



11212

13 2ej

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

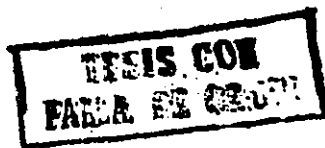
Hiperpigmentación Idiopática de la Zona Clavicular ¿Una Nueva Entidad?

TESIS DE POSGRADO

EN

DERMATOLOGIA

Dr. Mario Ramón Magaña García



México, D. F.

1986



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.

I N D I C E

| | Pag. |
|---|------|
| 1. INTRODUCCION | 1 |
| 2. GENERALIDADES | 3 |
| 2.1 Hiperpigmentación | 3 |
| 2.2 Melanina | 6 |
| 2.3 Melanosomas | 10 |
| 2.4 Melanocito | 12 |
| 2.5 Unidad Melanocito-Epidérmica | 15 |
| 3. TRASTORNOS DE LA PIGMENTACION | 19 |
| 3.1 Hipermelanosis circunscritas | 19 |
| 3.2 Hipermelanosis difusas | 20 |
| 3.3 Hipermelanosis dérmicas circunscritas | 21 |
| 3.4 Hipermelanosis dérmicas difusas | 21 |
| 3.5 Cianodermias secundarias a otros pigmentos diferentes a la melanina | 22 |
| 3.6 Otras clasificaciones | 22 |
| 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 29 |
| 5. HIPOTESIS | 29 |
| 5.1 Hipótesis alterna | 29 |
| 5.2 Hipótesis nula | 29 |
| 6. OBJETIVOS | 30 |

| | Pag. |
|-------------------------------------|------|
| 7. MATERIAL Y METODO | 31 |
| 7.1 Resúmenes de historias clínicas | 31 |
| 8. DISCUSION | 46 |
| 9. CONCLUSIONES | 52 |
| 10. REFERENCIAS | 54 |

1. INTRODUCCION

Los trastornos de la pigmentación, ya sea por aumento o bien por disminución (absoluta o relativa), constituyen uno de los capítulos de la patología cutánea más extensos - y complejos. Reto frecuente para el clínico así como para el patólogo, tanto por su categorización y diagnóstico como por el entendimiento de su biopatología y en consecuencia - también por su manejo y tratamiento.

El presente estudio, clínico-patológico, observacional, prolectivo y transversal (2,9), agrupa a ocho casos estudados durante año y medio en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México y lleva el propósito de indivi-dualizar y conceptualizar esta afección tan peculiar desde muchos puntos de vista.

El título es totalmente descriptivo, con un subtítulo - que lleva implícito el conocimiento de que la enfermedad ha sido observada por muchos dermatólogos, pero probablemente no había despertado su interés por estudiarla; según se deduce al revisar tratados sobre la especialidad (6, 10, 21, 31-A, 31), así como textos menos extensos (3, 4, 5, 8, 12, 17, 24, 34, 38) y publicaciones periódicas.

En generalidades se hace la recapitulación de los conceptos sobre el sistema pigmentario ya establecidos y aceptados; se hace mención de algunas clasificaciones actualizadas sobre el tema y de cuadros recientemente descritos.

El material lo constituyen nuestras ocho pacientes y - sus tejidos; el método, de ninguna manera es experimental,

puesto que sólo se ha tenido la inquietud de explorar los posibles factores involucrados en esta afección y darles la interpretación más adecuada posible; sin embargo conviene recordar que la investigación (experimental y no-experimental) siempre implica la observación de los hechos y su resultado es la producción de información nueva, y por lo tanto valiosa (25).

La discusión analiza y puntualiza estas observaciones.

Las conclusiones; léanse.

En éstas primeras líneas quiero expresar mi agradecimiento a los miembros del Servicio de Dermatología por la enseñanza y amistad que me han brindado; particularmente al Dr. Eugenio Carrasco por su interés y colaboración en el estudio de los casos.

2. GENERALIDADES

2.1 Hiperpigmentación.

"El término hiperpigmentación o hipermelanosis se refiere a una incrementada coloración café en la piel, debido a mayor cantidad de melanina en la epidermis y usualmente a mayor producción de melanosomas y de mayor tamaño, más frecuentemente que a un aumento en el número de melanocitos".

Para un acceso más didáctico al tema podemos considerar a las hipermelanosis como: circunscritas o difusas; las primeras pueden ser únicas o múltiples. La topografía puede ser confinada a las áreas expuestas a la luz o distribuidas al azar. Pueden presentarse como eventos aislados en la piel o asociados a otras alteraciones cutáneas o sistemáticas. Otras hipermelanosis pueden estar asociadas con macrófagos dérmicos o melanocitos dérmicos ectópicos conteniendo melanina (21-A, 31).

Por su aspecto clínico pueden ser de tonalidad café - (cuando el pigmento en exceso está dentro de la epidermis) o bien gris, gris-plata o azul-gris (cuando la melanina está predominantemente en la dermis). Esta diferencia se puede observar clínicamente con ayuda de la luz de Wood, la que demuestra al componente epidérmico más aparente, en cambio la diferencia es mínima o no existe si el componente melánico es dérmico.

Se reconocen cuatro mecanismos básicos en la patogenia de la hiper-pigmentación: 1.- incremento en el número de melanocitos activos, 2.- aumento en la producción de melano-

somas normales, 3.- incrementada transferencia al queratinocito, 4.- mayor sobrevivencia dentro del queratinocito. No obstante que se ha observado que hay otros factores como los psoralenos tópicos y la mostaza nitrogenada que aumentan el tamaño de los melanosomas (21-A).

Para una mejor comprensión del tema conviene recordar algunos conceptos básicos del sistema pigmentario: el color normal de la piel (rojo, amarillo, café y azul) está dado por cuatro pigmentos: 1.- los carotenos (amarillo) que provienen de fuentes exógenas; 2.- la hemoglobina oxigenada (rojo) presente en la vasculatura cutánea, principalmente arteriolas y capilares; 3.- la hemoglobina reducida (azul) presente en las vénulas de la dermis, y 4.- la melanina (café) de producción endógena; éste es el principal factor determinante en las diferencias de color entre los individuos; dependiendo del número, tamaño, tipo y distribución de las partículas de pigmento citoplásmico dentro de organelos limitados por membrana: los melanosomas.

La célula productora del pigmento es el melanocito, que proviene de la cresta neural y durante la vida intrauterina (melanoblasto) migra hacia la piel para alcanzar su sitio normal, que es en el estrato basal de la epidermis. A través de sus prolongaciones citoplásmicas transfiere melanosomas a los queratinocitos del estrato espinoso, éstos al ir movilizándose por los estratos epidérmicos distribuyen el pigmento en toda la epidermis y lo eliminan con sí mismos (eliminación transepidérmica). Se dice que sólo el color cutáneo atribuible a la melanina es el que entra a los queratinocitos.

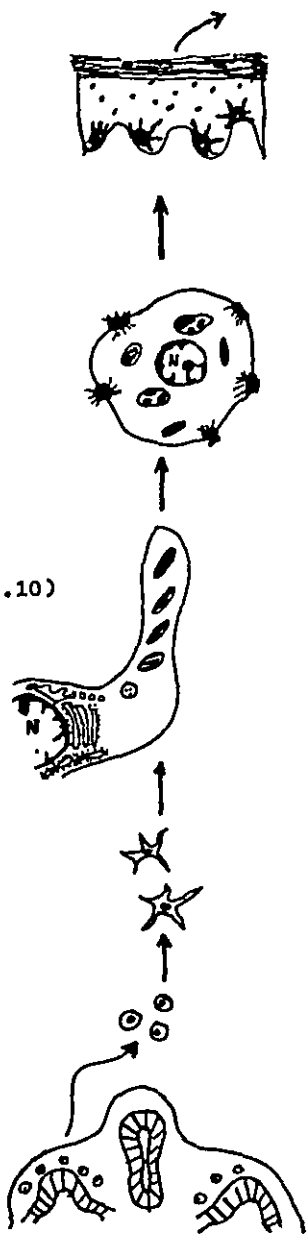


Fig. 1
(Tomada de ref.10)

La pigmentación de la piel y el pelo (así como del iris) se debe a variaciones cuantitativas de la melanina (10).

La pigmentación melánica de la piel humana convenientemente se divide en dos componentes: color constitutivo y color facultativo. El primero está dado por la cantidad de pigmentación melánica generada genéticamente, es el nivel de pigmentación que existe en aquellas zonas del cuerpo que habitualmente están protegidas del sol; el segundo componente se refiere a la coloración inducida por la luz ultravioleta, que incluye las respuestas de bronceado inmediato y de corta vida y las reacciones de bronceado tardío, ambas reversibles. También se consideran cambios facultativos de coloración a los que se presentan como consecuencia de la influencia endócrina, por ejemplo en la enfermedad de Addison y durante el embarazo en que se acentúa la coloración de areolas y pezones y surge la línea morena en la piel del hipogastrio.

El color de la piel resulta de un complejo proceso a diferentes niveles: molecular, subcelular, celular y tisular. La figura 1 ilustra los eventos principales, desde la migración del melanoblasto de la cresta neural y su diferenciación para formar melanocitos (I) epidérmicos, seguido por la formación de proteínas estructurales (incluyendo al complejo multienzimático de tirosinasas) II, la melanización de los melanosomas III, IV el movimiento de éstos desde el pericarión a los procesos dendríticos del melanocito y V la transferencia e incorporación de melanosomas dentro de los queratinocitos, ya sea como partículas simples o como partículas agregadas y complejas, hasta VI la degradación del melanosoma dentro del queratinocito.

2.2 Melaninas.

Se reconocen tres, la eumelanina, la feomelanina y la neuromelanina. En el microscopio de luz (ML) y con tinciones habituales de H&E la eumelanina se puede observar como partículas de color café en la piel, en donde se les identifica normalmente dentro del estrato basal y en estratos suprabasales; anormalmente puede observarse en la dermis, ya sea dentro de los melanófagos o fuera de ellos.

La neuromelanina se encuentra en el sistema nervioso central (substancia nigra, locus caeruleus) y en células de la médula suprarrenal, así como en las leptomeninges.

La melanina cuya coloración varía del café al negro se denomina "eumelanina" y tiene en común, además del color, - un alto peso molecular, su naturaleza polimérica, su insolubilidad en casi todos los solventes, resistencia al tratamiento químico y una estructura química irregular, aún no totalmente conocida (7).

La feomelanina, mucho menos conocida, es soluble en medio alcalino y su coloración varía del amarillo al rojo.

Estos dos tipos principales de melanina: eumelanina y feomelanina, son biosintetizados por acción de la tirosinasa.

Eumelanina: de acuerdo con el esquema clásico Raper-Mason, de la formación enzimática de la melanina a partir de tirosina y dihidroxifenil-alanina (DOPA), la melanina es sintetizada debido a la polimerización de unidades indol 5, 6-quinona, y a través de estudios bioquímicos en melanomas

se ha concluido que la melanina es un heteropolímero derivado de la unión de muchos átomos diferentes, también existe cobre (relacionado con la molécula de tirosinasa) y zinc, este último en alta concentración, pero su papel en la melanogénesis no se conoce aún (35). Existen otros iones pero su papel no parece importante y reflejan la capacidad de la melanina de actuar como un débil intercambiador de cationes y ácidos.

Feomelanina: se le conoce menos, es un pigmento amarillo y rojo presente en la piel de los mamíferos; existe también dentro de los melanosomas. Estudios previos indican (10) que los melanosomas en los folículos pilosos amarillos y rojos son esféricos, mientras que son elipsoidales en los folículos pilosos negros. La feomelanina parece ser formada en la naturaleza por una modificación de la vía de la eumelanina, la que involucra la interacción de cisteína con dopaquinona producida por la oxidación enzimática de la tirosina, aunque la vía metabólica detallada no es bien conocida. Más recientemente Prota y Nicolaus (29) comunicaron que los melanocitos producen tres tipos químicamente distintos de pigmento: eumelanina, feomelanina y tricromos, y ahora está bien establecido que todos estos pigmentos quedan biogénicamente relacionados y emergen de una vía metabólica común, en la cual la dopaquinona es la clave intermedia.

Neuromelanina: los organelos citoplásmicos con "melanina" existen en el locus ceruleus y la substancia negra, así como en el ganglio trigeminal y los ganglios de las raíces dorsales. Estas partículas existen en el hombre y en primates. En humanos con enfermedad de Parkinson éstos

organelos están disminuidos o ausentes. En cuanto que el núcleo negro del tallo cerebral contiene cantidades normales de pigmento en sujetos con albinismo óculo-cutáneo es probable que el pigmento ahí no sea catalizado por la acción de la tirosinasa. El ME ha demostrado que estas partículas de la sustancia nigra tienen alta densidad a los electrones y miden de 0.5 a 2.5 micras, están rodeadas por una membrana simple, pero no poseen las estrificaciones de los melanosomas. Probablemente este pigmento es un polímero derivado de la eipinefrina y la norepinefrina; tal vez el producto final de una vía de la tirosina que produce catecolaminas, en la cual la enzima que cataliza la hidroxilación de la tirosina a DOPA es la tirosina-hidroxilasa y no la tirosinasa-oxidasa (aeróbica) que posee cobre. Los gránulos de neuromelanina son derivados lisosómicos, ya que exhiben actividad hidroxilasa.

Tirosinasa: aunque las bases bioquímicas de la formación de melanina en invertebrados se conocen desde antes de 1928, fue hasta ese año en que Raper (10) demostró que la dopa es el segundo producto en la oxidación de tirosina a melanina y se debe a Bloch el descubrimiento de que la dopa existe en el tejido de los mamíferos. Pero esto no se aceptó sino hasta 1942 en que Hageboon y Adams demostraron tirosinasa en tejido de mamíferos que se han encontrado tres formas distintas de tirosinasa activa: dos solubles y una insoluble. Las dos primeras (T1 y T2), tienen pesos moleculares similares (66,600 y 56,700 respectivamente) y difieren en su composición de aminoácidos. También otra tirosinasa de peso molecular de 30,000 en pequeñas cantidades ha sido obtenida, el contenido de sus aminoácidos es aproximadamente la mitad de T1 o T2, por lo que se sospecha que éstas

sean dímeros. Se sabe que la molécula de tirosinasa posee hidratos de carbono (manosa, galactosa, ac. murámico) que no son indispensables para su funcionamiento. Por otro lado, la utilización de tirosina como sustrato en la melanogénesis ya ha sido demostrada. Se conoce que una peroxidasa es la que oxida la tirosina a dopa, y la dopa a dopaquinona es una reacción catalizada por la tirosinasa. Es decir, que la reacción de tirosina a melanina y de dopa a melanina es muy lenta si la realizan las tirosinasas (T1, T2 y T3) y requieren la presencia de una catalasa en suficiente cantidad para bloquear a la peroxidasa. Lo importante es que la mayor parte de los investigadores es este campo afirman que sí existe una tirosinasa auténtica en los melanocitos de mamíferos.

La regulación de la actividad de las tirosinasas dentro del melanocito no se conoce con exactitud, sin embargo existe la hipótesis ampliamente aceptada de que el mecanismo regulador de la pigmentación normal y patológica es el siguiente: existen en la epidermis (aunque no en el melanocito) compuestos SH (sulfhidrilo, gamma-glutamylcisteinilglicina) capaces de inhibir a la tirosinasa; el estímulo pigmentogénico (como lo es la luz ultravioleta) oxida o destruye estos compuestos SH, con la consecuente activación de la tirosinasa y producción de pigmento. La inhibición que ejercen los compuestos SH es probablemente debido a su combinación con el cobre presente en la tirosinasa o por formar complejos con los productos intermedios de la reacción tirosinasa-melanina.

2.3 Melanosomas.

Dentro del melanocito la melanina es formada, después de que las reacciones bioquímicas ocurren, dentro de los organelos conocidos como melanosomas; esto fue demostrado experimentalmente en 1961 por Seiji (36), sin embargo el mismo autor encontró actividad de tirosinasa en el retículo endoplásmico liso, rugoso y en los ribosomas.

La formación de los melanosomas involucra el ensamble y organización de 4 componentes elementales que incluyen: - proteínas estructurales, tirosinasa, membrana y posiblemente ciertas enzimas auxiliares (13). Las proteínas estructurales y enzimáticas, que probablemente son sintetizadas de acuerdo a programas genéticos son separadas dentro de las vacuolas limitadas por membrana, que pueden emerger del Golgi o del retículo endoplásmico; ya dentro del melanosoma las proteínas forman una matriz de capas concéntricas (10). En relación a la organización de estas proteínas estructurales con la tirosinasa, existen varias teorías, la más aceptada es la de Maul et. al. (19) según la cual las proteínas estructurales y la tirosinasa no son incorporadas simultáneamente al melanosoma, sino que la tirosinasa se acumula en una área particular del aparato de Golgi y se condensa en "vesículas cubiertas", las cuales la transfieren a los túbulos dilatados del retículo endoplásmico liso en donde las proteínas estructurales (de la lámina interna) son agregadas, por lo tanto en un principio la lámina interna no contiene tirosinasa, la melanización de la lámina interna empieza después de que la tirosinasa es liberada de las vesículas cubiertas hacia dentro de los melanosomas.

Se conocen cuatro estadios en el desarrollo del melanosoma:

- I: vesícula esférica, limitada por membrana, debe contener tirosinasa y/o filamentos de periodicidad distintiva.
- II: el organelo es oval y muestra numerosos filamentos -- membranosos, con o sin entrecruzamiento, tienen periodicidad distintiva.
- III: la estructura interna, característica del estadio II se ha oscurecido parcialmente por la melanina electrodensa.
- IV: el organelo es oval, opaco a los electrones, sin estructura interna discernible.

Con el ME se ha demostrado que los melanosomas maduros (estadio IV) no son amorfos y contienen algunas estructuras esféricas, menores de 400 amstrongs de diámetro y no son densos a los electrones. Esta estructura llamada cuerpo "vesicoglobular" se encuentra no sólo en melanosomas de mamífero sino también en los de otros vertebrados. Según Jimbow y Fitzpatrick estos cuerpos:

- 1.- Están presentes en todos los estadios del melanosoma.
- 2.- Aumentan su número durante los estadios de desarrollo.
- 3.- Están adheridos a la superficie de la lámina de la matriz interna.
- 4.- Están cubiertos por finos gránulos osmiofílicos de melanina después de la melanización de los melanosomas.
- 5.- No se conoce que desarrollen melanización interna durante el desarrollo del melanosoma.
- 6.- Conservan su tamaño durante el desarrollo del melanosoma.

7.- No se degradan una vez que ellos son incorporados hacia la matriz interna.

Maul y Brumbaugh encontraron que los cuerpos vesiculares son tirosinasa positivos, la enzima es inactiva en un principio y posteriormente se activa y al ser liberada causa ruptura de las vesículas y deja "centros vacíos" dentro del melanosoma (19).

2.4 Melanocito.

Son células capaces de sintetizar tirosinasa, la que incorporada a los melanosomas inicia los eventos que llevan a la síntesis y depósito del pigmento. Ontogénicamente proviene de la cresta neural y se le reconocen dos estadios: melanoblasto, célula precursora y melanocito, la célula productora del organelo especializado llamado melanosoma. El melanóforo es un tipo de melanocito que participa con otros cromatóforos en los rápidos cambios de color de los animales.

El melanocito se encuentra en las leptomeninges, el tracto uveal y epitelio pigmentario de la retina, además de la epidermis, en ésta forma con los queratinocitos la llama unidad melanocito-queratinocítica (vide infra).

Se reconocen dos tipos funcionales de melanocitos: el "secretor" que es el epidérmico, y el melanocito "contenedor", que es el que produce melanina pero no la transfiere (presente en ojo y sistema nervioso).

La población de melanocitos en la epidermis no tiene -

variaciones en relación a la raza, sin embargo el número de melanocitos "activos" sí es variable dependiendo de la exposición a la luz ultravioleta y otros estímulos por los que se incrementa; pero se desconoce si este incremento es debido a la multiplicación de los melanocitos presentes o a la activación de otros existentes en estado "inactivo". Sin embargo se sabe que existe renovación constante de melanocitos paralela al queratinocito; la división celular del melanocito se hace para mantener el número adecuado de ellos, y esto según Mishima, no puede depender solamente de la división celular, por lo que la "activación" de otros melanocitos ya existentes es explicable (20).

Por medio del estudio de "hojas" de epidermis ha sido posible reconocer variaciones dentro de un rango determinado (similar en todo ser humano) de la densidad de melanocitos en la piel de un individuo a otro y aún en el mismo individuo (16).

Las diferencias raciales en el color de la piel parecen depender de la estructura subcelular del melanocito: a) la área que ocupa el retículo endoplásmico rugoso RER, b) el desarrollo del Golgi, c) y en las relativas proporciones que los melanosomas de los 4 estadios de desarrollo guardan. Por ejemplo, los melanocitos de caucásicos de piel muy blanca prácticamente no contienen melanosomas en el pericarion y hay pocos melanosomas III y IV en las prolongaciones dendríticas. En la raza amarilla existen numerosos melanosomas en estadios II, III y IV en el pericarion, mientras que en el negro hay numerosos melanosomas de estadio IV en la misma localización. Después de que se irradia la piel con luz UV surgen numerosos melanosomas en estadio IV

en los melanocitos de individuos caucásicos y de estadio II y III en los melanocitos de individuos de raza negra.

La disposición intracelular de los melanosomas también tiene sus variaciones, en el chino y el caucásico se agrupan dentro de una estructura membranosa en forma más o menos compacta; en el negro los melanosomas están dispersos individualmente. En general, los pequeños melanosomas se disponen en complejos y los melanosomas grandes individualmente, aún dentro de los queratinocitos (15).

En cuanto a la degradación del melanosoma se sabe que existe actividad enzimática (fosfatasa ácida) en los queratinocitos, en los melanocitos y en los macrófagos de la dermis; se realiza una degradación de la molécula de proteína y del lípido, pero no de la molécula de melanina, ésta es eliminada transepidermicamente (7).

La luz UV juega importante papel sobre la regulación del pigmento: se sabe que en caucásicos cuyos melanocitos no contienen muchos melanosomas IV antes de la irradiación, los desarrollan después de ésta, sin embargo, los de raza negra y amarilla después de la irradiación muestran un incremento general en el número de melanosomas en todo estadio de formación. En todas las razas los melanosomas son más numerosos en los queratinocitos después de exposición a luz UV, diferencias raciales cualitativas relativas en la cantidad de melanina existen, no obstante.

El patrón de distribución de melanosomas no cambia después de la irradiación con UV en ninguno de los grupos raciales estudiados, no obstante el número de melanosomas pue

de aumentar considerablemente. Después de irradiación UV los queratinocitos de caucásicos y mongoloides están llenos de melanosomas, que todavía forman complejos de melanosomas, mientras que los melanosomas están dispuestos individualmente en los negros; en los queratinocitos de éstos hay más melanosomas individuales dispersos después de irradiación UV que antes.

En el melanocito la área del RER se incrementa, así como el número de mitocondrias; las mucosas oral y nasal sirven como un buen sitio de "control" en el sentido de que no se exponen a la radiación.

Bajo ciertas condiciones patológicas tales como la incontinencia pigmenti, el eritema pigmentado fijo y el liquen plano ruber, los melanosomas son transportados hacia la dermis y desintegrados en los melanófagos, de donde son removidos por los canales linfáticos; sin embargo ese transporte a la dermis es mucho más complicado de entender, como se menciona más adelante (18).

2.5 La unidad melano-epidérmica.

La pigmentación de la piel en los mamíferos resulta de una estrecha interacción entre los melanocitos epidérmicos que sintetizan melanosomas y los queratinocitos que adquieren los melanosomas secundariamente y sirven en su transporte. La transferencia de melanosomas del melanocito al queratinocito se realiza por fagocitosis y consta de dos pasos: el primero es un proceso citofágico y el segundo un proceso de dispersión del melanosoma. El ritmo de síntesis de la melanina dentro de los melanocitos es regulado por un sistema de retroalimentación que depende del ritmo a que es removi-

do el melanosoma por los queratinocitos; el bronceado inducido por la luz UV (natural o artificial) se debe a la formación de nuevos melanosomas dentro de una creciente población de queratinocitos. Esta interacción multicelular es lo que ha dado pie al concepto de la unidad melanocito-epidérmica (M/E), cada unidad M/E consiste de un melancito y un grupo de queratinocitos con los que mantiene contacto funcional. El número activo de estas unidades varía marcadamente entre las diferentes regiones de la piel, sin embargo el radio de queratinocito a melanocito dentro de cada unidad permanece constante.

Tradicionalmente se pensaba que el melanocito transfería melanosomas sólo a los queratinocitos basales, sin embargo, ahora se acepta que gracias a sus prolongaciones dendríticas horizontales, oblicuas y verticales también los queratinocitos suprabasales reciben melanosomas para poder ejercer la función fotoprotectora. La intensidad de la coloración de la piel está determinada funcionalmente por: ---

- 1.- el número total de melanosomas presente dentro del queratinocito y del melanocito; 2.- el ritmo de melanogénesis dentro de los melanocitos, y 3.- el ritmo de transporte dentro de la población de queratinocitos. Esta unidad M/E tiene la capacidad de regular el desplazamiento de los melanosomas, tanto hacia los procesos dendríticos del melanocito y a los queratinocitos (para incrementar el color de la piel), como hacia el cuerpo del melanocito (para disminuir la pigmentación), según se ha observado en estudios con piel de rana situada en un fondo negro o un fondo blanco, respectivamente. Se ha detectado, in vitro, la influencia de las hormonas Alfa-HEM, Beta-HEM y HACT sobre esta dinámica de la unidad M/E, el papel del queratinocito no está -

bien determinado (10).

El movimiento de los melanosomas dentro del queratinocito no están bien establecido, existen varias teorías que in te n t a n explicarlo, la más viable es la de los microfilamentos, que forman parte del esqueleto de la célula; éste constituye la "substancia fundamental" celular en la que se organizan y se desplazan los organelos celulares (1).

El problema de la transferencia de melanosomas del melanocito al queratinocito ha sido objeto de dos postulados principales; uno sostiene que el melanocito secreta al organelo y el queratinocito lo fagocita; el segundo ha recibido mayor apoyo experimental en cultivos celulares, sostiene que una dendrita melanocítica contacta con la membrana celular del queratinocito, el cual "pellizca" y separa un fragmento que contiene a los melanosomas y los contiene en vacuolas fagocíticas las cuales poseen doble membrana; una que proviene del melanocito y la otra del queratinocito (14).

En relación a la degradación de los melanosomas, se sabe que puede ser llevada a cabo tanto en el queratinocito como dentro del melanocito mismo por la acción de enzimas presentes en ambas células (22, 40).

La regulación de las unidades M/E se debe a diferentes mecanismos de control: el genético, que parece determinar el tamaño de estas unidades; el hormonal, con gran influencia estimuladora de los melanocitos para desarrollar mayor número y tamaño en sus dendritas y muy aumentado número de melanosomas. En el embarazo los estrógenos y la progesterona realizan el efecto estimulador, que se manifiesta por la

característica hiperpigmentación de areolas y línea media del vientre; en la enfermedad de Addison se ha identificado un polipéptido denominado beta-lipotropina (relacionado con beta-HEM) como el agente estimulador de la hiperpigmentación generalizada característica de esta enfermedad (4).

Otro mecanismo, un tanto hipotético, es el de las chalonas, sustancias glucoprotéicas que ejercen un efecto de inhibición sobre la proliferación celular en diversos tejidos (médula ósea, hígado, piel y aparentemente también sobre la población melanocítica), las chalonas actuarían sobre la regulación del AMP-cíclico, el cual serviría como un segundo mensajero (28, 39). Otro factor, ya mencionado anteriormente, es la radiación UV.

3. TRASTORNOS DE LA PIGMENTACION.

Fitzpatrick, uno de los autores con más experiencia en este campo, así como Rook (31) mencionan que los trastornos de la pigmentación pueden ser divididos en tres grupos:

- 1) Hipomelanosis blanca, o simplemente de tonalidad más clara que el color normal del individuo.
- 2) Hiper melanosis café, y/o
- 3) Hiper melanosis gris, pizarra o azulada.

Para los fines que este estudio persigue la atención se orienta hacia las hiper melanosis, también denominadas melanosis o hiperpigmentación.

La hiper melanosis pizarra, o azulada, o gris, resulta de la presencia de melanina en la dermis, ya sea en los melanocitos dérmicos (como en la mancha mongólica, el nevo de Ota, de Ito, nevo azul) o dentro de los melanófagos (como en la incontinencia pigmenti, el síndrome de Franceschetti-Jadassohn, pinto, eirtema discromico perstans, etc.

Mosher et. al. (21-A) agrupan a las hiper melanosis de la siguiente manera:

3.1 Hiper melanosis Circunscritas (café).

- Manchas "café con leche" (MCL), presentes normalmente en un 10% de la población, se encuentran en la enfermedad de Von Recklinghausen, de Albright y síndrome de Leschke o de Watson.
- Lentigines, presentes en la disqueratosis congénita y

otros síndromes que se mencionan más adelante.

- No atribuidas a factores genéticos: melasma, acantosis nigricans, melanosis tóxica de Hoffman-Haberman, pelagra, - hiperpigmentación post-inflamatoria, Berloque.

3.2 Hipermelanosis Difusas (café).

Existe una variedad de factores que pueden ser responsables de las hipermelanosis café; aún difusas, hay marcada acentuación en ciertas áreas como son los sitios de presión (nudillos, codos, rodillas), en pliegues, surcos de - palmas, cicatrices recientes y ocasionalmente en las mucosas. Frecuentemente el sólo criterio no basta y se requiere de la histología y estudio general del paciente:

- Hemocromatosis.
- Misceláneas: Whipple, cirrosis biliar primaria, porfiria cutánea tardía.
- Relacionado a factores endócrinos; este es uno de los aspectos frecuentemente mal interpretados, conviene señalar que el papel de la hormona estimulante de la melanogénesis en el control de la pigmentación normal no está bien establecido, hay otras tres hormonas que, efectivamente, pueden producir un incremento del pigmento luego de su administración (HACT, beta-HEM y alfa-HEM) parenteral en anfibios. Se encuentra hiperpigmentación en la enfermedad de Addison, hiperplasia pituitaria, por incremento de estrógenos (en zonas genitales, areolas), en la enfermedad de Siemerling — Creutzfeldt (leucodistrofia con hiperpigmentación y atrofia de suprarrenales).
- Relacionada a deficiencia nutricional, p.ej: B12.
- Relacionada a agentes químicos y farmacológicos: busul

fán, 5-FU, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, adriamicina.

- Relacionada a inflamación e infección, p. ej: dermatitis atópica y dermatitis exfoliativa.

- Relacionado a neoplasias, p. ej: paraneoplásico por producción de HACT y HEM.

- Relacionado a factores diversos; p. ej: esclerosis generalizada progresiva. En estos dos grupos la patogenia puede explicarse a nivel celular y subcelular: -aumento en el número de melanocitos activos, -aumento en la producción de melanosomas (por hormonas, metales pesados, psoralenos), -aumento del tamaño del melanosoma (por psoralenos tópicos o mostaza nitrogenada), -por disminución en el recambio celular en el estrato espinoso, lo que puede ser condicionado por agentes citotóxicos que deprimen el recambio epidérmico, lo que favorece un contacto prolongado del queratinocito con el melanocito funcionante.

3.3 Hipermelanosis Dérmicas Circunscritas (azul-gris, azul, gris-plata).

- Mancha mongólica, nevo de Ota y de Ito.

- Incontinencia pigmenti (enf. de Bloch-Sulzberger), enfermedad de Franceschetti-Jadassohn.

- Amiloidosis maculosa

- Por drogas, como en el eritema pigmentario fijo.

- Misceláneas, como el Mal del Pinto, la melanosis de Riehl, el eritema discromicum perstans, el eritema "ab inge" (melanina con hemosiderina).

3.4 Hipermelanosis Dérmica Difusa (gris-azul).

- Pueden observarse en hemocromatosis y estados de deficiencia nutricional crónica (en frente, mejillas, espalda y

muslos).

En estos dos últimos grupos la patogenia reside en que la melanina ha "caído" a la dermis, ya sea en melanocitos - dérmicos o dentro de macrófagos. En la hemocromatosis el color se debe al depósito de hemosiderina en el tejido conjuntivo y glándulas ecrinas; en la pigmentación por cloropromazina el color gris-púrpura resulta de un pigmento en el macrófago dérmico, probablemente este pigmento sea un producto metabólico del fármaco y no sea realmente melanina.

3.5 Cianodermias Secundarias a Pigmentos Diferentes a la Melanina.

- Argiria, depósito de plata en la piel, que se muestra de color azul o gris-plata, histológicamente se ven gránulos de 1 micra en la dermis, la íntima de los vasos, hígado y bazo.

- Ocronosis, por ausencia de la oxidasa del ácido homogentísico (alcaptonuria).

3.6 Otras Clasificaciones.

Por otro lado, Fulk (11) ha revisado los trastornos hiperpigmentarios primarios y propone la siguiente clasificación clínico-histológica en doce grupos diferentes:

1. Marcas de nacimiento hiperpigmentadas: que son generalmente menores de 1.5 cms. y tienen una incidencia de 2.5% (en la raza blanca) al 19.7% (en negros), sin embargo en nuestra población (que es en lo general mestiza) Tajonar (37) encontró una incidencia del 63.9% de lesiones pigmentadas -

en mil recién nacidos, siendo la mancha mongólica la más frecuente. Otras mucho menos frecuentes son las "manchas café con leche" (NCL), los nevos, las lentiginos.

II. Transtornos nevocíticos, que el citado autor divide en nevos nevocelulares, en donde se incluyen al nevo pigmentado congénito, nevo de unión, nevo compuesto, nevo intradérmico, lentigo maligno y el melanoma; por otro lado como -- transtornos nevocíticos generalizados incluye al síndrome del nevo displásico, el síndrome de Atherton (o NAME) y al de Moynahan.

III. Melanocitosis dérmica, la mancha mongólica, el nevo de Ota, de Ito y el nevo Azul.

IV. Condiciones hamartomatosas pigmentadas, en este grupo se reconocen seis entidades: nevo epidérmico (con los nevos: verrugoso, sebáceo, unius lateris, ictiosis histrix), el melanocantoma, la queratosis seborréica, la papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot y Carteaud, la acantosis nigricans y el nevo de Becker.

V. Las lentiginos, éste es un interesante grupo de síndromes en donde las lentiginos son manchas hiperpigmentadas, circulares, de unos cuantos milímetros de diámetro, que se expresan histológicamente por un mayor número de melanocitos en el estrato basal, una moderada acantosis y melanosis epidérmica, a diferencia de las efélides (o pecas) no tienen influencia de la luz solar. Se incluyen el lentigo simple, el nevo de Spilus (que es la coexistencia de lentigo y nevo intradérmico o compuesto), la lentiginosis perigenito-axilar, la centrofacial, el mosaicismo lentiginoso y los -

síndromes de Pipkin (con nistagmus y estrabismo), de Peutz-Jeghers (pólipos hamartomatosos en tracto gastrointestinal y también pueden existir en tracto urinario, bronquial, pólipos nasales, diverticulosis), de Bandler (con hemangiomas cavernosos del colon), de Tay (con MCL, vitíligo, retraso mental, defectos esqueléticos y cirrosis), y el bien conocido LEOPARD (lentiginosis, alteraciones EKG, hipertelorismo, estenosis pulmonar, anomalías genitales, retardo en el crecimiento y sordera neurosensorial).

VI. Manchas café con leche (MCL), que pueden presentarse aisladas normalmente, o bien segmentarias, o como parte de la enfermedad de Von-Recklinghausen, del síndrome de Albright, de Warson (MCL, grandes pecas en axilas, baja inteligencia y estenosis pulmonar, sin neurofibromas), de Verner (MCL - grandes, es decir mayores de 0.5 cm. y disritmia en lóbulos temporales en el electroencefalograma).

VII. Hiperpigmentación en placas, en este apartado se incluyen a la acromelanosis (que se presenta en la niñez afectando la cara dorsal de los pulpejos); la acromelanosis progresiva (surge antes del año de edad, con hiperpigmentación en las caras dorsales de los dedos, que progresa hacia el periné, extremidades, cabeza y cuello y alrededor de los 4 ó 5 años de edad; la pigmentación difusa congénita (o de Wende-Baukus, se inicia en la niñez, en la cara y piel cabelluda y eventualmente todo el tegumento, a la edad de 5 años la hiperpigmentación empieza a remitir dejando manchas blancas sobre las clavículas e ingles); hiperpigmentación progresiva familiar, transmitida en forma autosómica dominante, al nacimiento hay escaso pigmento, pero al aumentar la edad tanto la piel como las mucosas y conjuntivas desarrollan pla--

cas irregulares muy hiperpigmentadas. La melanosis universal adquirida (o niño carbón) fue descrita por autores mexicanos (32) en un niño que a los quince días de edad mostró hiperpigmentación de la cara y extremidades, posteriormente todo el tegumento y las mucosas, con excepción de algunas áreas en las palmas y plantas que se encontraron respetadas, estructuralmente se encontró número normal de melanocitos - pero incrementados melanosomas en estadios II y IV.

VIII. Hiperpigmentación punteada y reticulada; este grupo abarca a la acropigmentación de Kitamura, autosómica dominante, caracterizada por manchas poligonales, hiperpigmentadas, reticuladas, levemente atróficas, de topografía distal, que se desarrollan en la 2a. o 3a. décadas y se extienden proximalmente, afecta más a la mujer, en las palmas existen pozos, en la histología se observa incrementado número de melanocitos basales y atrofia epidérmica; acropigmentación simétrica de Dohi, ocurre esporádicamente o heredada en forma autosómica dominante, surge entre el 1 y los 13 años de edad, en Orientales, hay hiperpigmentación punteada y reticulada acral, con tendencia a coalescer y a formar placas estelares, coexiste con leucodermia de la cara, parte alta del tórax, zonas de flexión y palmas, progresa a la vida adulta y entonces se torna estable, en la histología las zonas leucodérmicas muestran número disminuido de melanocitos, mientras que en las áreas pigmentadas existe hiperpigmentación. La anomalía pigmentada reticulada de los pliegues de flexión ocurre en la misma forma que la anterior, en la adolescencia; afecta fosas cubitales y pliegues submamarios con un puntilleo perioral que es más prominente en las comisuras, histológicamente muestra clavav interpapilares filiformes con incremento de melanina en la punta, se le conoce

también como enfermedad de Dowling-Degos y enfermedad de --
 puntillero obscuro. El síndrome de Franceschetti-Jadassohn--
 Naegeli se caracteriza por hiperpigmentación punteada, en -
 el cuello, cintura y axila, con hiperqueratosis palmoplant--
 tar e hipohidrosis funcional, puede haber distrofia ungueal
 y defectos en el esmalte dental, en la histología se obser-
 va melanosis en el estrato basal, incontinencia del pigmen-
 to y melanófagos. Dermatopatía pigmentosa reticularis, tam-
 bién autosómica dominante en su forma de transmisión, se -
 inicia en el primer año de edad, en la piel del abdomen, -
 hombros, espalda, pecho y extremidades; las alteraciones -
 asociadas son muy variables: alopecia, pérdida de las uñas
 de manos y pies, histológicamente se observa melanosis dérm-
 mica y epidérmica. Síndrome de Cantú, heredado en la misma
 forma, se inicia en la adolescencia y se caracteriza por -
 manchas café, de 1 a 2 mms. que llegan a confluir hasta -
 formar manchas irregulares en la cara, antebrazos y pies, -
 hay hiperqueratosis palmoplantar; la pigmentación es progre-
 siva hasta la vida adulta y luego permanece estable, en la
 histología se observa melanosis en el estrato basal. Displa-
 sia ectodérmica, variantes de ésta pueden asociarse con --
 hiperpigmentación.

IX. Discromatosis, con esta denominación se hace referen-
 cia a cuadros caracterizados por hipo e hiperpigmentación,
 en ausencia de atrofia y de telangiectasias (que le distin-
 gue de las poiquilodermias). La discromatosis universalis -
 es el prototipo de este grupo, autosómica dominante, se ini-
 cia en la niñez y es progresiva, afecta el tronco y las ex-
 tremidades; cuando adopta la topografía únicamente en zonas
 expuestas se denomina discromatosis simétrica. El síndrome
 de Berlín, se hereda en forma autosómica recesiva, temprana

mente en la niñez con discromía moteada, especialmente en las extremidades, acompañada de poikilodermia sobre los codos y telangiectasias sobre los labios; pueden coexistir: retraso en el crecimiento, hiperqueratosis plantar, escaso vello genital y de cejas, nariz aplanada, hiperreflexia, labios gruesos y mal desarrollo sexual e intelectual. El síndrome de Da Costa se transmite ligado al X (en una familia holandesa), después del nacimiento el niño desarrolla ampollas diseminadas antes de los tres años, hay alopecia y discromía reticular burda, especialmente en mejillas y en extremidades, puede haber retraso psicomotor. La acromelanosis albo-punctata de Siemens se caracteriza por hiperpigmentación difusa con pequeñas manchas blancas, en caras dorsal y palmar de manos y pliegues de axilas, ingles y fosas cubitales, en la niña de 4 años estudiada se encontró platoniquia, pelo corto delgado con pili-torti y estrabismo convergente.

X. Incontinencia pigmenti (IP) y variantes clínicas; la IP se cree que se hereda ligada al X y es letal para el feto masculino in utero, la IP tiene cuatro etapas: 1.- erupción eritematosa bulosa que tiende a ser acral y lineal, - parto o en las dos primeras semanas de vida extrauterina; 2.- erupción verrugosa, lineal, acral, a las 2-6 semanas; 3.- a las 2-16 semanas hay hiperpigmentación en remolinos central y acralmente; 4.- las lesiones tienden a desaparecer desde la semana 16; la asociación de hiperpigmentación en remolinos e hipopigmentación en placas sobre la espalda y la cara asociadas con malformaciones múltiples e inmunodeficiencia fue descrita por Ment et. al. Hiperpigmentación en remolinos asociada a defectos congénitos como CIA, dextrocardia, atresia auricular, sordera y retraso en el creci

miento. Greither y Haensch observaron la sobreposición de la IP y el síndrome de Franceschetti-Jadassohn-Naegeli.

XI. En este apartado Fulk agrupa a los cuadros poiquilodérmicos asociados con prominente hiperpigmentación: Rothmund-Thomson, Xeroderma pigmentosa, síndrome de Fanconi, de Werner, la disqueratosis congénita, la poiquilodermia acroqueratósica hereditaria (descrita en una familia con ampollas acrales, eccema y poiquilodermia moteada con hiperpigmentación reticulada, más prominente en las áreas de flexión); la poiquilodermia esclerosante hereditaria (con estos cambios en axilas, otras zonas flexurales y sobre las caras extensoras de las articulaciones, con bandas escleróticas e hiperqueratósicas en los pliegues flexurales).

XII. Este último grupo, denominado por Fulk como "trastornos primarios de hiperpigmentación no clasificados" incluye a la melanosis periorbitaria familiar (que es más acentuada en personas que provienen del mediterráneo y se debe a un incremento de los melanocitos basales y melanófagos) y las líneas de demarcación pigmentarias, que son más prominentes en razas pigmentadas y se han observado cinco patrones clínicos: a) líneas a lo largo de las extremidades superiores con extensión transpectoral variable, bilaterales en el 20%, menos del 5% son unilaterales; b) en las piernas; c) distribución media o paramedia en el pecho; d) posteromediana, rara; e) simétricas bilaterales, manchas oblicuas hipopigmentadas del tórax.(11).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En nuestro medio se ha observado un tipo de hiperpigmentación circunscrita a las regiones claviculares, únicamente en mujeres jóvenes, de evolución crónica y asintomáticas; muy semejante en su morfología a la amiloidosis cutánea macular, a grado tal que así se le diagnostica frecuentemente. No existe participación de otros órganos y sistemas de la economía.

5. HIPOTESIS.

5.1 Hipótesis alterna:

Esta entidad denominada "hiperpigmentación idiopática de la zona clavicular" (HIZC) no es un tipo de amiloidosis cutánea, sino un trastorno distintivo del pigmento, con características clínicas e histológicas propias, diferente de otras entidades ya conocidas.

5.2 Hipótesis de nulidad:

En esta hiperpigmentación de las zonas claviculares el cambio en la coloración de la piel se debe al depósito de material amiloide en las papilas dérmicas.

6. OBJETIVOS

- 6.1 Describir las características clínicas e histológicas de la "hiperpigmentación idiopática de la zona clavicu- lar" e individualizarla nosológicamente como un tras- torno circunscrito del pigmento.
- 6.2 Estudiar la posibilidad de que este cuadro clínico se deba a la presencia de amiloide en la dermis papilar.

7. MATERIAL Y METODO

Se estudian ocho pacientes del Servicio de Dermatolo- gía del Hospital General de México, tanto clínica como his- topatológicamente.

El estudio clínico-patológico incluye:

- Historia clínica completa, con la descripción detalla- da de las manifestaciones cutáneas.
- Exámenes básicos de laboratorio: B.H., Q.S., E.G.O., - P.F.H.
- Valoración por el servicio de Endocrinología del mismo Hospital.
- Biopsia de las lesiones y su estudio con:
 - * microscopía de luz: H&E y tinciones especiales como la de Fontana-Masson para demostrar la presencia de melanina. Cristal violeta (Lieb), P.A.S., y Rojo - Congo (Bennhold) con luz polarizada.
 - * inmunofluorescencia directa (en un caso).
 - * microscopía electrónica (en un caso).

7.1 RESUMENES DE HISTORIAS CLINICAS.

CASO 1:

M.H.I., femenino de 20 años de edad, soltera, estudiante, originaria y residente en la ciudad de México.

Sin antecedentes de importancia para su padecimiento actual.

Acude a la consulta de dermatología por un padecimiento localizado a la cara y constituido por numerosos elementos papulosos, pustulosos y comedónicos. Durante la exploración se descubre la presencia, en ambas zonas claviculares, de dos amplias manchas hiperpigmentadas, de tonalidad café oscuro, de forma alargada, de 7 X 4 cms. aproximadamente.

Asintomáticas. De tres años de evolución.

Interrogatorio por aparatos y sistemas: sin alteraciones, aún insistiendo en relación con el sistema endócrino (trastornos menstruales e ingestión de hormonales, particularmente).

Exploración física: sin otros datos anormales.

Se sugiere la posibilidad diagnóstica de amiloidosis macular además de su acné.

Exámenes de laboratorio de rutina: B.H., Q.S., E.G.O. dentro de lo normal.

Se toma biopsia de las lesiones hiperpigmentadas en --
donde se observan los siguientes cambios (HG-08-86):

Adelgazamiento de la epidermis, con zonas de daño a la basal en donde se observan cuerpos hialinos, caída del pigmento y reacción inflamatoria de magnitud leve a expensas de mononucleares alrededor de los vasos del plexo superficial; hay incremento del pigmento en la epidermis y en la dermis se encuentra libre y en el interior de los melanóforos. Con tinciones especiales (cristal violeta) no es posible demostrar la presencia de amiloide en las papilas dérmicas u otras zonas.

CASO 2:

G.J.MC., femenino, 16 años de edad, soltera, estudiante, originaria y residente del Estado de México.

Antecedentes heredofamiliares: sin importancia para su problema actual.

Antecedentes personales: sin importancia.

Padecimiento actual: presenta dermatosis localizada al tronco, afecta las zonas claviculares, predominantemente del lado derecho. Constituido por dos manchas hiperpigmentadas, una de cada lado, la mayor mide 7 X 4 cms. y la menor mide 5 X 3 cms. (lado izquierdo). Asintomáticas.

Cinco años de evolución.

Interrogatorio por aparatos y sistemas: sin datos anormales. Niega ingesta de hormonales y de alteraciones menstruales.

Clinicamente se sugiere la posibilidad diagnóstica de amiloidosis macular.

Exámenes de laboratorio de rutina: dentro de límites normales.

Estudio histopatológico de la piel afectada (D-760-85):

- La epidermis exhibe adelgazamiento general, aunque con leve hiperqueratosis ortoqueratósica; en el estrato basal se aprecia incremento del pigmento melánico. Hay incontinencia del pigmento, melanófagos y células histiocíticas en disposición perivascular. No se identifica material eosinófilo amorfo en las papilas.
- Las tinciones especiales para amiloide son negativas.

CASO 3:

C.M.E.; femenino de 22 años de edad, soltera, estudiante, originaria y residente en el Distrito Federal.

Sin antecedentes heredo-familiares o personales de importancia.

Consulta inicialmente por presentar una dermatosis localizada a la cara y constituida por pápulas, pústulas y comedones, para este problema recibió tratamiento en el Servicio de Dermatología durante un año, al cabo del cual manifiesta la presencia de otra dermatosis situada en las zonas claviculares, constituida por dos manchas hiperpigmentadas, de límites más o menos precisos, forma oval, de unos 8 cms. en sus ejes mayores. Asintomática. No precisa el tiempo de evolución.

En el interrogatorio no se encuentran datos de importancia.

Exploración física: sin otras alteraciones.

Con el diagnóstico clínico de probable amiloidosis macular se toma biopsia de una de las manchas.

En el estudio histopatológico se encuentra (D-683-85): adelgazamiento de la epidermis (3 ó 4 capas de células) con leve hiperqueratosis ortoqueratósica, melanosis en el estrato basal, algunas células disqueratósicas dentro de la epidermis; en la dermis existe caída del pigmento y múltiples melanófagos. Alrededor de los vasos se observan mononucleares. En las papilas dérmicas no se observa material eosinófilo sugestivo de ser amiloide.

La tinción para amiloide es negativa.

CASO 4:

H.H.MS., femenino de 17 años de edad, soltera, estudiante, originaria y residente en el Distrito Federal.

Presenta dermatosis localizada al tronco, del que afecta las zonas claviculares y en menor magnitud la parte superior del tórax en su cara anterior. Está constituida por manchas hiperpigmentadas, que en las zonas claviculares se aprecian bien limitadas, brillantes, de color café oscuro uniforme. Asintomáticas. Evolución aproximada de un año.

En el interrogatorio por aparatos y sistemas no se encuentran datos relevantes.

En la exploración física no hay otras alteraciones.

Se sugiere el diagnóstico clínico de amiloidosis, se solicita biopsia de piel.

Histológicamente se observa: (D-1108-85), epidermis moderadamente adelgazada en algunas zonas, incremento del pigmento melánico e incontinencia del mismo; en la dermis hay melanófagos y vasos dilatados en el plexo superficial con infiltrado inflamatorio linfocitario.

No se demuestra presencia de amiloide.

CASO 5.

R.B.M., femenino de 21 años de edad, soltera, dedicada a labores del hogar, originaria y residente en el Estado de México.

Sin antecedentes de importancia para su problema actual.

Presenta una dermatosis diseminada al cuello y al tronco; del primero afecta las caras laterales y del tronco las zonas claviculares; menos intensamente se observa hiperpigmentación en la cara posterior del tórax y zona lumbar. En su morfología está constituida por amplias manchas hiperpigmentadas, de color café core, que en las zonas claviculares adoptan una imagen característica, igual a la de los casos previamente descritos: de superficie lisa, brillante, límites precisos; en las otras zonas involucradas la hiperpigmentación es más ténue y de límites menos precisos. Acusa leve prurito en forma ocasional.

Evolución de un año, inició en las zonas claviculares.

Interrogatio por aparatos y sistemas; sin otros datos de importancia. Niega ingesta de medicamentos (hormonales - particularmente).

Exploración física: sin otras alteraciones.

Se proponen los diagnósticos de: amiloidosis macular - vs. eritema discrómico perstans.

Se realiza estudio histopatológico de la piel encontrado: (D-1059-85), en ambas muestras (1 zona escapular, 2 zona clavicular) los mismos cambios: hiperqueratosis con --- áreas de paraqueratosis, zonas de atrofia epidérmica y de necrosis. En la dermis existe reacción inflamatoria intensa, con melanófagos, mononucleares, algunos polimorfonucleares y eritrocitos extravasados.

Con tinciones especiales (P.A.S., y cristal violeta) no fue posible demostrar la presencia de material amiloide, a pesar de haber efectuado múltiples cortes seriados.

CASO 6:

M.P.R., femenino de 18 años de edad, soltera, estudiante, originaria y residente en el Estado de México.

Sin antecedentes de importancia para su padecimiento - actual.

Presenta dermatosis localizada al tronco, del que afecta su parte superior a nivel de las zonas claviculares y parte de las caras laterales del cuello.

Está constituida por manchas hiperpigmentadas de color café, de tamaños que oscilan entre 3 y 7 cms. en sus ejes - mayores. Como síntomas sólo acusa leve prurito ocasionalmente.

Evolución: dos años aproximadamente, se inició en las zonas claviculares.

En el interrogatorio por aparatos y sistemas no se recogen más datos de interés.

Exploración física sin alteraciones.

Se sugiere el diagnóstico de amiloidosis macular y se solicita biopsia de piel.

En el estudio histológico (D-761-85) se observa: adelgazamiento de la epidermis, melanosís en el estrato basal, incontinencia del pigmento, melanófagos en la dermis papilar y alrededor de los vasos del plexo superficial, muchos de los cuales se aprecian marcadamente dilatados.

No se observa material eosinófilo sugestivo de ser amiloide en las papilas dérmicas. Con tinciones especiales de cristal violeta no se detecta la presencia de amiloide.

CASO 7:

A.R.L., femenino de 16 años de edad, estudiante, soltera, originaria y residente del D.F.

Presenta dermatosis localizada al tronco, afecta selectivamente las regiones claviculares; constituida por dos manchas, una de cada lado, hiperpigmentadas, que miden 7 X 4 cms. y 7 X 3 cms.; la superficie es lisa y brillante. Asintomáticas.

Evolución: tres años.

En el interrogatorio por aparatos y sistemas no se encuentran datos anormales; niega ingestión de hormonales u otros medicamentos.

Exploración física: sin otras alteraciones.

Exámenes de laboratorio: B.H., Q.S., E.G.O., dentro de la normalidad.

Estudio endocrinológico: se realizó interconsulta con el Servicio de Endocrinología del Hospital en donde no encontraron alteraciones en esta esfera.

Biopsia de piel: (HG-140-86), se observa la epidermis aplanada, con incremento del pigmento melánico en el estrato basal principalmente; incontinencia del pigmento, el cual se observa depositado en el estroma de la dermis superficial, dentro de los melanófagos y también fuera de ellos. Alrededor de los vasos del plexo superficial se advierte infiltrado linfocitario de magnitud muy leve.

Se efectúan tinciones especiales (cristal violeta y rojo congo que se observa con microscopio de luz polarizada) sin lograr demostrar la presencia de amiloide.

Inmunofluorescencia: basado en algunos datos histológicos previos como los son la reacción liquenoide focal, cuer

pos de Civatte, imagen sugestiva de eritema multiforme, se efectuó inmunofluorescencia directa en contra de IgG, IgM, IgA, IgE, fibrinógeno, Clq, y C3 resultando la reacción negativa para todos los antisueros ensayados (IF-86-51 Unidad de Patología, UNAM en el H. General).

CASO 8:

E.M., femenino de 19 años de edad, soltera, dedicada a labores del hogar, originaria y residente de Morelia, Michoacán.

Presenta una dermatosis localizada al tronco, afecta a las zonas claviculares, predominantemente la del lado izquierdo. Constituida por dos manchas hiperpigmentadas, de color café ocre, aspecto brillante, de límites más o menos precisos. Asintomáticas.

Evolución: cuatro años.

Interrogatorio: sólo refiere períodos menstruales alargados, con retraso hasta de 2 meses, pero de instalación previa a su dermatosis.

En la exploración física no se encuentran otras alteraciones.

Exámenes de laboratorio: B.H., Q.S., E.G.O., P.F.H., dentro de límites normales. Estudios de función tiroidea: normales.

Biopsia de piel: la epidermis se observa moderadamente adelgazada, con abundante melanina en el estrato basal -- principalmente; hay incontinencia del pigmento el cual se encuentra fuera y dentro de los melanógonos de la dermis superficial. Alrededor de los vasos se observan algunos histiocitos y otros mononucleares.

Con la reacción y especial para identificación de amiloide (P.A.S. y rojo Congo con microscopio de luz polarizada) no fue posible demostrar la presencia de amiloide, a pesar de efectuar múltiples cortes seriados.

RESULTADOS

Del estudio clínico-patológico llevado a cabo en estos ocho casos con HIZC podemos considerar los siguientes datos de importancia:

- **Sexo:** es sobresaliente el hecho de que todos los casos estudiados (otros más vistos pero no incluidos) corresponden al sexo femenino. Nunca se ha observado esta afección en el hombre.
- **Edad:** se trata de personas jóvenes, de 16 a 22 años de edad en el momento de su estudio, aunque con períodos de evolución de 1 a 5 años, lo que indica que el inicio de la afección es generalmente durante la segunda década. No se ha observado en pacientes menores de 13 años ni mayores de 30 años.
- **Raza:** todas las pacientes hasta ahora observadas son mexicanas mestizas, con color de la piel moreno claro. Este punto es lo que justifica que se haya tenido particular interés en revisar textos de autores latinoamericanos.
- **Topografía:** siempre es en la zona clavicular, aunque ocasionalmente (2 casos) presentaban hiperpigmentación hacia áreas vecinas, como lo son las caras laterales del cuello (caso 6), los pliegues de extensión de ambos codos (caso 8) y en un caso con hiperpigmentación en la espalda (caso 5). Sin embargo, estas lesiones son de límites más difusos y sin el aspecto brillante que adoptan en las zonas claviculares. No obstante, en

todos los casos la hiperpigmentación de las zonas claviculares precedió por períodos de tiempo variables (meses a años, pero no precisados) al desarrollo de otras manchas (Fig. 1).

- **Morfología:** siempre manchas de color café a café oscuro, de forma alargada, posición horizontal; como dibujando las eminencias claviculares y extendiéndose a las fosas supraclaviculares, de límites más o menos precisos. Generalmente asintomáticas, ya que algunas pacientes refieren "prurito leve" pero nunca se ha observado huellas de rascado o liquenización. Tampoco se ha encontrado participación de las mucosas ni de los anexos.
- **Ocupación:** no existe alguna que sugiera un factor causal.
- **Medicamentos:** con particular insistencia se ha interrogado a todas las pacientes sobre el empleo de algún medicamento (hormonales inclusive) sin obtener respuesta positiva.
- **Factores ambientales:** no se ha observado relación con la luz solar ya que precisamente la localización es en áreas no expuestas; tampoco se ha observado relación con el clima o variación del cuadro clínico con estación alguna del año.
- **Ropa y adornos:** se ha interrogado intencionadamente sobre el posible factor traumático (fricción) de collares y otros adornos (metálicos y no metálicos) y ropas

sin poder encontrar alguno que sea constante. De hecho varias pacientes negaron el usar adornos.

- Exámenes de laboratorio: los análisis básicos (B.H., - Q.S., E.G.O., P.F.H.) han resultado invariablemente dentro de lo normal.
- En el aspecto endocrinológico solicitamos interconsulta al Servicio de Endocrinología de nuestro Hospital y no se encontraron alteraciones en este sentido.
- Estudios de patología: se estudiaron personalmente las biopsias de las pacientes (dos de ellas con dos biopsias); con tinción de rutina (H&E); así como con las reacciones que son capaces de demostrar el depósito de amiloide en la dermis, dado que el diagnóstico diferencial casi constante fue el de amiloidosis macular, sin embargo nunca fue posible observar amiloide, aún después de efectuar múltiples cortes de los tejidos en bloques de parafina. En las secciones histológicas se observaron los siguientes cambios: epidermis con moderada hiperqueratosis ortoqueratósica, granulosa y estrato espinoso considerablemente disminuidos, y en el estrato basal desorganización de los queratinocitos focalmente, con pérdida de la unión dermo-epidérmica, células disqueratósicas, incontinencia del pigmento muy semejante a como se observa en el eritema pigmentario fijo, y reacción inflamatoria linfocitaria perivascular de leve magnitud. En un caso se observó mayor repercusión en la epidermis, con zonas de necrosis y vacuolación del estrato basal, imagen similar a la observada en el eritema multiforme. Con la tinción para melanina

(Fontana-Masson) ésta se identificó claramente, en -- gran cantidad en toda la epidermis, pero predominantemente en el estrato basal; en la dermis, en dónde se observa fagocitada por numerosos macrófagos diseminados en la zona papilar hasta los vasos del plexo superficial (Figs: 2 y 3).

En la inmunofluorescencia no se detectaron inmunorreac-- tantes.

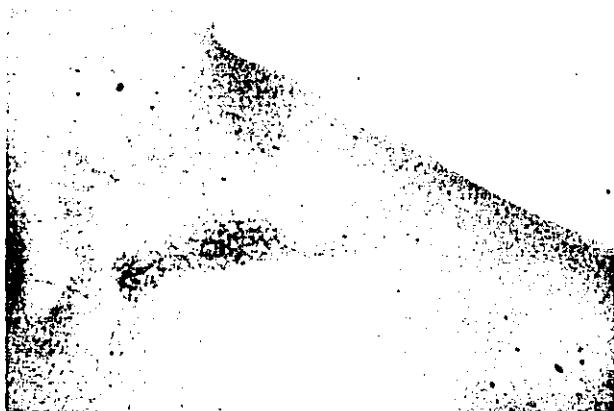


Fig. 2-A



Fig. 2-B



FIG. 3-A



FIG. 3-B

B. DISCUSION

Al observar los resultados del estudio de estos ocho casos podemos analizar los siguientes aspectos sobresalientes:

A. Aspectos clínicos:

Sexo y edad, llaman la atención estas características tan constantes que me hicieron pensar en la posibilidad de factor hormonal de fondo; debido a esto se solicitó la valoración endocrinológica (a pesar de no encontrar otras manifestaciones cutáneas conocidas como marcadores de trastornos endócrinos) en donde se efectuaron los siguientes estudios: pruebas funcionales tiroideas y de cortisol plasmático, sin encontrar alteraciones. Esto no resulta incoherente con el conocimiento de que los trastornos endócrinos que producen cambios en la pigmentación no lo hacen en forma circunscrita sino difusa y por lo general las hormonas involucradas son: alfa-HEM, beta-HEM, HACT, estrógenos y progesterona (4, 21-A, 31). Conviene señalar que las hipermelanosis también pueden ser paraneoplásicas, por producción de HACT, HEM y neoplasias cerebrales.

El factor racial, hecho importante pues el 90% de la población mexicana es mestiza, con color de piel moreno claro. Este hecho quizá se correlacione con otro peculiar trastorno del pigmento descrito y habitualmente observado en la tinoamericanos (mestizos): el eritema discrómico perstans o dermatosis cenicienta (23, 30). Enfermedad con características clínicas e histológicas propias. Con estos antecedentes y otros tan importantes como el hecho de que el melasma es

una afección mucho más frecuente en nuestra población que en sajones u otras comunidades de piel blanca (5), permiten suponer razonablemente que existe cierta tendencia racial para desarrollar trastornos de la pigmentación, particularmente hiperpigmentación.

La topografía es otro hecho interesante, evidentemente no hay influencia solar, pero sí he pensado que un factor externo provoque la hiperpigmentación a través de condicionar daño en la epidermis por fricción, favorecido ésto por la prominencia anatómica que las clavículas forman. Sin embargo el que la mancha se extienda al hueco supraclavicular invalida un tanto esta hipótesis.

La morfología tan característica de manchas hiperpigmentadas, de color café a café-ocre, brillantes, de límites más o menos precisos; son muy sugestivas de amiloidosis macular, de hecho éste ha sido el diagnóstico diferencial habitual. Si seguimos la semiología recomendada por expertos en este campo (11, 21-A, 31), será factible eliminar posibles factores causales según la distribución de las lesiones, más aún, la morfología permite colocarla dentro del primero de los dos grandes grupos: hipermelanosis cafés o hipermelanosis gris-plata, gris-azul. En el primer grupo hay incremento de melanina en la epidermis predominantemente, tal como se ha observado en las secciones histológicas de nuestro material.

Existe otro grupo además de los dos mencionados, es el grupo de los pigmentos diferentes a la melanina: argiria, ocrrosis, crisodermia, xantodermia y pigmentación arsenical; ya que son reconocibles fácilmente por la clínica y/o la

histología. La ausencia de antecedentes de ingestión de medicamentos y la falta de comprobación de un factor externo (como la ropa y adornos) confieren a esta enfermedad aún más individualidad.

B. Aspectos histopatológicos:

Desde este punto de vista destacan dos signos centrales: 1.- el daño focal del estrato y membrana basales, observado justo sobre las zonas de reacción inflamatoria presentes en la dermis papilar. Adelgazamiento de la epidermis a expensas del estrato espinoso y con cierto grado de hiperqueratosis ortoqueratósica. 2.- El incremento del pigmento melánico en toda la epidermis, con el número de melanocitos epidérmico aparentemente no modificado e incontinencia del pigmento.

El primer punto puede ser estudiado dentro del contexto que Pinkus ha denominado "reacción tisular liquenoide" - o reacción liquenoide (RL), y que él define como "la reacción que exhibe daño al queratinocito basal y la consecuente cadena de eventos histobiológicos derivados de este daño", no obstante que la reacción liquenoide sea primaria o secundaria (26, 27). Aunque el prototipo de la RL es el liquen plano con su florida expresividad histológica, Pinkus abarca en dicho contexto a otras enfermedades: eritema discrómico perstans, melanosis de Riehl, liquen actínico, liquen pigmentoso, lupus eritematoso, dermatitis por contacto pigmentada, reacción de injerto contra huésped, enfermedad de Bloch-Sulzberger, eritema pigmentado fijo, estados poiquilodérmicos, etc., (26). Los cambios histológicos en la dermis y epidermis se suceden a partir del daño al estra

to basal y son resumidos en este diagrama tomado del artículo original de Pinkus:

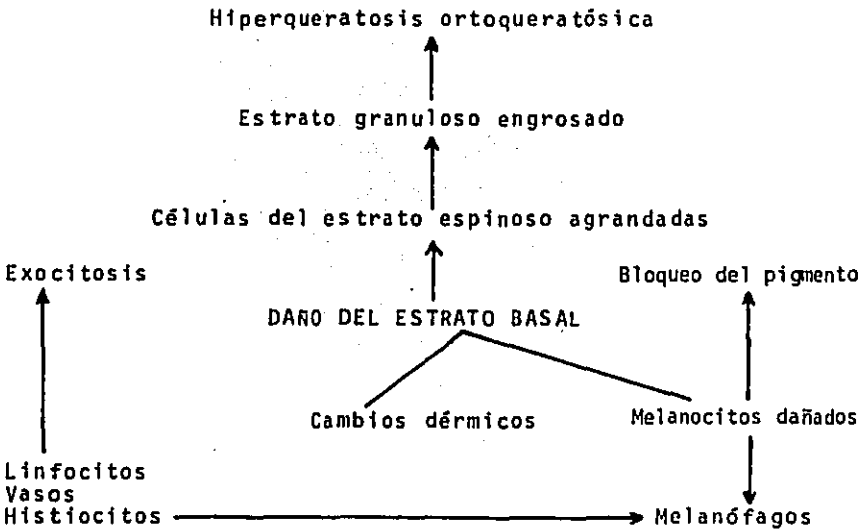


Diagrama de eventos histobiológicos asociados con el daño al estrato basal. Pinkus H., 1981.

El segundo signo histológico sobresaliente es el de la incontinencia del pigmento, en esta enfermedad (HIZC) no sucede como consecuencia del bloqueo en la transferencia de los melanosomas del melanocito al queratinocito, ya que en las secciones estudiadas con Fontana-Masson se observa incremento masivo del pigmento en todas las células de la epidermis (y ésta precisamente es la explicación del color café de las manchas en las zonas claviculares), aún en el estrato córneo tal como se describe en la piel del negro; si no más factiblemente como lo proponen Masu y Seiji (18) en su estudio ultraestructural; estos autores consideran que hay cuatro factores principales que deben ser considerados: 1) el origen de los melanosomas observados dentro de los macrófagos, 2) el proceso de transferencia del melanosoma desde la epidermis a la dermis, 3) el proceso de fagocitosis de los melanosomas por los macrófagos y 4) el posible papel de otras células dérmicas diferentes de los macrófagos. En relación al primero y más importante de los cuatro puntos existen dos teorías: una sostiene que el melanocito es el donador de melanosomas y la otra asigna ese papel de donador al queratinocito. Según sus propias observaciones, Masu y Seiji postulan que la incontinencia del pigmento, al menos en el eritema pigmentado fijo (histológicamente es muy similar a la HIZC) se lleva a cabo gracias a la reacción inflamatoria subyacente a través de: a) la migración del linfocito dentro de la epidermis al tiempo que la degeneración del queratinocito se sucede (disqueratosis), principalmente por agregación de tonofilamentos y condensación del núcleo y melanosomas. Algunas células disqueratóticas pierden su núcleo condensado y se convierten en masas filamentosas más electrolúcidas (cuerpos de Civatte) en las que la agregación de filamentos es más laxa que en las células disqueratóticas. b) los macrófagos migran hacia la epidermis desde

la dérmis y fagocitan las células disqueratósicas y los -- cuerpos de Civatte conteniendo melanosomas, c) los macrófagos conteniendo a los melanosomas fagocitados y otros materiales regresan a la dermis, hay digestión del material ingerido (excepto los melanosomas) y se forman fagosomas. Algunos cuerpos de Civatte conteniendo melanosomas escapan a la fagocitosis por los macrófagos en la epidermis y son de alguna forma transferidos a la dermis.

También merece mención la presencia de vasos dilatados en el plexo papilar, ya que junto con el adelgazamiento epidermico y la hipermelanosis constituyen un estado poiquilodérmico hasta cierto punto, que también es incluido por Pinkus dentro del grupo de enfermedades con reacción liquenoide.

En consecuencia, ha sido posible sostener la hipótesis alterna propuesta y eliminar la hipótesis de nulidad, ya - que no fue posible demostrar la presencia de amiloide en - ninguno de los casos (algunos con dos biopsias) aún después de efectuar múltiples cortes histológicos. Tengo presente - que frecuentemente hay dificultad para demostrar amiloide en casos de tipo macular (16), por eso se ensayaron tres - tinciones especiales diferentes, una de ellas (rojo congo y microscopio de luz polarizada) altamente sensible, por lo - tanto es razonable considerarlas como negativas.

9. CONCLUSIONES

1. La HIZC es un trastorno circunscrito del pigmento.
2. Este trastorno tiene 4 características clínicas particulares:
 - a) presentarse solamente en mujeres (mestizas).
 - b) presentarse en personas jóvenes (alrededor de los 15-20 años).
 - c) adoptar la topografía selectiva en las zonas claviculares, ya sea única o predominante o inicialmente.
 - d) ser de color café y frecuentemente de aspecto reticulado.
3. Esta hiperpigmentación posee un substrato histológico del tipo del eritema multiforme, con las oscilaciones de magnitud que éste tiene: desde cuadros microscópicos moderadamente ostensibles (con daño focal de la basal e incontinencia del pigmento) hasta cuadros con -clivaje en la unión dermo-epidérmica y necrosis de la epidermis con reacción inflamatoria intensa en la que participan macrófagos, mononucleares y polimorfonucleares.
4. Su origen no se conoce, pero ahora sabemos que no es -amiloides; posiblemente se debe a un factor externo -- (fricción) favorecido por la prominencia anatómica que las clavículas forman en la mujer joven.
5. No está relacionado con enfermedad a otros niveles del organismo, es uno de tantos eventos aislados que se -observan en dermatología.

6. Su pronóstico es favorable. Se ha iniciado tratamiento con hidroquinona al 3% en algunas pacientes y en otras con pasta inerte (óxido de zinc) como protector de la superficie cutánea, pero la evaluación de estas medidas terapéuticas y de sus resultados quedan fuera de los objetivos de este trabajo.

10. REFERENCIAS:

- 1.- Aguirre GJ: La patología del citoesqueleto. Patología 1985; 23: 283-294.
- 2.- Baena, PG: Instrumento de Investigación, México:Editores Mexicanos Unidos, S.A., 1979.
- 3.- Bogaert-Díaz H: Manual de dermatología. México: Mosby C.V., 1979.
- 4.- Braverman IM: Skin signs of systemic disease. Philadelphia, Saunders C., 2nd. Ed. 1981, pp: 642-646.
- 5.- Cañizares O: A manual of dermatology for developing countries. Oxford University Press, 1982.
- 6.- Degos R: Dermatologie. Paris, Flammarion, 1980.
- 7.- Duchon J., et. al: Melanin 1968. En: Kopf A, Andrade R: Year Book of dermatology 1967-68. Chicago, Year Book, 1968.
- 8.- Escalona PE, Magaña LM: Dermatología. Lo esencial para el estudiante. México, 5a. Ed., 1975.
- 9.- Feinstein AR: Clinical Epidemiology. The architecture of clinical research. Philadelphia, Saunders, 1985.
- 10.- Fitzpatrick TB, Szabó G, Seiji M, Quevedo WC. Biology of the melanin pigmentary system. En: FitzpatrickTB, et. al. Dermatology in general medicine. New York, -- McGraw-Hill, 2nd. Ed., 1979: 131-163.
- 11.- Fulk ChS: Primary disorders of hyperpigmentation. J. - Amer. Acad. Dermatol 1984; 10:1-16.
- 12.- Gatti JC, Cardama JE. Manual de dermatología. Buenos - Aires, El Ateneo, 1975.
- 13.- Jimbow K. Some aspects of melanin biology: 1950-75. - J. Invest. Dermatol 1976; 67:72-89.
- 14.- Klaus SN: Pigment transfer in mammalian epidermis. -- Arch Dermatol 1969; 100: 756-762.

- 15.- Konrad K, Wolff K: Hyperpigmentation, melanosome size and distribution patterns of melanosomes. Arch Dermatol 1970; 107:857-860
- 15-A.-Korting GW. Diagnóstico dermatológico diferencial. Caracas, Edit. Científico Médica, 1975.
- 16.- Lever WF, Schaumburg-Lever G: Histopathology of the skin. Philadelphia, Lippincot, 6th. Ed., 1983.
- 17.- Magaña LM, Magaña-GM: Introducción a la Dermatología; México, Méndez-Oteo 2a. Ed., 1986.
- 18.- Masu Sh, Seiji M: Pigmentary incontinence in fixed + drug eruptions. J. Amer. Acad. Dermatol 1983;8:525-532.
- 19.- Maul GG, Brumbaugh JA: On the possible function of -- coated vesicles in melanogenesis of the regenerating -- fowl feather. J. Cell. Biol 1971; 48:41-48.
- 20.- Mishima Y, Widlan S: Enzymatically active and inactive melanocyte populations and ultraviolet irradiation: -- combined dopa-premelanin reaction and electron microscopy. J. Invest. Dermatol 1967; 49:273-281.
- 21.- Moshella S, Hurley HJ: Dermatology, Philadelphia, Saunders, 2nd. Ed., 1985.
- 21-A.- Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JP: Abnormalities of pigmentation, En: Dermatology in general medicine. Fitzpatrick TB, et. al. editores. New York, Mc Grow-Hill, 1979, pp.568-629.
- 22.- Nordlund JJ: The multiple lentiginos syndrome. Arch. - Dermatol 1973; 107:259-261.
- 23.- Novick NL, Phelps R: Erythema dyschromicum perstans. - Intern. J. Dermatol 1985; 24:630-633.
- 24.- Ollague W: Manual de Dermatología. Guayaquil, 1975.
- 25.- Pérez Tamayo R: Lo que el patólogo hace no es investigación. Patología 1984; 22:321-324.
- 26.- Pinkus H: Lichenoid tissue reactions. Arch. Dermatol - 1973; 109:840-846.
- 27.- Pinkus H, Mehregan AH: A Guide to Dermatohistopathology. New York, Appleton-Century-Crofts, 3rd. Ed., 1981.

- 28.- Powell JA: Beta adrenergic stimulation of endogenous - epidermal cyclic AMP formation. Arch. Dermatol 1971; 104:359-365.
- 29.- Prota G, Nicolaus RA: Recent advances in the chemistry of specialized organelle (melanosomes and melanin granules) in mammalian melanocytes. Nature 1963; 197: -- 1082-1084.
- 30.- Ramirez OC, López LD: Estado actual de la dermatosis - centicieta. Med. Cut. I.L.A. 1984; 12:11-18.
- 31.- Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG: Textbook of dermatology. Oxford and Edinburgn, Blackwell, 2nd. Ed., 1979.
- 32.- Ruiz-Maldonado R, Tamayo L, Fernández-Díez J: Universal acquired melanosis. The carbon baby. Arch. Dermatol 1978; 114:775-779.
- 33.- Ruiz-Maldonado R, Saúl A, Ibarra L, Tamayo L: Temas de Dermatología Pediátrica. México, Méndez-Cervantes ed. 1980.
- 34.- Saúl A: Lecciones de Dermatología. México, Méndez-Cervantes, 10a. ed., 1982.
- 35.- Seiji M, et. al. Chemical composition and terminology of specialized organelle (melanosomes and melanin granules) in mammalian melanocytes. Nature 1963; 197: --- 1082-1084.
- 36.- Seiji M: The melanosome, a distinctive subcellular particle of mammalian melanocytes and the site of melanogenesis. J. Invest. Dermatol 1961;36:243-252.
- 37.- Tajonar MR: Marcas cutáneas en el recién nacido. Tesis de Posgrado en Dermatología, U.N.A.M., 1985.
- 38.- Touraine R, Revuz J: Manual de Dermatología Clínica y Venereología. España, Masson, S.A., 1984.
- 39.- Voorhees JJ, Duell EA: Psoriasis as a possible defect of the adenylyl cyclase-cyclic AMP cascade. Arch. Dermatol 1971; 104:352-358.
- 40.- Zelickson AS, Nottaz JH: Epidermal dendritic cells. A quantitative study. Arch. Dermatol 1968; 98:652-659.