

VITILIGO

María Isabel Barona

mibarona1@uniweb.net.co

Rafael Falabella

Rfalabella@uniweb.net.co

Colombia

DEFINICIÓN

El Vitiligo es un trastorno pigmentario, que se presenta en el 0.5 – 2% de la población mundial general ¹ y se caracteriza por la presencia de múltiples máculas despigmentadas en la piel.

La interacción compleja de factores genéticos, ambientales e inmunológicos contribuyen a la destrucción final del melanocito, originando finalmente las lesiones características del vitiligo².

CARACTERÍSTICAS CLINICAS

Las máculas de los pacientes con Vitiligo son generalmente color blanco tiza, redondas, ovales o lineales, con márgenes bien definidos y rodeadas de piel sana, de diferentes tamaños y asintomáticas. En personas con piel muy clara las lesiones no son muy notorias y requieren del examen con la luz de Wood para distinguirlas fácilmente, especialmente en zonas palmo-plantares, boca y mucosa oral. Lo contrario sucede en personas de piel oscura, donde las máculas del vitiligo establecen un notorio contraste con la piel normal.

Puede afectar cualquier área de la piel, aunque zonas como la cara, la región dorsal de las manos y los pies, la región periareolar, periumbilical, sacra, la nuca, axilas y región anogenital son las más frecuentemente afectadas. En la cara es preferiblemente periorifical y en las extremidades se desarrolla principalmente en codos, rodillas, dedos, muñecas, es decir zonas de presión y de continua fricción.

La presencia de leucotriquia (ausencia de pigmento en el pelo) es frecuente, y aunque no se correlaciona con la actividad de la enfermedad es raro encontrarla sin acromia de la epidermis subyacente.

En el cuero cabelludo el vitiligo puede presentarse como un parche aislado, localizado de pelo blanco, también denominado poliosis, generalizarse a todo el cuero cabelludo o aisladamente afectar algunos folículos pilosos, como salpicado de pelos blancos.

Clasificación

Dos grandes formas de vitiligo son reconocidas: 1. **Generalizado** y 2. **Segmentario**³.

El Vitiligo Generalizado se caracteriza por máculas despigmentadas, sin atrofia, que comprometen generalmente ambos lados de la región de la piel afectada, no necesariamente de manera simétrica², aunque con frecuencia ocurre y por tal motivo se denomina Vitiligo Simétrico Bilateral. Con frecuencia se inicia en los dedos de las manos y en la cara, aunque puede iniciarse indistintamente en cualquier parte. La piel de la espalda es usualmente la última en comprometerse.

El patrón de diseminación centrípeta, que se inicia en las zonas acrales y continúa extendiéndose hacia el tronco explica por qué la forma acrofacial es la más temprana del vitiligo generalizado

En las personas de piel más oscura suelen observarse varios grados de despigmentación lo cual se conoce como vitiligo tricrómico o multicrómico, con máculas de centro blanco e hipopigmentación en los bordes. Puede haber compromiso del cuero cabelludo, con pérdida de pigmentación de la piel interfolicular y los pelos completamente pigmentados.

En algunos casos, las máculas de vitiligo tienen un borde inflamatorio, que va desapareciendo y la piel se va despigmentando, pero su significado real se desconoce

La diseminación del vitiligo ocurre porque las máculas que ya están presentes se extiendan centrífugamente, o por la aparición de lesiones nuevas

La diseminación del vitiligo puede suspenderse en cualquier momento dejando al paciente manchado o puede continuar extendiéndose en su forma más severa, hasta comprometer toda o casi toda la piel, que en personas de piel muy clara puede verse con una apariencia totalmente normal.

La repigmentación puede ocurrir de manera espontánea por mecanismos desconocidos, aunque generalmente es incompleta y estéticamente aunque no aceptable para el paciente pues zonas como las manos, pies, labios y las que se acompañan de leucotriquia rara vez repigmentan

El vitiligo Segmentario, en cambio, se caracteriza por la despigmentación Asimétrica Unilateral, y de allí su nombre. Se ha sugerido que puede deberse a mecanismos fisiopatogénicos diferentes dentro de un mismo espectro de enfermedad. Aunque puede presentarse en adultos, afecta niños mas frecuentemente⁴. Compromete la piel del o los segmentos donde se localiza, que a veces coinciden con la distribución de dermatomas aunque generalmente no se ajustan al área correspondiente a los nervios sensoriales o autonómicos, rápidamente se extiende y se suspende su crecimiento, dejando la piel total o parcialmente despigmentada. En muy pocos pacientes, las lesiones llegan a ser generalizadas El compromiso folicular es frecuente y las posibilidades de repigmentación espontánea o con terapia disminuyen dado que se afectan los melanocitos del bulbo piloso.

Algunas clasificaciones incluyen una forma clínica adicional de Vitiligo: **Localizado** que se refiere al vitiligo focal con una o pocas máculas acrómicas en un área sin que tengan una distribución segmentaria^{1,5}.

ETIOPATOGENESIS

La causa final del Vitiligo no se conoce. Diferentes factores causales se han implicado en el proceso de despigmentación del vitiligo, entre ellos: inmunológicos, citológicos, ambientales, neurológicos que conducen a la destrucción de melanocitos en personas con una predisposición genética

Factores genéticos

Los avances recientes en el genoma humano han permitido identificar algunos genes específicos comprometidos en la patogénesis de la enfermedad. Varios de estos genes también se asocian con otras enfermedades autoinmunes con las cuales el vitiligo se ha asociado epidemiológicamente, tales como enfermedad tiroidea autoinmune, artritis reumatoidea, diabetes melitus, anemia perniciosa, lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Addison. Otros participan solo en la susceptibilidad a la aparición del vitiligo ^{2,6}.

La mayor evidencia de esta teoría en el vitiligo generalizado, está dada por la presencia de la enfermedad en uno más parientes de primer grado en casi el 20% de los casos, aunque la mayoría de los casos ocurre de manera esporádica. En Caucásicos, el riesgo para los hermanos de un paciente con vitiligo generalizado es casi 6.1%, lo cual es 16 veces más el riesgo relativo sobre el 0.38% de frecuencia de este tipo de vitiligo en la población Caucásica general⁷.

En gemelos monocigóticos el vitiligo generalizado aparece en ambos en 23% de los casos, favoreciendo así la participación genética pero a su vez implica que otros factores, presumiblemente ambientales, también juegan un papel muy importante.

Algunos de los genes asociados en casos de vitiligo, cuando se utilizan diferentes métodos de aislamiento, análisis de asociación, análisis de expresión, análisis por vínculos, figuran en la **Tabla I**

Tabla I Genes candidatos sugeridos en la patogénesis del Vitiligo

Cromosoma	Gene o locus
1p31.3-p32.2	<i>A1S1 (FOXD3?)</i>
1p13	<i>PTPN22</i>
2p21	<i>VIT1 (FBXO11)</i>
2q33	<i>CTLA4</i>
3p14.1-p12.3	<i>MITF</i>
6p21.3	<i>MHC (HLA-DRB1, HLA-DRB4, HLA-DQB1)</i>
6q25.1	<i>ESR</i>
7	<i>A1S2</i>
8	<i>A1S3</i>

11p13	<i>CAT</i>
14q22.1- q22.2	<i>GCH1</i>
17p13	<i>SLEV1</i>
17q23	<i>ACE</i>
21q22.3	<i>AIRE</i>
22q11.2	<i>COMT</i>

Los estudios de asociación alélicas en grupos de pacientes afectados para detectar alelos HLA específicos, encontraron:
 HLA-DRB4*0101 y HLA-DQB1*0303 en pacientes alemanes⁸.
 HLA-DRB1*03, DRB1*04, y HLA-DRB1*07 en pacientes turcos⁹.
 Con microsatélites en pacientes colombianos¹⁰.

La asociación alélica también se ha reportado en pacientes con vitiligo generalizado y genes LMP/TAP del complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC). Estos hallazgos son más frecuentes en pacientes y familias con vitiligo generalizado y enfermedades autoinmune/anti-inflamatorias que en pacientes y familias solo con vitiligo generalizado

Teoría Autoinmune

La asociación del Vitiligo con enfermedades autoinmunes y el reporte de numerosos casos de pacientes con auto-anticuerpos dirigidos contra órganos endocrinos sin enfermedad clínicamente evidente apoyan esta teoría. La mayoría de los informes se refieren a anticuerpos anti-tiroideos, aunque también hay casos con anticuerpos contra células parietales gástricas, suprarrenales, páncreas y gónadas.

También la asociación del vitiligo con linfomas ha favorecido esta hipótesis⁵.

La detección de anticuerpos anti-melanocitos¹¹ IgG1, IgG2, IgG3, IgA, otros dirigidos contra varias proteínas del melanocito aún muy controvertidas tales como proteínas relacionadas con la Tirosinasa 1 y 2 (TRP1y y TRP2), una glicoproteína de la matrix del melanosoma Pmel17 y otro autoantígenos melanosomal MelanA/MART1¹², que

haría de los melanocitos células más sensibles o selectivas para su destrucción.

El infiltrado aunque escaso de células T CD3+, CD4+ y CD8+ en el margen de las lesiones activas también contribuyen a apoyar esta teoría¹³.

El efecto inmunosupresor de varios de los tratamientos empleados en vitiligo, (esteroides, fototerapia, inhibidores de calcineurina), apoyan la participación del sistema inmune¹⁴.

Los esteroides por ej, son potentes anti-inflamatorios y modulan la respuesta inmune, disminuyendo la acumulación de leucocitos y monocitos en los sitios de inflamación. Se ha observado disminución de la citotoxicidad mediada por anticuerpos contra los melanocitos después de terapia sistémica con esteroides

La fototerapia altera la célula de Langerhans presentadora de antígenos que conducen al bloqueo de la citotoxicidad contra los melanocitos mediada por anticuerpos. Se induce la producción de factores solubles tales como citoquinas y neuropéptidos, con propiedades anti-inflamatorias e inmunosupresoras y modula la expresión de moléculas como el ICAM-1 o molécula de adhesión intercelular 1, los receptores de interleuquinas I y II (IL-1RI, IL-1RII), receptores de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), e induce la apoptosis de células T infiltrantes y disminuye la presencia de auto-anticuerpos.

Se piensa que la inmunidad humoral y celular actúan conjuntamente destruyendo los melanocitos.

Teoría de la autocitotoxicidad

Sugiere que los metabolitos generados durante la síntesis de melanina producen destrucción de melanocitos⁵.

Estos corresponden a los fenoles, algunos de sus derivados, y otros productos liberados durante la producción de tirosina antes de su conversión a melanina, que producirían los cambios destructivos a los melanocitos, a través de la formación de radicales libres tales como dopa, DOPAcromo, y 5,6 hidroxindol en individuos genéticamente predispuestos.

Se postula que las alteraciones de membrana de los melanosomas facilitarían estos daños, o por peroxidación de lípidos que daña las organelas celulares de manera selectiva en los melanocitos

Teoría neural

Esta teoría se encuentra especialmente implicada en la patogénesis del vitiligo segmentario^{14,15}.

Sugiere la acumulación de sustancias neuroquímicas, liberadas por las terminaciones nerviosas que disminuyen la producción de melanina o destruyen los melanocitos

La inmunoreactividad a los neuropéptidos y marcadores neuronales en la piel lesional y marginal de vitiligo confirma la participación de algunos de ellos, específicamente al neuropéptido Y (NPY), al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y a la sustancia P y en esta enfermedad^{16,17,18}.

Adicionalmente, el número de receptores reactivos al factor de crecimiento nervioso (NGFr-IR) fue significativamente aumentado en piel de vitiligo

Todas estas sustancias y otros neurotransmisores actúan sobre los melanocitos afectando la síntesis o la transferencia de melanina, o mediante acciones inmunoregulatorias o citotóxicas⁵.

Teoría bioquímica

La acumulación de hidroxibiopterinas 6 y 7 específicamente, cofactores requeridos en varias funciones celulares, se acumulan en el vitiligo indicando una alteración metabólica en el ciclo de las biopterinas que altera el estado de equilibrio oxidación-reducción de los melanocitos .

Adicionalmente, la acumulación de 7-tetrahidrobiopterina la enzima fenilalanina hidroxilasa, conduce a la disminución de L-tirosina esencial en la síntesis de melanina, aunque los pacientes no presentan una acumulación periférica de fenilalanina¹⁹.

TRASTORNOS ASOCIADOS

Algunos pacientes con vitiligo pueden presentar endocrinopatías, aunque su frecuencia es discutida¹. La asociación más frecuentemente vista es la disfunción tiroidea, bien sea hipo o hipertiroidismo, sin

embargo aún no se tienen datos concluyentes respecto a la frecuencia de anticuerpos anti-microsomales o anti-tiroglobulina circulantes. De la misma manera, la asociación con Diabetes, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, no han sido validadas.

Una forma de disfunción poliglandular llamada APSI o APECED (poliendocrinopatía-candidiasis – distrofia ectodérmica autoinmune) se asocia con máculas acrómicas de vitiligo, por la acción de los auto-anticuerpos contra las células endocrinas.

Pacientes con lupus eritematoso sistémico presentan en su cromosoma 17p alteraciones comunes con el vitiligo , que favorecen su asociación y se describen en él cambios correspondientes al gen *NALP1*, encargado de regular la activación de citoquinas pro-inflamatorias, las cuales favorecen la asociación de éstas enfermedades autoinmunes²⁰.

TRATAMIENTO

La terapia del Vitiligo puede ser considerada desde dos puntos de vista, dependiendo de varios factores, médico y quirúrgico

Tratamiento Médico

Se considera el tratamiento de elección al inicio, y solo cuando se trata de un vitiligo estable, preferiblemente unilateral, que se hace refractario al tratamiento médico se considera el tratamiento quirúrgico.

Puede dividirse en terapia tópica y sistémica.

La primera, en general y se recomienda cuando el compromiso de la superficie cutánea es menor del 10 - 20%, y la terapia sistémica cuando el compromiso es mayor, aunque puede estar indicada cuando el tratamiento tópico de áreas pequeñas falla²¹.

Corticoesteroides

Tópicos

Se considera el tratamiento de primera elección en vitiligo localizado, vitiligo facial, en lesiones pequeñas y en niños

Múltiples estudios se han realizado con corticoides tópicos.

En un estudio de meta-análisis refiere que los esteroides clase 3 y 4 fueron los más efectivos para el Vitiligo localizado²². Sin embargo publicaciones posteriores proponen que el propionato de clobetasol 0.05% es una muy buena elección, limitando su empleo a 2-4 meses, o alternando con esteroides menos potentes para evitar efectos colaterales de atrofia, telangiectasias, estrias, insuficiencia suprarrenal secundaria a la absorción percutánea²³. Si no hay respuesta la terapia debe suspenderse después de 3-4 meses.

El uso combinado de corticoides tópicos seguidos por inmunomoduladores tópicos es una modalidad favorecida como una excelente opción en un estudio reciente²⁴.

Sistémicos

Está indicado únicamente en pacientes con vitiligo rápidamente progresivo²⁵, en dosis bajas de prednisolona, 0.3mg/Kg o 5mg de betametasona por dos días consecutivos por semana, se ha observado suspensión del progreso de la enfermedad en 87.7 - 70.4% de los casos^{26,27}.

Inhibidores de Calcineurina

La selectividad en su mecanismo de acción, la ausencia de efectos colaterales como atrofia y la mínima absorción son ventajas del tacrolimus y del pimecrolimus frente a los corticoides. Sin embargo, se debe recordar que la FDA les requirió a esos medicamentos una caja negra de advertencia por posibles efectos de cáncer.

Su utilidad en el tratamiento del vitiligo ha sido demostrada en varios reportes de casos²⁸.

Se ha reportado la aparición de acné en un paciente con vitiligo facial²⁹ e hiperpigmentación en una lesión de vitiligo tratada con tacrolimus³⁰.

Fototerapia

En casos de vitiligo que comprometan más del 10 - 20% el tratamiento con luz ultravioleta (LUV) es de elección bien sea en el rango de UVA (320-400nm) o UVB (290-320 nm)

Fotoquimioterapia

Se refiere a la terapia combinada de 8-metoxi-psoraleno oral a dosis de 0.2 – 0.4 mg/kg, administrada 1-1½ hora antes de recibir UVA (PUVA) que se inicia con 1-2 J/cm² y se incrementa gradualmente de acuerdo a la tolerancia del paciente, con una frecuencia de 2-3 veces / semana³¹. Es necesario utilizar durante la sesión gafas protectoras contra luz UVA, y después de la sesión protectores solares de amplio espectro y ropa protectora. No se recomienda este método en menores de 12 años. Con 5-metoxi-psoraleno los resultados son similares y menos efectos gástricos colaterales³². Varios estudios han reportado repigmentación entre el 59 - 60%^{33,34}. La complicación más frecuente reportada es quemadura severa³⁵. Despigmentación en confetti ha sido observada en un caso por nosotros y reportado por³⁶. Este efecto posiblemente es mas frecuente que lo estimado, puesto que puede ser confundido con máculas nuevas de vitiligo.

PUVA tópico

Se refiere a la aplicación de 8-metoxi-psoraleno diluido en alcohol etílico al 0.1-0.01% 15-30 minutos antes de la exposición a la luz UVA a 0.12-0.25J/cm², que se aumenta gradualmente hasta que aparezca eritema leve, con una frecuencia de 1-3 veces por semana. Un estudio publicado por la³⁷, reporta una repigmentación con este método de hasta 100% en 7 de 73 pacientes, mayor del 50% en 26 pacientes, menor del 50% en 29 pacientes y ningún efecto en 11 pacientes.

PUVA sol

La administración oral de trimetil-psoraleno a dosis de 0.3mg/Kg 2-4 horas antes de exponerse al sol durante 10-15 minutos, hasta lograr eritema leve, es otro método empleado en el tratamiento de vitiligo con compromiso mayor del 10-20%³⁸. Un estudio en el que participaron 100 adultos y 18 niños con este método reporta repigmentación mayor del 80% en 61 de los pacientes adultos, 18 tuvieron 50-80% de mejoría y todos los niños lograron mas del 80% de repigmentación³⁹. Debe tenerse precaución con la sobre-exposición solar para evitar quemaduras secundarias

NB-UVB

La luz UVB en su longitud de onda de 311nm, constituye una excelente alternativa al tratamiento con PUVA, puesto que no requiere tratamiento oral con psoralenos y por tanto, se obvian los efectos gastrointestinales y oculares derivados de éstos⁴⁰.

La NB-UVB se inicia a dosis de 0.1mJ/cm² que se incrementa semanalmente en un 20%, de acuerdo a la respuesta y tolerancia, la cual es generalmente muy buena

Varios estudios han sido publicados reportando buenos resultados, con 75% y más de repigmentación con esta modalidad terapéutica, que inclusive se aplica en niños^{41,42,43,44}.

De igual manera se han publicado estudios que comparan PUVA y NB-UVB mostrando en varios de ellos mejores resultados con NB-UVB^{45,46}.

Un estudio publicado por⁴⁷ en 31 pacientes, reporta repigmentación <75% en 5 pacientes después de dos años con la terapia, y en <50% persistencia de la mejoría alcanzada.

UVA de banda ancha (320-400nm)

Sin la utilización de psoralenos, solo aplicando la UVA 3 veces/semana, demuestra en un ensayo clínico comparativo, controlado en 20 pacientes, que después de 48 sesiones durante 16 semanas, con este tratamiento a dosis de 15J/cm² de UVA se obtiene una repigmentación mayor del 60%⁴⁸.

Láser

Distintos tipos de láser han sido utilizados en el tratamiento del Vitiligo:

Helio-neon

Funciona con una longitud de onda de 632 nm y se ha empleado en 30 pacientes con vitiligo segmentario a 3.0J/cm², 1-2 veces/semana, obteniendo una repigmentación >50% después de 16 semanas de tratamiento en 60% de los pacientes⁴⁹.

Láser Excimer

A 308 nm de longitud de onda, este láser produce tasas de repigmentación más rápidas que cualquier otro tratamiento médico, según reporta un ensayo clínico llevado a cabo en 187 pacientes, después de 20 sesiones con diferentes frecuencias semanales⁵⁰. La repigmentación parece ser más rápida que con NB-UVB, excepto en extremidades y prominencias óseas. Aún no se tienen reportes, sin embargo, se debe ser cuidadoso con el riesgo de la aparición de cáncer de piel⁵¹.

Terapias Alternas

Fenilalanina

En un estudio abierto con 149 pacientes en tratamiento durante 18 meses, con una dosis de 50mg/Kg de Fenilalanina administrada 30 minutos a 1 hora antes de la exposición a UVA a dosis de 2-12J/cm² (PHEUVA) se reportó una repigmentación >70%⁵².

Está contraindicada en casos de fenilcetonuria, alteraciones de la función hepática y/o renal, cáncer de piel, embarazo, lactancia, radioterapia, enfermedades autoinmunes y exposición previa al arsénico

Polypodium leucotomos (PLe)

Derivado de un helecho Centro Americano, el PLe se ha utilizado en un ensayo controlado de 50 pacientes a quienes se les administro PLe o placebo, 3 veces/día más NB-UVB dos veces/semana durante 25-26 semanas, obteniéndose una repigmentación mayor en el grupo del PLe en las áreas afectadas de cabeza y cuello vs. tronco, 44% vs. 27%, y en extremidades poca mejoría, 6% y 4% respectivamente⁵³. Se requieren más estudios para comprobar la validez del PLe en vitiligo

Khelina (Khe)

Es una furocromona que es activada por la UVA (KUVA) para estimular la melanogénesis y la proliferación de melanocitos.

Se ha utilizado en dosis por vía oral de 50-100mg/ día. Sin embargo, sus efectos hepatotóxicos significativos condujeron a discontinuar su uso por vía oral

Cuando se emplea en solución tópica al 2% en un estudio comparativo de dos lados, comparada con placebo seguido por exposición solar, 3 veces/semana durante 4 meses en 4 pacientes, no se observó diferencia significativa⁵⁴. Sin embargo, en un estudio piloto comparativo de KUVA tópico y UVA en 33 pacientes con vitiligo, las tasas de repigmentación fueron similares, aunque KUVA requirió más número de sesiones y dosis más altas de UVA⁵⁵.

Los autores de este artículo utilizamos solución de Khelina al 3% seguida de 5-10 minutos de exposición solar diaria durante varios meses, logrando repigmentaciones importantes, especialmente en cara y cuello sin efectos colaterales (Falabella R, Barona MI, comunicación personal).

Pseudocatalasa

A pesar que los resultados con este medicamento han sido controvertidos, un estudio en el que se combinaba la aplicación de crema de pseudocatalasa modificada (PC-KUS) con sol, en la zona del Mar Muerto, después de 10-16 días se observó la iniciación de repigmentación en 59 pacientes comparada con la aplicación de placebo⁵⁶. De igual manera en un estudio retrospectivo, no controlado en 71 niños, se aplicó la crema PC-KUS con NB-UVB, se obtuvo una repigmentación >75% en 66 niños en las lesiones de cara y cuello, en 48 niños con lesiones en tronco y en 40 con lesiones en extremidades, no en pies ni manos⁵⁷. Se requieren más estudios bien controlados para corroborar sus efectos de repigmentación en esta enfermedad.

Catalasa y superóxido dismutasa

La eficacia de la combinación de un gel de catalasa y superóxido dismutasa comparada con betametasona 0.05% tópica se estudió en 25 pacientes con vitiligo estable durante 10 meses, obteniéndose iguales resultados de repigmentación con cualquiera de las dos terapias⁵⁸.

Terapia antioxidante

En 10 pacientes con vitiligo a quienes se les administró ácido fólico, vitamina B12 seguido de exposición solar en el verano y UVB en el invierno durante 3-6 meses, se alcanzó una repigmentación total de sus lesiones en 6 de ellos y mejoría en 52 de ellos⁵⁹.

Estudios más recientes han confirmado las bondades de esta combinación terapéutica que incluye complementos vitamínicos adicionales⁶⁰.

Otras

Una gran variedad de terapias han sido propuestas, como el clofazimine, hierbas chinas, terapias ayurvédicas, medicinas alternativas, vitaminas, cisteína, tirosina tópica o sistémica, prostaglandinas y otras, sin embargo se requieren más estudios rigurosos que les den el soporte científico necesario que confirmen sus beneficios

Despigmentación

En casos en que la despigmentación causada por el vitiligo en adultos sea casi universal, >50-70%, se prefiere terminar de despigmentar la piel no afectada utilizando monobencil éster de hidroquinona 20%, aplicada 2 veces/día y se obtienen los resultados 6-12 meses después^{5,61}. Es necesario recalcar la protección solar adecuada por el riesgo de cáncer de piel.

El tratamiento con láser alexandrita Q-switched 755 nm, o el Q-switched ruby laser solo o combinado con 4-metoxifenol crema, también se han utilizado con buenos resultados para lograr la despigmentación^{62,63,64}.

Camuflaje

Las lesiones de vitiligo puede ocasionar a los pacientes stress que es muy variable de paciente a paciente, depresión o disminución de su auto-estima, o pueden ser objeto de un trato discriminativo social y llegar a requerir tratamiento psicológico simultáneo.

En algunos, el uso adecuado de ropa y/o maquillaje que le ayude a mimetizar sus lesiones puede ser de gran ayuda

Tratamiento quirúrgico

Como principio general del tratamiento quirúrgico, y para tratar de preservar la integridad de las áreas donantes, entre menos invasivo sea el método mejores serán los resultados²¹.

Candidatos

Es importante tener en cuenta los siguientes factores cuando se decide esta terapia:

Estabilidad del Vitiligo, edad de los pacientes, expectativas que tienen los pacientes frente a este tratamiento, lesiones despigmentadas, responden mejor al tratamiento vs hipopigmentadas, tamaño de las lesiones, localización de las lesiones, método escogido, considerar la posibilidad de procedimientos seriados, registro fotográfico de la evolución, zona donante escogida, aspectos psicológicos, contraindicaciones como cicatrización queloide o hipertrófica, fenómeno de Koebner.

Métodos quirúrgicos

Cualquiera de los siguientes métodos generan buenos resultados, aunque es de vital importancia la selección adecuada del paciente y la experticia del cirujano.

Suspensión de melanocitos no cultivados

Se refiere al injerto de suspensiones epidérmicas no cultivadas, que contienen queratinocitos y melanocitos, obtenidas mediante la tripsinización de una muestra de piel delgada tomada del área donante, que se siembra en sitios previamente tratados con nitrógeno líquido o denudadas con dermatibrasión superficial y que son enriquecidas o modificadas con la adición de diferentes sustancias que favorezcan su eficiencia y adhesión^{65,66}. Se ocluyen durante 5-7 días, después de los cuales se inicia la repigmentación.

Se han llevado a cabo estudios con diferente número de pacientes, en los distintos tipos de vitiligo obteniéndose buenos resultados⁶⁷. La adición de corticoesteroides también reveló mejoría de los resultados⁶⁸.

Con un manejo cuidadoso de las áreas donantes y receptoras no deja cicatrices.

Injertos dermo-epidérmicos delgados

Estos injertos de 0.1-0.3mm de espesor, son implantados en zonas que previamente han sido tratadas con dermabrasión, se ocluyen por una semana y se observa repigmentación poco después durante las siguientes semanas. Sin embargo, este método no ha ganado mucha popularidad.

Las lesiones en el dorso de los dedos han sido tratadas exitosamente con esta técnica⁶⁹.

Tiene la ventaja de poderse completar en una sola sesión.

Mini-injertos

Este método es el más simple y el más ampliamente utilizado. El área receptora se prepara mediante el uso de sacabocado de 1.0-1.2 mm, dejando entre cada orificio una distancia de 3-4 mm, o también con láser erbio pulsado:YAG. En ellos se insertan los mini-injertos que se han obtenido con el mismo método usado para el área receptora, transfiriéndolos mediante pinzas o agujas hipodérmicas, se ocluyen con Micropore durante dos semanas y pocas semanas después se observa la repigmentación que ocurre alrededor de cada mini-injerto en un halo de 2-5 mm, que coalescen y se disemina el pigmento^{70,71}.

Se recomienda utilizar sacabocados pequeños de 1.0mm en cara y 1.2 mm en otras áreas del cuerpo con el fin de evitar la apariencia de “empedrado” que pueden dejar los más grandes, especialmente en la cara.

La combinación de mini-injertos con NB-UVB logra muy buenos resultados⁷².

Injertos epidérmicos por succión

Se ha popularizado este método por sus excelentes resultados. La epidermis que va a ser injertada se obtiene por succión bajo presión negativa de 200-300 mm de Hg utilizando diferentes equipos^{73,74} y se coloca en las áreas receptoras denudadas bien sea por la aplicación de Nitrógeno líquido, láser erbio YAG, o láser de

CO₂, entre otros^{66, 75,76}. Varios autores han observado que la aplicación de PUVA aumenta la repigmentación^{77,78}.

Cultivos in Vitro de: epidermis con melanocitos o suspensión de melanocitos puros

Epidermis con melanocitos

Los cultivos in vitro de epidermis con melanocitos se obtienen a partir de una pequeña muestra de piel que se trata con tripsina 0.25% y se siembra utilizando medios enriquecedores de los cultivos⁷⁹. Después de 3 semanas, se obtienen capas de epidermis que pueden ser transplantadas en sitios receptores afectados previamente tratados con nitrógeno líquido o laser.

También se ha utilizado con éxito para el crecimiento de queratinocitos y melanocitos una matrix de ácido hialurónico artificial⁸⁰.

Suspensión de melanocitos

Se obtienen de igual manera, agregando medios de cultivo específicos y enriquecidos que permitan sub-cultivos para aumentar el número de melanocitos que serán transplantados en una densidad de 60.000-100.000 melanocitos/cm², y que se cubren durante 5-7 días, obteniendo muy buenos resultados, especialmente en vitiligo estable^{81,82}.

Distintas modificaciones a esta técnica están siendo implementadas con los avances tecnológicos que lo permiten, y mejorar así la eficiencia.

El tratamiento con PUVA posterior al trasplante de melanocitos también ha sido reportado con buenos resultados⁸³.

Efectos colaterales del tratamiento quirúrgico

El manejo de las áreas donantes y receptoras debe hacerse con todas las técnicas de asepsia para evitar infecciones bacterianas.

La reactivación de herpes simplex también se ha reportado y debe ser tratada con aciclovir⁸⁴.

Pueden ocurrir pigmentaciones irregulares incluyendo hiperpigmentación y cicatrices hipertróficas^{85,86}.

BIBLIOGRAFIA

1. Ortonne JP, Mosher DB, Fitzpatrick TB. Vitiligo and Other Hypomelanosis of Hair and Skin. New York: Plenum 1983
2. Spritz Richard A. The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *J Dermatol Science* 2006;41:3-10
3. Nordlund JJ and Ortonne JP: Vitiligo Vulgaris En: Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA, Ortonne JP, Eds. The Pigmentary System: Physiology and Pathophysiology Oxford University Press ; New York 1998;p513-551
4. Barona MI, Arrunátegui A, Falabella R and Alzate A: An epidemiologic case-control study in a population with Vitiligo. *J Am Acad dermatol* 1995; 33:621-625
5. Nordlund JJ, Hann SK: Vitiligo. Blackwell Science Malden MA 2000
6. Zhang X-J, Chen JJ, Liu J-B. The genetic concept of vitiligo. *J Dermatol Science* 2005;39:137-146
7. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennet DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasians probands and their relatives. *Pigment Cell Res* 2003;16:208-214
8. Zamani M, Spaepen M, Sghar SS, Huang C, Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L, et al. Linkage and association of HLA classII genes with vitiligo in a Dutch population. *Br J Dermatol* 2001;145:90-94
9. Tastan HB, Akar A, Orkunoglu FE, Arca E, Inal A. Association of HLA class I antigens and HLA class II alleles with vitiligo in a Turkish population . *Pigment Cell Res* 2004;17:181-184
10. Arcos-Burgos M, Parodi E, Salgar M, Bedoya E, Builes JJ, Jaramillo D, et al. Vitiligo: complex segregation and linkage disequilibrium analyses with respect to microsatellite loci spanning the HLA. *Hum Genet* 2002;110:334-342
11. Naughton GK, Eisenger M, Bystryjn J-C. Antibodies to normal human melanocytes in vitiligo. *J Exp Med* 1983;158:246-251
12. Waterman EA, Kemp EH, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP Autoantibodies in vitiligo patients are not directed to the melanocyte differentiation antigen MelanA/MART1. *Cli Exp Immunol* 2002;129:527-532

13. Le Poole C, Wańkowicz-Kalińska A, Van Den Wijngaard R MJGJ, Nickoloff BJ. Autoimmune aspects of depigmentation in Vitiligo J Invest Dermatol Symp Proc 2004;9:68-72
14. Ongenaes K, Van Geel N, Naaeyert JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of Vitiligo. Pigmente Cell Res 2003;16:90-100
15. Taieb A. Intrinsic and Extrinsic Pathomechanisms in Vitiligo. Pigment Cell Res 2000; 13, Suppl 8:41-47
16. Al'Abadie MS, Senior HJ, Bleehen SS, Gawkrodger DJ. Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. Br J Dermatol 1994;131:160-165
17. Cheng I, Khan M, Mudge AW. Calcitonin gene-related peptide promotes Schwann cell proliferation. J Cell Biology 1995;129:789-796
18. Falabella R, Barona MI, Echeverri IC, Alzate A.J Substance P may play a part during depigmentation in vitiligo. A pilot study. Eur Acad Dermatol Venereol. 2003 May;17(3):355-6
19. Schallreuter KU, Zschesche M, Moore J, Panske A, Hibberts NA, Herrmann FH, Metelmann HR; Sawatzky J. In vivo evidence for compromised phenylalanine metabolism in vitiligo. Bioch Biophys Res Communications 1998;243:395-399
20. Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, Ricardi SL, LaBerge G, Bennett DC, Fain PR, Spritz R. A. *NALP-1* in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. New Engl J Med 2007; 356:1216-1225
21. Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. Pigment Cell Res 2009; 22(1):42-65
22. Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PM. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. Arch Dermatol 1998;134:1532-1540
23. Levin C, Maibach HI. Topical corticosteroid-induced adrenocortical insufficiency: clinical implication. Am J Clin Dermatol 2002; 3:141-147
24. Forschner T, Buchholtz S, Stockfleth E. Current state of vitiligo therapy-evidence-based-analysis of the literature. J Dtsch Dermatol Ges 2007;5:467-475
25. Mahmoud BH, Hexsel CL, Hamzavi IH. An update on new and emerging options for the treatment of vitiligo. Skin Therapy Lett 2008;13:1-6

26. Kim SM, Lee HS, Hann SK. The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients. *Int J Dermatol* 1999;38:546-550
27. Pasricha JS, Khaitan BK. Oral mini-pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast-spreading disease. *Int J Dermatol* 1993;32:753-757
28. Sehgal VN, Srivastava G, Dogra S. Tacrolimus in dermatology-pharmacokinetics, mechanisms of action, drug interactions, dosages, and side effects: part I. *Skinmed* 2008;7:27-30
29. Bakos L, Bakos RM. Focal acne during topical tacrolimus therapy for vitiligo. *Arch Dermatol* 2007;143:1223-1224
30. De D, Kanwar AJ. Tacrolimus-induced hyperpigmentation in a patch of vitiligo. *Skinmed* 2008;7:93-94
31. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER et al. Guidelines of care for vitiligo. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1996a;35:620-626
32. Hann SK, Cho MY, Im S, Park YK. Treatment of vitiligo with oral 5-methoxypsoralen. *J Dermatol* 1991;18:324-329
33. Tallab T, Joharji H, Bahamdan K, Karkashan E, Mourad M, Ibrahim K. Response of vitiligo to PUVA therapy in Saudi patients. *Int J Dermatol* 2005;44:556-558
34. Vussuki E, Ziv M, Rosenman D, David M. Long-term effects of PUVA therapy on Israeli patients with vitiligo. *Harefuah* 2006;145:483-485,551,552
35. Suliman MT, Abdolmoneim M. Severe burns following phototherapy with PUVA for vitiligo: a preventable complication that still happening. *Burns* 2005;31:1063
36. Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D, Narang T, De D. Confetti-like hypopigmentation: a rare complication of common phototherapeutic modality. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007b;21:1276-1277
37. Grimes PE, Minus HR, Chakrabarti SG, Enterline J, Halder R, Gough JE, Kenney Jr JA. Determination of optimal topical photochemotherapy for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:771-778
38. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al. Guidelines of care for photoaging/photodamage. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1996b;35:462-464

- 39.Theodoridis A, Tsambaos D, Sivenas C, Capetanakis J. Oral trimethylpsoralen in the treatment of vitiligo. *Acta Dermatol Venereol* 1976;56:253-256
- 40.Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1997;133:1525-1528
- 41.Njoo MD, Bos JD Westwerhof W.Treatment of generalized vitiligo in children with narrowband (TL-01) UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 2000a;42:245-253
- 42.Chen GY, Hsu MM, Tai HK, Chou TC, Tseng CL, Chang HY, Lan CC, Sheu HM. Narrow-band UVB treatment of vitiligo in Chinese. *J Dermatol* 2005;32:793-800
- 43.Brazzelli V, Prestinari F, Castello M, Bellani E, Roveda E, Barbagallo T, Borroni G. Useful treatment of vitiligo in 10 children with UV-B narrowband (311nm). *Pediatr Dermatol* 2005;22:257-261
- 44.Brazzelli V, Antoninetti M, Palazzini S, Barbagallo T, De Silvestri A, Borroni G. Critical evaluation of the variants influencing the clinical response of vitiligo: study of 60 cases treated with ultraviolet B narrow-band phototherapy. *J Eur Acad Dermatol* 2007;21:1369-1374
- 45.Parsad D, Kanwar AJ, Kumar B. Psoralen-ultraviolet A vs narrow-band ultraviolet B phototherapy for the treatment of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:175.177
- 46.Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JL. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs Narrowband-UV-B therapy. *Arch Dermatol* 2007;143:578-584
- 47.Sitek JC, Loeb M, Ronnevig JR. Narrowband UVB therapy for vitiligo: does the repigmentation last? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:891-896
- 48.El-Mofty M, Mostafa W, Youssef R, El-Fangary M, Elramly AZ, Mahgoub D, Fawzy M. Ultraviolet A in vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006;22:214-216
- 49.Yu HS, Wu CS, Yu CL, Kao YH, Chiou MH. Helium-neon laser irradiation stimulates migration and proliferation in melanocytes and induces repigmentation in segmental-type vitiligo. *J Invest Dermatol* 2003;120:56-64
- 50.Shen Z, Gao TW, Chen L, Yang L, Wang YC, Sun LC, Li CY, Xiao Y, Liu YF. Optimal frequency of treatment with the 308-nm

- excimer laser for vitiligo on the face and neck. *Photomed Laser Surg* 2007;25:418-427
51. Passeron T, Ortonne JP. Use of the 308-nm excimer laser for psoriasis and vitiligo. *Clin Dermatol* 2006;24:33-42
 52. Siddiqui AH, Stolk LM, Bhaggoe R, Hu R, Schutgens RB, Westerhof W. L-phenylalanine and UVA radiation in the treatment of vitiligo. *Dermatology* 1994;188:215-218
 53. Middelkamp-Hup MA, Bos JD, Rius-Diaz F, Gonzales S, Westerhof W. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow-band UVB and oral *Polypodium leucotomos* extract: a randomized double-blind placebo controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:942-950
 54. Orecchia G, Perfetti L. Photochemotherapy with topical khellin and sunlight in vitiligo. *Dermatology* 1992;184:120-123
 55. Valkova S, Trashlieva M, Christova P. Treatment of vitiligo with local kelling and UVA: comparison with systemic PUVA. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:180-184
 56. Schallreuter KU, Moore J, Behrens-Williams S, Panske A, Harari M. Rapid initiation of repigmentation in vitiligo with Dead Sea climatotherapy in combination with pseudocatalase (PC-KUS). *Int J Dermatol* 2002;41:482-487
 57. Schallreuter KU, Kruger C, Wurfel BA, Panske A, Wood JM. From basic research to the bedside: efficacy of topical treatment with pseudocatalase PC-KUS in 71 children with vitiligo. *Int J Dermatol* 2008;47:743-753
 58. Sanclemente G, Garcia J, Zuleta J, Diehl C, Correa C, Falabella R. A double-blind, randomized trial of 0.05% betamethasone vs. topical catalase/dismutase superoxide in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1359-1364
 59. Juhlin L, Olsson MJ. Improvement of vitiligo after oral treatment with vitamin B12 and folic acid and the importance of sun exposure. *Acta Derm Venereol* 1997;77:460-462
 60. Dell'Anna ML, Mastrofrancesco A, Sala R, Venturini M, Ottaviani M, Vidolin AP, Leone G, Calzavara PG, Westerhof W, Picardo M. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:631-636
 61. Ortonne JP, Pelletier N, Chabanon M, Thivolet J. Vitiligo and cutaneous epitheliomas. *Ann Dermatol Venereol* 1978;105:1063-1064

62. Rao J, Fitzpatrick RE. Use of the Q-switched 755-nm alexandrite laser to treat recalcitrant pigment after depigmentation therapy for vitiligo. *Dermatol Surg* 2004;30:1043-1045
63. Kim YJ, Chung BS, Choi KC. Depigmentation therapy with Q-switched ruby laser after tanning in vitiligo universalis. *Dermatol Surg* 2001b;27:969-970
64. Njoo MD, Vodegel RM, Westerhof W. Depigmentation therapy in vitiligo universalis with topical 4-methoxyphenol and the Q-switched ruby laser. *J Am Acad Dermatol* 2000b;42:760-769
65. Olsson MJ and Juhlin L. Leucoderma treated by transplantation of a basal cell layer enriched suspension. *Br J Dermatol* 1998; 138:644-648
66. van Geel N, Ongenae K, De Mil M, Naeyaert JM. Modified technique of autologous non cultured epidermal cell transplantation for repigmenting vitiligo: a pilot study. *Dermato Surg* 2001;27:873-876
67. Mulekar SV. Long-term follow-up study of 142 patients with vitiligo vulgaris treated by autologous, non-cultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation. *Int J Dermatol* 2005; 44:841-845
68. Mulekar SV. Stable vitiligo treated by a combination of low-dose oral pulse betamethasone and autologous, noncultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation *Dermatol Surg* 2006; 32:536-541
69. Kahn AM, Cohen MJ. Vitiligo: treatment by dermabrasion and epithelial sheet grafting. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:64-648
70. Sachdev M, Shankar DS. Dermatologic surgery : pulsed erbium:YAG laser-assisted autologous epidermal punch grafting in vitiligo. *Int J Dermatol* 2000; 39:868-871
71. Laxmisha C, Thappa DM. Surgical pearl: use of hypodermic needle to transfer minigrafts. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:707
72. Lahiri K, Malakar S, Sarma N, Banerjee U. Repigmentation of vitiligo with punch grafting and narrow-band UVB (311nm)- a prospective study. *Int J Dermatol* 2006;45:649-655
73. Falabella R. Repigmentation of leukoderma by autologous epidermal grafting. *J Am Acad Dermatol* 1984;9:541-521
74. Falabella R. Surgical techniques for repigmentation. In *Atlas of Cutaneous Surgery*, S.K. Robinson , K.A. Arndt, P.E. LeBoit and B.U. Wintroub, eds (Philadelphia: W.B. Saunders Co) pp 175-184

75. Pai GS, Vinod V, Joshi A. Efficacy of erbium YAG laser-assisted autologous epidermal grafting in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:604-606
76. Hasegawa T, Suga Y, Ikejima A, Muramatsu S, Mizuno Y, Tsuchihashi H, Haruna K, Ogawa H, Ikeda S. Suction blister grafting with CO₂ laser resurfacing of the graft recipient site for vitiligo. *J Dermatol* 2007;34:490-492
77. Hann SK, Im S, Bong HW, Park YK. Treatment of stable vitiligo with autologous epidermal grafting and PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:943-948
78. Gupta S, Sandhu K, Kanwar A, Kumar B. Melanocyte transfer via epidermal grafts for vitiligo of labial mucosa. *Dermatol Surg* 2004; 30:45-48
79. Falabella R, Escobar C, Borrero I. Transplantation of in vitro cultured epidermis bearing melanocytes for repigmenting vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:257-264
80. Pianigiani E, Risulo M, Andreassi A, Taddeucci P, Lerardi F, Andreassi L. Autologous epidermal cultures and narrow band ultraviolet B in the surgical treatment of vitiligo. *Dermatol Surg* 2005; 31:155-159
81. Lontz W, Olsson MJ, Moellmann G, Lerner AB. Pigment cell transplantation for treatment of vitiligo: a progress report. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:591-597
82. Chen YF, Yang PY, Hu DN, Kuo FS, Hung CS, Hung CM. Treatment of vitiligo by transplantation of cultured pure melanocyte suspension: analysis of 120 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:68-74
83. Ghosh D, Shenoy S, Kuchroo P. Cultured melanocytes: from skin biopsy to transplantation. *Cell Transplant* 2008;17:351-360
84. Malakar S, Lahiri K. Punch grafting for lip leucoderma. *Dermatology* 2004; 208:125-128
85. Falabella R, Escobar C, Borrero I. Treatment of refractory and stable vitiligo by transplantation of in vitro cultured epidermal autografts bearing melanocytes. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:230-236
86. Malakar S, Dhar S. Treatment of stable and recalcitrant vitiligo by autologous miniature punch grafting: a prospective study of 1,000 patients. *Dermatology* 1999;198:133-139

