

Ocronose exógena induzida por hidroquinona: relato de quatro casos *

Exogenous ochronosis hydroquinone induced: a report of four cases

Jonas Ribas ¹
Melissa de Sousa Melo Cavalcante ³

Antonio Pedro Mendes Schettini ²

Resumo: A ocronose exógena é uma dermatose, aparentemente pouco frequente, caracterizada por hiperpigmentação negro-azulada fuliginosa, localizada na região onde foi aplicado o agente causador. Pode ser causada por uso de medicamentos sistêmicos, os antimaláricos e de uso tópico, como fenol, resorcinol, benzeno, ácido pícrico e a hidroquinona - que é um composto fenólico, com propriedade despigmentante, muito utilizado em formulações dermatológicas para o tratamento de melasma e outras hiperpigmentações. A fisiopatogenia deste processo ainda não está esclarecida e as abordagens terapêuticas são insatisfatórias. Relatam-se quatro casos de pacientes do sexo feminino que, após uso de preparados contendo hidroquinona, desenvolveram hiperpigmentação acentuada na face, caracterizadas no exame dermatológico e histopatológico como ocronose. Enfatiza-se a possibilidade de casos de ocronose exógena estarem sendo diagnosticados erroneamente, como falha de tratamento de melasma, e também para os riscos do uso indiscriminado de formulações, contendo hidroquinona, muitas vezes, sem acompanhamento médico.

Palavras-chave: Hidroquinonas; Hiperpigmentação; Melanose; Ocronose

Abstract: Exogenous ochronosis is an infrequent dermatosis characterized as a dark blue hyperpigmentation localized where the causing agent was applied. It may be caused by the use of systemic medication such as antimalarials and by the use of topic substances such as phenol, resorcinol, benzene, or hydroquinone, which is a fenolic compound with depigmentation action, largely used in the treatment of melasma and other hyperpigmentation. The physiopathology of this process is not well clear up to this moment, and the therapeutic measures are not satisfactory either. Here we present four cases of female patients that developed hyperpigmentation on their faces after the use of hydroquinone containing compounds, characterized clinically and histological as ochronosi. We emphasize the possibility of exogenous ochronosis cases being misdiagnosed as a melasma treatment failure. We also emphasize the risks of the indiscriminated use of hydroquinone containing compounds, used, in many instances, without medical prescription.

Keywords: Hydroquinones; Hyperpigmentation; Melanosis; Ochronosis

INTRODUÇÃO

Em 1866, o termo ocronose foi descrito por Virchow,¹ referindo-se a um pigmento amarelo-acastanhado (ocre) ou ocronótico, que se acumulava no tecido conjuntivo de vários órgãos como: cartilagens das articulações, orelhas e nariz; ligamentos, tendões, esclera e pele. A ocronose é classificada como endógena e exógena. A ocronose endógena ou alcaptonúria é uma afecção causada por uma alteração do metabolismo dos aminoácidos e purinas, de herança autossômica recessiva, resultante da deficiência da enzima oxidase homogentísica, responsável pela oxidação do

ácido homogentísico - um metabólito dos aminoácidos tirosina e fenilalanina. O déficit desta enzima ocasiona o depósito deste ácido polimerizado em todas as estruturas, contendo colágeno, formando pigmentos ocronóticos. Observa-se que, no quadro clínico, há uma tríade: urina escura, hiperpigmentação (esclera, pele das axilas e região inguinal, articulações) e artropatias.² A artropatia ocronótica acomete grandes articulações e coluna vertebral, outros achados incluem: surdez, obstrução urinária e complicações cardiovasculares como calcificações e estenose da valva aórtica.

Recebido em 28.05.2009.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 31.07.09.

¹ Trabalho realizado na Universidade Federal do Amazonas (UFAM) - Amazonas (AM), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest:* None

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding:* None

¹ Professor auxiliar mestre em Patologia Tropical do Curso de Medicina e chefe da residência Médica em Dermatologia da Universidade Federal do Amazonas (UFAM) - Amazonas (AM), Brasil.

² Mestre em Medicina Tropical, Dermatopatologista da Fundação Alfredo da Mata - Amazonas (AM), Brasil.

³ Médica do setor de Dermatologia do Hospital da Aeronáutica de Manaus - VII COMAR - Comando Aéreo Regional da Força Aérea Brasileira - Amazonas (AM), Brasil.

A ocronose exógena foi relatada, primeiramente em 1906, por Pick.³ Em 1912, Beddard e Plunter⁴ descreveram a doença, quando um paciente usou fenol para o tratamento de úlcera na perna. Em 1976, Findlay descreveu a ocronose exógena em pacientes que usaram agentes clareadores tópicos, nos quais continham hidroquinona.⁵

Vários relatos de ocronose exógena têm sido descritos na população negra da África do Sul, como resultado da aplicação de produtos clareadores, principalmente contendo hidroquinona e seus derivados. É desconhecida a incidência exata da ocronose, pois os pacientes (os quais fazem uso do produto como automedicação) não estão devidamente alertados para o problema e profissionais de saúde, nem sempre reconhecem as manifestações clínicas iniciais. Havia um consenso entre os autores que a ocronose acometeria exclusivamente a população negra, usuária de preparações nos quais conservam altas concentrações de hidroquinona, acima de 4%, por período de tempo prolongado. Contudo, existem relatos de ocronose exógena, em praticamente todos os grupos étnicos, mesmo com o uso em baixas concentrações da hidroquinona (2%) e por curta duração (6 meses).⁶

Penneys atribuiu a hiperpigmentação cutânea na ocronose exógena à inibição da enzima oxidase ácido homogentísico pela hidroquinona, resultando no acúmulo do ácido homogentísico que se polimeriza para formar o pigmento ocronótico.⁷ A microscopia eletrônica demonstrou deposição do pigmento ocronótico em torno e dentro de fibras colágenas e elásticas. As fibras colágenas são substituídas na fase final da doença, pelo pigmento ocronótico.

A hidroquinona é uma substância ativa, comumente usada pelo seu efeito clareador na pele. Também usada na indústria química; seus derivados são usados em fotografias, resinas plásticas, cosméticos, medicamentos e em próteses dentárias de acrílico.

Esse composto pode causar ocronose exógena em pacientes expostos em indústrias, sendo denominada pseudocronose e naqueles usuários de cremes clareadores nos quais contém hidroquinona. Desde 1950, os cremes, incluindo a hidroquinona, têm sido empregados para o tratamento de hipermelanoses, lentigo senil, áreas pigmentadas do vitiligo e melasma. Atua como competidor da produção de melanina, por inibir o grupo sulfidrílico e atuar como substrato da tirosina, resultando em uma ação seletiva no metabolismo dos melanócitos inibindo a produção da melanina. Age na síntese de DNA e RNA, pelo melanócito, podendo degradar o melanócito adquirindo um caráter citotóxico.

Os principais efeitos adversos pelo seu uso crônico são: despigmentação tipo confete, ocronose exógena, dermatites, pigmentação da esclera e unhas,

carcinoma de células escamosas no sítio de ocronose exógena, diminuição da capacidade de cicatrização da pele e catarata.

O quadro clínico da ocronose caracteriza-se por hiperpigmentação de áreas foto expostas de coloração azul-escuro e aspecto fuliginoso, assintomáticas, na região malar, na região cervical, nas têmporas e bochechas (aonde foi aplicada a hidroquinona). Posteriormente, as áreas afetadas, mostram-se brilhantes, lisas e inelásticas.

Em 1979, Dogliotte,⁸ descreveu 3 estágios na ocronose exógena: 1- Eritema e pigmentação leve; 2- Hiperpigmentação leve coloide, atrofia; 3- Lesão nódulo-papular.

No exame histológico, nos cortes corados pela hematoxilina-eosina, observou-se um pigmento de cor castanha, na forma de finos grânulos livres na derme e feixes colágenos com o pigmento ocronótico e aspecto bizarro assemelhado a bananas. Granulomas sarcóidicos com células gigantes multinucleadas que fagocitam partículas ocronóticas têm sido observados. Eliminação transfolicular de fibras ocronóticas também são descritas. No quadro histológico do melasma, não se observa pigmento ocronótico. A dermatoscopia é outro exame a ser usado no diagnóstico, já que diferencia áreas da pele afetadas por melasma ou ocronose.

Vários tratamentos têm sido usados para ocronose exógena, como: o ácido retinóico, ácido azelaico, ácido kójico, dermabrasão, crioterapia, laser com CO₂, laser Q rubi entre outros. No entanto os resultados não são satisfatórios.

RELATO DOS CASOS

Caso 01: Paciente do sexo feminino, 36 anos, fototipo III, apresentando melasma facial há mais de 8 anos, com início após a gestação. Ao exame dermatológico: mácula acastanhada em região malar, bilateral, simétrica, dorso do nariz e supralabial. Por 5 anos, fez tratamento com hidroquinona a 2% e há quatro anos, relata hiperpigmentação progressiva na face (Figura 1).

Caso 02: Paciente feminino, 56 anos, fototipo IV, apresentando, há mais de 10 anos, máculas cinza-acastanhadas na região lateral da face, com lesões despigmentadas no centro da mancha, tipo confete. Relatava que, por 8 anos, fez aplicação tópica com vários cremes clareadores, entre eles, vários continham concentração de hidroquinona de 2 a 6%. Inicialmente, apresentou clareamento discreto das máculas, evoluindo posteriormente com hiperpigmentação (Figura 2).

Caso 03: Paciente feminino, 58 anos, fototipo IV, apresenta melasma facial, há 22 anos, em uso de hidroquinona, em concentrações que variaram de 2 a 5%, nos últimos 10 anos, com boa resposta no início



FIGURA 1: Mancha acastanhada em região malar, supra-labial e dorso nasal

do tratamento. Nos últimos 4 meses, mesmo usando concentrações de hidroquinona a 5%, referia piora da hiperpigmentação. Ao exame dermatológico, na região lateral da face (bilateral) e na frente (Figura 3), apresentava máculas negro-azulada fuliginosas.

Caso 04: Paciente feminino, 38 anos, fototipo III com melasma facial, há cinco anos, apresentando mancha acastanhada em região malar e lateral da face, simétrica e bilateral. Relatava uso de creme facial no qual continha hidroquinona, em concentrações que variaram de 2 a 4% (Figura 4), há 3 anos, apresentando resposta parcial, com frequentes recaídas, sem uso da fórmula clareadora. Nos últimos 6 meses, observou piora da hiperpigmentação mesmo em uso do tratamento.



FIGURA 2: Mácula cinza acastanhada na região lateral da face com lesões despigmentadas no centro, tipo confete



FIGURA 3: Mancha negro-azulada fuliginosa na região lateral da face e frente

DISCUSSÃO

Nenhum paciente, aqui relatado, apresentava outra queixa associada à hiperpigmentação facial como: artralgia, alteração da cor da urina, hiperpigmentação da esclera, das axilas, dos genitais ou das articulações. Durante longo tempo, os quatro pacientes aplicaram formulações que disponibilizavam a hidroquinona em concentrações variadas e referiam exposição à radiação solar, sem uso regular do protetor solar. Os exames histológico realizados nas quatro pacientes demonstrou a presença do pigmento ocrônico na derme, confirmando o diagnóstico de ocronose exógena (Figuras 5 e 6).

As concentrações de hidroquinona, empregadas pelas pacientes, variaram de 2 a 6% e foram utilizadas



FIGURA 4: Mancha acastanhada em região malar e lateral da face

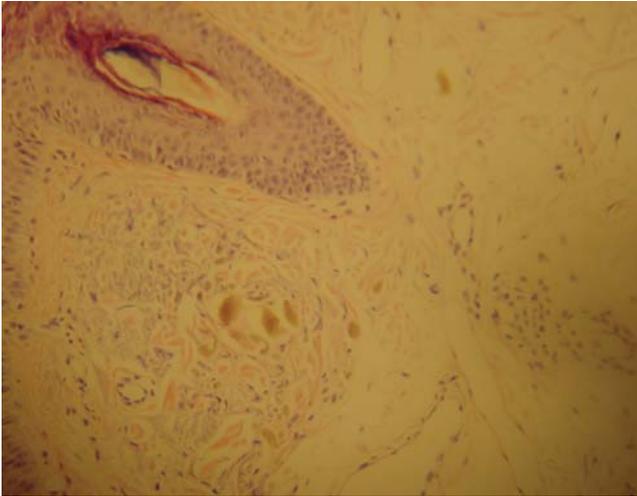


FIGURA 5: Pigmento ocronótico depositado na derme com degeneração basofílica (H&E 10x)

por um longo período, o que é concordante com os dados da literatura médica. As pacientes não haviam sido alertadas para a possibilidade do aparecimento deste efeito adverso e se observou longo tempo, até o diagnóstico final. Se considerarmos que inúmeras formulações contendo a hidroquinona, em diversas concentrações, são comercializadas sem prescrição médica, novos relatos de muitos mais casos de ocronose, poderão ser aguardados.

A aparente subnotificação pode ocorrer por alguns fatores, tais como: a permissividade do uso da



FIGURA 6: Pigmento ocronótico depositado na derme com degeneração basofílica (H&E 10x)

medicação, sem prescrição médica, a falta de advertência ao paciente sobre a possibilidade deste efeito adverso e a dificuldade do diagnóstico diferencial com o melasma.

Sugere-se a atenção dos dermatologistas para a possibilidade deste diagnóstico, nos casos refratários de melasma, informando adequadamente os pacientes sobre os efeitos adversos do medicamento. Além disso, os profissionais devem fazer gestões junto às autoridades de saúde, afim de que haja o controle ao uso do produto, assim como se faz com o uso de retinoides. □

REFERÊNCIAS

1. Virchow R. Ein Fall von allgemeiner ochronose der knorpel aud knorpelahnlichen theile. Virchows Arch (Pathol Anat) 1866;37.
2. Charlín R, Barcaui CB, Kac BK, Soares DB, Rabello-Fonseca R, Azulay-Abulafia L. Hidroquinone-induced exogenous ochronosis: a report of four cases and usefulness of dermoscopy. Int J dermatol. 2008;47:19-23.
3. Pick L. Über die ochronosis klin. Wochenschr. 1906;43:478-80.
4. Beddard AP, Plumtre CM. A further note on ochronosis associated with carboluria. Q J Med. 1912; 5:505-7.
5. Findlay GH, Morrison JG, Simson IW. Exogenous ochronosis and pigmented colloid milium from hydroquinone bleaching creams. Br J Dermatol. 1975;93:613-22.
6. Huerta Brogeras M, Sánchez-Viera M. Exogenous ochonosis. J Drugs Dermatol. 2006;5:80-1.
7. O'Donoghue MN, Lynfield YL, Derbes V. Ochronosis due to hydroquinone. J Am Acad Dermatol. 1983;8:123.
8. Dogliotti M, Leibowitz M. Granulomatous ochronosis-a cosmetic-induced skin disorder in blacks. S Afr Med J. 1979;56:757-60.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Jonas Ribas

Rua 24 de Maio, 220 - Centro

69010-080 - Manaus - AM

Tel/Fax: 92 3234-5019

e-mail: ribas@internext.com.br

Como citar este artigo/*How to cite this article*: Ribas J, Schettini APM, Cavalcante MSM. Ocronose exógena induzida por hidroquinona: relato de quatro casos. An Bras Dermatol. 2010;85(5):699-703.