

Discromías con hipopigmentación o acromía

Iolanda Prats Caelles, Olivia López-Barrantes González y Rosa María Díaz Díaz
Servicio de Dermatología. Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de Los Reyes. Madrid.

Se denomina leucodermia o hipopigmentación cutánea a la disminución en la coloración normal de la piel de un individuo. Este trastorno puede aparecer como resultado de trastornos genéticamente predeterminados (como el albinismo) o adquiridos a lo largo de la vida (como el vitíligo). Puede reflejar una alteración en el número de melanocitos o una incapacidad de éstos para la correcta síntesis y manejo de la melanina.

Puntos clave

- Las hipopigmentaciones cutáneas pueden ser melanocitopénicas (con ausencia total o parcial de los melanocitos) o melanopénicas (con un número normal de melanocitos que son incapaces de sintetizar una melanina correcta o de transferirla a los queratinocitos).
- En el diagnóstico de estos trastornos es fundamental la anamnesis y exploración física (a veces ayudada de la luz de Wood).
- El vitíligo es una de las causas más frecuentes de hipopigmentación. Se presenta de manera característica (simétrica y periorificial). Su etiopatogenia aún no está clara. Hay multitud de tratamientos, algunos muy recientes.
- Existen trastornos genéticamente determinados que ocasionan hipopigmentación, como el albinismo o el piebaldismo, en los que necesariamente habrá que descartar otros trastornos neuroectodérmicos asociados.
- Entre las hipomelanosis secundarias se engloban procesos muy dispares, que de modo secundario aclaran la piel, como los déficits nutricionales, las hipopigmentaciones postinflamatorias, las secundarias a infecciones, etc.

La pigmentación cutánea depende de varios pigmentos localizados en la dermis y la epidermis, como la melanina, los depósitos de pigmentos endógenos o exógenos y el aporte de sangre a la piel. El principal determinante del color normal de la piel y los folículos pilosos es la actividad de los melanocitos en la producción de pigmento, no el número de éstos. Estas células pigmentarias se localizan en la epidermis

Se define como leucodermia aquellos trastornos cutáneos que conllevan un aclaramiento del color de la piel. Cuando hay una disminución de melanina en la epidermis se habla de hipomelanosis, y amelanosis cuando hay una ausencia total de pigmento.

Desde el punto de vista histológico, la clasificación de la hipopigmentaciones se muestra en la tabla 1.

Hipomelanosis melanocitopénica

Cursa con ausencia total o parcial de melanocitos epidérmicos y/o foliculares. Suelen ser trastornos congénitos y/o hereditarios. En estos procesos hay un defecto en la diferenciación, proliferación, migración y/o supervivencia de los melanoblastos. En los trastornos adquiridos el melanocito se destruye por agentes externos o por factores intrínsecos que alteran la supervivencia y la muerte celular de las células pigmentarias. En este grupo se incluye una de las dermatosis más frecuentes como es el vitíligo.

Hipomelanosis melanopénica

Se caracteriza por presentar un número de melanocitos normales, pero con incapacidad de sintetizar suficiente cantidad de melanina o para transferirla a los queratinocitos. La etiopatogenia de este grupo es compleja e implica a la biogénesis de los melanosomas y a los mecanismos de eliminación de la propia melanina. Por este mecanismo aparecen las leucodermias secundarias a dermatosis previas, el albinismo y los síndromes malabsortivos.

El diagnóstico de la leucodermia se realiza mediante la anamnesis con la ayuda de la lámpara de Wood. Cuanto mayor es la pérdida de pigmento mayor es el contraste respecto la piel circundante normocrómica.

Tabla 1 Principales leucodermias

	Disminución de melanocitos	Disminución de la melanina
Genéticas	Vitíligo	Albinismo
	Piebaldismo	Fenilcetonuria
	Síndrome de Waardenburg	Homocistinuria
Quimicofarmacológicas	Nevus acrómico	Esclerosis tuberosa
	Monobencileter	Hidroquinona
	Hidroquinona	Cloroquina
	Fenol	Arsenicales
		Mercaptoetilaminas
Endocrinometabólicas	Deficiencia B12	Corticoides tópicos
		Déficit nutricional
		Enfermedad de Addison
Físicas	Quemaduras	Hipertiroidismo
		Traumatismos
Inflamación-infección	Vitíligo	Lepra
		Pitiriasis versicolor
	Liquen escleroso atrófico	Pitiriasis alba
		Eccema
		Psoriasis

En esta revisión se hace especial mención a las entidades que con mayor frecuencia se ven en la práctica clínica habitual en la consulta de dermatología. Veremos como en algunos casos el diagnóstico de algunas leucodermias conlleva el cribado de otras alteraciones sistémicas; por este motivo, es importante una correcta aproximación diagnóstica, sobre todo en la edad pediátrica. Con ello, nuestra intención es aproximar el diagnóstico de estas entidades a la consulta de medicina de primaria. Hay una tendencia a pensar que toda disminución en la pigmentación de la piel es secundaria a una sobreinfección fúngica. Al finalizar esta revisión esperamos que esta orientación sea una más, entre otras, que quizás son, en nuestro medio, más comunes.

Respecto al manejo terapéutico de estas entidades, la repigmentación cutánea, en la mayoría de los casos, no es posible, salvo en las leucodermias postinflamatorias. Hay numerosas terapias publicadas en la bibliografía para el manejo del vitíligo que se enumeran en dicho apartado.

Así pues, dado el carácter irreversible de estas dermatosis, hay que insistir en la fotoprotección de las áreas

afectadas para evitar los efectos agudos y crónicos de la exposición solar. Otras alternativas que podemos ofrecer a nuestros pacientes incluyen 2 aspectos fundamentales: la mejora cosmética mediante los productos de camuflaje o maquillaje, y la ayuda psicológica. En ocasiones puede ser necesaria la implicación de otros profesionales para afrontar estas enfermedades¹.

Desde un punto de vista más práctico, a continuación se desarrollan las hipomelanoses siguiendo una clasificación clínica (tabla 2).

Hipopigmentación circunscrita adquirida

Vitíligo

Se trata de un trastorno idiopático adquirido, con una incidencia mundial que ronda el 1-2% y que se caracteriza por la aparición progresiva (más frecuente entre la segunda y tercera década de la vida) de máculas acrómicas circunscritas. Afecta por igual a ambos sexos y no tiene predilección de raza.

La patogenia del vitíligo es muy controvertida; se han realizado numerosos estudios intentando apoyar

Tabla 2 Hipomelanosis: clasificación clínica

Amelanosis		Hipomelanosis	
Congénitas	Adquiridas	Congénitas	Adquiridas
Generalizadas	Vitíligo universal	Albinismo	
		Fenilcetonuria	
Segmentarias	Vitíligo segmentario	Nevus acrómico	
		Esclerosis tuberosa	
Localizadas	Piebaldismo	Esclerosis tuberosa	Postinflamatorias
	Síndrome de Waardenburg	Químicos	Infeciosas
	Halo nevos		

distintas teorías patogénicas que no han quedado demostradas al completo; entre ellas cabe destacar las que intentan apoyar un origen genético (los casos familiares son relativamente frecuentes, con una prevalencia que varía desde el 6 al 38%, pero con un patrón de herencia que no se ajusta a un rasgo autosómico); un origen autoinmune (se basa en su asociación con otras enfermedades de origen autoinmune, como los trastornos tiroideos, la anemia perniciosa o el síndrome de Addison, incluso su inclusión en los síndromes poliglandulares autoinmunes y la existencia en numerosos casos de anticuerpos antiorganoespecíficos circulantes)²; incluso un origen infeccioso (existencia de ADN de citomegalovirus en la piel sana y afectada de un subgrupo de pacientes afectados de vitíligo)³, o un fallo en el manejo de los radicales libres (anomalías bioquímicas observadas en las placas de vitíligo, que causan un estrés oxidativo con acumulación de compuestos melanocitotóxicos).

Clínicamente, el vitíligo se caracteriza por máculas hipopigmentadas, de color uniforme blanco (que según los textos recuerda a la tiza o la leche), de bordes bien marcados, con contorno ovalado o festoneado y asintomáticas (aunque en rarísimas excepciones pueda ocasionar picor leve). Su presentación suele ser simétrica, muchas veces acral y periorifical, y el tamaño de las placas puede variar de escasos milímetros hasta cubrir amplias zonas del tegumento⁴.

En los intentos de clasificación de las distintas formas clínicas de vitíligo se han descrito 2 posibilidades: diferenciarlas según la forma de afectación en unilateral/segmentaria o bilateral (vitíligo vulgar), o dividir las en 3 grandes grupos: localizado, generalizado y universal (más simple y práctico).

Vitíligo localizado. Se pueden considerar dentro de este grupo la forma *focal* (una o más máculas en un

área, sin distribución segmentaria), la forma *unilateral* o *segmentaria* (una o más máculas que afectan a un segmento y se detienen en la línea media) y la forma *mucosa* (sólo afectación mucosa).

Vitíligo generalizado. Es la forma más frecuente, con lesiones de tamaño considerable, por lo general simétricas y que se distribuyen de forma amplia; las localizaciones más afectadas suelen ser la cara (periorifical en boca, párpados, etc.), cuello, tronco (ombligo, área lumbosacra, etc.), superficies extensoras y prominencias óseas de las extremidades (manos, muñecas, región pretibial, etc.), pliegues (axilas, ingles, etc.) y mucosas (área genital) (fig. 1).

Vitíligo universal. Se caracteriza por la afectación casi completa de la superficie corporal, quedando a veces pequeños parches de piel con pigmentación normal (en

Figura 1 Vitíligo



este caso la placa de vitiligo tiene un borde cóncavo y no convexo al unirse a la piel normal).

Curso clínico

El curso clínico del vitiligo es imprevisible, puede variar entre personas o incluso en un mismo individuo a lo largo de su vida. La presentación suele ser insidiosa, perdiendo el pigmento de forma gradual y lenta hasta que se hace clínicamente evidente (muchas veces coincidiendo con el bronceado estival); la progresión es lenta, a veces con pequeños focos de repigmentación inducida por la exposición solar, con estabilización prolongada posterior a lo largo de los años. En otros individuos la progresión es rápida, con generalización frecuente del trastorno. En muchos individuos se produce el denominado fenómeno isomórfico de Koebner, que consiste en la aparición de placas de vitiligo en zonas de traumatismo (p. ej., en una laceración o corte, una quemadura, etc.)⁵.

Terapéutica

Lo primero a tener en cuenta a la hora de plantearse el manejo terapéutico del vitiligo es recordar la importancia de una adecuada fotoprotección en las placas para evitar inmediatas y futuras consecuencias de la falta de respuesta defensiva de éstas frente a la radiación UVA; se debe explicar al paciente la naturaleza benigna de su trastorno y obrar en consecuencia según el grado de afectación. Hay múltiples tratamientos de repigmentación posibles, aunque aún no se ha conseguido la panacea terapéutica para el vitiligo:

- Corticoterapia tópica. Los de alta potencia y en formas localizadas han demostrado eficacia; se deben administrar diariamente y suspender si no hay evidencia de respuesta a los 2 meses (vigilar la atrofia cutánea secundaria en el exceso de uso).
- Inhibidores de la calcineurina tópicos (tacrolimus, pimecrolimus). Efectivos en niños, fundamentalmente en áreas fotoexpuestas (cara y cuello) y en placas en evolución.
- Fototerapia. La irradiación con UVB de banda estrecha se está empezando a considerar como la primera elección para adultos y niños (mayores de 6 años) con vitiligos extensos. Supone una menor toxicidad (por la ausencia de medicación sistémica) y mayor rapidez de acción que la terapia clásica con PUVA (psoralenos con UVA). En ambos casos, la repigmentación se inicia con un patrón perifolicular. La probabilidad de repigmentarse aceptablemente al cabo de 1 año de tratamiento es del 50-70%⁶.
- Tratamiento quirúrgico. Consiste en trasplantar melancitos autólogos en microinjertos, obtenidos mediante "punch", ampollas de succión o cultivos de epidermis. Muchas de estas técnicas todavía se hallan en fase experimental⁷.
- Depigmentación. En casos de vitiligo generalizado, que afecte a más de la mitad del tegumento, se realiza una

depigmentación con monobencileter de hidroquinona al 20%, que produce un color similar al de las placas y es irreversible⁸.

- Otros tratamientos. Hay algunas terapias clásicas, como la administración sistémica de fenilalanina o de kellina tópica asociada al PUVA, con resultados diversos. Entre las nuevas opciones terapéuticas destaca el láser excimer, con 308 nm, que ha demostrado eficacia en lesiones estables de la cara y zona proximal de las extremidades⁹. La administración de antioxidantes sistémicos se está realizando aunque aún sin validación científica.

Hipomelanosis guttata idiopática

Es un trastorno muy frecuente, de causa no clara, con una alta prevalencia a partir de los 40 años de edad, que aparece en todas las razas y tipos de piel, con tendencia a la progresión con los años.

Se trata de pequeñas máculas hipopigmentadas, redondeadas, bien delimitadas, asintomáticas, que aparecen sobre las superficies de extensión de las extremidades.

El diagnóstico diferencial suele hacerse con las verrugas planas acrómicas, la pitiriasis alba y la leucodermia punctata, que puede aparecer tras tratamiento con PUVA.

Las personas con este trastorno suelen consultar a menudo por este problema, los tratamientos son poco útiles, y se contemplan bajo una vertiente estética.

Pitiriasis alba

Se trata de una afección muy común, sobre todo en la edad pediátrica y la adolescencia. Es más evidente cuanto mayor es el fototipo de la piel, en los meses de verano, con cierta tendencia a la resolución con la edad. Suele ser un motivo de consulta médica frecuente.

Se trata de máculas y placas hipopigmentadas con descamación superficial muy discreta, redondeadas-ovales, en ocasiones con eritema si la lesión es muy inicial, de márgenes mal definidos. Se localizan en la región malar y en la parte alta de los miembros superiores.

El diagnóstico diferencial se establece con la pitiriasis versicolor, el vitiligo y la hipopigmentación postinflamatoria.

El tratamiento más efectivo son los emolientes. En ocasiones, si se acompaña de prurito, se puede recomendar un corticoide tópico.

Hipomelanosis generalizada difusa congénita

Albinismo

Es el prototipo de las hipomelanosis generalizadas difusas. Se trata de un grupo de alteraciones pigmentarias hereditarias, la mayoría de herencia autosómica recesiva, causadas por un defecto primario en la síntesis de melanina. Se produce una decoloración difusa que afecta a la piel, el pelo y los ojos¹⁰. Se han identificado

al menos 10 formas de albinismo oculocutáneo, y el tipo II es el más común en el mundo, con una alta incidencia en el este de África y entre negros americanos.

Las manifestaciones oculares incluyen fotofobia, disminución de la agudeza visual, nistagmus, estrabismo y alteraciones de la visión binocular.

El fenotipo al nacimiento del albinismo oculocutáneo se caracteriza por pelo blanco, piel de color blanco-lechoso y ojos azul-gris. En general hay una incapacidad para broncearse, con facilidad para las quemaduras solares.

Hoy por hoy, no hay tratamiento específico disponible, salvo las medidas preventivas de la fotocarcinogénesis.

Hipomelanosis circunscritas congénitas

Piebaldismo

Es un trastorno congénito, autonómico dominante, que se caracteriza por máculas amelanóticas bien circunscritas y un mechón de pelo blanco o poliosis; presentes desde el nacimiento, respetando clásicamente la línea media posterior. La poliosis suele aparecer en la zona frontal, tiene forma triangular o de rombo, es simétrica y puede extenderse a las cejas o pestañas. Las áreas de leucoderma son muy características, pudiendo aparecer

con el tiempo y la exposición solar pequeñas máculas con pigmentación normal en su interior (fig. 2). La mutación genética se ha encontrado en el gen *KIT*.

El diagnóstico de piebaldismo debe obligar al médico a valorar la posibilidad de que se trate de un síndrome de Waardenburg mediante una exploración ocular y auditiva.

Síndrome de Waardenburg

Es un trastorno autosómico dominante¹¹ que asocia: piebaldismo, sordera congénita neurosensorial, heterocromía de iris, hiperplasia medial de la ceja, raíz nasal ancha y distopia cantorum (aumento de la distancia entre ambos cantos internos).

La expresividad clínica es muy variable y algunos fenotipos asocian anomalías en los miembros superiores y megacolon congénito.

Mosaicismo pigmentario

El mosaicismo pigmentario puede aparecer desde el nacimiento o en la primera infancia. Se manifiesta como lesiones hipopigmentadas de distribución lineal, espiral o parcheadas, uni o bilaterales, siguiendo las líneas de Blaschko. Se localizan generalmente en tronco y extremidades (fig. 3). Puede asociarse a anomalías del sistema nervioso central, los ojos, el sistema osteomuscular y a alteraciones cardíacas¹².

El diagnóstico diferencial debe hacerse con la incontinencia de pigmento y el nevo acrómico; que para algunos autores se trata de un mosaicismo sin anomalías asociadas.

Nevo acrómico

El nevo acrómico es una hipomelanosis muy común. Se trata de máculas hipopigmentadas de pocos centímetros de diámetro, con bordes bien definidos. Está presente desde el nacimiento y permanece estable a lo largo de la vida. No se asocia a anomalías sistémicas.

Esclerosis tuberosa

Se trata de un trastorno neurocutáneo, autosómico dominante o esporádico en la mayoría de los casos.

La manifestación cutánea más característica de la enfermedad son las máculas hipopigmentadas en "hoja de fresno". Suelen estar presentes en el momento del nacimiento, no se modifican con la edad y no desaparecen. Suelen preceder a la tríada clásica de adenoma sebáceo, ataques epilépticos y retraso mental. El número de lesiones cutáneas es muy variable, suelen medir entre 1 y 3 cm y tienen, con forma lanceolada-ovalada-poligonal, bien delimitadas. En general suelen localizarse en el tronco, pero pueden aparecer en cualquier superficie cutánea.

En general debe sospecharse la esclerosis tuberosa ante todo lactante con 3 o más máculas hipopigmentadas, recomendando la realización de un ecocardiograma. Si sólo hay 1 o 2 lesiones en un lactante sano, no se

Figura 2 Piebaldismo



excluye por completo el diagnóstico, pero puede tratarse con mayor probabilidad de un nevus acrómicos.

Hipomelanosis secundarias

En este grupo se incluyen una amplia variedad de leucodermias residuales, secundarias a procesos muy dispares.

En las *carencias nutricionales* graves proteicas, como en el kwashiorkor, aparecen lesiones hipo o hiperpigmentadas parcheadas, que suelen iniciarse en la cara y que remiten con la dieta adecuada. Los *traumatismos físicos, térmicos* y las *radiaciones ionizantes* producen hipopigmentación cutánea residual. Las *leucodermias químicas* suelen producirse por la exposición industrial a productos como el fenol, y las lesiones aparecen en las zonas de contacto.

Las *hipomelanosis postinflamatorias* son muy frecuentes en la consulta de dermatología (fig. 4). La mayoría de las dermatosis inflamatorias¹³ (psoriasis, dermatitis seborreica, dermatitis atópica, sarcoidosis, pitiriasis alba, pitiriasis liquenoide crónica, micosis fungoide, liquen escleroso y atrófico, y lupus cutáneo) pueden alterar la biología de los melanosomas, la producción de melanina y la transferencia de ésta a los queratinocitos. En ocasiones, el proceso inflamatorio puede conducir

a una pérdida de melanocitos funcionales o incluso a su muerte, siendo ya irreversible la leucodermia. Para su diagnóstico, en ocasiones, suele ser necesario ver la lesión inflamatoria primaria. En estos procesos el tratamiento incluye el manejo de la dermatosis de base, es de utilidad la exposición solar y la fototerapia UVB.

Las *infecciones cutáneas* como la lepra, la pitiriasis versicolor y la leishmaniasis, también pueden producir hipopigmentación. La presencia de máculas hipopigmentadas anestésicas es muy sugestiva de lepra. La *pitiriasis versicolor* produce una hipomelanosis extremadamente frecuente en la que aparecen lesiones redondas-ovaladas, con tendencia a confluir en ocasiones, con descamación fina o que aparecen tras el rascado, localizadas en la parte alta del tronco. La elección del tratamiento oral o tópico dependerá de la extensión de las lesiones.

Por último, hay *hipopigmentaciones secundarias a tumores*. El nevo de Sutton o halo nevus es el desarrollo de un halo hipopigmentado-acrómico alrededor de un nevo melanocítico previo. No precisa tratamiento y en general se aconseja extirpación si hay datos dermatoscópicos que sugieran atipia. Este fenómeno también puede aparecer alrededor de otras lesiones, como en las verrugas vulgares, neurofibromas, nevus azul y melanoma.

Figura 3 Mosaicismo pigmentario



Figura 4 Hipopigmentación postinflamatoria



Hipocromía de origen vascular

Nevo anémico

Se trata de una malformación vascular congénita que da lugar a lesiones que pueden confundirse con mosaicismos. Se trata de un área pálida, irregular, localizada generalmente en el tronco. No se acentúa con la luz de Wood. J

BIBLIOGRAFÍA

1. Bologna JL, et al. *Dermatología*. Capítulo 65. Trastornos pigmentarios. 2004. p. 935-73.
2. Das PK, et al. A symbiotic concept of autoimmunity and tumour immunity: lessons from vitiligo. *Trends Immunol*. 2001;22:130-6.
3. Grimes PE, et al. Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:21-6.
4. Halder RM. Childhood vitiligo. *Clin Dermatol*. 1997;15:899-906.
5. Gauthier Y. The importance of Koebner's phenomenon in the induction of vitiligo vulgaris lesions. *Eur J Dermatol*. 1995;5:704-8.
6. Westerhof W, et al. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol*. 1997;133:1525-8.
7. Dim HY, et al. Epidermal grafts for treatment of stable and progressive vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:760-3.
8. Mosher D, et al. Monobenzylether of hydroquinone. A retrospective study of treatment of 18 vitiligo patients and a review of the literature. *Br J Dermatol*. 1977;97:669-79.
9. Spencer JM, et al. Treatment of vitiligo with the 308 nm excimer laser: a pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:727-31.
10. Tofoyoku K, Wada I, Spritz RZ, Hearing VJ. The molecular basis of oculocutaneous albinism type 1 (OAC1): sorting failure and degradation of mutant tyrosinases results in lack of pigmentation. *Biochem J*. 2001;355:259-69.

11. Spritz RA. Piebaldism, Waardenburg syndrome, and related disorders of melanocyte development. *Semin Cutan Med Surg*. 1997;16:15-23.
12. Loomis CA. Linear hypopigmentation and hyperpigmentation including mosaicism. *Semin Cutan Med Surg*. 1997;16:44-53.
13. Ruiz Maldonado R, Orozco-Covarrubias M. Postinflammatory hypopigmentation and hyperpigmentation. *Sem Cut Med Surg*. 1997;16:36-43.

BIBLIOGRAFÍA COMENTADA

Bologna JL, et al. *Dermatología*. Capítulo 65. Trastornos pigmentarios. 2004. p. 935-73.

Se trata de un texto clásico de la literatura dermatológica en el que se detallan extensamente los distintos trastornos pigmentarios. El capítulo 65 hace hincapié en el vitiligo y otros trastornos de hipopigmentación; podemos encontrar en él una buena referencia de las distintas teorías patogénicas sobre el vitiligo, incluyendo bibliografía sobre los distintos estudios realizados. Además, incluye referencias a las nuevas modalidades terapéuticas para su tratamiento.

Halder RM. Childhood vitiligo. *Clin Dermatol*. 1997;15:899-906.

En este texto se revisan conceptos clásicos de vitiligo y se hace un repaso a las distintas formas clínicas y su presentación en la edad pediátrica, haciendo hincapié en la epidemiología de esta patología en los niños, basándose en un estudio observacional de una serie de casos pediátricos.

Loomis CA. Linear hypopigmentation and hyperpigmentation including mosaicism. *Semin Cutan Med Surg*. 1997;16:44-53.

En este artículo se revisan y discuten los conceptos de mosaicismo pigmentario frente a la clásica entidad conocida como hipomelanosis de Ito.

Spencer JM, et al. Treatment of vitiligo with the 308 nm excimer laser: a pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:727-31.

Este artículo presenta un estudio piloto en el que se utiliza en una serie de pacientes afectados de vitiligo en placas extensas el láser de 308 nm excímero, con resultados prometedores tras 5 sesiones y continuando el efecto beneficioso al perpetuar el tratamiento en el tiempo.