



PIEL

FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA

www.elsevier.es/piel



Signos guía/diagnóstico diferencial

Diagnóstico diferencial de las melanosis orofaciales

Differential diagnosis of orofacial melanosis

oi **Eva López-Montoro*** y **Eduardo Chimenos-Küstner**

Departamento de Odontostomatología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Introducción

En los tejidos tegumentarios (piel y mucosas) asientan con cierta frecuencia lesiones oscuras. A menudo se forman por la inducción de los melanocitos a producir más melanina, ya sea por causas endógenas o exógenas. En otras ocasiones aparecen por la acumulación de fármacos o por la inducción al aumento de producción de melanina (10 a 20% de todos los casos de hiperpigmentación adquirida) y por depósitos focales de metales. El diagnóstico de las lesiones pigmentadas oscuras de la cavidad oral y de los tejidos periorales, en muchos casos, puede ser complicado. Por lo general, para su estudio suelen clasificarse con base en su procedencia, ya sea endógena o exógena, y a su distribución. El objetivo de este artículo consiste en realizar una revisión de las principales lesiones oscuras con implicación estomatológica, estableciendo puntos clave para el diagnóstico clínico, y proponer un algoritmo para el diagnóstico diferencial, basado en la sintomatología. Creemos que puede ser una aportación útil, ya que, si bien en la literatura consultada se han encontrado clasificaciones relativas a la procedencia de las lesiones o a su distribución, no hemos hallado ninguna que atienda a la semiología de estas lesiones.

Diagnóstico diferencial de las pigmentaciones endógenas oscuras

Las pigmentaciones endógenas tienen diversas causas, que varían dependiendo de la presencia de una sola mácula o de

varias en diferentes zonas, así como de su sintomatología. La existencia de varias máculas puede indicar desde pigmentaciones fisiológicas, sin importancia patológica y en las cuales no es necesario ningún tratamiento (salvo que el paciente demande una solución estética)^{1,2}, hasta diversos síndromes y enfermedades en los cuales la presencia de estas pigmentaciones pueden tener una especial importancia para un diagnóstico precoz. Es el caso de la enfermedad de Addison (insuficiencia corticosuprarrenal primaria), en la que la aparición precoz en la boca de estas pigmentaciones puede anticipar el diagnóstico de esta entidad, incluso antes de que se presenten el resto de los síntomas³. Las pigmentaciones solitarias corresponden a: mácula melanótica oral, nevus melanocítico, nevus azul, melanoacantoma o lesiones graves, como el melanoma maligno. Este puede aparecer también como melanoma amelanico sin pigmentación². En ocasiones las pigmentaciones pueden deberse a enfermedades inflamatorias de larga duración en la mucosa, como enfermedad liquenoide, pénfigo o penfigoide orales⁴. En estos casos la patogénesis de la pigmentación postinflamatoria no está muy clara y puede observarse con mayor frecuencia en individuos de piel oscura¹. En las **tablas 1 y 2** se resume la información más relevante relativa a las pigmentaciones endógenas, según nuestra propuesta de clasificación.

Diagnóstico diferencial de las pigmentaciones exógenas oscuras

Las pigmentaciones exógenas pueden deberse a la acción de determinados compuestos que estimulan a los melanocitos a

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: evalopez1973@live.com (E. López-Montoro).

<https://doi.org/10.1016/j.piel.2017.12.005>

0213-9251/© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tabla 1 – Pigmentaciones orofaciales endógenas únicas y múltiples sin sintomatología asociada

Entidad	Clínica y localización más frecuente	Pruebas diagnósticas	Diagnóstico diferencial
Mácula melanótica	Mácula pequeña, circunscrita, de marrón a negro, > labio inferior, encía zona anterior maxilar ^{1,2}	Biopsia ¹	Melanosis fisiológica ¹ Melanoma maligno ¹⁷
Nevus azul	Mácula/pápula asintomática, azul pizarra o negro azulada, brillante, bordes regulares, < 6 mm de diámetro, piel, > mucosa, > mujer, rara vez recurrente, > inocuos ¹	Clínica ¹	Melanoma maligno ¹
Melanoma maligno	> Paladar duro (40%) y blando, encía maxilar, > hombre, aprox. 55 años, consistencia dura, marrón/negro ^{1,18}	Biopsia ¹ ,	inmunohistoquímica ¹⁸ , exploración clínica ¹⁷
Melanoma, mácula melanótica, nevo pigmentado oral, melanosis fumador, tatuaje amalgama Ag, sarcoma de Kaposi ¹⁷ Nevus melanocítico	Mácula/pápulas redondas/ovales circunscritas, marrón-azul o negro, > piel clara, > mucosa (labios/encía/paladar/mucosa) ²	Biopsia ¹ , dermoscopia ¹⁹	Melanoma maligno ²⁰
Melanoacantoma	> Raza negra, jóvenes, máculas ¹⁶ , > mucosa bucal, encías, paladar, labios ^{2,20} , aparición repentina, crece rápidamente, ocasionalmente múltiple ^{16,20}	Biopsia ¹⁶	Melanoma ^{16,20} , mácula racial/ melanótica oral, Petequias, tatuaje amalgama, fármacos, postinflamatorio, genética ²⁰
Melanosis fisiológica	Encía adherida, pigmentaciones múltiples color marrón claro a casi negro, difusas y bilaterales ^{1,2}	Clínica ¹	Melanosis fumador ²⁰
Eférides	< 1 cm, uniformes y regulares, rojas o marrones oscuras, > piel clara, múltiples, > sol, > borde bermellón labios o tejidos periorales ²		
Lentigo	Pigmentación ligera marrón oscuro, circunscrita, únicas o múltiples(asociado a síndromes raros) ²		
Melasma	> En mujeres, patrón simétrico, marrón a pardo grisáceo, hiperpigmentación múltiple de rostro zona malar y centofacial ²¹	Clínica, lámpara de Wood ²¹	Lupus eritematoso discoide ²¹
Síndrome de Laugier-Hunziker	Máculas ovales/redondas, marrón claro a azul grisáceo y negro, > labio inferior, mucosa oral, paladar blando/duro y encías, palmas manos y pies ¹ , melanoniquia longitudinal, > raza blanca y mujer ²²	Clínica ²²	Melanoma o síndrome de Peutz-Jeghers, enfermedad de Addison, liquen plano, pigmentación farmacológica, racial, melanoma maligno ²²

67 producir más melanina o a la acumulación de productos
68 exógenos en determinadas zonas del organismo, indepen-
69 dientemente de la vía de administración, o a una combinación
70 de ambas. La acumulación de metales o fármacos, así como la
71 inducción por estos del aumento de la producción de
72 melanina, puede ser también causa de la pigmentación. La
73 patogénesis de la pigmentación inducida por fármacos es
74 variable, de acuerdo con la medicación causal. Puede implicar
75 una acumulación de melanina, a veces siguiendo una
76 inflamación cutánea inespecífica, que a menudo se agrava
77 con la exposición solar, o una acumulación del propio fármaco
78 desencadenante. La influencia de la exposición al sol suele ser
79 clara en la mayoría de los casos; puede deberse a la inducción
80 de la síntesis de melanina con formación de complejos

melanina-fármaco o la absorción del fármaco por macrófagos,
usualmente dérmicos, que lo transforman en partículas
visibles bajo la influencia de la luz solar. El tratamiento a
menudo se limita a evitar el sol o a interrumpir la toma del
fármaco causante⁵. Sin embargo, existen pacientes predis-
puestos, a quienes los fármacos les pueden causar una
reacción no específica intraoral y posteriormente inducir
una hiperpigmentación postinflamatoria¹. Muchos fármacos
están relacionados con la presencia de máculas exógenas.
Mayoritariamente son antineoplásicos, como busulfán^{2,6},
doxorrubicina^{2,6-8}, ciclofosfamida^{2,6}, carmustina (BCNU)
tópica⁷, bleomicina⁶⁻⁸, daunorrubicina⁷, mecloretamina⁷, dac-
tinomicina⁸, 5-fluorouracilo⁶⁻⁸, metotrexato^{7,8}, mesilato de
imatnib⁷, que en general producen hiperpigmentación de la

81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94

Tabla 2 – Pigmentaciones orofaciales endógenas únicas y múltiples con sintomatología asociada

Entidad	Clínica y localización más frecuente	Pruebas diagnósticas	Diagnóstico diferencial
Melanoma maligno	> Paladar duro (40%) y blando, encía maxilar, > hombre, aprox. 55 años, consistencia dura, marrón/negro, asintomático, crecimiento horizontal lento, bordes asimétricos e irregulares, o vertical rápido, crecimiento con ulceración, sangrado, dolor y destrucción ósea ^{1,18}	Biopsia ¹ , inmunohistoquímica ¹⁸ , exploración clínica ¹⁷	Melanoma, mácula melanótica, nevo pigmentado oral, melanosis fumador, tatuaje amalgama y sarcoma de Kaposi ¹⁷
Hemocromatosis	Inicia astenia, somnolencia y artralgias, después dolor abdominal, pérdida libido, impotencia, artropatías, pigmentación gris azulada mucocutánea (paladar duro, encía y mucosa bucal) y dental, depósitos de ferritina y hemosiderina ^{2,23}	Clínica, estudios genéticos, bioquímica ²³ , biopsia hepática ²⁴	Síndrome pseudofibromiálgico ²⁴
Enfermedad de Addison	Hiperpigmentación difusa, > tejido cicatricial ²⁵ , múltiples sitios y cavidad oral en general: lengua, paladar duro, mucosas ^{1,26} , fatiga, debilidad, pérdida de peso ³	Clínica ²⁻⁴ , prueba rápida inyección de ACTH ²⁶	Síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Laugier-Hunziker ²²
Enfermedad de Von Recklinghausen	Neurofibromas múltiples, pigmentación macular en piel y mucosas, color café con leche (> 6), nódulos de Lisch, > neurofibrosarcomas malignos ²⁷	TAC, resonancia magnética ²⁷	Schwannomatosis, síndrome de Watson ²⁷
Síndrome de Peutz-Jeghers	Poliposis intestinal, > riesgo carcinomas gastrointestinal, páncreas, mama y tiroides ²⁸ . Máculas marrones a negras < 1 mm periorales, labio inferior, perinasales, conjuntivales y/o rectales ^{1,2}	Clínica, hemograma, sangre oculta en heces, endoscopia ²⁸	
Sarcoma de Kaposi (HHV-8, VSK)	Máculas marrones/violáceas, parches, placas y nódulos. En tronco, cara, miembros y cavidad oral, > encía, paladar duro, orofaringe, mucosa alveolar y dorso de la lengua. El 71% asociado a sida ²⁹ , afectación sistémica gastrointestinal 40% y pulmonar	Biopsia de las lesiones cutáneas ²⁹	Angiomatosis bacilar, linfoma no Hodgkin e infecciones cutáneas por hongos o bacterias ²⁹
Hiperpigmentación postinflamatoria	Historia o presencia de inflamación y > áreas pigmentadas pardo-negro adyacentes a lesiones reticulares, erosivas/descamativas o vesiculares ¹⁰ , > pacientes de piel oscura ¹	Clínica, biopsia ¹⁰	Enfermedad liquenoide ¹⁵ , pénfigo, pénfigoide ¹ , lupus eritematoso discoide, dermatitis seborreica/atópica, sarcoidosis, psoriasis y otros ¹⁰

piel y melanoniquia estriada, agravándose si se combina con radioterapia y en zonas fotoexpuestas⁸. Los antirretrovirales también están frecuentemente implicados en las pigmentaciones exógenas cutáneas, sobre todo en la zona palmo-plantar, mucosa y uñas, produciendo melanoniquia estriada, de coloración parduzca. Entre ellos encontramos zidovudina^{1,2,5,7}, emtricitabina, indinavir y tenofovir⁷. Se ha encontrado relación entre hiperpigmentación de coloración marrón-amarilla e incluso negro azulada en la piel y a nivel oral en el paladar duro con la toma de antimaláricos como las aminoquinolonas^{6,7,9}. Otros fármacos, como amiodarona⁷, minociclina^{6,7}, premarin^{2,6,7,10}, acetaminofeno¹¹, metoxaleno¹², ketoconazol^{2,6} y clofazamina¹, se han relacionado con la aparición de hiperpigmentación en pacientes expuestos a los mismos.

En el caso de la acumulación tóxica por metales, en la mayoría de los casos el diagnóstico se puede realizar solamente si se lleva a cabo un estudio muy detallado de los hábitos alimentarios, el uso de suplementos dietéticos, los

medicamentos que toma, el estilo de vida, la profesión, el lugar de residencia o las exposiciones ambientales del paciente expuesto.

La toxicidad de los metales pesados puede afectar a cualquier sistema de órganos, como el sistema gastrointestinal y el hematopoyético, así como a la función cardiovascular y renal. Depende de muchos factores: el tipo de elemento, su forma química, las dosis administradas, la duración de la exposición y, sobre todo, la edad del paciente, siendo más grave en niños.

Para el diagnóstico de las lesiones pigmentarias generalizadas, son útiles las pruebas básicas de laboratorio (citología, hemograma, análisis de orina, función hepática y renal, electrolitos), el diagnóstico por imagen, la capilaroscopia y la histopatología¹³. Ante lesiones únicas en que se sospeche acumulación de metal, es útil la realización de radiografías intraorales¹.

La absorción sistémica de metales conduce a un depósito generalizado, mientras que la exposición traumática y la

Tabla 3 – Lesiones orofaciales pigmentadas exógenas únicas y múltiples sin sintomatología asociada

Entidad	Clínica y localización más frecuente	Pruebas diagnósticas	Diagnóstico diferencial
Melanosis fumador	Máculas marrón, gris o negro, > mucosa oral, encía inferoanterior ³⁰ , asintomáticas, 25-31% fumadores ^{2,31} , en meses/años tras deshabitación suele remitir hiperpigmentación ^{1,31}	Clínica y antecedentes tabáquicos	Melanosis fisiológica y máculas melanóticas
Melanosis por fármacos	Máculas gris negruzcas, difusas, generalmente asintomáticas ⁷ . Dependiendo del fármaco, hiperpigmentación de la piel en general, zona palmoplantar, mucosa oral ^{2,6} , melanoniquia estriada ⁷ o con sintomatología (eritema acral) ³²	Clínica, retirada del fármaco ⁵	
Tatuaje por amalgama	Mucosa lacerada. Mácula asintomática gris-azul, < 1 cm, tatuaje > único o múltiple. El 50% mucosa alveolar, encía, 20% mucosa bucal ^{1,2,33}	Evaluación radiográfica ^{1,2}	Melanoma ¹
Argiria localizada	Asintomática, acumulación en paladar, pigmentación cartilago oreja, uñas, mucosas ²¹	Histopatología o historia positiva de la ingesta de plata ^{21,34}	Melanoma ²¹ , tatuaje, nevus azul, lesiones melanocíticas

Tabla 4 – Pigmentaciones orofaciales exógenas únicas y múltiples con sintomatología asociada

Entidad	Clínica y localización más frecuente	Pruebas diagnósticas	Diagnóstico diferencial
Dermatitis de contacto fototóxica	Picazón o ardor con eritema e hiperpigmentación en el lugar de aplicación, > tez oscura ³⁵	Prueba con parche, historia clínica detallada ³⁵	
Exantema fijo	medicamentoso	Placas recurrentes en ubicaciones fijas, > labios, genitales y zonas acras tras cada exposición al fármaco (> antibiótico y AINE), multiformes, delimitadas, redondas/ovaladas de eritema y edema, color violáceo oscuro a marrón, a veces vesícula o ampolla, normalmente no pruriginoso ³⁶	Clínica: > 30 min/día tras exposición al fármaco ³⁷ . Se resuelve con hiperpigmentación postinflamatoria ³⁶
Melanosis por fármacos	antineoplásicos	Máculas gris pardo, piel palmoplantar, mucosa oral. Melanoniquia estriada, eritema acral en algunos casos ³²	
Melanosis por metales	Pigmentaciones en la piel en general y zona esclerótica a nivel oral en paladar, en encía marginal. A nivel sistémico encontraremos malestar general, neuropatía periférica, vómitos, diarrea ^{34,13}	Histopatología ^{21,34} . Clínica y analítica general ¹³	Melanoma ²¹ , enfermedad de Addison, hemocromatosis, hiperpigmentación inducida por fármacos ³⁴

aplicación tópica dan como resultado un área localizada de acumulación. La deposición de metales presenta clínicamente una hiperpigmentación, que suele ser irreversible. Algunos depósitos son fotoacentuados, lo que empeora el cuadro clínico desde el punto de vista estético¹⁴.

En las tablas 3 y 4 se resume la información más relevante relativa a las pigmentaciones exógenas, según nuestra propuesta de clasificación.

Discusión

La descripción de las lesiones pigmentadas oscuras de este trabajo, si bien no es exhaustiva, ofrece una visión general de la amplitud del tema.

La hiperpigmentación parece ser una forma de reactividad del organismo frente a diversas noxas, entre las cuales se incluyen: farmacoterapia, cosmética, tabaco, síndromes o enfermedades sistémicas, entre otras. Entidades inflamatorias como la enfermedad liquenoide, el pénfigo o penfigoide orales, así como la enfermedad periodontal crónica, a veces se asocian con deposición de melanina en el tejido conectivo, resultando en un oscurecimiento de la zona mucosa¹.

En odontología y en medicina conviene consensuar criterios diagnósticos clínicos e histopatológicos precisos para distinguir y diferenciar las lesiones pigmentadas. Ello permite evaluar un eventual potencial de malignización, así como elegir el tratamiento más adecuado. En cada caso, deberá realizarse un análisis sistemático, que incluya la historia clínica pormenorizada y un examen completo del

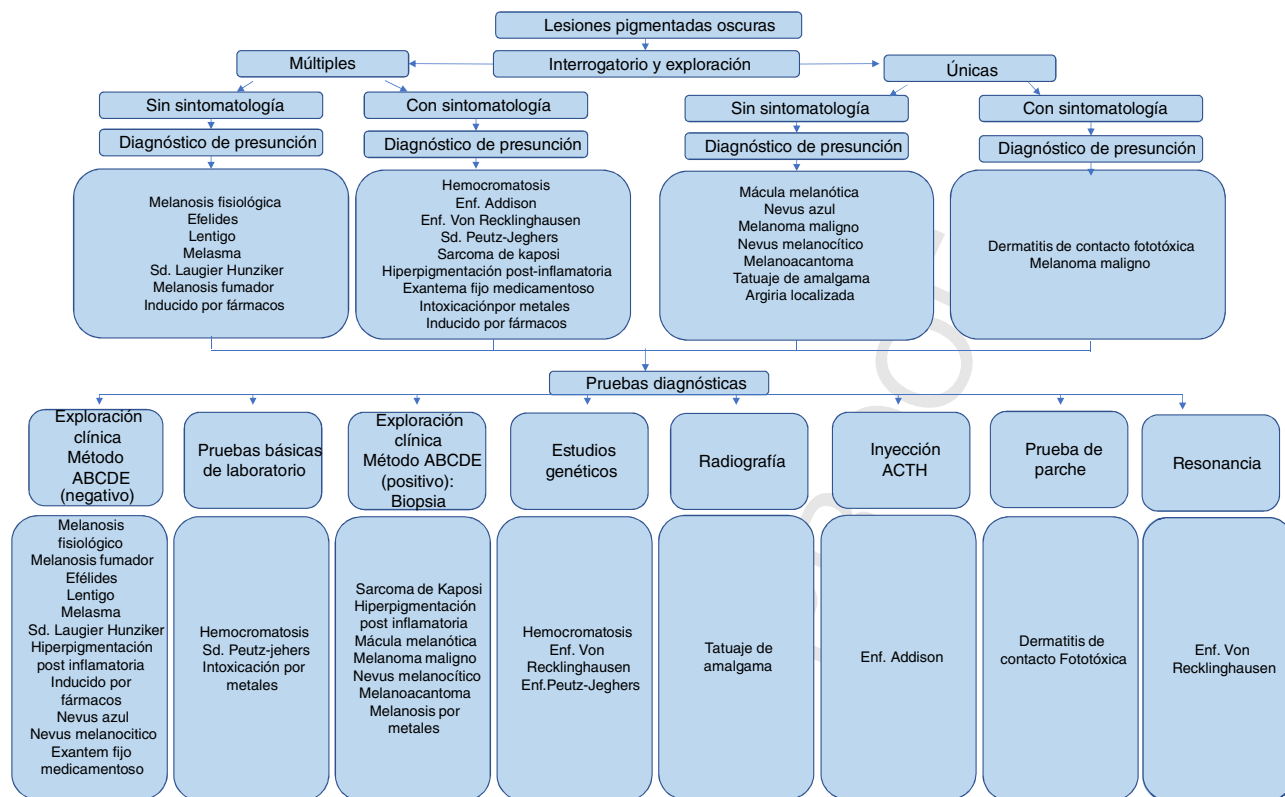


Fig. 1 – Algoritmo para el diagnóstico diferencial de las melanosis orofaciales y pruebas complementarias en función del diagnóstico de presunción.

paciente, con el fin de establecer un diagnóstico diferencial razonable.

Muchas lesiones pigmentadas pueden diagnosticarse clínicamente con base en el tamaño, la forma, el color y la distribución, contrastadas con otros datos de la historia clínica. En los casos en los que las características clínicas sean atípicas o sospechosas de malignidad, se deberá realizar una biopsia, para ayudar a establecer el diagnóstico. Ocasionalmente, pueden requerirse técnicas inmunohistoquímicas u otras pruebas complementarias¹. Es particularmente importante para descartar el melanoma, ya que puede iniciarse como una simple hiperpigmentación de la mucosa.

Aunque parece haber una relación entre la aparición de hiperpigmentación y el uso de determinados fármacos, la evidencia científica es deficiente, ya que la mayoría de los artículos consultados sobre la relación entre el uso de un fármaco y la hiperpigmentación se basan en pacientes individuales (nivel de evidencia 3) y no se ha encontrado una relación causal clara⁶.

En prácticamente todos los artículos consultados relativos a la etiología de las máculas producidas por fármacos se emplean términos como «posiblemente» y «probablemente», lo que indica que el mecanismo de acción no está claro, por lo que son necesarios más estudios para aclarar cómo actúan los fármacos en la aparición de las máculas. Ante la sospecha de melanosis oral inducida por fármacos, debe tenerse en cuenta que la cavidad oral puede no ser el único sitio involucrado. Por este motivo deben explorarse otras zonas del cuerpo, en busca

de más lesiones, así como comprobar si la supresión o el cambio de fármaco las hace desaparecer^{5,15}.

El diagnóstico diferencial de las lesiones solitarias debe realizarse entre melanosis exógenas por metal, iatrogenia, melanosis cutáneas benignas o lesiones malignas. El melanoma maligno suele ser una lesión solitaria de consistencia dura¹⁶, que, en la mayoría de los casos, se encuentra en el paladar o la encía, requiriendo la realización de una biopsia^{1,2}. En cambio, la distribución multifocal o difusa de la pigmentación apunta, en general, a una causa sistémica, la toxicidad de un fármaco, relación con el consumo de tabaco o una melanosis fisiológica.

Para concluir, y habida cuenta de que en la literatura consultada no se han hallado clasificaciones basadas en la semiología, proponemos su clasificación con base en pigmentaciones exógenas, endógenas, asintomáticas, sintomáticas, únicas o múltiples. Si bien existen muchas sustancias químicas implicadas en la melanosis oral, a veces la relación causal no está del todo clara, aun cuando se ha comprobado la relación entre la frecuencia de la administración de dichos fármacos y la aparición de las máculas. Para determinar la causa de la hiperpigmentación son imprescindibles una buena anamnesis y una exploración clínica que incluya la observación de las estructuras orales y extraorales (color, distribución, signos/síntomas). En respuesta a nuestro objetivo, aportamos un algoritmo que ayuda al diagnóstico diferencial de las lesiones pigmentarias (fig. 1).

Puntos clave

- Las pigmentaciones orofaciales generalmente se forman por la inducción de los melanocitos a producir más melanina, ya sea por causas endógenas o exógenas.
- Las máculas oscuras orales en muchas ocasiones aparecen por la acumulación de fármacos y/o la inducción de los mismos al aumento de producción de melanina y por depósitos focales de metales por acumulación tóxica.
- En odontología y en medicina conviene consensuar criterios diagnósticos clínicos precisos para distinguir y diferenciar las lesiones pigmentadas, lo que permitirá evaluar el riesgo de malignización y elegir el tratamiento más adecuado.
- Deberá realizarse un análisis sistemático, que incluya la historia clínica pormenorizada y un examen completo del paciente, con el fin de alcanzar un diagnóstico diferencial razonable.
- Disponer de una clasificación de las melanosis orofaciales con base en su procedencia exógena o endógena, distribución y sintomatología ayudará a establecer un diagnóstico de presunción que contribuirá a elegir las pruebas complementarias necesarias para alcanzar al diagnóstico de certeza.

216

217

BIBLIOGRAFÍA

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

- Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2000;90:189-94. 248
- 249
- 250
- 251
- 252
- 253
- 254
- 255
- 256
- 257
- 258
- 259
- 260
- 261
- 262
- 263
- 264
- 265
- 266
- 267
- 268
- 269
- 270
- 271
- 272
- 273
- 274
- 275
- 276
- 277
- 278
- 279
- 280
- 281
- 282
- 283
- 284
- 285
- 286
- 287
- 288
- 289
- 290
- 291
- 292
- 293
- 294
- 295
- 296
- 297
- 298
- 299
- 300
- 301
- 302
- 303
- 304
- 305
- 306
- 307
- 308
- 309
- 310
- 311
- 312
- 313
- 314
- 315
- 316
10. Vashi NA, Kundu RV. Facial hyperpigmentation: Causes and treatment. *Br J Dermatol*. 2013;169 Suppl 3:41-56.
11. Pineda R, Rodríguez E, Nuñez T, Martínez P, Pelta R, Barrio R. Non-immediate skin reactions to paracetamol. A report of two cases. *Allergy*. 2012;67:307-451.
12. Romero Pareyón LA. Dermatitis reaccionales. *Rev Fac Med UNAM*. 2003;46:148-51.
13. Ferrer A. Metal poisoning. *An Sist Sanit Navar*. 2003;26:141-53.
14. Greenberg JE, Lynn M, Kirsner RS, Elgart GW, Hanly AJ. Mucocutaneous pigmented macule as a result of zinc deposition. *J Cutan Pathol*. 2002;29:613-5.
15. Chimenos-Küstner E, Larred-Conde N, Marques-Saores MS, López López J. Oral manifestations of systemic toxicity: Lichenoid diseases. *Piel*. 2015;30:644-9.
16. Carlos-Bregni R, Contreras E, Netto AC, Mosqueda-Taylor A, Vargas PA, Jorge J, et al. Oral melanoacanthoma and oral melanotic macule: A report of 8 cases, review of the literature, and immunohistochemical analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12:374-9.
17. Mohan M, Sukhadia VY, Pai D, Bhat S. Oral malignant melanoma: Systematic review of literature and report of two cases [Internet]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116:e247-54.
18. González García R, Naval Gías L, Martos PL, Hyun Nam-Cha S, Rodríguez Campo FJ, Muñoz Guerra MF, et al. Melanoma de la mucosa oral. Casos clínicos y revisión de la literatura/Melanoma de la oral mucosa. Clinical cases and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005;10:264-71.
19. Kaminska-Winciorek G, Spiewak R. Tips and tricks in the dermoscopy of pigmented lesions. *BMC Dermatol*. 2012;12:14.
20. Caviglia S. Melanoacantosis bucal: diagnóstico y tratamiento de un caso clínico. *Rev ADM*. 2014;71:28-30.
21. Patel A, Kubba R, Kubba A. Clinicopathological correlation of acquired hyperpigmentay disorders. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79:367-75.
22. Vilar Coromina N, Ferrándiz L, Moreno-Ramírez D, Camacho Martínez F. Síndrome de Laugier-Hunziker. *Piel*. 2009;24:304-6. Q2
23. Schemel-Suárez M, López-López J, Chimenos-Küstner E. Dental pigmentation and hemochromatosis: A case report. *Quintessence Int (Berl)*. 2017;48:155-9.
24. Sánchez Ayala JJ, Marne Santamaría D, Marcaide Ruiz de Apodaka MA. Hipótesis profesional de la hemocromatosis. *Med Segur Trab*. 2010;56:165-85. Q3
25. Patel LM, Lambert PJ, Gagna CE, Maghari A, Lambert WC. Cutaneous signs of systemic disease. *Clin Dermatol*. 2011;29:511-22.
26. Eisen D. Disorders of pigmentation in the oral cavity. *Clin Dermatol*. 2000;18:579-87.
27. Evans MG, Poulsen RR, Mardones SC. Enfermedad de Von Recklinghausen y embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2002;67:153-6.
28. Ferreiro CM, Harris DP, Larraín BF, Duarte GI, Repetto LG. Una familia con síndrome de Peutz-Jeghers. *Rev Chil Pediatr*. 2000;71:214-9.
29. Govindan B. Recapitulation of acquired immuno deficiency syndrome associated Kaposi's sarcoma. *Indian J Sex Transm Dis*. 2016;37:115-22.
30. Kalampalikis A, Goetze S, Elsner P. Isolated hyperpigmentation of the oral mucosa due to hydroxychloroquine. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10:921-2.
31. Villarroel-Dorrego M, López-Labady J, Sánchez Traslaviña N, Orfali Azrak C, Prieto Castro K, Sandoval Márquez A. Melanosis bucal asociada a tabaquismo inhalado en un

- 317 Q4 grupo de venezolanos: estudio clínico transversal. Acta
318 Odontol Venez. 2013;51:2.
319
320 32. Allevato M. Efectos adversos cutáneos de la terapia
321 antineoplásica. Act Terap Dermatol. 2008;31:78-91.
322 33. Boyd AS, Seger D, Vannucci S, Langley M, Abraham JL, King
323 LE. Mercury exposure and cutaneous disease. J Am Acad
324 Dermatol. 2000;43:81-90.
325 34. Kubba A, Kubba R, Batrani M, Pal T. Argyria an unrecognized
cause of cutaneous pigmentation in Indian patients: A case
series and review of the literature. Indian J Dermatol
Venereol Leprol. 2013;79:805-11. Q5 326
327
328 35. Mehta SS, Reddy BS. Cosmetic dermatitis - Current
329 perspectives. Int J Dermatol. 2003;42:533-42.
330 36. Pai VV, Bhandari P, Kikkeri NN, Athanikar SB, Sori T. Fixed
331 drug eruption to fluconazole: A case report and review of
332 literature. Indian J Pharmacol. 2012;44:643-5.
333 37. Bjekic M, Markovic M, Sipetic S. Fixed drug eruption caused
334 by tadalafil-Case report. An Bras Dermatol. 2013;88:617-9.
335

UNCORRECTED PROOF