

CASO CLÍNICO

Leucodermia química. Un cuadro no siempre diagnosticado. Presentación de dos casos y muy breve revisión del tema.

Verónica Uraga,* Diana Dávila,* Andrea Lubkov,* Enrique Úraga**

* Médico Dermatólogo del Centro Dermatológico "Dr. Úraga"

** Dermatólogo. Director General del Centro Dermatológico "Dr. Úraga"

Correspondencia:
veronica_uraga@hotmail.com

Palabras clave: Dermatitis hipopigmentadas, Leucodermia química, Presentación de dos casos.

Fecha de recepción: 17/04/2023

Fecha de aceptación: 02/05/2023

RESUMEN

En los últimos tiempos la utilización de productos despigmentantes como la hidroquinona, la vitamina C, retinoides tópicos entre otros, son de uso indiscriminado y frecuente y, por lo común existe un desconocimiento casi total de que estos productos en muchas ocasiones no están exentos de reacciones colaterales a veces alarmantes para el paciente, siendo una de estas reacciones un blanqueamiento indeseado de variable intensidad que se conoce como leucodermia química. Si a ello sumamos la leucodermia causada por causas ocupacionales o por el uso de productos que en su composición tengan sustancias incriminadas como la misma hidroquinona o el paraterbutilfenol, debemos aceptar entonces que en ocasiones esta leucodermia química no es diagnosticada y se la califica como vitiligo u otros diagnósticos de hipopigmentación o acromia. Presentamos dos pacientes con leucodermia química, uno por uso de despigmentantes y otro por el uso de reloj con correa de caucho.

INTRODUCCIÓN

La leucodermia química es un cuadro que también es conocido con otros nombres como son: leucodermia de contacto, vitiligo de contacto, vitiligo químico o despigmentación de contacto, y cuya etiología está directamente relacionada con la exposición repetida a compuestos químicos específicos, sobre todo, ciertos derivados del fenol y catecol que provocan el problema mediante melanotoxicidad selectiva con la consecuente destrucción de los melanocitos epidérmicos, siendo importante dejar en claro que estos productos químicos provocan daño solo en aquellas personas que tienen una susceptibilidad específica.¹

Si recordamos que la hiperpigmentación de la piel es uno de los cuadros dermatológicos más comunes que

afectan a la piel y que además su incidencia aumenta rápidamente en todo el mundo, teniendo un importante impacto en el ámbito psicológico del paciente y habiéndose igualmente demostrado que el índice de calidad de vida de este grupo de pacientes mejora notablemente con un tratamiento exitoso para aclarar sus manchas, es comprensible el deseo de estos pacientes de utilizar productos que los ayuden en su problema y a veces, y esto es lo grave, sin ninguna supervisión médica porque definitivamente, estos tratamientos aclarantes son causantes de complicaciones bastantes conocidas como son: irritación, hiperpigmentación posinflamatoria, ocronosis exógena y muchas veces olvidada, la leucodermia química.²

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso No. 1

Se trata de un paciente de sexo masculino de 56 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de importancia, quien consulta por presentar con un año de evolución, una placa que varía entre acrómica e hipocrómica, localizada específicamente en la muñeca izquierda (Foto 1 y Foto 2), asentando la lesión en la cara lateral e inferior de la misma y respetando en gran parte la zona superior y central.

El examen con luz de wood permite ratificar la características tanto de coloración como de ubicación de la lesión antes citada. (Fotos 3, 4 y 5)

El paciente nos refiere haber consultado con otro especialista quien, con el diagnóstico clínico de vitiligo le realizó quince sesiones de fototerapia y tratamiento tópico con un hidrogel que contiene superóxido dismutasa más cobre y zinc, e igualmente, aplicación de un esteroide tópico, el propionato de fluticasona con mejoría del cuadro, por lo cual se le suspendió el tratamiento seis meses atrás. Poco tiempo después el cuadro reaparece totalmente motivo que genera su consulta con nuestro centro.

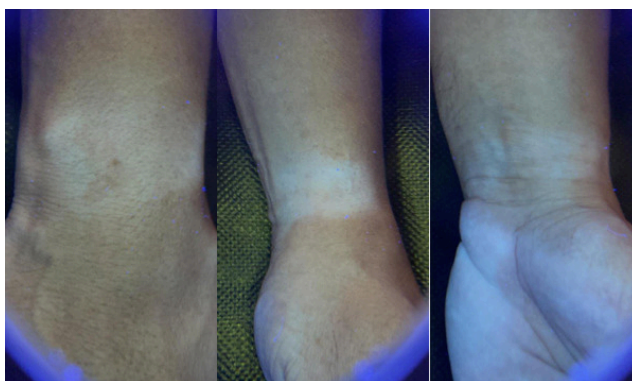
Al examen impresiona la disposición anatómica lesional que se ajusta totalmente a la ubicación del reloj que observamos presenta una correa de caucho. (Foto 6)

El paciente nos indica que este reloj es nuevo pero que él desde hace muchos años usa el mismo tipo de correa de caucho.

Con el conocimiento ya reportado de leucodermia química provocada por correas de caucho en el reloj de muñequera,³ se estableció este diagnóstico e indicamos al paciente la suspensión total de su uso y como tratamiento inicial la aplicación diaria de una crema conteniendo L fenilalanina y el fin de semana la aplicación local de



Fotos 1 y 2: Manchas acrómica e hipocrómica ubicadas en muñeca, tomando toda la circunferencia, excepto la zona central del dorso de la muñeca.



Fotos 3, 4 y 5: Examen con lampara de luz negra que permite remarcar la ubicación y características de las zonas comprometidas.



Foto 6: Reloj muñequera con correa sintética que imita el cuero que por años ha utilizado el paciente.

un preparado con aceite esencial de bergamota, previo a exposición al sol. A pesar del poco tiempo transcurrido desde su consulta, el paciente nos ha manifestado telefónicamente existir mejoría de su proceso.

Caso No. 2

Paciente del sexo masculino de 70 años de edad quien consulta por presentar manchas hiperpigmentadas confluyentes en su cara con más de cuatro años de evolución.

Indica el paciente que el se automedicó crema despigmentante conteniendo hidroquinona cuyo porcentaje no puede especificar que inicialmente utilizaba solo por las noches pero que posteriormente utilizó mañana y noche aparentemente destinada solo a las zonas pigmentadas afectas pero posteriormente la aplicaba en toda su cara. Con el paso de los años, sin que pueda precisar exactamente cuando, presentó irritación y despigmentación en áreas no afectadas por la pigmentación oscuras, pudiendo observarse la presencia de manchas muy pigmentadas y de otras zonas con presencia de eritema y acromia. (Fotos 1 y 2) No se observan zonas acrómicas o hipocrómicas en ninguna otra parte del cuerpo. El examen con luz de wood permite observar claramente las zonas acrómicas. (Foto 3) Sorprendentemente el paciente consulta por las manchas oscuras sin preocuparse de las zonas irritadas ni de las áreas acrómicas. La crema despigmentante la había suspendido dos meses antes de la consulta.

Con la observación de las lesiones y su ubicación específica en cara, la historia de años de aplicación de crema despigmentante y la ausencia de lesiones en otras partes del cuerpo concluimos que se trataba de una leucodermia química, alternando con zonas de melasma facial.

Indicamos al paciente el no volver a utilizar ningún tipo de crema similar y le administramos, una crema esteroide de baja potencia y un gel conteniendo superóxido dismutasa y volver a examinarlo al cabo de un mes, esperando que la irritación desaparezca a fin de iniciar terapia repigmentante.

DISCUSIÓN

El leucoderma químico expresa la presencia de una dermatosis hipopigmentada adquirida provocada por la exposición repetida a ciertos compuestos químicos, siendo la mayoría de los mismos derivados de fenoles y catecoles y además de otras



Fotos 1 y 2: Las fotos demuestran la presencia de manchas hiperpigmentadas alternando con zonas con eritema y despigmentación.

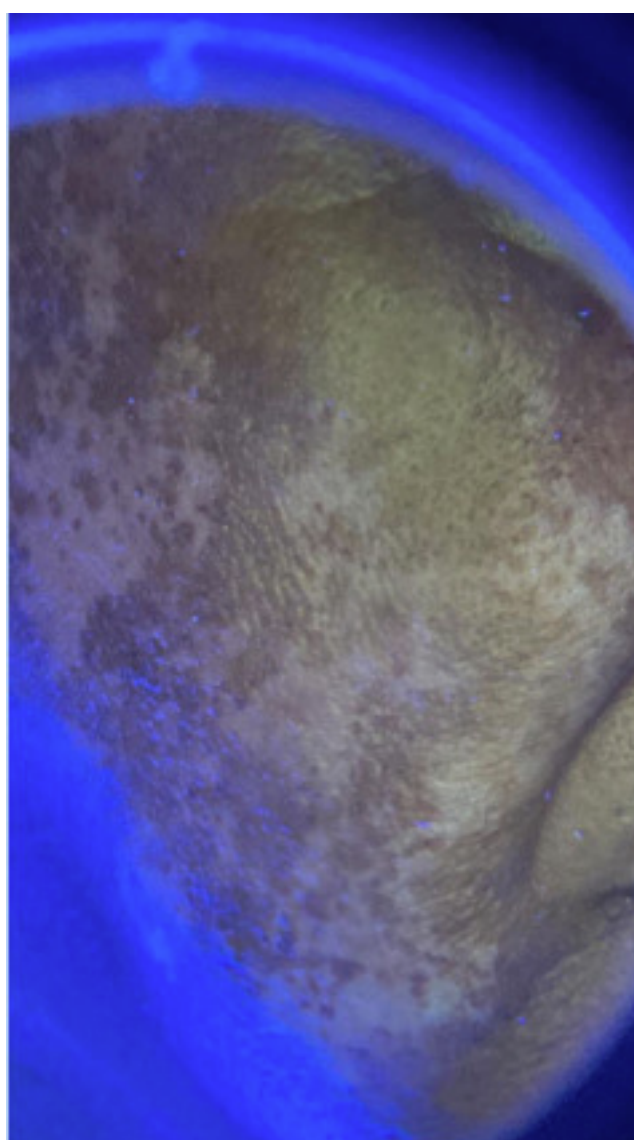


Foto 3: Examen con luz de wood que permite visualizar las zonas acrómica e hipocrómicas en mejor forma.

toxinas contribuyentes como sulfhidrilos, mercuriales, arsénico etc. Es importante recordar que estos y muchos otros productos son perjudiciales para los melanocitos pero solo para aquellos pacientes que tienen una susceptibilidad genética específica. El primer reporte o uno de los primeros de leucoderma químico fue el de Oliver et al en 1939, quienes lo reportaron en trabajadores que usaban guantes de goma tratados con ácido en una empresa que procesaba cuero, siendo identificado el éter monobencílico de hidroquinona, un antioxidante utilizado en la industria del caucho, como el agente causal.⁴ En la década de los 60 y 70 se reportaron casos de leucoderma ocupacional causados por compuestos fenólicos en diferentes países, especialmente el paraterbutilfenol (butilfenol paraterciario) muy utilizado en la fabricación de adhesivos⁵ como el adhesivo “bindi” de uso común en la India.

La exposición al paraterbutilfenol está muy extendida en la industria del cuero sintético (correas de relojes), plásticos y detergentes germicidas.⁶ Se ha informado igualmente lesiones de leucoderma por el uso de hilos de colores en estrecho contacto y roce con la piel.⁷

El cuadro se presenta con máculas solitarias o en confeti y parches despigmentados generalmente limitados a los lugares de contacto y con menor frecuencia en áreas remotas. La cara fue la zona más frecuentemente comprometida. Con relativa frecuencia se encuentra prurito asociado. No se encuentra correlación entre el tiempo de exposición con el grado y extensión de la despigmentación.⁸ Los agentes etiológicos son muy variados, desde cosméticos a adhesivos, a productos fabricados con goma como preservativos, sandalias, correas de reloj, insecticidas, aceites lubricantes y de motor, agentes usados en laboratorio químico, diversas sustancias usadas como agentes despigmentantes como cremas que combinan hidroquinona con tretinoína,⁹ en mucosa oral despigmentación por Neem (*Azadirachta indica*),⁸ tintes de pelo¹⁰ y muchos otros agentes más.

Es de interés el conocimiento de la existencia de un síndrome de leucodermia química del cual, todavía no está claro si la exposición química sistémica, por inhalación, ingestión o inyección, puede causarlo y es difícil probar que los hallazgos sistémicos sean atribuidos al

proceso químico porque estos hallazgos, tanto clínicos como de laboratorio son comunes en la población general. Sin embargo, según estos autores se debe considerar la posibilidad de que la afectación de órganos sistémicos en la leucodermia química, sea una consecuencia de la diseminación linfática y/o hematogena de la sustancia química causante.⁶ Las características del síndrome se detallan en el cuadro a continuación expuesto y tomado de Ghosh.⁸

Síndrome de leucodermia química (modificado por Ghosh y Mukhopadhyay, 2009)⁸

Etapa I	Lesiones solo en el sitio de contacto
Etapa II	Lesiones diseminadas localmente a través de los linfáticos Lesiones en sitios distantes a través de diseminación hematogena Lesiones en sitios distantes con compromiso de órganos sistémicos
Estadio IIIA	Introducción sistémica (inyección, inhalación o ingestión) distinta del contacto con la piel que causa leucodermia química con o sin compromiso de órganos sistémicos
Etapa IIIB	
Estadio IIIC*	Propagación a distancia de lesiones Etapa IV similares al vitíligo incluso después de 1 año de evitar estrictamente la exposición a sustancias químicas causales (“vitíligo químico”)
Etapa IV	

Numerosas terapias se han propuesto una vez que el agente causal ha sido discontinuado como son: esteroides tópicos, radiación UV de banda estrecha, pulsos de esteroides orales, eximer laser, etc.

CONCLUSIÓN

Presentamos dos casos de un cuadro que es posible que pueda ser involuntariamente ignorado o mal diagnosticado si no se toman en cuenta importantes datos como son la ubicación de las lesiones, características clínicas de las mismas, exposición o contacto con los múltiples agentes involucrados, ausencia de antecedentes personales y familiares (aunque existen reportes de presentación del proceso en pacientes con vitíligo familiar) y,

sobre todo, la curiosidad médica innata tan necesaria para detectar e investigar cuando algo no encaja en el diagnóstico, como en el caso de nuestro paciente con leucodermia inducida por la correa de caucho de su reloj de muñequera con historial de diagnóstico y terapia de vitiligo, hecho muy comprensible dada la similitud lesional de ambos cuadros.

El conocimiento del problema a nivel mundial, ha llevado a que se restrinja la utilización de estos productos y por ende los casos han disminuído, pero no desaparecido, esta disminución lleva a que muchos ignoren u olviden su existencia, por ello es importante este tipo de reportes recordatorios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonamonte D, Foti C, Romita P, et al. Colors and contact dermatitis. *Dermatitis* 2014;25:155-162.
2. Odedra S., Yoo J. The risk of chemical leucoderma with skin-lightening therapies. *Clinical and Experimental Dermatology* 2021; 46,; 1391-1393
3. BajakAK., Saraswat A., Srivastav PK. Chemical leucoderma: indian scenario, prognosis, and treatment. *Indian J Dermatol* 2010;55:250-4
4. Oliver EA, Schwartz L, Warren LH. Occupation leukoderma. *J Am Med Assoc* 1939; 113:927-928.
5. Okmura Y, Shirai T. Vitiliginous lesions occurring among workers in a phenol derivative factory. *Jap J Dermatology* 1962; 7:617-619.
6. Bonamonte D., Vestita M., Romita P., Filoni A., Foti A., Angelini G. Chemical Leukoderma. *Dermatitis* 2016;27: 90-99
7. Kumar S., Bandyopadhyay D. Chemical leukoderma induced by colored strings. *J AM ACAD DERMATOL* 2009; 61:909-910
8. Gosh S., Mukhopahyay S. Chemical leucoderma: a clinico-aetiological study of 864 cases in the perspective of a developing country. *British Journal of Dermatology* 2009; 160:40-47.
9. Ramani R., Gopinath H., Prabhakaran., Santosh T. A cautionary tale in skin lightening: chemical leukoderma. *Pigment International* 2023;181:175-176
10. Jadhav PB. Chemical leucoderma of oral and labial mucosal surfaces from neem [*Azadirachta indica*]. A case series. *Indian Dermatol Online J* 2020;11:433-435.
11. Huang W, Goon A, Chong WS (2014) Chemical Leukoderma to Hair Dye in a Singaporean Indian – A Rare, Adverse Cosmetic Outcome in Relation to a Ubiquitous Cosmetic Product. *J Clin Exp Dermatol Res* 2014;5: 237.

CASE REPORT

Chemical leukoderma. A condition not always diagnosed. Presentation of two cases and very brief review of the subject.

Verónica Uraga,* Diana Dávila,* Andrea Lubkov,* Enrique Uraga**

* Dermatologist of the Dermatological Center "Dr.Uraga"
 ** Dermatologist. General Director of the Dermatological Center "Dr. Uraga"

Corresponding author:
 veronica_uraga@hotmail.com

Key words: Hypopigmented dermatoses. Chemical leukemia. Presentation of two cases.

Reception date: 17/04/2023
 Acceptance date: 02/05/2023

ABSTRACT

In recent times the use of depigmenting products such as hydroquinone, vitamin C, topical retinoids among others, are of indiscriminate and frequent use and, usually there is an almost total ignorance that these products are often not free of side reactions sometimes alarming for the patient, one of these reactions being an unwanted bleaching of varying intensity that is known as chemical leukoderma. If we add to this leukoderma caused by occupational causes or by the use of products that in their composition have incriminated substances such as hydroquinone or paraterbutylphenol, we must accept that sometimes this chemical leukoderma is not diagnosed and it is classified as vitiligo or other diagnoses of hypopigmentation or achromia.

We present two patients with chemical leukoderma, one due to the use of depigmenting agents and the other due to the use of a watch with a rubber strap.

INTRODUCTION

Chemical leukoderma is a condition that is also known by other names such as: contact leukoderma, contact vitiligo, chemical vitiligo or contact depigmentation, and whose etiology is directly related to repeated exposure to specific chemical compounds, especially certain phenol and catechol derivatives that cause the problem through selective melanotoxicity with the consequent destruction of epidermal melanocytes, being important to make clear that these chemicals cause damage only in those people who have a specific susceptibility.¹

If we remember that skin hyperpigmentation is one of the most common dermatological conditions affecting

the skin and that its incidence is rapidly increasing worldwide, having an important impact on the psychological aspect of the patient and having also demonstrated that the quality of life index of this group of patients improves significantly with a successful treatment to lighten their spots, it is understandable the desire of these patients to use products that help them in their problem and sometimes, and this is the serious thing, without any medical supervision because definitely, these lightening treatments are the cause of well-known complications such as: irritation, post-inflammatory hyperpigmentation, exogenous ochronosis and often forgotten, chemical leukoderma.²

PRESENTATION OF CASES

Case No.1

This is a 56-year-old male patient, with no significant personal or family history, who consulted for presenting, with a year of evolution, a plaque that varies between acromic and hypochromic, located specifically on the left wrist (Photo 1 and Photo 2), with the lesion settling on the lateral and lower face of the same and largely respecting the upper and central area.

Wood's light examination confirms the characteristics of both coloration and location of the aforementioned lesion. (Photos 3, 4 and 5)

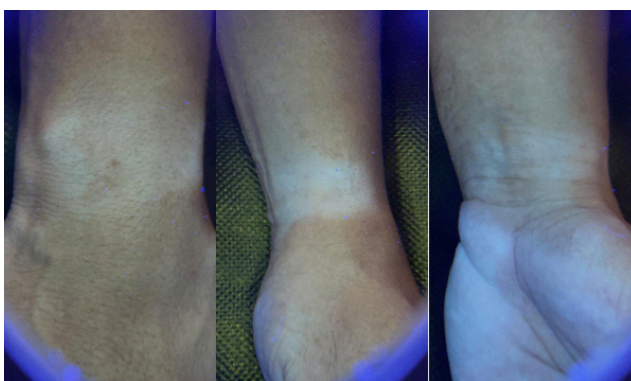
The patient refers us to have consulted with another specialist who, with the clinical diagnosis of vitiligo, performed fifteen sessions of phototherapy and topical treatment with a hydrogel containing superoxide dismutase plus copper and zinc, and also, application of a topical steroid, fluticasone propionate with improvement of the picture, for which the treatment was suspended six months ago. Shortly thereafter, the condition reappeared completely, which led to her consultation with our center.

Upon examination, the anatomical disposition of the lesion is impressive, which totally adjusts to the location of the watch, which we observed has a rubber strap (Photo 6). The patient indicates that this watch is new but that he has been using the same type of rubber strap for many years.

With the already reported knowledge of chemical leukoderma caused by rubber straps in the wristwatch,³ this diagnosis was established and we indicated to the patient the total suspension of its use and as initial treatment the daily application of a cream containing L phenylalanine and



Photos 1 y 2: Acromic and hypochromic spots located on the wrist, taking the entire circumference, except the central area of the back of the wrist.



Photos 3, 4 and 5: Examination with a black light lamp to highlight the location and characteristics of the compromised areas.



Foto 6: Wristwatch with synthetic strap that imitates the leather used by the patient for years.

on weekends the local application of a preparation with essential oil of bergamot, prior to sun exposure.

In spite of the short time that has elapsed since his consultation, the patient has told us by telephone that his condition has improved.

Case No.2

A 70-year-old male patient consulted for presenting confluent hyperpigmented spots on his face with more than four years of evolution. The patient indicates that he self-medicated with a depigmenting cream containing hydroquinone whose percentage he cannot specify, which he initially used only at night but later used morning and night, apparently only for the affected pigmented areas, but later applied it to his entire face. Over the years, without being able to specify exactly when, she presented irritation and depigmentation in areas not affected by dark pigmentation, being able to observe the presence of highly pigmented spots and other areas with erythema and achromia (Photos 1 and 2). No acromic or hypochromic areas were observed in any other part of the body. (Photo 3) Surprisingly, the patient consults for the dark spots without worrying about the irritated areas or the acromic areas. The depigmenting cream had been discontinued two months before the consultation.

With the observation of the lesions and their specific location on the face, the history of years of application of depigmenting cream and the absence of lesions in other parts of the body, we concluded that it was a chemical leukoderma, alternating with areas of facial melasma.

We instruct the patient not to use any similar cream and we administer a low potency steroid cream and a gel containing superoxide dismutase and re-examine the patient after one month, waiting for the irritation to disappear in order to start repigmenting therapy.

DISCUSSION

Chemical leukoderma expresses the presence of an acquired hypopigmented dermatosis caused by repeated exposure to certain chemical compounds, most of them being derived from phenols



Photos 1 y 2: The photos show the presence of hyperpigmented spots alternating with areas of erythema and depigmentation.

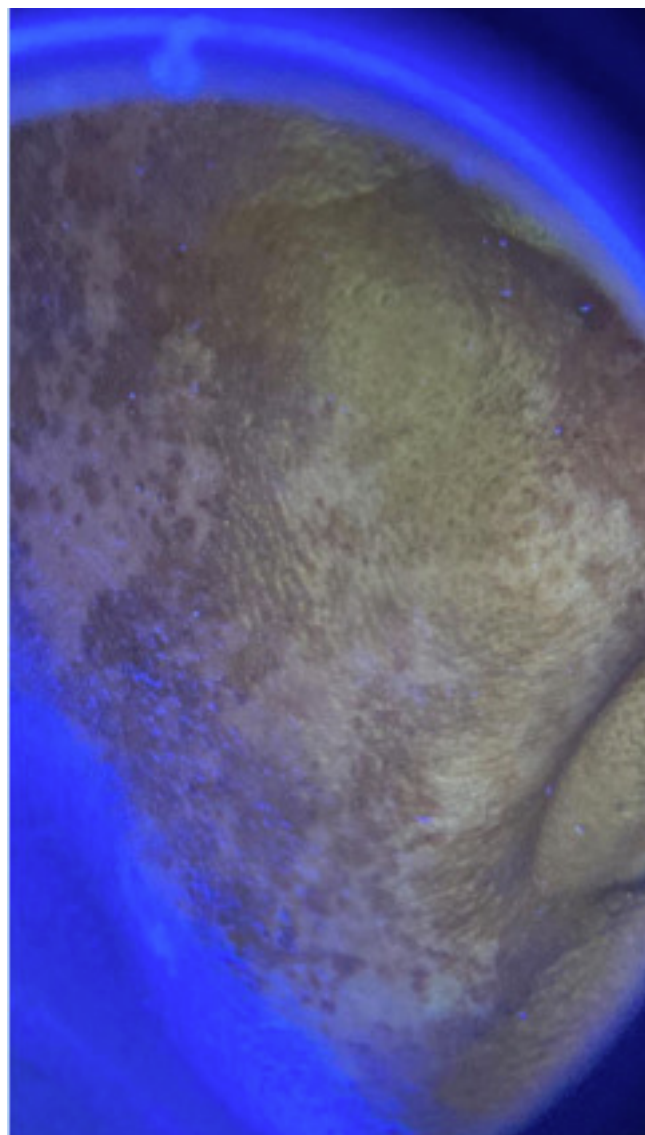


Photo 3: Examination with a wood light that allows better visualization of the acromic and hypochromic zones.

and catechols and other contributing toxins such as sulfhydryls, mercurials, arsenic, etc. It is important to remember that these and many other products are detrimental to melanocytes but only for those patients who have a specific genetic susceptibility. The first or one of the first reports of chemical leukoderma was by Oliver et al in 1939, who reported it in workers wearing acid-treated rubber gloves in a leather processing company, with hydroquinone monobenzyl ether, an antioxidant used in the rubber industry, being identified as the causative agent.⁴ In the 1960s and 1970s, cases of occupational leukoderma caused by phenolic compounds were reported in different countries, especially paraterbutylphenol (parateritary butylphenol), widely used in the manufacture of adhesives⁵ such as the “bindi” adhesive commonly used in India. Exposure to paraterbutylphenol is widespread in the synthetic leather industry (watch straps), plastics and germicidal detergents.⁶ Leukoderma lesions have also been reported due to the use of colored threads in close contact and rubbing with the skin.⁷

The picture presents with solitary or confetti macules and depigmented patches generally limited to contact sites and less frequently in remote areas. The face was the most frequently involved area. Associated pruritus was relatively frequent. No correlation was found between the time of exposure and the degree and extent of depigmentation.⁸ The etiological agents are very varied, from cosmetics to adhesives, to rubber products such as condoms, sandals, watch straps, insecticides, lubricating and motor oils, agents used in chemical laboratories, diverse substances used as depigmenting agents such as creams combining hydroquinone with tretinoin,⁹ depigmentation in oral mucosa by Neem (*Azadirachta indica*),⁸ hair dyes¹⁰ and many other agents.

It is of interest the knowledge of the existence of a chemical leukoderma syndrome of which it is not yet clear whether systemic chemical exposure, by inhalation, ingestion or injection, can cause it and it is difficult to prove that the systemic findings are attributed to the chemical process because these findings, both clinical and laboratory, are common in the general population.

However, according to these authors, the possibility that systemic organ involvement in chemical leukoderma may be a consequence of lymphatic and/or hematogenous dissemination of the causative chemical substance should be considered.⁶ The characteristics of the syndrome are detailed in the table below and taken from Ghosh.⁸

Chemical leukoderma syndrome (modified by Ghosh and Mukhopadhyay,2009)⁸

Stage I	Lesions only at the site of contact
Stage II	Lesions locally disseminated to through the lymphatics Lesions at distant sites through the lymphatics
Stage IIIA	hematogenous dissemination Lesions in distant sites with involvement of systemic organs
Stage IIIB	Systemic introduction (injection, inhalation or ingestion) other than skin contact causing chemical leukoderma with or without systemic organ involvement
Stage IIIC*	Distant spread of Stage IV vitiligo-like lesions even after 1 year of strict avoidance of exposure to causative chemicals (“chemical vitiligo”)
Stage IV	

Numerous therapies have been proposed once the causative agent has been discontinued such as: topical steroids, narrow band UV radiation, oral steroid pulses, eximer laser, etc.

CONCLUSION

We present two cases of a condition that may be unintentionally ignored or misdiagnosed if important data are not taken into account, such as the location of the lesions, their clinical characteristics, exposure or contact with the multiple agents involved, absence of personal and family history (although there are reports of presentation of the process in patients with familial vitiligo) and, above all, the innate medical curiosity so necessary to detect and investigate when something does not fit the diagnosis, above all, the innate medical curiosity so

necessary to detect and investigate when something does not fit the diagnosis, as in the case of our patient with leukoderma induced by the rubber strap of his wristwatch with a history of diagnosis and therapy of vitiligo, a very understandable fact given the lesional similarity of both pictures. The knowledge of the problem worldwide has led to restrict the use of these products and therefore the cases have decreased, but not disappeared, this decrease leads many to ignore or forget its existence, so it is important this type of reminder reports.

REFERENCES

1. Bonamonte D, Foti C, Romita P, et al. Colors and contact dermatitis. *Dermatitis* 2014;25:155-162.
2. Odedra S., Yoo J. The risk of chemical leucoderma with skin-lightening therapies. *Clinical and Experimental Dermatology* 2021; 46,; 1391-1393
3. BajakAK., Saraswat A., Srivastav PK. Chemical leucoderma: indian scenario, prognosis, and treatment. *Indian J Dermatol* 2010;55:250-4
4. Oliver EA, Schwartz L, Warren LH. Occupation leucoderma. *J Am Med Assoc* 1939; 113:927-928.
5. Okmura Y, Shirai T. Vitiliginous lesions occurring among workers in a phenol derivative factory. *Jap J Dermatology* 1962; 7:617-619.
6. Bonamonte D., Vestita M., Romita P., Filoni A., Foti A., Angelini G. Chemical Leukoderma. *Dermatitis* 2016;27: 90-99
7. Kumar S., Bandyopadhyay D. Chemical leukoderma induced by colored strings. *J AM ACAD DERMATOL* 2009; 61:909-910
8. Gosh S., Mukhopahyay S. Chemical leucoderma: a clinico-aetiological study of 864 cases in the perspective of a developing country. *British Journal of Dermatology* 2009; 160:40-47.
9. Ramani R., Gopinath H., Prabhakaran., Santosh T. A cautionary tale in skin lightening: chemical leucoderma. *Pigment International* 2023;181:175-176
10. Jadhav PB. Chemical leucoderma of oral and labial mucosal surfaces from neem [*Azadirachta indica*]. A case series. *Indian Dermatol Online J* 2020;11:433-435.
11. Huang W, Goon A, Chong WS (2014) Chemical Leucoderma to Hair Dye in a Singaporean Indian – A Rare, Adverse Cosmetic Outcome in Relation to a Ubiquitous Cosmetic Product. *J Clin Exp Dermatol Res* 2014;5: 237.