacimiento y son grandes e irregulares. Puede asociarse a otras endocrinopatías y a la microscopía electrónica se observan melanosomas gigantes.

HIPERPIGMENTACION EN PARCHES.-

Aquí tenemos a la Acromelanosis progresiva que se hereda en forma autosómica recesiva. Este síndrome se caracteriza por oscurecimiento progresivo de la parte dorsal de los dedos que se inicia antes del año de edad. Para los 4 o 5 años de edad la hiperpigmentación ya se presenta en perineo, extremidades y en áreas de cabeza y cuello. A la histopatología se encuentra aumento de melanocitos y melanina en la capa basal. Puede haber hiperqueratosis y papilomatosis.

La acropigmentación simétrica se ha reportado en una madre y su hija y en las dos apareció alrededor de los 11 años de edad. La pigmentación se presentó en cuello, cara, dorsal de manos, fosa antecubital, axilas, rodillas y área perineal con manchas hiperpigmentadas de aspecto reticular y en parches con algunas zonas de leucoderma. La enfermedad progresó hasta la edad media en que se volvió estacionaria. No hubo atrofia epidérmica o anomalías palmoplantares. Este síndrome es común en individuos japoneses y coreanos.

Otra entidad es la hiperpigmentación congénita difusa reportada en dos hermanos. Estos pacientes desarrollaron una hiperpigmentación progresiva en la infancia que empezó en la piel cabelluda y cara y después se extendió al resto del cuerpo. A los 5 años de edad la hiperpigmentación comenzó a remitir dejando manchas blancas puntiformes especialmente en regiones femorales y clavículas. La histopatología mostró melanofágos-

en dermis.

La hiperpigmentación familiar progresiva es una entidad que se hereda en forma autosómica dominante y se describió en una familia negra. Todos los miembros de la familia presentaron al nacimiento una hiperpigmentación mínima pero posterior, desarrollaron una hiperpigmentación en parches, muy negra irregular y que también afectaba conjuntivas y mucosas. A la histopatología había aumento en el número y tamaño de los gránulos de melanina con más premelanosomas en el área pigmentada que en la piel normal. (12)

Otra entidad es la Melanosis universal adquirida (bebé carbón) que fue descrita en un bebé latinoamericano a la edad de 15 días de nacido que presentó hiperpigmentación de cara y extremidades. Después de un período corto de tiempo el resto de la piel y la mucosa oral y conjuntival se puso completamente negra; y sólo pequeñas áreas de palmas y plantas permanecieron normales. El cabello era negro, fino y lacio. La histopatología reveló un incremento en la capa basal de melanina con un melanófago ocasional. Un número normal de melanocitos basales con aumento de los tipos III y IV de los melanosomas. Los niveles séricos de ACTH y MSH fueron normales. (56)

HIPERPIGMENTACION RETICULADA.-

Aquí se encuentra la Enfermedad de Kitamura que es una enfermedad que se caracteriza por manchas hiperpigmentadas, de localización distal, reticuladas, poligonales, discretamente atróficas que se desarrollan en la primera o segunda década de la vida y después se extienden proximalmente. Se aprecia un puntilleo y algunas fisuras en palmas de las manos. La histopatología revela aumento de melanocitos en la capa basal y atrofia de epidermis en las áreas de hiperpigmentación. (37-50)

La anomalía pigmentaria familiar se reportó en tres hermanas, el padre y una tía paterna. Los miembros de la familia afectada presentaron manchas café de 1 a 10 mm en el cuello y brazos. No había fotosensibilidad. La histopatología reveló aumento de melan

nina y elongación y ensanchamiento de papilas y áreas de atrofia en epidermis.

La anomalía reticular pigmentaria de los pliegues ha sido descrita por muchos investigadores como una enfermedad que se transmite en forma autosómica dominante o de manera esporádica. La edad en que se presentan es en la adolescencia o en la etapa adulta temprana. El síndrome se caracteriza por hiperpigmentación en los pliegues, comúnmente asociada con puntilleo en la piel perioral siendo más importante en los ángulos de la boca. La característica histopatológica es papilas filiformes con elongación y aumento de melanina. (11-42-46-77-97)

La dermatopatía pigmentosa reticularis se trasmite en forma autosómica dominante y empieza en el primer año de vida con pigmentación reticulada del abdomen, hombros, espalda, tórax y extremidades. Se asocia con alopecia y pérdida de las uñas de manos y pies durante el segundo año de vida. Gahlen describió un caso que presentó hipohidrosis, alopecia y atrofia cutánea de manos, pies, codos y rodillas. La histopatología reveló aumento de melanina dérmica y epidérmica.

Van der Lugt describió una genodermatosis llamada dermatopatía pigmentosa reticular con hiperqueratosis y mutilación. Las características principales incluyen ampollas, hiperpigmentación en pliegues intercalado con hipopigmentación especialmente del cuello queratodermia punctata de palmas y plantas, ainhum y periodontopatía. Jäckli describió un síndrome de hiperpigmentación reticular generalizada asociada con alopecia, microdon-tia y catarata infantil.

El síndrome de Cantu, una enfermedad que se hereda en forma autosómica dominante empieza en la adolescencia y consiste de manchas café, pequeñas, de 1 mm aprox que se tornan confluentes formando parches irregulares en cara, antebrazos y pies. Las palmas y plantas son hiperqueratóticas. La hiperpigmentación es progresiva hasta la etapa adulta en que se estaciona. La histología revela aumento de melanina basal.

La disqueratosis congénita es una enfermedad que se hereda en forma recesiva ligada a X pero también existe una forma autosómica dominante. Los tres hallazgos cardina-

les son: hiperpigmentación e hipopigmentación generalizada, uñas distróficas y leucopla-- quia. Frecuentemente se asocia con Anemia de Fanconi, alopecia y lesiones vesicubulo-- sas en las mucosas. Las alteraciones histológicas incluyen pigmentación epidérmica varia-- ble e incontinencia pigmentaria.

Se excluye de la presente revisión las discromatosis y las poiquilodermias ya que -- no consideramos sea necesario mencionarlas.

OTRAS CONDICIONES QUE PRODUCEN HIPERPIGMENTACION.-

Algunas hiperpigmentaciones se ha visto más frecuentemente en individuos de piel -- oscura o en orientales; por ejemplo la acropigmentación de Dohi, la dermatopatía pig-- mentosa reticular y la discromatosis simétrica hereditaria.

El Nevo de Ota es común en orientales y negros. La pigmentación se observa en -- el primero y segundo arco branquial del quinto nervio craneal. Predomina en el sexo fe-- menino y la mitad de los individuos afectados tienen la pigmentación al nacimiento. La -- histología muestra melanocitos en dermis. La mancha mongólica se ha visto en razas -- con piel oscura y está más comunmente presente en el área lumbar y tiende a desapa-- recer en la vida adulta.

Se ha descrito un caso de síndrome de Seckel o enanismo de Seckel que presenta -- pigmentación bilateral en líneas en el cuello, ingles y extremidades. La histopatología -- revela incontinencia pigmenti en las áreas de hiperpigmentación.

La melanosia temporalis infantia se reportó en una niña japonesa que fue normal -- al nacimiento y después desarrolló una pigmentación difusa del perineo, pezones, línea -- alba, axilas e ingles a los 4 meses de edad. Presentó una remisión espontánea y gradual -- a los 19 meses de edad. Posiblemente anomalías endocrinológicas causaron la hiper-- pigmentación pero no fueron detectadas. La histopatología reveló aumento de la melani-- na en la capa basal. (26)

La melanosia familiar periorbitaria es una enfermedad que se hereda en forma au--

tosómica dominante y usualmente aparece en la adolescencia. Se caracteriza por una hiperpigmentación en la piel del párpado inferior y posteriormente del párpado superior. - El problema principal es cosmética ya que la gente piensa se trata de personas con -- cansancio crónico, que abusan del alcohol o de las drogas. Otras causas secundarias de este problema y que se presenta más en la piel del párpado inferior se deben a un problema de edema intermitente crónico que puede estar asociado a atopia. La histopatología reveló aumento en el número de los melanocitos basales y presencia de la melanó-- fagos en dermis superficial y media.

La melanocitosis generalizada dérmica aparece al nacimiento, adoles⁵cencia o aún - después y usualmente persiste y es lo que la diferencia de la mancha mongólica. Ade-- más se presenta en regiones extrasacrales, como en la cara, región supraclavicular y en la parte superior de la espalda, cuello, mamas y abdomen. (6-64)

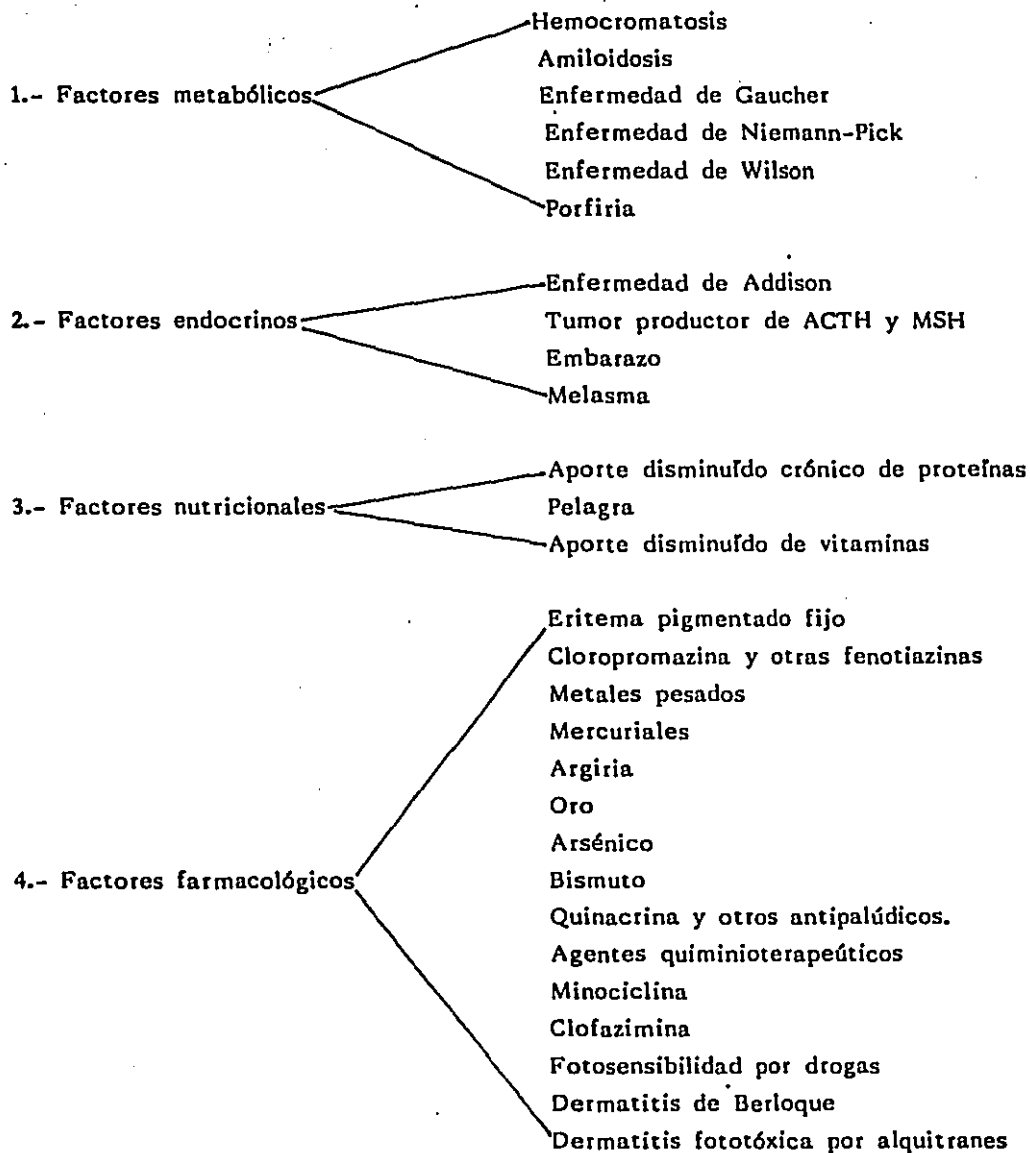
Según Cole y cols. Sekiba fue el primero en describir este padecimiento refiriendo dos pacientes adultos con áreas de hiperpigmentación en la cara. Para distinguir histopa-- tológicamente una mancha mongólica de esta entidad reside en el número y patrón de - distribución de los melanocitos.

La pigmentación maculosa múltiple idiopática descrita por vez primera por Sake en 1941 quien la denominó pigmentación maculosa adquirida ha sido posteriormente estuda-- da por otros autores siendo descrita en un brillante trabajo por Degos quien reportó la afección siempre en niños y adolescentes sin predominancia de sexo. Está caracterizada-- por manchas azul pizarra, que miden entre 5 y 25 mm con forma redondeada u oval, -- bien limitadas y diseminadas en el cuello, abdomen, región posterior de tronco y miem-- bros. Regresan espontáneamente en un período variable en meses o años. A la histopato-- logía hay un aumento del pigmento melánico en la capa basal y depósito del mismo ma-- terial e infiltrado linfohistiocitario perivascular en dermis papilar. (2-57)

A continuación revisaremos las hiperpigmentaciones más comunes en el adulto y pa-- ra facilitar su entendimiento las dividiremos según sus factores etiológicos. (25-27)

CLASIFICACION

Hiperpigmentación en el adulto.



5.- Factores físicos

- Luz ultravioleta
- Radiación térmica
- Radiación ionizante
- Trauma (prurito crónico)

6.- Asociada a neoplasias

- Acantosis nigricans
- Melanoma maligno metastásico

7.- Otros factores

- Lentigo senil
- Melanosis de Riehl
- Dermatosis cenicienta
- Melanosis calórica
- Pigmentaciones adquiridas axilares e inguinales
- Hiperpigmentación zosteriforme progresiva

HIPERPIGMENTACION POR FACTORES METABOLICOS.-

Empezaremos por la Hemocromatosis padecimiento que se caracteriza por hiperpigmentación cutánea generalizada, diabetes mellitus y hepatomegalia. Además puede agregarse afectación cardíaca, cirrosis hepática e hipogonadismo. La pigmentación a pesar de que usualmente es generalizada puede predominar en cara, superficies extensoras de los brazos, dorso de manos y área genitocrural. La pigmentación se debe a depósitos de hierro melanina o ambos, si el color es café bronceado se debe a depósito de melanina; si es por hierro, la piel adopta una coloración gris metálico. Se halla pigmentación de mucosa en 10% de los casos. El nivel de hierro plásmatico y de transferrina se hallan elevados.- Se presenta generalmente en hombre mayores de 60 años de edad. La histopatología revela depósitos de hemosiderina alrededor de glándulas sudoríparas y vasos sanguíneos en la dermis. Debe hacerse un diagnóstico diferencial con la Enfermedad de Addison (9).

La amiloidosis que tiene varias presentaciones clínicas y sólo aquí mencionaremos la forma macular. este padecimiento es más común en los asiáticos, centro y suramericanos y personas del medio este. Aunque el tronco (especialmente la espalda) es el sitio más comunmente afectado, las lesiones pueden presentarse en cara anterior de piernas. Se presenta inicialmente un prurito intenso que procede a la aparición de las lesiones. Cuando éstas aparecen son manchas grisáceas o café apizarrado que miden 2 y 6 o 8 mm. de diámetro, ovals, mal limitadas. A veces estas manchas coalescen formando grandes áreas.

Su etiología es el depósito del amiloide que es una proteína semejante a las inmunoglobulinas pero lo que aún no está claro es porque se deposita. A la histopatología se aprecian los depósitos del amiloide en dermis papilar y generalmente se requiere de una tinción especial como cristal violeta o rojo Congo.

Se han mencionado otras enfermedades de depósito que ocasionalmente producen problema de hiperpigmentación como son la enfermedad de Gaucher y de Niemann-Pick- (son debidas a depósito de glucolípidos), la enfermedad de Wilson o hepatolenticular (de

bida a depósitos del cobre) y en ocasiones también se menciona la Porfiria por tener -- una fase de hiperpigmentación.

HIPERPIGMENTACION POR FACTORES ENDOCRINOS.--

Aquí tenemos a la enfermedad de Addison que se caracteriza por una hipofunción de la corteza adrenal y sus manifestaciones clínicas son hipotensión, debilidad e hiperpigmentación de la piel y mucosa oral; pudiendo ser éste último el síntoma inicial. La hiperpigmentación es más acentuada en áreas expuestas al sol, sitios de presión y genitales y la pigmentación oral a veces es en parches. Hay aumento de liberación de MSH -- por la pituitaria y de ACTH en respuesta a que las glándulas suprarrenales producen poca. A la histopatología no hay datos diagnósticos, sólo se encuentra un incremento en la actividad de los melanocitos sin aumento en su número, aumento de melanina en epidermis y a veces en dermis.

También se presenta un problema similar cuando hay un tumor que produce ACTH y MSH y con la terapia con ACTH y estrógenos.

Aquí también se incluyen los trastornos pigmentarios del embarazo entre los cuales se encuentra el melasma que todos conocemos y que clásicamente se relaciona con el -- embarazo aunque también se presenta fuera de él. Se considera que prácticamente el -- 90% de las embarazadas presentan algún tipo de hiperpigmentación, siendo estas de tipo difuso de grado variable, pigmentación de areolas mamarias, de la línea media o alba y de los genitales. En un porcentaje menor también hay pigmentación de tipo generalizado y de lesiones pre-existentes (nevus, morfea, etc). El melasma tiende a adoptar una distribución centrofacial que sería la más común y comprende mejillas, frente, labios superior, mentón y nariz. Se presenta como manchas parduzcas o negruzcas, lisas, mal limitadas. El mecanismo exacto por el que se produce es desconocido pero Carruthere ha sugerido que los estrógenos estimulan a los melanocitos y la progesterona produce la difu-- sión de la pigmentación. En el caso de que el melasma no esté asociado a embarazo, va

rios autores refieren que su persistencia se debería a la acción lumínica directa e indirecta. También se ha observado después de anticonceptivos, iniciando en un tiempo que varía entre un mes y 20 meses de iniciado el uso del anticonceptivo. (65-85-98)

Otros autores han referido que se han encontrado melasmas particularmente en situaciones de hepatopatías crónicas, trastornos ginecológicos, como salpingitis, metritis y alteraciones ováricas diversas; también en los que padecían trastornos hipofisarios, tiroideos o suprarrenales y en estados carenciales de hierro, avitaminosis e hipoprotrombemia.

Es interesante destacar que al observarlos con la luz de Wood, se hace mucho más evidente, sobre todo cuando el pigmento se encuentra en la epidermis.

A la histopatología se encuentra aumento de melanina en la capa basal, con número normal de melanocitos.

FACTORES NUTRICIONALES.-

En primer lugar tenemos al aporte disminuido crónico de proteínas, siendo su máxima expresión el Kwashiorkor que se caracteriza por alteraciones del pelo, de la piel, -- edema de hambre (por hipoproteïnemia), retraso del crecimiento. El color del pelo puede variar del rojamarillento al gris o incluso al blanco, está seco y sin brillo, los rizos se hacen lacios y rectos y aparece una descamación intensa, posteriormente se presentan placas bronceadas que finalmente presentan una descamación eritematosa. También aparecen lesiones pseudopelagrosas, estomatitis, glositis y xeroftalmía. (39)

También se encuentra la Pelagra, que es debida a una deficiencia de triptófano el cual es precursor de la niacina. Esta enfermedad se caracteriza por afectar al aparato digestivo, sistema nervioso y piel, donde el problema está influido por la acción directa de la luz. Inicialmente se presenta un eritema brillante y engrosamiento posterior de la piel afectada para finalmente presentar hiperpigmentación que es cuando generalmente nosotros vemos al paciente. La histopatología no es característica, demostrando sola-

mente un aumento en la melanina de la capa basal de la epidermis. (16)

FACTORES FARMACOLOGICOS.-

Aquí se encuentra el eritema pigmentado fijo, que es una pigmentación gris apizarrada que frecuentemente ocurre por una reacción adversa a una droga. El primer caso fue descrito por Brocq en 1894 en asociación con la terapia por antipirina, esta reacción puede ser localizada o generalizada. Los casos más típicos presentan repetidamente en el mismo sitio la lesión después de ingestión o inyección de la droga.

Inicialmente hay eritema, edema y/o descamación seguida de una erupción vesiculosa y posteriormente se presenta la hiperpigmentación, la cual probablemente es postinflamatoria.

Las manchas tienen un borde discreto y la hiperpigmentación es más intensa con cada nueva reacción. Puede presentarse también en mucosa y uñas.

La patogénesis es desconocida, pero probablemente se trata de una reacción de hipersensibilidad.

Al exámen histológico cuando se trata de una lesión hiperpigmentada revela un depósito significativo de melanina en las células epidérmicas y muchos melanófagos en la dermis. Ocasionalmente se reporta licuefacción de la capa basal y dilatación de capilares en la dermis papilar con un infiltrado perivascular de linfocitos e histiocitos. Los fármacos más asociados con éste problema son barbitúricos, fenoltaleña, fenacetina y salicilatos. El problema se resuelve al discontinuar la droga. (59)

También medicamente por vía sistémica han provocado problemas de hiperpigmentación. Un color gris-apizarrado o violáceo en zonas expuestas al sol y en los ojos se han relacionado con el uso por largo tiempo de clorpromazina y otras fenotiazinas, hidroclo-tiazina y metaciclina. (4)

Puede afectar cualquier parte de la piel expuesta al sol, pero es más frecuente en la frente, regiones malares y nariz. Presentan inicialmente una coloración café que después se torna gris apizarrada o violácea. Se ha encontrado que del 1 al 15% de los pa--

cientes que ingieren dosis de 800 a 2,000 mg. de clorpromazina diariamente por períodos de más de un año presentan el problema. Se han encontrado depósitos de pigmentos en riñón, corazón, músculo, cerebro, ojo y sistema reticuloendotelial.

A la histología con tinción de rutina (H-E) se encuentran depósitos de una sustancia que se tiñe de color café oscuro en la porción superior de la dermis reticular o en macrófagos en este mismo sitio. Hay un aumento en el número de los melanosomas de la epidermis y de los lisosomas en la dermis.

Huang analizó un pigmento café oscuro de la orina de los pacientes con hiperpigmentación por clorpromazina y encontró que este pigmento era un polímero de clorinado de la clorpromazina.

Hay también otros medicamentos que producen cambios en la pigmentación como resultado de su depósito en la piel. Las drogas que son metales pesados causan este problema.

La pigmentación generalizada gris-apizarrada de la argiria se ha asociado con el uso tópico crónico de nitrato de plata, esto estimula la actividad melanocítica y la pigmentación es más marcada en áreas expuestas al sol.

El uso crónico de cremas que contienen mercurio produce una pigmentación localizada causada por el depósito de mercurio en la dermis que al campo oscuro se ven como depósitos de color naranja, en el sitio de la aplicación.

La coloración gris-azulada de la piel puede estar relacionada a la administración crónica de oro y arsénico. El bismuto, aunque ahora raramente es usado en la terapéutica produce hiperpigmentación de las encías. (35)

La quinacrina y otros antipalúdicos, cloroquina e hidroxicloroquina causan pigmentación gris apizarrada de la piel. (93)

También los agentes quimioterapéuticos producen hiperpigmentación, siendo localizada las que provocan la bleomicina, la ciclofosfamida y el 5-FU. La hiperpigmentación difusa la producen busulfan, ciclofosfamida y metrotexate.

Otro medicamento que puede causar hiperpigmentación es la minociclina. Se dice - que causa dos tipos de hiperpigmentación, 1) una gris-azulada, focal en sitios de inflamación o en piel normal de piernas y 2) una difusa café claro o gris-azulada oscura - en áreas expuestas al sol. Las observaciones histológicas con tinciones especiales sugieren que el pigmento encontrado es hemosiderina o una sustancia que contiene hierro. - Controversialmente, cuando la hiperpigmentación es generalizada aparentemente contiene melanina o un compuesto que tiene las mismas cualidades tintoriales. (7-34-58-78-86).

Se ha descrito un tercer pigmento que puede ser un producto de la degradación de la minociclina.

Otro medicamento que produce hiperpigmentación café-rojiza y que usamos mucho en la clofazimina, derivado de las fenazinas y es un medicamento con acción antileprosa importante.

Otro agente quimioterapéutico llamado triazinate (antagonista del ácido fólico) produce una pigmentación semejante a la acantosis nigricans y está se resuelve al suspender el medicamento. La histopatología revela cambios microscópicos iguales a los que se encuentran en la acantosis nigricans. (36)

Hay otros medicamentos que por una acción de fotosensibilidad producen una hiperpigmentación final como son la griseofulvina, el ácido nalidixico, psoralenos, sulfonamidas, sulfonilureas, tiazidas y amiodarona (antiarrítmico). (74-94-95)

La dermatitis de Berloque o fotodinámica es una forma de fotosensibilidad cutánea que resulta de la sensibilización local de la piel a la luz solar por acción de varias - - sustancias perfumadas (aceite esencial de bergamota, coriandro, geraniol, jazmín, espliego, cálamo, naranja, lima, limón), y se caracteriza por manchas hiperpigmentadas circunscritas que adoptan la forma de gota colgante y aparece en los sitios expuestos al - sol y al aceite sensibilizantes. (99)

Por último mencionaremos a la dermatitis fototóxica por alquitrán que produce una hiperpigmentación café muy oscura, casi negra en los sitios aplicados y expuestos al - sol. (4)

FACTORES FISICOS.-

Aquí los principales agentes causales son luz ultravioleta (bronceado), radiación térmica, alfa, beta y gama radiación ionizante y el trauma (prurito crónico) producen una hiperpigmentación de color café.

HIPERPIGMENTACION ASOCIADA A NEOPLASIAS.-

Tenemos aquí a la Acantosis nigricans y en su descripción original se decía que tenía dos categorías una asociada con una neoplasia y otra sin neoplasia. Este concepto básico de acantosis nigricans benigna y maligna persiste hasta el tiempo actual pero se -- han agregado otros tipos de acantosis nigricans benigna. Así tenemos que está la acantosis nigricans maligna asociada a una neoplasia y la benigna como la familiar, pseudoacantosis nigricans, acantosis asociada con endocrinopatías, asociada con síndromes congénitos y la inducida por drogas. (5-14-15-92)

La acantosis nigricans maligna se asocia a adenocarcinomas del tracto gastrointestinal, siendo el más frecuente el carcinoma gástrico. Otros tumores son los bronquios, -- páncreas, ovario, vesícula biliar, vejiga, endometrio, mama y tiroides. (28)

La acantosis nigricans familiar se hereda en forma autosómica dominante y aparece en la infancia, las lesiones predominan en axilas, regiones crurales, fosas antecubital y pliega, cara interna de muslos, cara y dorso de dedos. La piel se encuentra hiperpigmentada y aterciopelada, pueden estar afectadas las mucosas.

La pseudoacantosis nigricans se presenta asociada con obesidad exógena. Se ha pensado que el calor, la fricción y la maceración en los pliegues son los responsables de -- los cambios epidérmicos y de la maceración.

La acantosis nigricans que se asocia a endocrinopatías es común en personas con diabetes mellitus, adenoma pituitario, basofilismo pituitario, hipogonadismo pituitario, -- acromegalia, gigantismo, enfermedad de Addison, síndrome de Stein-Leventhal y síndrome de Cushing. Se ha dicho que existe en éstos pacientes un péptido de origen pituitaria--

rio parecido a la hormona estimulante de los melanocitos o un péptido que induce acantosis nigricans derivado de un precursor amino que se decarboxila en las células del estómago. (40)

Respecto a la histopatología, todas las formas de acantosis nigricans son similares. La superficie epidérmica es irregular y ondulada, papilomatosis, aumento de pigmento en la capa basal, melanófagos en la dermis superior y un infiltrado linfocítico ligero perivascular.

También se ha visto una hiperpigmentación gris-apizarrada cuando se presenta un melanoma metastásico. (87)

HIPERPIGMENTACION POR OTROS FACTORES.-

Empezaremos por el lentigo senil que se caracteriza por unas manchas hiperpigmentadas, pequeñas que se presentan sobre todo en las partes de la piel expuestas al sol en personas mayores y de mediana edad, predominando en dorso de manos.

A la histopatología se aprecia disrupción de la ondulación epidérmica y un crecimiento de la capa basal en forma de clava con aumento del número de melanocitos y aumento de melanina. (17)

Otro padecimiento es la melanosís de Riehl, es un padecimiento que se presenta más frecuentemente en mujeres adultas y se desarrolla lentamente a través de varios meses.

se caracteriza por manchas café claro o pardo oscuro predominando en frente, regiones malares, regiones retroauriculares caras laterales del cuello y afeas expuestas. Cuando hay hiperpigmentación en áreas cubiertas se presenta en zona de fricción como en pliegues axilares anteriores y ombligo.

Se ha discutido mucho su etiología y la más aceptada es que es actínica asociada a cosméticos.

Los estudios con microscopía electrónica revelaron melanocitos con muchos preme-

lanosomas y múltiples melanófagos en dermis.

El eritema discrómico perstans o dermatosis cenicienta fue descrita por Ramfrez en 1957 en San Salvador, posteriormente se reportaron otros casos en Venezuela, Colombia, México, Europa del Norte y Estados Unidos de Norteamérica. (75-76)

Esta dermatosis es crónica y se caracteriza por manchas con diferentes tonalidades de coloración grisácea que aparecen en forma de brotes sucesivos y no es influenciada por factores raciales, climáticos, alimentarios y ocupacionales.

Su tamaño varía de 1 cm₂ hasta grandes placas que respetan piel cabelluda, fanelas y regiones palmoplatares. No repercute en el estado general del paciente.

Presenta varias fases clínicas: 1) placas grisáceas con bordes netos con forma elipsoidea; 2) placas discrómicas; piel de color normal alrededor de manchas muy grisáceas y adentro de éstas otras grises más claro; 3) manchas redondas de 0.5 a 3 cm. grisáceas y unas con borde eritematoso.

A la histopatología hay hiperqueratosis folicular, epidermis ligeramente adelgazada sobre todo a nivel de papilas dérmicas, disminución de pigmento melánico en la capa basal, vacuolización discreta de células del estrato malpighiano, abundantes células claras en capa basal, degeneración hidrópica de la basal, incontinencia pigmentaria, ligero edema de papilas, infiltrado moderado perivascular de histiocitos, linfocitos y melanófagos.

Otro problema es el eritema "ab igne" o melanosis calórica que se caracteriza por una hiperpigmentación reticulada semejando livedo reticular en parches. Se presenta por una exposición aguda o prolongada al calor que inicia con un eritema persistente que puede o no presentar pigmentación. La histopatología revela adelgazamiento de la epidermis, vacuolización de la capa basal, adelgazamientos de la dermis con edema, separación del tejido conectivo, fibras elásticas anormales en algunos casos y un infiltrado moderado linfocitario.

Otro padecimiento llamada pigmentaciones adquiridas axilares e inguinales es muy raro ya que dice Smith y cols. que hasta 1973 sólo habían reportado dos casos. (43)

Este padecimiento se caracteriza por hiperpigmentación simétricamente distribuida en ambas axilas e ingles y puede ser diferenciada tanto clínicamente como histopatológicamente de las variedades de acantosis nigricans y de la pseudoacantosis nigricans. Al estudio histopatológico se encuentra proliferación focal de células basaloides con gran cantidad de melanina en la capa basal, el resto de la epidermis está adelgazada, se encuentran en algunas ocasiones inclusiones intraepiteliales córneas, en dermis superior una reacción inflamatoria leve con algunos melanófagos. (89)

También se ha descrito una hiperpigmentación zosteriforme progresiva teniendo las siguientes características: 1) pigmentación macular, uniforme con una distribución zosteriforme; 2) un patrón histológico que presente un incremento leve en la cantidad de melanina en la capa basal de la epidermis y ausencia total de células névicas; 3) no existir historia de rash, daño o inflamación que sugiera hiperpigmentación postinflamatoria; 4) se presenta después del nacimiento con extensión gradual y 5) que no esté asociada con otras anomalías cutáneas o sistémicas. (81)

Marvin y cols. refieren que aunque parece ser una entidad recientemente descrita, no es tan rara, ya que se asemeja a un nevo de Becker sin hipertricosis o a unas manchas café con leche atípicas.

Ya que podríamos seguir refiriendo una lista interminable de padecimientos que producen hiperpigmentación, consideramos, que se han mencionado las más frecuentes y por lo tanto las que debemos descartar en un paciente que se nos presente en nuestra consulta con un problema de melanodermia.

MATERIAL Y METODOS.-

El presente estudio se realizó con 57 pacientes que acudieron a la consulta externa del Centro Dermatológico Pascua de marzo a junio de 1985, seleccionando a los que presentaban algún tipo de Melanodermia.

Se incluyeron los pacientes sin importar edad, sexo ni tiempo de evolución del padecimiento, tomándose una fotografía clínica inicial.

A todos se les realizó historia clínica dermatológica y general (de acuerdo a formato anexo), interrogando intencionadamente sobre exposición solar, aplicación de medicamentos y antecedentes personales patológicos. Se anotó cuidadosamente la topografía, clasificándose en dermatosis localizadas, diseminadas o generalizadas según su situación. El color de las manchas fue tabulado en café oscuro, grisáceas, azuladas, gris azuladas se precisó el límite de la lesión en bien o mal limitadas.

En los pacientes que se sospechó alguna enfermedad sistémica asociada, se les practicaron exámenes de laboratorio complementarios. Además biopsia incisional con bisturí en 36 pacientes y con sacabocados (punch) No. 4 en 21 pacientes.

Para el estudio histopatológico de la pieza, ésta, se fijó en formol al 10%, se incluyó en parafina y se realizaron varios cortes. Se usó la tinción de rutina (hematoxilina--eosina) en los 57 pacientes, en cinco la tinción de rojo congo para búsqueda de depósito de material amiloide, en dos casos de tinción de PAS para búsqueda de glicógeno y mucopolisacáridos neutrales, en un caso tinción de Gallego para visualizar colágena y en un caso cristal violeta también para demostrar presencia de amiloide en el tejido.

Se excluyeron del estudio los pacientes que en la morfología del padecimiento tuvieron otras lesiones que no fueran manchas hipercrómicas, y los que llevaron un tratamiento despigmentante previo. De los 57 pacientes seleccionados se dieron de baja 10 por mal manejo técnico de la biopsia, quedando en el estudio un total de 47 pacientes.

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

HISTORIA CLINICA

FICHA DE IDENTIFICACION.-

NOMBRE EDAD SEXO LUGAR DE ORIGEN FECHA DE ESTUDIO
DOMICILIO OCUPACION No. DE EXPEDIENTE

TOPOGRAFIA.-

CABEZA TRONCO EXTRS.SUPS. EXTRS. INFS.

MORFOLOGIA.-

MONOMORFA POLIMORFA MANCHAS NUMERO COLORACION TAMAÑO
LIMITE SUPERFICIE

ANEXOS.-

EVOLUCION.-

TRATAMIENTOS ANTERIORES.-

EXPOSICION A LUZ SOLAR.-

MOTIVO DE CONSULTA.-

DIBUJO.-

IMPRESION DIAGNOSTICA.-

ETIOLOGIA PROBABLE.-

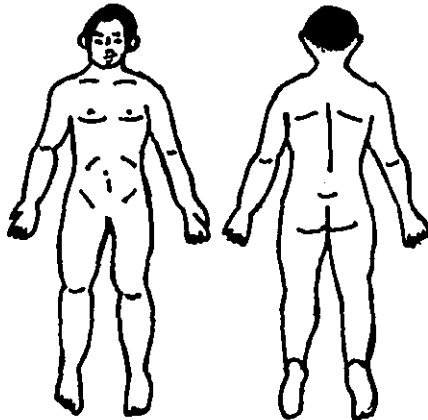
EXAMENES COMPLEMENTARIOS.-

BIOPSIA.-

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES.-

ANTECEDENTES PATOLOGICOS.-

RESTO DE EXPLORACION.-



Se agrupan a los pacientes con cuadros clínicos similares y para la exposición de los resultados se tomó solamente un caso como modelo del padecimiento.

Al final del estudio se realiza un análisis de los resultados obtenidos para integrar un diagnóstico epidemiológico, clínico e histopatológico para una mejor clasificación de los casos.

RESULTADOS.-

Se encontraron 30 pacientes femeninos y 17 masculinos. Se observó que la edad mínima fue de 2 años y la máxima de 58 con promedio de 28 años.

Como la mayoría de las pacientes eran mujeres, con respecto a la ocupación predominó el hogar, posteriormente les siguieron los escolares, empleados y obreros.

En cuanto a la topografía de las melanodermias predominó la forma localizada, - - siendo más frecuente en tronco, siguiendo cabeza y extremidad inferior; no se afectó ex tremidad superior. En los casos diseminados predominó la localización que afectaba tron co, extremidades superiores e inferiores y 3 pacientes presentaron tendencia a la genera lización.

En la morfología predominaron las manchas café oscuro y después las grisáceas, - con límite bien definido en la mayoría.

El diagnóstico inicial fue de la siguiente manera:

10 pacientes Melanodermia inespecífica, 10 pacientes Dermatitis cenicienta, 8 pacientes Amiloidosis cutánea, 6 Melanodermias por mercuriales y con 1 o 2 casos, 11 der matosis diferentes.

Al efectuar la correlación clínico histopatológica 11 pacientes presentaron Melanodermia inespecífica, 9 pacientes Amiloidosis cutánea y 6 pacientes Dermatitis cenicienta.

SIGLAS UTILIZADAS EN CUADRO GLOBAL DE MELANODERMIAS

TOPOGRAFIA.-

I Cabeza

II Tronco

III Extremidades superiores

IV Extremidades inferiores

MOFORLOGIA.- (color de manchas)

1 Café obscuro

2 Grisáceas

3 Azuladas

4 Gris-azulado

Límites: + bien limitadas ++ mal limitadas

TIEMPO.-

d día

m mes

a año

ALTERACIONES HISTOPATOLOGICAS.-

a epidermis normal

b atrofia de epidermis

e hiperqueratosis

d acantosis

e aumento de pigmentación de capa basal (+ a +++)

f vacuolización de capa basal

g aumento de melanina (+ a +++)

h incontinencia del pigmento

i melanófagos (+ a +++++)

j fibrosis papilar

k depósito de material eosinófilo

l cuerpos PAS +

m células epitelioides

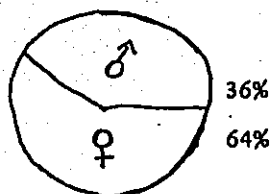
n pigmento café-amarillo alrededor de folículos pilosebáceos

o infiltrado linfohistiocitario

p infiltrado de PMN

CASOS	EDAD	SEXO	EVOL.	TOPOGRAFIA				MORFOLOGIA				DIAG. INICIAL	ALT. HISTOP.										DIAG. FIN				
				I	II	III	IV	1	2	3	4		a	b	c	d	e	f	g	h	i	j		k	l	m	n
16	10 a	M	5 a	x				+							x	x	x	x	x						x		DERMATIT.
17	10 a	M	4 m	x				+							x	x			x	x						x	MEDICAME
18	44 a	F	2 m		x			++							x	x			x							x	
19	58 a	M	8 m		x		x								x	x			x							x	
20	36 a	F	6 a	x			x	++							x				x	x						x	
21	21 a	F	2 a		x		x	+							x	x			x							x	MELANODI.
22	43 a	F	1 a		x		x	+							x				x							x	INESPECIFI.
23	47 a	F	7 m		x		x	+							x	x			x							x	
24	23 a	M	1 a		x		x								x	x			x							x	
25	45 a	M	25 d		x		x	+							x	x			x							x	x
26	14 a	M	18 m	x				+							x	x			x							x	
27	45 a	F	1 a	x	x			+							x				x	x						x	
28	35 a	F	6 m	x				++							x				x							x	
29	55 a	F	2 a	x	x			+							x	x			x							x	MELASMA
30	17 a	M	18 m		x			++							x	x			x							x	A. NIGRIC.
31	17 a	F	6 m		x			+							x	x			x							x	D. PIGMEN.

SEXO



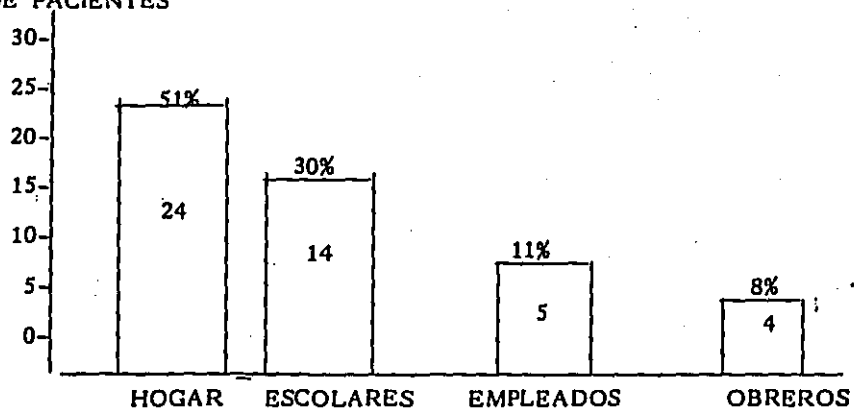
SEXO	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
FEMENINO	30	64%
MASCULINO	17	36%
TOTAL	47	100%

E D A D

AÑOS	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
0-5	2	5%
6-10	4	8%
11-15	2	5%
16-20	6	13%
21-25	7	15%
26-30	1	2%
31-35	4	8%
36-40	5	10%
41-45	8	17%
46-50	5	10%
51-55	1	2%
56-60	2	5%
TOTAL	47	100%

OCUPACION

No. DE PACIENTES



FORMAS LOCALIZADAS

SITIO	No. DE PACIENTES	PORCENTAJES
Cabeza	8	38%
Tronco	11	52%
Extremidad superior	0	0%
Extremidad inferior	2	10%
TOTAL	21	100%

FORMAS DISEMINADAS

SITIO	No. DE PACIENTES	PORCENTAJES
Tronco, ext. sup. e inf.	7	27%
Cabeza, tronco	4	16%
Cabeza, ext. sup.	3	11%
Tronco, ext. sup.	4	16%
Cabeza, tronco, ext. sup.	3	11%
Tronco, ext. inf.	1	4%
Cabeza, tronco, ext. inf.	1	4%
Tendencia a generalización	3	11%
TOTAL	26	100%

MORFOLOGIA

COLOR DE MANCHAS	No.DE PACIENTES	PORCENTAJE
Café obscuro	22	47%
Grisáceas	11	23%
Azuladas	4	9%
Gris-Azulado-Café	10	21%
TOTAL	47	100%

LIMITES

LIMITES	No.DE PACIENTES	PORCENTAJE
Bien limitadas	37	79%
Mal limitadas	10	21%
TOTAL	47	100%

DIAGNOSTICO

DIAGNOSTICO INICIAL	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE	DIAGNOSTICO FINAL	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
1) M. inespecifica	10	21%	M. inespecifica	11	25%
2) D. cenicienta	10	21%	Amiloidosis	9	19%
3) Amiloidosis cutánea	8	17%	D. cenicienta	6	13%
4) M. por mercuriales	6	13%	D. pig.residual	5	11%
5) Fitofotosensibilidad	2	4%	D. medicamentosa	2	4%
6) Melasma	2	4%	M. con reacción granulomatosa a cuerpo extraño.	2	4%
7) Pig. residual	1	2%	M. por mercuriales	2	4%
8) M. Universal adq.	1	2%	E. pigmentado fijo	1	2%
9) Dermatits solar	1	2%	Lupus eritematosus cut.	1	2%
10) Pseudoacantosis nig.	1	2%	Liquen plano pig.	1	2%
11) E. pigmentado fijo	1	2%	Melasma	1	2%
12) Liquen trópico solar	1	2%	Liquen trópico solar	1	2%
13) Liquen plano pig.	1	2%	M. por hidrocarburos	1	2%
14) Acantosis nigricans	1	2%	Acantosis nigricans	1	2%
15) Dermatosis calórica	1	2%	Poiquilodermia	1	2%
16) - - - - -	-	---	Nevo epidérmico	1	2%
17) - - - - -	-	---	M. universal adq.	1	2%
18) - - - - -	-	---	TOTAL	47	100%
TOTAL	47	100%			

COMPARACION DE LAS ALTERACIONES HISTOPATOLOGICAS EN LAS 3 MELANODERMIAS MAS FRECUENTES

ALTERACIONES HISTOPATOLOGICAS	MELANODERMIA INESPECIFICA	AMILOIDOSIS CUTANEA	DERMATOSIS CENICIS
<u>Epidermis normal</u>		X	
<u>Hiperqueratosis</u>	X	X	X
<u>Acanthosis</u>	X	X	X
<u>Aumento de pigmentación basal</u>	X	X	X
<u>Aumento de melanina</u>		X	
<u>Incontinencia del pigmento</u>	X	X	X
<u>Aumento de melanófagos</u>	X	X	X
<u>Fibrosis papilar</u>	X	X	X
<u>Depósito de material eosinófilo en dermis</u>		X	
<u>Infiltrados linfocitarios</u>	X	X	X

	CASOS	PORCENTAJE
CONCORDANCIA DE DIAGNOSTICO CLINICO E HISTOLOGICO	23	49%
DETERMINACION DIAGNOSTICA POR HISTOPATOLOGIA	8	17%
ELIMINACION DEL DIAGNOSTICO POR HISTOPATOLOGIA	6	13%
DERMATOSIS DE CORRELACION CLINICO-PATOLOGICA	23	49%
TECNICAS DE TINCION ESPECIALES:		
PAS	2	4%
ROJO CONGO	5	11%
GALLEGO	1	2%
CRISTAL VIOLETA	1	2%
ALTERACIONES PIGMENTARIAS EN EPIDERMIS	44	94%
ALTERACIONES PIGMENTARIAS EN DERMIS	41	87%

CASOS CLINICOS.-

Paciente No. 15 Liquen plano pigmentado.-

Paciente masculino de 14 años de edad con dermatosis localizada a cabeza de la -- que afecta ambas regiones periorbitarias, bilateral y simétrica.

Dermatosis de aspecto monomorfo constituida por manchas café oscuro, bien limitadas, agrupándose tomando la forma de antifaz.

Tiene una evolución de 6 meses, se aplicó crema teatrical y pomada de la tfa. Refiere exposición solar moderada.

Sin antecedentes de importancia.

El diagnóstico clínico fue de Melanodermia inespecífica y la biopsia confirmó el -- diagnóstico de Liquen plano pigmentado.

Paciente No. 25 Dermatitis cenicienta.-

Paciente masculino de 21 años de edad con dermatosis diseminada a cabeza, tronco, extremidades superiores y extremidades inferiores de las que afecta todas sus caras.

Dermatosis de aspecto monomorfo constituida por manchas azuladas, bien limitadas algunas aisladas y otras formas grandes placas.

Tiene una evolución de 2 años, niega aplicación de medicamentos y con moderada-exposición a la luz solar.

Sin antecedentes de importancia.

El diagnóstico clínico fue de Dermatitis cenicienta y con la biopsia se confirmó -- el mismo diagnóstico,

Paciente No. 27 Liquen trópico solar.-

Paciente femenino de 32 años de edad con dermatosis localizada a cabeza de la -- que afecta ambas regiones periorbitarias y cara anterior de cuello, bilateral y simétrica.

Dermatosis de aspecto monomorfo constituidas por manchas café oscuro, bien li-

Paciente No. 27 Liquen trópico solar.-

Paciente femenino de 32 años de edad con dermatosis localizada a cabeza de la que afecta ambas regiones periorbitarias y cara anterior de cuello, bilateral y simétrica.

Dermatosis de aspecto monomorfo constituida por manchas café oscuro, bien limitadas, algunas puntiformes y la mayor de 4 X 2 cm.

Tiene una evolución de 8 meses, se aplicó blacaler, mustela arnica por 3 meses, - exposición al sol moderada.

Niega antecedentes de importancia.

El diagnóstico fue de Liquen trópico solar que se corrobora con la biopsia.

Paciente No. 43 Melanodermia por mercuriales.

Paciente femenino de 50 años de edad con dermatosis diseminada a cabeza, cuello y extremidades superiores, afectando de éstas frente, surcos nasogenianos, labios y maxilar inferior y cara posterior de brazos y antebrazos, bilateral y simétrica.

Dermatosis de aspecto monomorfo constituida por manchas grisáceas, mal limitadas y en algunas zonas con aspecto reticulado.

Tiene una evolución de 14 años mismos que se ha aplicado crema concha nacar en - forma intermitente, exposición al sol moderada.

Sin antecedentes de importancia.

El diagnóstico inicial fue de Melanodermia por mercuriales la cual se confirma por biopsia.

Paciente No. 50 Compatible con Nevo epidérmico.

Paciente masculino de 7 años de edad con dermatosis diseminada a extremidades inferiores de las que afecta rodillas y huecos popliteos, bilateral y simétrica.

Dermatosis de aspecto monomorfo constituida por manchas café oscuro, mal limitadas, formando placas que abarca toda la región afectada.

Tiene una evolución de 3 años, se aplicó cremas inertes, no exposición al sol.

Sin antecedentes de importancia.

El diagnóstico inicial fue de Pigmentación residual y la biopsia reportó compatible con Nevo epidérmico.

Paciente No. 45 Amiloidosis generalizada.

Paciente masculino de 44 años de edad con dermatosis con tendencia a la generalización, predomina en zonas expuestas al sol, bilateral y simétrica.

Dermatosis de aspecto monomorfo constituida por manchas café obscuro, mal limitadas formando grandes placas.

Tiene una evolución de 3 años no recuerda algún tratamiento, exposición al sol leve Sin antecedentes de importancia.

El diagnóstico inicial fue de Amiloidosis generalizada que se corroboró con la biopsia.

Paciente No. 55 Melanodermia inespecffica.

Paciente femenino de 36 años de edad con dermatosis diseminada a cabeza y extremidades superiores a las que afecta en toda su extensión, bilateral y simétrica.

Dermatosis de aspecto monomorfo constituida por manchas café obscuro bien limitadas, algunas agrupadas.

Tiene una evolución de 6 años, niega aplicación de medicamentos y exposición a luz solar.

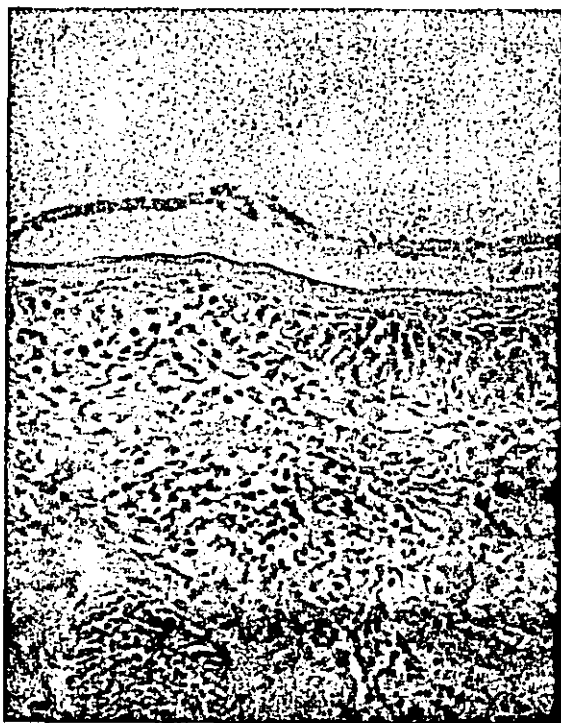
Sin antecedentes de importancia.

el diagnóstico inicial de melanodermia inespecffica se corroboró con la biopsia.

CASO No. 15 LIQUEN PLANO PIGMENTADO



EPIDERMIS NORMAL, AUMENTO DE PIGMENTACION DE CAPA BASAL, INCONTINENCIA DEL PIGMENTO, VACUOLIZACION DE CAPA BASAL, INF. LINFOHIST.





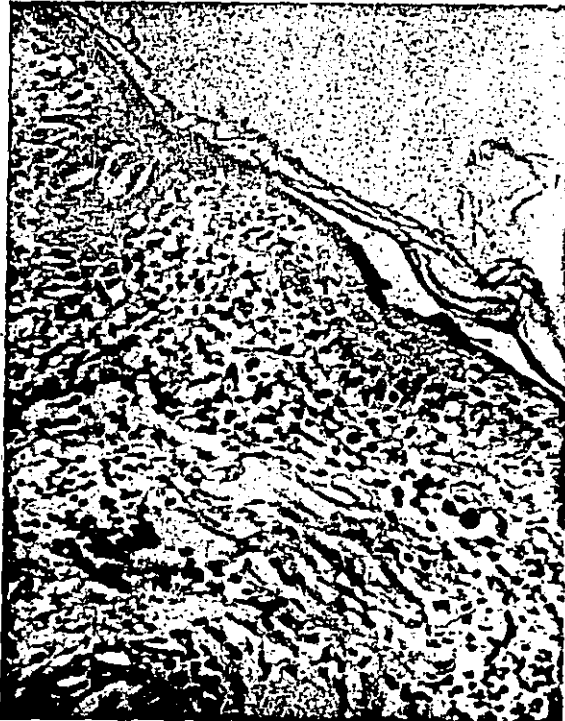
CASO No. 25 DEPHATOSIS GENICENTA



ACANTOSIS, AUMENTO DE PIGMENTACION
DE CAPA BASAL, AUMENTO DE MELANINA,
MELANOFAGOS, INFILT. LINFOH. Y PMN



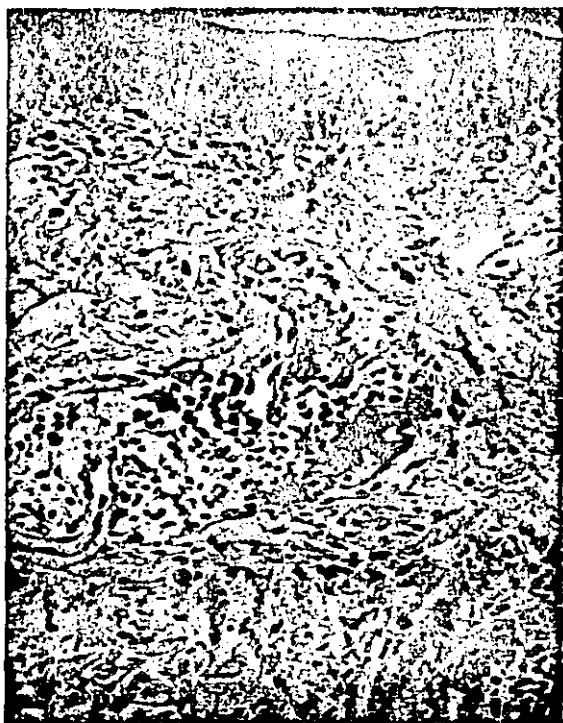
CASO No. 27 LIQUEN TROPICO SOLAR



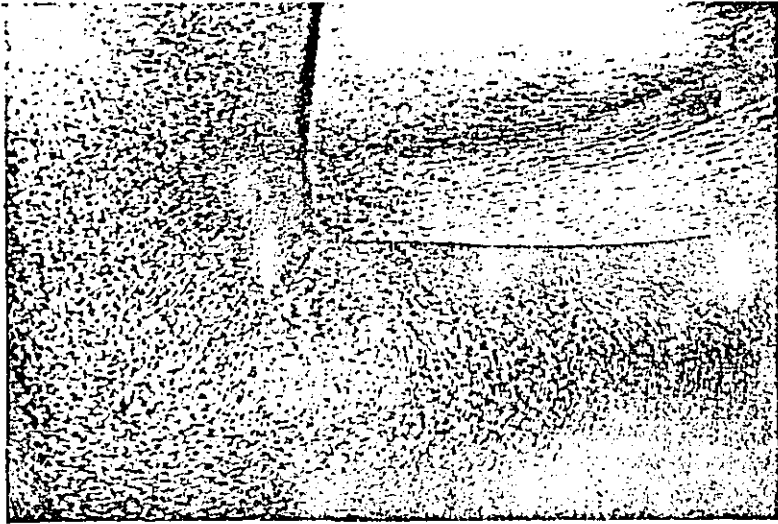
HIPERQUERATOSIS, AUMENTO DE PIGMENTACION DE CAPA BASAL, VACUOLIZACION DE CAPA BASAL, MELANOFAGOS, INFILTRADO LINFOHISTIOCITARIO



CASO No. 43 MELANODERMIA POR MERCURIALES



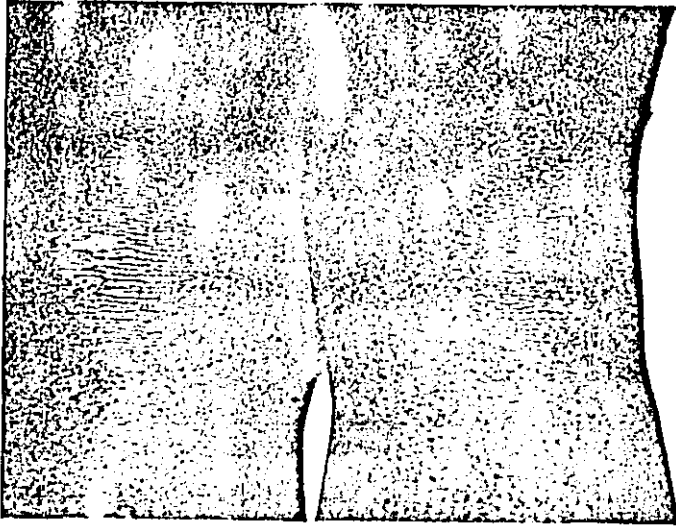
HIPERQUERATOSIS, AUMENTO DE PIGMENTACION DE CAPA BASAL, MELANO-FAGOS



CASO No. 45 AMILOIDOSIS GENERALIZADA



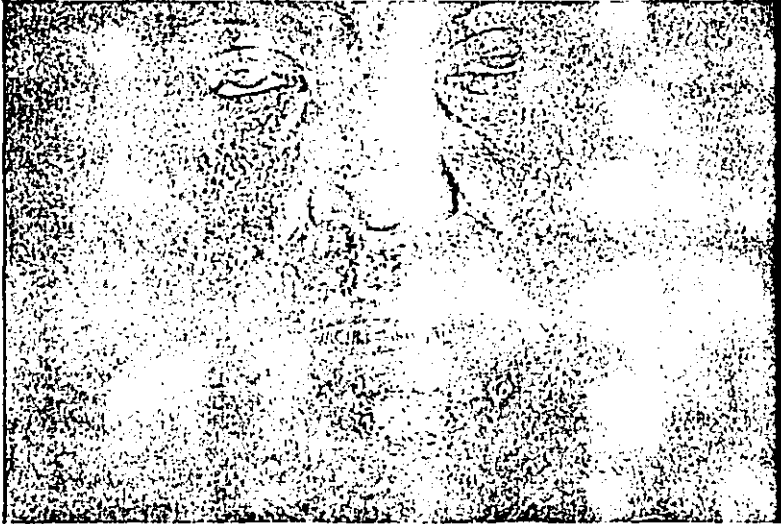
HIPERQUERATOSIS, AUMENTO DE PIGMENTACION DE CAPA BASAL, MELANOFAGOS, DEPOSITO DE MATERIAL EOSI-NOFILO



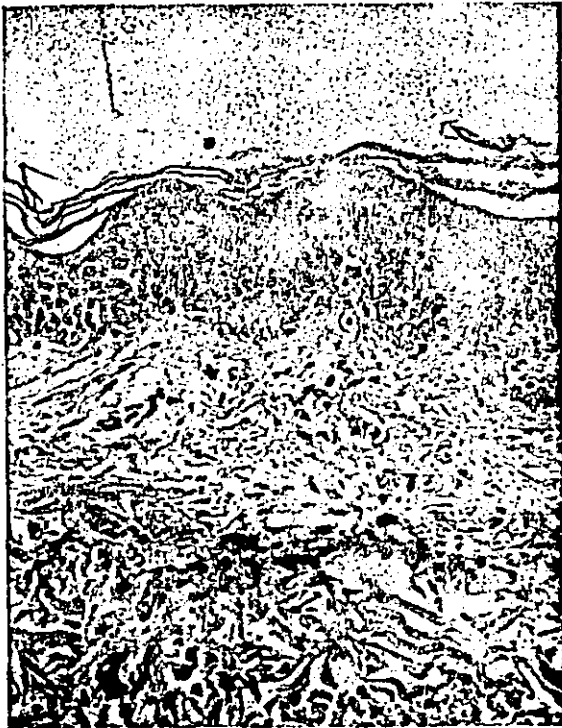
CASO No. 50 MELANODERMIA INESPECIFICA



HIPERQUERATOSIS, ACANTOSIS, PA-
PILOMATOSIS, AUMENTO DE PIGMEN-
TACION DE CAPA BASAL.
COMPATIBLE CON NEVO EPIDERMICO



CASO No. 55 MELANODERMIA INESPECIFICA



HIPEROQUERATOSIS, ACANTOSIS, AU-
- MENTO DE PIGMENTACION DE CAPA
- BASAL, MELANOFAGOS

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

- 1) Durante un período de 4 meses, de marzo a junio de 1985 se presentaron 57 pacientes con diagnóstico de melanodermia en un total de 15713 pacientes lo que da una incidencia de 0.36.
- 2) Se afectó sobre todo el sexo femenino, la relación mujer-varón fue de 1.5:1
- 3) Las melanodermias se pueden presentar a cualquier edad, el paciente menor tenía 2 años y el de mayor edad 58 años, la edad promedio fue de 43 años. El 17% de los pacientes eran menores de 15 años.
- 4) En los casos estudiados la hiperpigmentación no parece tener relación con la ocupación, un 51% se observaron en mujeres y 30% en escolares y esto está en relación con el alto predominio en el sexo femenino y en menores de edad.
- 5) En la muestra hubo pocos casos de melanosí originada e influenciada por la acción de la luz solar, la topografía se relacionó con el diagnóstico, observándose la afección del tronco en 55% de los pacientes correspondiendo a Dermatitis cenicienta y Amiloidosis macular, un 38% correspondió a la afección de cabeza siendo la melanodermia más frecuente la dermatitis medicamentosa.
- 6) Las manchas café oscuro se presentaron en 47%, gris-azulado en 32% se observó que los pacientes con manchas café oscuro 77% tenían aumento de pigmentación de la capa basal y 32% aumento de melanina o sea que el pigmento se encuentra en epidermis. En los pacientes con manchas gris-azuladas, en 75% se presentó incontinencia del pigmento y presencia de melanófagos, encontrando por lo tanto el pigmento en dermis.
- 7) El diagnóstico específico de las melanodermias es difícil en 21% solo se pudieron clasificar como melanodermias inespecíficas, no lográndose precisar el diagnóstico ni aún después de la biopsia, ya que esta cifra aumentó a 25%.

La dermatosis cenicienta se sospechó en 21% pero sólo se confirmó en 13%. En cambio como causa frecuente de hiperpigmentación se encontró la Amiloidosis macular -- con un 19%, habiéndose confundido en un caso con Melanosí por mercuriales y en --

otro con Dermatitis solar en el resto se hizo clínicamente sólo en un caso donde la sospecha clínica no se confirmó se encontró reacción granulomatosa a cuerpo extraño, que por interrogatorio intencionado no fué detectada.

- 8) En las siguientes dermatosis no se confirmó el diagnóstico clínico: Dermatitis calórica Eritema pigmentado fijo, Psuedoacantosis nigricans, dermatitis solar, Melanosis universal adquirida y pigmentaciones residuales. Sin embargo la eliminación del diagnóstico por las alteraciones histológicas puede representar sólo la opinión aislada del patólogo ya que en algunos casos como: Eritema pigmentado fijo, Pigmentación residual o de Fitofotosensibilidad no hay datos suficientes para la exclusión.

Por otra parte en casos como la Poiquilodermia, Melanosis por hidrocarburos la biopsia representó un papel básico en el diagnóstico.

- 9) Llaman la atención la gran cantidad de alteraciones epidérmicas en dermatosis en donde a la exploración sólo se encontró un simple cambio de coloración; en 55% hubo hiperqueratosis y en 53% acantosis de leve a moderada.

La alteración histológica más importante es la pigmentación de la capa basal que se observó en el 77% y el importante aumento de melanófagos que fue de 81%. La presencia en el 70% de infiltrados linfocitarios nos señala una reacción celular dérmica que podría indicar que las alteraciones pigmentarias epidérmicas, que se traduce por la coloración oscura de la piel, son las consecuencias de un comienzo originalmente dérmico.

- 10) Al revisar la correlación clínico-histopatológica encontramos de las melanodermias inespecíficas clínicamente se presentaron manchas de coloración café oscuro, encontrándose en 72% de estas alteraciones en epidermis con aumento de pigmentación de la capa basal y en el 100% melanófagos en la dermis.

Respecto a la amiloidosis macular el 56% presentaron el aumento de la pigmentación capa basal y el 89% la presencia de melanófagos, siendo condición "sine qua non" para el diagnóstico el depósito de material eosinófilo en dermis.

En la Dermatitis Cenicienta el 100% de los pacientes presentaron aumento de la pigmentación de capa basal y presencia de melanófagos y en 84% fibrosis en dermis papilar.

Clinicamente en 3 casos se sospechó Melanodermia inespecífica y pigmentación residual pero las alteraciones histopatológicas encontradas sólo mostraron que podían ser compatibles con Eritema pigmentado fijo.

Lupus eritematoso cutáneo y nevo epidérmico.

Los dos casos que se presentaron de Melanosis por mercuriales se confirmaron histológicamente y corroboraron con campo obscuro ya que se aprecia un depósito de material anaranjado en dermis en los sitios que hay gran cantidad de pigmento.

- 11) La necesidad de estudios especiales es relativo, aún en los casos de Amiloidosis el diagnóstico se hizo con la tinción de rutina (H-E) pero el rojo congo y el cristal violeta permiten una mejor fineza del diagnóstico.
- 12) Una correlación clínico-histológico adecuada se pudo llevar a cabo en el 49% de los pacientes, sólo en 17% se realizó determinación diagnóstica por histopatología y la eliminación del diagnóstico fue en 13%. Estos datos nos indican que en casi en la mitad de los pacientes podemos determinar el diagnóstico en datos clínicos, pero nos queda también un 30% donde la biopsia se pudo hacer determinación o eliminación del diagnóstico.
- 13) El término melanodermia sólo indica una pigmentación oscura de la piel de causas múltiples y es importante para realizar un diagnóstico correcto señalar con precisión la extensión de la dermatosis y el tono de la coloración utilizada si es preciso lámpara de Wood que permite un buen discernimiento de la localización histológica del pigmento.
- 14) Ante un caso de hiperpigmentación la realización de una biopsia es el estudio mínimo indispensable ya que nos permite hacer, corroborar o modificar un diagnóstico clínico; en caso de encontrarse sólo datos inespecíficos la utilidad del estudio se pone de ma-

- nifiesto al poder explicar al paciente la ignorancia de la naturaleza de su melanosis y además un mejor manejo del paciente que podrá ser en algunos casos una abstención terapéutica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Allende, F. M.: The enigmas of pigmentation. Pacific. Derm. Assoc. Inc. Guadalajara, -
Jal., 6-11, 1971.
- 2.-Arpini, R.: Pigmentación maculosa múltiple idiopática. Rev. Arg. Derm., 66: 105-108,-
1985.
- 3.-Atherton, D. J.: A syndrome of various cutaneous pigmented lesions, myxoid neurofibro
mata, and atrial myxoma: The NAME syndrome. Br. J. Dermatol, 103: 421-429, 1980.
- 4.-Ayala, G.: Melanosis por alquitranes. Dermatología, Rev. Mex., 13: 103, 1969.
- 5.-Banuchi, S. R.: Acanthosis nigricans following diethylstil bestrol therapy. Arch. Derma
tol. 109: 545-546, 1974.
- 6.-Bashiti, H.M.: Generalizad Dermal Melanocytosis.
Arch. Dermatol. 117: 791-793, 1981.
- 7.-Basler, R. S.: Minocycline-Related hiperpigmentation.
Arch. Dermatol., 121: 606-608. 1985.
- 8.-Becker, S. W.: Melanin pigmentation. Arch. Dermatol. Syphil., 16: 259-290, 1927.
- 9.-Bennion, S. D.: Hyperpigmentation in a patient with Felty's syndrome and hemocroma
tosis. J. Assoc. Military. Dermatol., IX: 14-17, 1983.
- 10.-Boggs, J.: Racismo y lucha de clases. México, editorial Nuestro tiempo, 1971, pp. 126
- 11.-Brown, W. G.: Reticulante pigmented anomaly of the flexures: Case reports and gene
tic investigation. Arch. Dermatol. 118: 490-493, 1982.
- 12.-Chernosky, M. E.: Familial progressive hyperpigmentation, Arch. Dermatol., 103: 581--
598, 1971.
- 13.-Christophers, E.: Visualization of the cell layers of the stratus corneum. J. Invest. Der
matel., 42: 407-409, 1964.
- 14.-Curth, H. O.: Acanthosis nigricans folowing use of oral control pills. Arch. Dermatol.,
111: 1069, 1975.
- 15.-Curth, H. O.: Genetic studies en acanthosis nigricans. Arch. Dermatol., 79: 55-56, -
1959.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 16.-Downham, T. F.: Hyperpigmentation and folate deficiency. Arch. Dermatol., 112: 562,-
1976.
- 17.-Domonkos, A. N.: Desórdenes de la pigmentación. En Andrews. Tratado de Dermatología, 2da. Salvat Editores, España 1975, p.p. 1002.
- 18.-Eherle, A. N.: Melanocyte-stimulating hormone (MSH) and skin. Br. J. Dermatol., 106:
111-118, 1982.
- 19.-Fitzpatrick, T. B.: Biology of the melanin pigmentary System. Dermatology In General
Medicine., McGraw-Hill Book Company, New York, 1979. pp. 131.
- 20.-Fitzpatrick, T.B.: The melanocyte: cytology and cytochemistry. J. Invest. Dermatol, 32
197, 1959.
- 21.-Fitzpatrick, T. B.: Melanin pigmentation. New. Engl. J. Med., 265: 328-378, 1961.
- 22.-Fitzpatrick, T. B.: Pigmentación de melanina humana. VII Reunión anual de la Pacific
Dermatologic Association. México, 1955. p.p. 1-14.
- 23.-Fitzpatrick, T. B.: Pathophysiology of melanin pigmentation. In Editorial, p.p. 1-14. Me
dicina Estética 1979.
- 24.-Fulk, C. S.: Hyperpigmentation syndromes of childhood.
J. Assoc. Military. Dermatol., VII: 9-17, 1981.
- 25.-Fulk, C. S.: Primary disorders of hyperpigmentation.
J. Amer. Acad. Dermatol. 10: 1-16, 1984.
- 26.-Furuya, T.: Progressive pigmentaria disorder in a japanes child. Arch. Dermatol., 86: -
412, 1962.
- 27.-García, P.M.: Trastornos de la pigmentación. Anuario de Especialización en Medicina.,-
8: 71-78, 1971.
- 28.-Garrott, T. C.: Malignat acanthosis nigracans with sarcoma. Arch Dermatol., 106: 384-
385, 1972.
- 29.-Garza, T. M.: Melanogénesis. Rev. Med. Hosp. Gen., 255-263, 1960.
- 30.-Gibbs, R.: Unusual striped hyperpigmentation of the torso. Arch. Dermatol., 95: 385--

- 386, 1967.
- 31.-Gilcherest, B.: Localization of melanin pigmentarion in the skin with Wood's lamp. --
Br. J. Dermatol., 96: 245-248, 1977.
- 32.-Gologeier, M. The distribution of melanocytes in the leptomeninges of the human brain
J. Invest. Dermatol., 82: 235-239, 1984.
- 33.-González, J. R.: Acromelanosis. J.AM. ACAD. Dermatol., 2: 128-131, 1980.
- 34.-Gordon, G.: Hyperpigmentation of the skin associated with minocycline therapy. Arch-
Dermatol., 121: 618-623, 1985.
- 35.-Granstein, R. D.: Drug-andheavy metal-induced hyperpigmentation. J. AM. Acad. Der-
matol., 5: 1-18, 1981.
- 36.-Greenspan, A. H.: Acanthosis nigricans-like hypegmentation secondary to triazinate the
rapy, Arch. Dermatol., 121: 232-235, 1985.
- 37.-Griffiths, W. A.: Reticulate acropigmentation of Kitamura. Br. J. Dermatol., 95: 437--
443, 1976.
- 38.-Guerrier, C.: A suggested mode of pigment transfer into the dermis. Acta. Derm. Ve-
nereol., 53: 173-178, 1973.
- 39.-Gilliam, J. N.: Epidermal changes in vitamin B₁₂ deficiency. Arch. Dermatol., 107: 231
236, 1973.
- 40.-Hage, E.; Malignant acanthosis nigricans: A paraendocrine syndrome? Acta Derm vene-
reol., 57: 169-172, 1977.
- 41.-Hays, G. B.: Los tranquilizadores pueden causar-pigmentaciones cutáneas. Prensa Médi-
ca., 13-14, 1965.
- 42.-Howell, J. B.: Reticular pigmentation anomaly of the flexures. Arch. dermatol., 114: -
400-403, 1978.
- 43.-Jacyk, W.: Acquired axillary and inguinal pigmentations. Dermatologica., 146: 262-265,
1973.
- 44.-Jimbow, K.: Some aspects of melanin biology. J. Invest. Dermatol., 67: 72-89, 1975.

- 45.-Johnson, B. L.: Café au lait spot in neurofibromatosis and in normal individuals. Arch-Dermatol., 102:442-446, 1970.
- 46.-Jones, E. W.: Reticulate pigmented anomaly of the flexures. Arch. Dermatol., 114:1150-1157, 1978.
- 47.-Kader, A.A.: Janus ¿De dónde viene, como es hoy el racismo? Librería Hachette, Argentina, 1966.
- 48.-Kaidbey, K. H.: Photopigmentation with trioxalen. Arch. Dermatol. 109: 674-677, 1974
- 49.-Kaidbey, K. H.: Sunburn protection by longwave ultraviolet radiation-induced pigmentation. Arch. Dermatol., 114: 46-48, 1978.
- 50.-Kitamura, K. A.: Reticulate acropigmentation of Kitamura. Br. J. Dermatol., 95: 437-443, 1976.
- 51.-Klaus, S. N.: Effects of DMBA en melanocytes in culture. Dermatologica. 148: 104-107 1974.
- 52.-Klaus, S. N.: Selective destruction of mamalian melanocytes in vitro by DMBA. Clin Res. 15: 251, 1967.
- 53.-Konrad, K.: Hiperpigmentation: Melanosome size and distribution patters of melanosomes. Arch. Dermatol., 107: 853-860, 1973.
- 54.-Kostant. G.: Peutz-Jeghers syndrome (formes fruste). Arch. Dermatol., 88: 361-363, - 1963.
- 55.-Lever. W.: Pigmentary disorders. Histopathology of the skin. 440-445, 1983.
- 56.-Rufz Maldonado, R.: Universal acquired melanosis. Arch. Dermatol., 114: 775-778, 1978
- 57.-Rufz Maldonado., R.: Pigmentación maculosa eruptiva idiopática. Rev. Dermatología, -- Rev. Mex.
- 58.-McGrae, J. D.: Skin pigmentation secondary to monicycline therapy. Arch. Dermatol., 116: 1262-1265, 1980.
- 59.-Masu, S.: Pigmentary incontinence infixed drug eruptions. J. Am. Acad. Dermatol., 8:- 525-532, 1983.

- 60.-Matsudo, H.: Zosteriform lentiginous nevus, Arch. Dermatol., 107: 902-905, 1973.
- 61.-Máñez, P. S.: Nutrición y pigmentos. Rev. Med. Hosp. Gen., 265-269, 1960.
- 62.-McGuire, J.: Adrenergic control of melanocytes. Arch. Dermatol., 101: 173-180, 1970.
- 63.-Menon, L.A.: Mechanisms of action of melanins. Br. J. Dermatol., 97: 109-112, 1977.
- 64.-Mevorah, b.: Dermal melanocytosis. Dermatologica., 154: 107-114, 1977.
- 65.-Mirande, L. M.: Transtornos pigmentarios del embarazo. Arch. Argent. dermatol., - -
XXXV: 19-24, 1985.
- 66.-Mishima, Y.: Junctional and high-level dendritic cells revealed with esmium iodide reaction in human and animal epidermis under conditions of hiperpigmentation. J. Invest. -
Dematol., 37: 107-120, 1961.
- 67.-Merison, W. L.: What is the function of melanin? arch., Dermatol., 121: 1160-1163, --
1985.
- 68.-Nielsen, H.: Culture of normal adult human melanocytes. Br. J. Dermatol., 110: 569- -
580, 1984.
- 69.-Nordlund, J. J.: the pigmentary system. J. Dermatol., 12: 105-116, 1985.
- 70.-Nordlund, J. J.: The proliferative and toxic effects of ultraviolet light and inflammation
en epidermal pigment cells. J. Invest. Dermatol, 77: 361-368, 1981.
- 71.-Olson, R. L.: Skin color, melanin and erythema. Arch. Dermatol., 108: 541-544, 1973.
- 72.-Pathak, M. A.: Melanogenesis in humn skin following exposure to long ultraviolet and
visible light. J. Invest. Dermatol., 39: 435-438, 1962.
- 73.-Pavlovitch. J. H.: vitamin D and the metabolism of epidermis. Int. J. Dermatol., 22: 98
100, 1983.
- 74.-Quintanilla, E.: Pigmentación cutánea por amiodarona. med. cut. Ibero-latín., X: 177--
182, 1982.
- 75.-Ramírez, O.: Dermatosis cenicienta. Dermatología. Rev. Méx. 7: 232-244, 1963.
- 76.-Ramírez, O.: Dermatosis cenicienta. V Congreso Ibero Latino Americano de Dermatolo
gia. Argentina. 1963.

- 77.-Rebora, A.: The spectrum of Dowling-Degos disease. *Br. J. Dermatol.*, 110: 627-630, 1984.
- 78.-Ridgway, H. A.: Hyperpigmentation associated with oral minocycline. *Br. J. Dermatol.* 107: 95-102, 1982.
- 79.-Rosdahl, I.: An estimate of the melanocyte mass in humans. *J. Invest. Dermatol.*, 81: 278-281, 1983.
- 80.-Rosdahl, I.: Mitotic activity of epidermal melanocytes in UV-irradiated mouse skin. *J. Invest. Dermatol.*, 70: 143-148, 1978.
- 81.-Rower, J. M.: progressive cribriform and zosteriform hyperpigmentation. *Arch. Dermatol.*, 114: 98-99, 1978.
- 82.-Ruth, W. K.: Zosteriform lentiginous nevus. *Arch. Dermatol.*, 116: 478, 1980.
- 83.-Sánchez, H. J.: Correlación topográfica entre las líneas del hombre y las de algunos mamíferos interpigmentarias. *Rev. Arg. Dermatol.*, 64: 234-238, 1983.
- 84.-Sánchez H. J.: Las líneas interpigmentarias. *Rev. Arg. Dermatol.*, 61: 227-233, 1980.
- 85.-Sasseville, D.: Dermatoses of pregnancy. *Int. J. Dermatol.*, 20: 223-241, 1981.
- 86.-Sato, S.: Ultrastructural and x-ray microanalytical observations of minocycline-related hyperpigmentation of the skin. *J. Invest. Dermatol.*, 77: 264-271, 1981.
- 87.- Schuler, G.: Diffuse melanosis in metastatic melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 3: 363-369, 1980.
- 88.-Selmanowitz, V. J.: Tardive patterned pigmented macules. *Arch., Dermatol.*, 102: 483-484, 1970.
- 89.-Smith, E. L.: Acquired axillary and inguinal pigmentation; an epidermal naevoid abnormality not to be confused with acanthosis nigricans. *Br. J. Dermatol.*, 85: 295, 1971.
- 90.-Sugai, T.: Temporary pigmentation in a Japanese infant. *Arch. Dermatol.*, 91: 625, 1965
- 91.-Takenouchi, K.: participation of thiamine and riboflavin in the formation of tyrosine melanina. *J. Vitam.*, 6: 308-320, 1960.
- 92.-Tasjian, T.: Familial acanthosis nigricans. *Arch. Dermatol.*, 120: 1351-1354, 1984.

- 93.-Tuffanelli, D.: Pigmentation from antimalarial therapy. Arch. Dermatol., 88: 419-426,-
1963.
- 94.-Vos, A.K.: A peculiar cutaneous pigmentation for cordarone. Dermatologica., 145: 297-
303, 1972.
- 95.-Walter, J. F.: Amiodarone photosensitivity. Arch Dermatol., 120: 1591-1594, 1984.
- 96.-Walton, R.G.: Pigmented lesions in newborn infants. Br. J. Dermatol., 95: 389-396, 1976
- 97.-Wilson, E. J.: Reticulate pigmented anomaly of the flexures. Arch. Dermatol., 114: --
1150-1157, 1978.
- 98.-Wintoom, M. G.: dermatoses of pregnancy. J. Am. Acad. Dermatol., 6: 977-999, 1982.
- 99.-Zorrilla, E.: Brote de hiperpigmentación macular por fotosensibilidad. Salud Púb. Méx.,
XXIV: 1982.