

# UC Davis

## Dermatology Online Journal

### Title

Exogenous ochronosis: the failure of depigmenting creams

### Permalink

<https://escholarship.org/uc/item/5vd7h6xc>

### Journal

Dermatology Online Journal, 25(4)

### Authors

Sánchez-Martínez, Eva María  
García-Briz, María Isabel  
Moneva-Léniz, Lya Magdalena  
et al.

### Publication Date

2019

### DOI

10.5070/D3254043581

### Copyright Information

Copyright 2019 by the author(s). This work is made available under the terms of a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License, available at <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Peer reviewed

# Exogenous ochronosis: the failure of depigmenting creams

## Ocronosis exógena: el fracaso de las cremas despigmentantes

Eva María Sánchez-Martínez<sup>1</sup>, María Isabel García-Briz<sup>1</sup>, Lya Magdalena Moneva-Léniz<sup>1</sup>, Héctor Gegúndez-Hernández<sup>1</sup>, Patricia Pose-Lapausa<sup>2</sup>, Almudena Mateu-Puchades<sup>1</sup>

Affiliations: <sup>1</sup>Servicio de Dermatología y Veneorología, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España, <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España

Corresponding Author: Eva María Sánchez Martínez, CCEE Hospital Doctor Peset, Calle Juan de Garay 21, 46017 Valencia, España, 34-671231489, Email: <mailto:Eva.sanchez.m.92@gmail.com>

### Abstract

Exogenous ochronosis (EO) is an entity that manifests as black-bluish or grayish-brown cutaneous hyperpigmentation, which is a consequence of the deposition of ochronotic pigment with characteristic banana-like morphology between the collagen fibers of the dermis. Both the clinical presentation and histopathology appearance are superimposable with endogenous ochronosis or alcaptonuria, a hereditary disease in which ochronotic pigment deposition occurs at a multisystemic level. The most frequent cause of EO is the use of facial depigmenting creams containing hydroquinone, a common practice among women with high phototypes. We present a woman who developed EO on the face, upper chest, and back after prolonged use of a depigmenting cream containing hydroquinone.

*Keywords: exogenous ochronosis, hydroquinone*

### Introduction

El primer caso de OE fue descrito en 1906 por Pick [1]. Su incidencia a nivel mundial es desconocida, mientras que en USA se han reportado unos 37 casos en 21 años [2]. Se cree que es un proceso que afecta principalmente a la población negra, pues es

### Abstract

La ocronosis exógena (OE) es una entidad que se manifiesta en forma de hiperpigmentación cutánea negro-azulada o gris-marronácea, consecuencia del depósito de pigmento ocronótico con morfología característica en forma de plátano entre las fibras de colágeno de la dermis. Tanto la clínica como la histología son superponibles con la ocronosis endógena o alcaptonuria, una enfermedad hereditaria donde el depósito de pigmento ocronótico ocurre a nivel multisistémico. La causa más frecuente de OE es el uso de cremas despigmentantes faciales que contienen hidroquinona, una práctica extendida sobre todo entre mujeres de fototipos altos. Presentamos el caso de una paciente de origen nigeriano que desarrolló OE en cara y parte superior de tórax y espalda tras el uso prolongado de una crema despigmentante que contenía hidroquinona.

*Keywords: ocronosis exógena; hidroquinona*

en Sudáfrica donde se recogen las series más largas de pacientes, si bien existen casos publicados de OE en fototipos de piel clara [1, 2,3]. Por otro lado, su similitud clínica con otros procesos como el melasma hace pensar que el diagnóstico de OE se

encuentra infraestimado, ya que para establecer el mismo se requiere de una biopsia confirmatoria [1, 4].

### Case Synopsis

Presentamos el caso de una paciente de 50 años que consultaba por hiperpigmentación de cara, cuello, parte superior de la espalda y escote de 2 años de evolución. Entre sus antecedentes personales destacaba una hepatopatía crónica por VHB. Era natural de Nigeria y presentaba un fototipo VI.

En la anamnesis, la paciente refería hiperpigmentación progresiva asintomática desde hacía aproximadamente 2 años. Negaba la toma de medicamentos, pero sí reconoció haber usado una crema facial despigmentante obtenida en su país durante más de 1 año, en cuya composición se encontraba la hidroquinona al 4% como principio activo. No asociaba síntomas sistémicos ni pigmentación de pabellones auriculares, esclera u otras localizaciones.

A la exploración física, se apreciaba una pigmentación negro-azulada que afectaba a cara y escote, así como a la parte superior de la espalda (**Figura 1**). Presentaba una distribución bilateral y simétrica, con respeto de la zona submentoniana y periocular. A la dermatoscopia se observaba un patrón globular amorfo de pigmento negro-azulado que ocluía las aperturas foliculares en algunas zonas (**Figura 2**).

Se solicitó una analítica sanguínea que incluía bioquímica básica y hemograma, así como una determinación de ácido homogentísico (AHG) en orina de 24 horas, con resultados dentro de la normalidad. En el estudio histológico se observaron numerosos depósitos de color marrón, redondeados y alargados localizados entre las fibras de colágeno de la dermis papilar (**Figura 3**), hallazgos compatibles con el diagnóstico de ocronosis exógena.

### Case Discussion

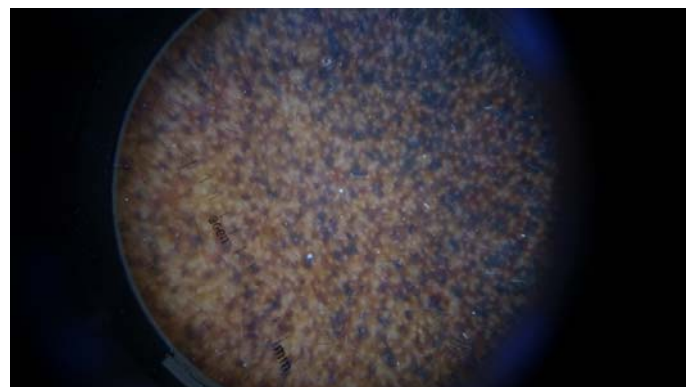
El término ocronosis hace referencia a patología poco frecuente que se caracteriza por una pigmentación negro-azulada o gris-marronácea que

se corresponde histológicamente con el depósito de pigmento marrón-amarillento en dermis [1, 2]. Esta se clasifica en dos tipos según su etiopatogenia: ocronosis endógena y ocronosis exógena. La ocronosis endógena o alcaptonuria es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva causada por una mutación que provoca un déficit en la actividad de la enzima ácido homogentísico



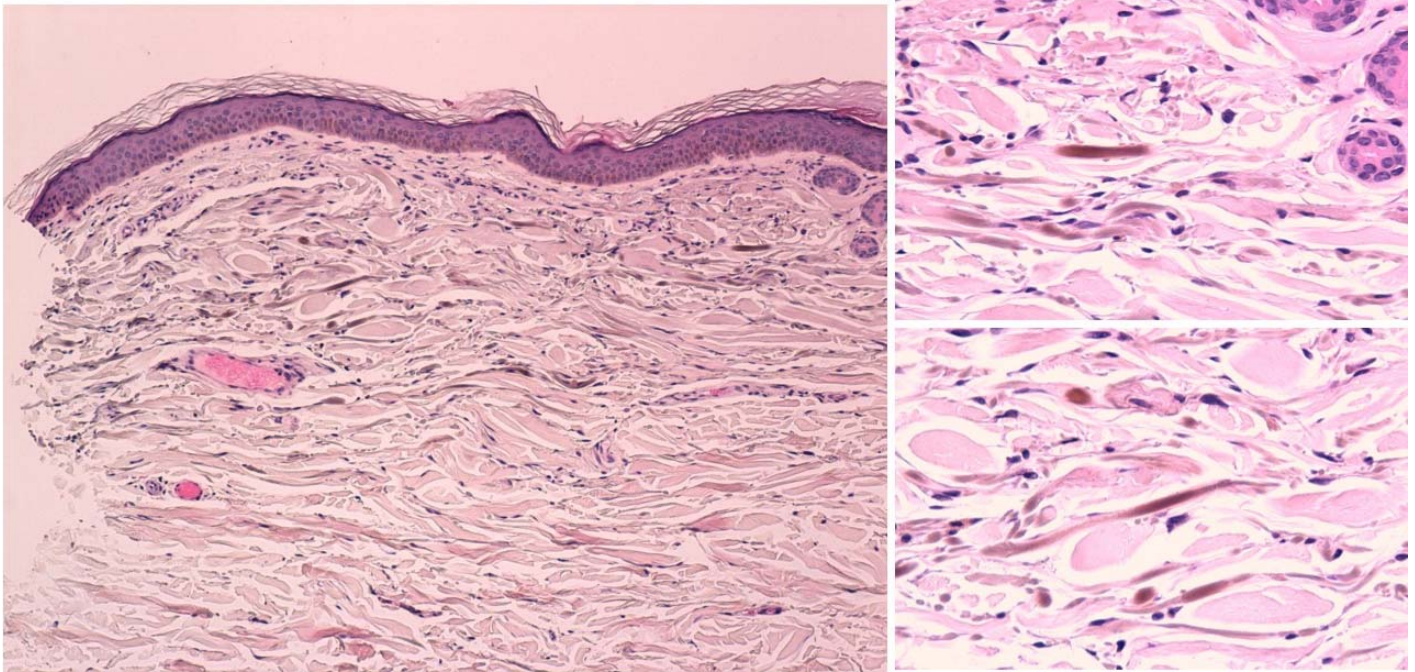
**Figure 1.** Black-blue pigmentation on face, neckline (**A, B**), and upper back (**C**).

**Figura 1.** Pigmentación negro-azulada en cara, escote (**A, B**) y parte superior de la espalda (**C**).



**Figure 2.** Amorphous globular areas of pigment with partial occlusion of the follicular openings.

**Figura 2.** Áreas globulares amorfas de pigmento con oclusión parcial de las aperturas foliculares.



**Figure 3.** Multiple brown colored elongated deposits located between the degenerated collagen fibers of the papillary dermis. H&E, **A)** 10x; **B, C)** 40x.

**Figura 3.** Múltiples depósitos alargados color marrón localizados entre las fibras de colágeno degenerado de la dermis papilar. H&E, **A)** 10x; **B, C)** 40x.

oxigenasa (AHGO). Esto deriva en una acumulación de AHG en sangre y orina, lo que ocasiona como manifestaciones clínicas principales afectación osteoarticular, cardíaca y pigmentación cutánea, así como excreción de orinas oscuras [5]. Por el contrario, en la ocronosis exógena (OE), los síntomas aparecen únicamente a nivel cutáneo.

La OE es una enfermedad adquirida relacionada sobre todo con el uso continuado de fármacos tópicos como la hidroquinona presente en cremas despigmentantes, una práctica extendida entre la población femenina de color en un intento de conseguir una piel más clara con fines estéticos [4]. Se identifican como factores de riesgo para desarrollar OE el uso de productos que contengan hidroquinona durante largos períodos de tiempo (más de 6 meses), a concentraciones mayores del 2% y en solución alcohólica [1]. Junto a la hidroquinona, se han descrito casos de OE en relación al uso tópico de fenol, resorcinol, ácido pícrico y mercurio, así como casos asociados a antipalúdicos orales o quinina inyectable [1, 2, 6].

El mecanismo patogénico de la OE se desconoce. La teoría más aceptada, descrita por Penneys, sostiene

que la hidroquinona produce una inhibición de la enzima AHGO localmente a nivel cutáneo, un proceso favorecido por la fotooxidación solar. Esto provoca que el AHG se acumule y se polimerice formando pigmento ocronótico a nivel de la dermis [1, 2]. En cuanto a los medicamentos sistémicos que causan OE, una hipótesis en su patogénesis es que la quinina podría tener una afinidad aumentada por el AHG y favorecer su acumulación en dermis [6].

La OE se manifiesta clínicamente como hiperpigmentación negro-azulada o gris-marrón en forma de máculas y pápulas confluentes con aspecto de caviar, que aparecen de forma bilateral y simétrica afectando áreas fotoexpuestas y sobre prominencias óseas [1, 2, 4]. Existen distintas clasificaciones para establecer la gravedad de la hiperpigmentación en la OE, la más usada es la descrita por Dogliotti y Leibowitz (**Tabla 1**), [1, 2].

La dermatoscopia constituye una herramienta útil en el diagnóstico de la OE. Se ha propuesto un patrón dermatoscópico que consiste en la visualización de áreas amorfas globulares con una tonalidad azul-gris o marrón negro que obliteran las aperturas foliculares. Esto es útil no solo a la hora de diferenciar

**Table 1.** Classification of exogenous ochronosis according to Dogliotti and Leibowitz.**Tabla 1.** Clasificación de la ocronosis exógena según Dogliotti y Leibowitz.

Grado	Clínica
Grado I	Eritema e hiperpigmentación leve de cara y cuello.
Grado II	Hiperpigmentación progresiva, milium coloide pigmentado y escasa atrofia.
Grado III	Lesiones pápulo-nodulares con o sin inflamación alrededor.

la OE del melasma, donde característicamente hay preservación folicular; sino también a la hora de elegir la zona más engrosada, que será la más rentable para realizar la biopsia [4]. También se ha descrito la utilidad de la microscopía confocal, con la cual se observan espacios ovoides, hiporrefráctiles, alargados y curvados [1]. Sin embargo, el estándar oro en el diagnóstico de la OE es el estudio histológico, donde se observa el pigmento ocrónico curvilíneo marrón-amarillento en forma de plátano localizado entre los haces de colágeno de la dermis, que puede estar degenerado [1, 2, 4].

El diagnóstico diferencial clínico se establece fundamentalmente con la ocronosis endógena y con otros procesos que cursan con hiperpigmentación facial como el melasma, el liquen plano pigmentado o la argiria. Para excluir la ocronosis endógena, además de descartar afectación sistémica mediante la anamnesis y la exploración física, resulta clave solicitar una determinación de AHG en orina de 24 horas, cuya elevación es patognomónica de la ocronosis endógena [5]. En el melasma hay respeto de las aperturas foliculares en la dermatoscopia, así como ausencia de pigmento ocrónico en la histopatología [4]. El liquen plano pigmentado presenta asimismo otros hallazgos histológicos, que consisten fundamentalmente en atrofia epidérmica, degeneración vacuolar de la basal e incontinencia de pigmento [7]. Por último, en la argiria es importante descartar como antecedente personal la toma continuada de productos que contengan plata [8].

El tratamiento de la OE continúa siendo un reto. Un pilar básico para evitar la progresión es insistir en la

fotoprotección. Se han usado tratamientos tópicos como corticoides de baja potencia, ácido glicólico, ácido retinoico o peróxido de benzoilo, con mejoría considerable de la hiperpigmentación. Entre los tratamientos orales usados con buena respuesta están las tetraciclinas y los retinoides, así como complejos con vitaminas E y C. Por último, la dermabrasión, los peelings químicos o el tratamiento láser constituyen otra herramienta terapéutica con buenos resultados recogidos en la literatura. Sin embargo, lo más importante es detectar y frenar el agente causal. Tras su discontinuación, puede llegar a producirse una mejoría espontánea en la hiperpigmentación [1, 2].

## Conclusion

La OE es una entidad poco frecuente con afectación únicamente cutánea. Debemos sospecharla en pacientes de color que presenten oscurecimiento de la piel tras el uso de cremas despigmentantes, así como en pacientes con melasma en tratamiento con hidroquinona tópica que refieran un empeoramiento paradójico de la hiperpigmentación facial. Es importante el diagnóstico precoz, apoyándonos en la dermatoscopia para llevar a cabo una confirmación histológica mediante la detección de pigmento ocrónico en forma de banana en la dermis. Esto nos permitirá una discontinuación terapéutica precoz para mejorar el pronóstico de los pacientes.

## Potential conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interests.

## References

- Bhattar PA, Zawar VP, Godse KV, Patil SP, Nadkarni NJ, Gautam MM. Exogenous Ochronosis. *Indian J Dermatol.* 2015;60(6):537-543. [PMID: 26677264].
- Simmons BJ, Griffith RD, Bray FN, Falto-Aizpurua LA, Nouri K.

- Exogenous ochronosis: a comprehensive review of the diagnosis, epidemiology, causes, and treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16(3):205-212. [PMID: 25837718].
3. Kourouma S, Gbery IP, Kaloga M, et al. [Cutaneous depigmentation in black female population for cosmetic purposes: results of a KAP survey conducted in Abidjan (Ivory Coast)]. *Pan Afr Med J.* 2016;24:159. [PMID: 27795757].
  4. Córdova ME, Pérez-Rojas DO, López-Marquet AD, Arenas R. Exogenous Ochronosis in Facial Melasma. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(4):381-383. [PMID: 28126186].
  5. Gallagher JA, Dillon JP, Sireau N, Timmis O, Ranganath LR. Alkaptonuria: An example of a 'Fundamental disease'—A rare disease with important lessons for more common disorders. *Semin Cell Dev Biol.* 2016; 52: 53–57. [PMID: 26891864].
  6. Tekgöz E, Akýncýođlu E, Çýnar M, Yýlmaz S. A case of exogenous ochronosis associated with hydroxychloroquine. *Eur J Rheumatol.* 2018;5(3):206-208. [PMID: 30071940].
  7. Ghosh A, Coondoo A. Lichen planus pigmentosus: the controversial consensus. *Indian J Dermatol.* 2018;61(5):482-6. [PMID: 27688435].
  8. Bracey NA, Zipursky JS, Juurlink DN. Argyria caused by chronic ingestion of silver. *CMAJ.* 2018;190 (5):E139. [PMID: 29431112].