

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

## Actualización sobre el vitiligo

### Vitiligo update

Macarena Molé<sup>1</sup> y Mauro Coringrato<sup>2</sup>

#### RESUMEN

El vitiligo es una hipomelanosis adquirida manifestada clínicamente por la aparición progresiva de máculas acrómicas e hipocrómicas de gran repercusión estética. Si bien su etiopatogenia se desconoce, se han presentado diferentes teorías, de las cuales la inmunitaria es la más aceptada. Se cuenta con múltiples terapias y, en los últimos

años, se han creado tratamientos emergentes basados en la comprensión actual de la patogenia de esta entidad.

**Palabras clave:** vitiligo, hipomelanosis, tratamiento del vitiligo.

Dermatol. Argent. 2019, 25 (2): 50-57

#### ABSTRACT

*Vitiligo is an acquired hypomelanosis that manifest clinically through progressive appearance of acromic and hypochromic macules of great esthetic impact. Although the etiopathogenesis of vitiligo is unknown, different theories have been presented, being the immunity theories the most accepted one. There are multiple therapies available and in*

*recent years, emerging treatments have emerged based on the state of the knowledge of the pathogenesis of this entity.*

**Key words:** vitiligo, hypomelanosis, vitiligo treatment.

Dermatol. Argent. 2019, 25 (2): 50-57

<sup>1</sup> Médica Residente. Carrera de Especialista en Dermatología, UBA

<sup>2</sup> Médico de Planta. Dermatólogo

Unidad de Dermatología, Hospital de Infecciosas Dr. Francisco J. Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Macarena Molé

E-mail: macarenamole@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 27/12/2018

Fecha de trabajo aceptado: 6/6/2019

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

### INTRODUCCIÓN

El vitiligo es una hipomelanosis adquirida manifestada clínicamente por la aparición progresiva de máculas acrómicas e hipocrómicas, a veces con gran repercusión estética y la consiguiente afectación de la autoestima de las personas que la padecen.

Hay dos criterios de clasificación: morfológico y topográfico.

El diagnóstico es clínico, mediante la observación directa, así como con luz de Wood, que permite determinar mejor la extensión de las lesiones.

Los nuevos conocimientos sobre la patogenia del vitiligo han permitido proponer estrategias de tratamiento dirigido, en contraposición a los tratamientos anteriores, que actuaban de forma más general.

### EPIDEMIOLOGÍA

Afecta a un 0,5-1% de la población mundial, con independencia de la edad o el sexo, aunque en un 50% se presenta en los primeros 20 años de vida y, en el 14%, antes de los 10 años. Alrededor del 30% de los pacientes

presentan antecedentes familiares de vitiligo y con una frecuencia similar se observan antecedentes personales o familiares de otras enfermedades autoinmunes<sup>1,2</sup>.

En lo que respecta al vitiligo en el grupo de edad pediátrica, se ha visto la frecuente relación entre eventos emocionales (comenzar la escuela o tener padres separados) con el inicio y la extensión de la enfermedad<sup>3</sup>.

### CLÍNICA

Clínicamente, se presenta como máculas acrómicas e hipocrómicas, de bordes definidos, con tendencia a la simetría. La topografía de las lesiones es ubicua, con preferencia por las zonas acral y periorificial en la cara, en los sitios expuestos a traumatismos (Koebner) y, con menor frecuencia, en el dorso<sup>4</sup>.

### CLASIFICACIÓN

Hay dos maneras de clasificar el vitiligo: por la forma que adopta la lesión o por su distribución<sup>5-8</sup>.

Según la forma:

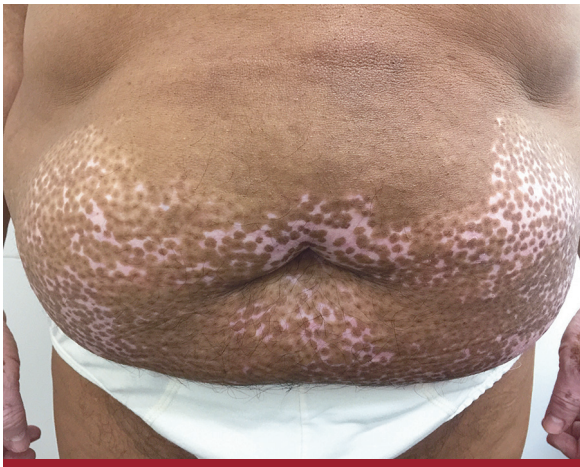
- Vitiligo clásico o bicolor: mácula acrómica rodeada por piel con pigmentación normal.
- Vitiligo tricrómico: color intermedio entre la mácula acrómica y la piel normal debido a los diferentes grados de despigmentación (Foto 1).
- Vitiligo cuadracrómico: cuando a las lesiones del vitiligo tricrómico se agregan sectores de hiperpigmentación.
- Vitiligo inflamatorio: presencia de bordes eritematosos y sobreelevados en la mácula acrómica.
- Vitiligo “en confeti” o *punctata*: múltiples máculas despigmentadas de 1-2 mm.
- Vitiligo folicular: despigmentación del pelo corporal asociado a máculas hipopigmentadas.
- Vitiligo *minor*: máculas hipopigmentadas en pacientes con fototipo alto.

Según la distribución:

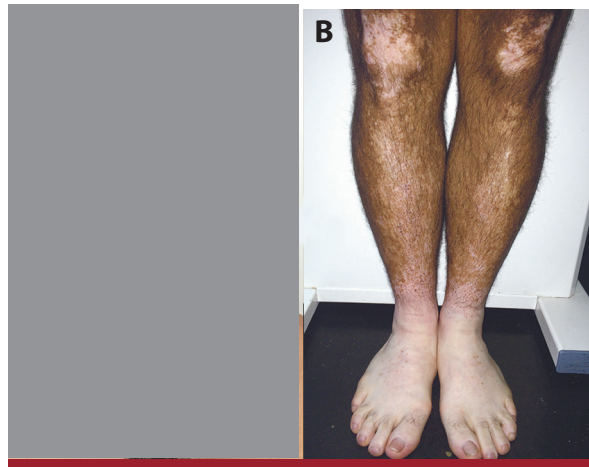
- Vitiligo no segmentario (VNS): incluye la localización

acrofacial (Fotos 2A y 2B), de las mucosas (Foto 3A y 3B), generalizada (compromete menos del 80% de la superficie corporal), universal (compromete más del 80%) y mixta. Estas formas presentan una distribución simétrica, con curso impredecible, y se caracterizan por tener mayor asociación con las enfermedades autoinmunes (AI)<sup>9</sup>.

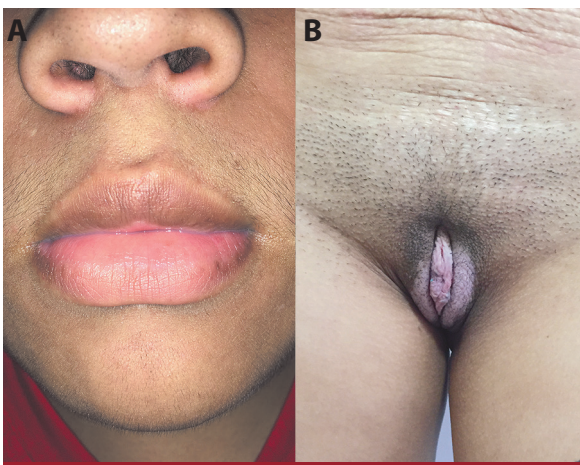
- Vitiligo segmentario (VS): representa un 5-16% de los casos. Es una mácula acrómica unilateral que puede presentarse con un patrón de distribución blaschkoides, dermatomérico o filloide. La región afectada con mayor frecuencia es la cefálica, con mayor compromiso en el trayecto del trigémino, poliosis (mechón de pelo despigmentado en el cuero cabelludo) y leucotriquia (parches de pelo despigmentado en cejas, pestañas, bigotes, barba) (Foto 4). Cabe mencionar que esta forma de presentación tiene tendencia a la estabilidad y no se asocia con enfermedades AI.



**FOTO 1:** Vitiligo tricrómico. Se observa pigmentación intermedia entre la mácula acrómica y la piel normal.



**FOTO 2 A y B.** Vitiligo no segmentario, acrofacial.



**FOTO 3:** A) Vitiligo no segmentario, de las mucosas. Despigmentación en la semimucosa y la mucosa del labio inferior. B) Despigmentación de labios menores de vulva.



**FOTO 4:** Vitiligo segmentario: mácula acrómica unilateral asociada a leucotriquia en una ceja, pestañas y barba.

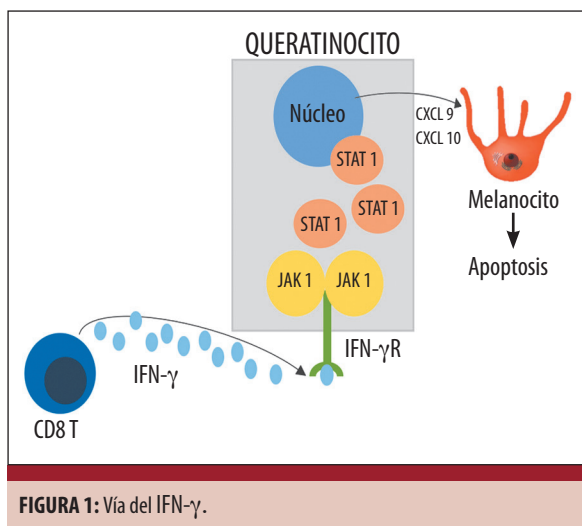
## ETIOPATOGENIA

El vitiligo es un trastorno poligénico multifactorial cuya etiopatogenia aún es compleja de interpretar. Se han propuesto diversas teorías que explican la interacción entre factores genéticos, emocionales e inmunitarios que influyen en la función y en la supervivencia de los melanocitos.

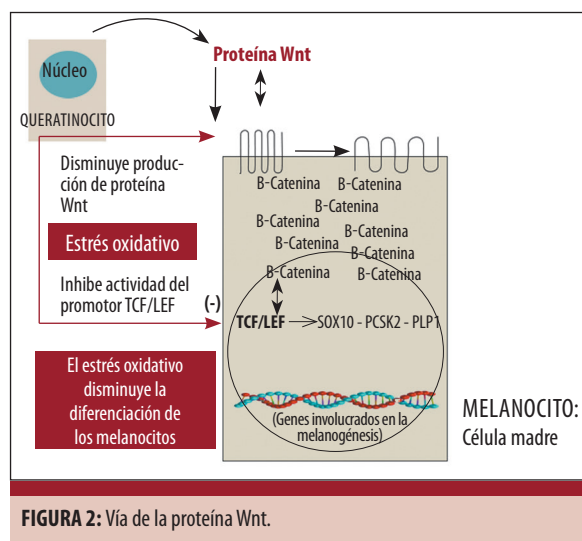
Si bien se plantean diferentes teorías en la etiopatogenia del vitiligo (Tabla 1), no son excluyentes entre sí.

Tipo de vitiligo	Teoría	Moléculas implicadas
VNS	Autoinmune (teoría más aceptada)	Vía del interferón gamma* Unión del IFN-γ a su receptor en el queratinocito, con la consecuente activación de JAK, STAT1 y la transcripción de la citocina CXCL10, la cual induce apoptosis de los melanocitos (Figura 1) <sup>10,11</sup>
		Vía de la proteína Wnt** Unión de la proteína Wnt a su receptor en la célula madre del melanocito, que produce acumulación de β-catenina en el citoplasma, que activa la transcripción de factores de crecimiento involucrados en la melanogénesis. Esa vía es alterada por el estrés oxidativo (Figura 2) <sup>12,13</sup>
	Homing microvascular cutáneo	Los linfocitos T CD8+ citotóxicos que expresan el antígeno linfocitario cutáneo (CLA) en su superficie migran a la piel, con la consecuente destrucción de los melanocitos <sup>14,15</sup>
	Genética	Se han identificado varios locus, como RERE y PTPN22 <sup>16,17</sup>
VS	Factores ambientales	Exposición cutánea a determinados agentes, como el monobencil-éter de hidroquinona (MBEH) <sup>18</sup>
	Neurotóxica	Mediadores neuroquímicos como las catecolaminas, causarían vasoconstricción e hipoxia de melanocitos sensibles <sup>19,20</sup> Estos mediadores también estarían implicados en el vitiligo asociado con el estrés emocional <sup>21,22</sup>
	Mosaïcismo somático	Mutaciones durante la embriogénesis temprana generarían dos o más grupos celulares heterogéneos, con presentación clínica en mosaico <sup>23</sup>

**TABLA 1:** Teorías etiopatogénicas. \*Participa en la progresión y el mantenimiento del vitiligo. \*\*Participa en la diferenciación de las células madre de los melanocitos.



**FIGURA 1:** Vía del IFN-γ.



**FIGURA 2:** Vía de la proteína Wnt.

## PRONÓSTICO

El curso del vitiligo es impredecible y progresivo. En algunas personas, las máculas despigmentadas pueden permanecer estables durante años, en otras pueden aumentar de tamaño y progresar, y también existe la posibilidad de repigmentación espontánea, aunque esto último suele ocurrir solo de forma parcial y en zonas expuestas al sol<sup>5</sup>.

Cabe recordar que las lesiones en los labios, las palmas y el glande no se repigmentan, mientras que las lesiones en el rostro tienen mejores tasas de repigmentación, probablemente debido al gran número de unidades pilosebáceas que aportan melanocitos.

La forma clínica inflamatoria, el fenómeno de Koebner (lesiones ante traumatismos mínimos) (Foto 5) y la aparición de nuevas lesiones en los últimos 3 meses se consideran signos de actividad y definen la inestabilidad de la enfermedad.



**FOTO 5:** Fenómeno de Koebner secundario al traumatismo elastocompresivo.

## DIAGNÓSTICO

La presencia de máculas acrómicas, una correcta historia clínica y un examen físico completo suelen ser suficientes para establecer el diagnóstico. El examen se puede complementar con la lámpara de Wood, que ayuda a ver lesiones no visibles al ojo clínico (Fotos 6A y 6B). Los casos dudosos merecen una confirmación histopatológica; en esta suelen aparecer infiltrados celulares escasos con pocos o ningún melanocito. Las técnicas de inmunohistoquímica son útiles para detectar melanocitos (HMB45, melan A y proteína s100)<sup>24,25</sup>.

En la Tabla 2 se describen los estudios que se deben solicitar para descartar enfermedades autoinmunes asociadas y déficit nutricional<sup>26,27</sup>.

Algunos estudios han demostrado que los pacientes con vitiligo pueden presentar hipoacusia y uveítis. Existen melanocitos en el vestíbulo del oído interno y del epitelio pigmentario de la retina, por lo que es conve-

niente en estos casos solicitar un control oftalmológico y auditivo<sup>28,29</sup>. La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada es un síndrome autoinmunitario que se caracteriza por vitiligo asociado a hipoacusia y panuveítis<sup>30</sup>.

### Estudios para solicitar

Hemograma
Glucemia en ayunas
Vitamina D y B <sub>12</sub>
TSH, T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub> libre, Ac antitiroideos
Péptido desaminado de gliadina, Ac IgG-IgA antiendomiso y anti-transglutaminasa, IgA total
Control oftalmológico y auditivo

**TABLA 2:** Estudios para solicitar.

## Diagnósticos diferenciales

La forma *minor* del vitiligo es la variante clínica que plantea mayores dudas diagnósticas. Las enfermedades que se presentan con hipopigmentación o despigmentación cutánea incluyen:

- Congénitas: piebaldismo, síndrome de Waardenburg e hipomelanosis de Ito.
- Inflamatorias: pitiriasis alba, hipopigmentación posinflamatoria, liquen escleroso y atrófico, sarcoidosis hipopigmentada.
- Neoplásicas: micosis fungoide hipopigmentada.
- Infecciosas: pitiriasis versicolor, lepra indeterminada.
- Otras: hipomelanosis *guttata* idiopática o despigmentación secular a trauma<sup>5,31</sup>.

## TRATAMIENTO

Los tres objetivos principales en el tratamiento del vitiligo son: detener la progresión de la enfermedad, lograr una repigmentación completa de las áreas lesionales y prevenir las recaídas.

Si bien se cuenta con diversos tratamientos, es de suma importancia realizar una correcta evaluación del paciente para implementar el adecuado para cada caso. Se deben tener en cuenta los tratamientos previos a fin de no repetir esquemas terapéuticos y valorar la necesidad de iniciar una terapia psicológica concomitante que mejore la calidad de vida<sup>32</sup>.

Para iniciar una estrategia terapéutica es necesario evaluar la estabilidad de la enfermedad. Hay varios métodos para ello, en nuestra experiencia es fundamental la fotografía "en serie" de cuerpo entero, tenga o no lesiones, debido a la dificultad de recordar las áreas afectadas por parte del examinador. Existen también sistemas de puntaje validados utilizados en trabajos estadísticos, pero no en la práctica diaria<sup>33</sup>. A partir de



**FOTO 6: A)** Vitiligo no segmentario, con lesiones en el tercio superior de cara. **B)** Lámpara de Wood: permite definir con mayor precisión los límites de las máculas acrómicas.

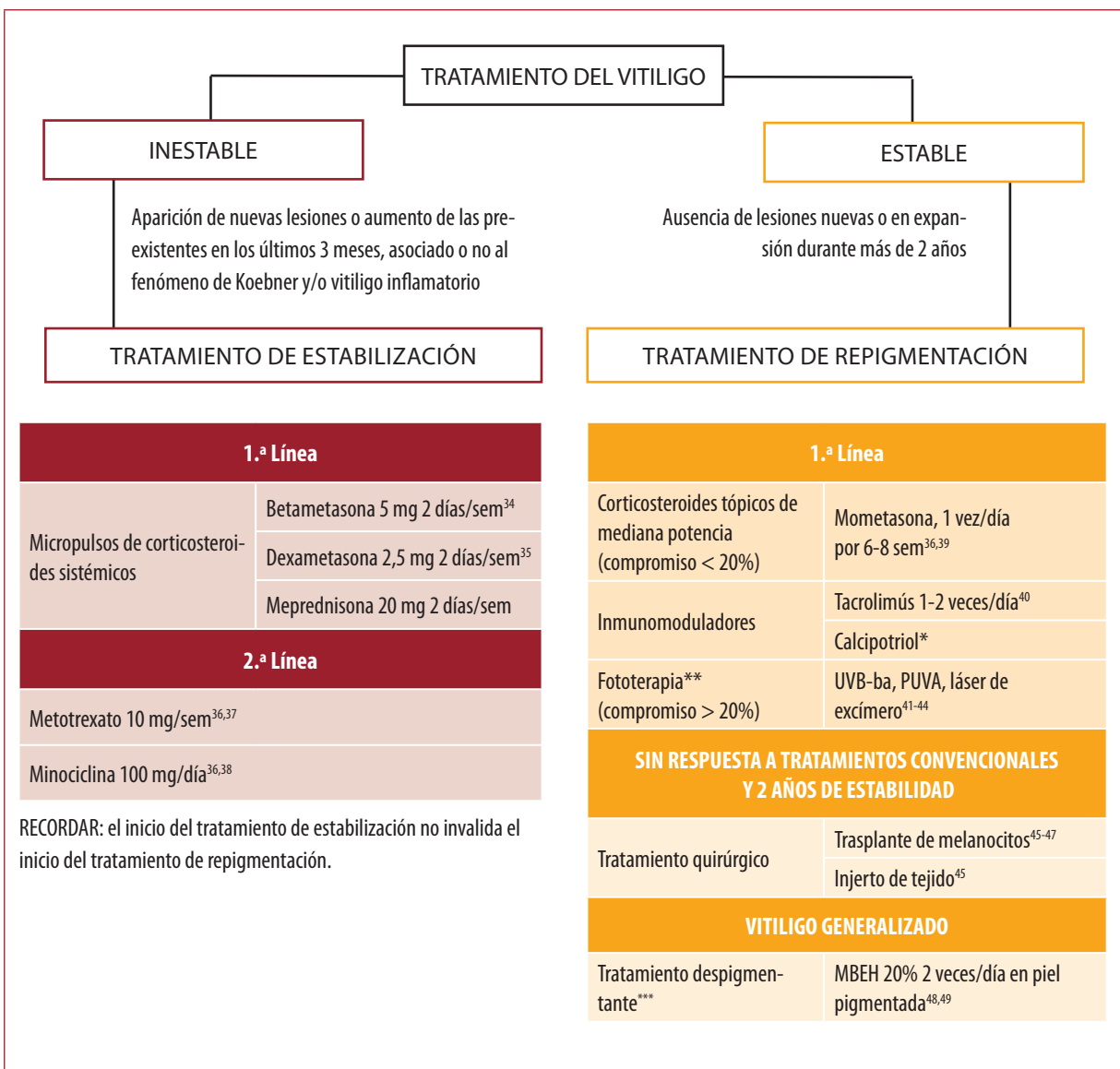
esta evaluación surgen dos conceptos: el vitiligo inestable y el vitiligo estable, los cuales determinarán el tratamiento correspondiente en cada caso (Figura 3).

Al tratarse de una enfermedad crónica con múltiples factores desencadenantes, es frecuente que el curso sea inestable. En este sentido, es correcto indicar un tratamiento que contribuya a estabilizar y tener un menor número de lesiones por repigmentar y, por consiguiente, un mayor control de la progresión. Este tratamiento puede indicarse de manera simultánea con el de repigmentación.

En nuestro Servicio se realiza un trabajo de investigación con minipulsos de meprednisona para el vitiligo inestable, con buena evolución y sin evidencias de

efectos adversos. Sin embargo, para sacar conclusiones significativas se necesitan trabajos de investigación con casuísticas más representativas, dado que el vitiligo también se estabiliza de manera espontánea.

Las opciones terapéuticas mencionadas en la Tabla 3 tienen una eficacia moderada, por lo que han surgido terapias basadas en la comprensión actual de la patogenia de esta entidad. Estos esquemas están diseñados para inhibir selectivamente los componentes específicos responsables de la patogenia del vitiligo. Siguen tres enfoques terapéuticos distintos: reducir el estrés oxidativo, regular la respuesta inflamatoria y estimular la regeneración de los melanocitos (Tabla 3).



**FIGURA 3:** Tratamiento del vitiligo. \* En combinación con esteroides tópicos aumenta la eficacia y disminuye sus efectos adversos. \*\* Se sugiere no utilizar PUVA debido al riesgo de carcinogénesis y la menor tasa de repigmentación: la UVB-ba es de elección en el vitiligo extenso. El láser de excímero se utiliza en lesiones faciales y pequeñas. \*\*\* La despigmentación completa puede requerir 4 a 12 meses de tratamiento. Debe interrumpirse si no se observa respuesta después de 6 meses.

Objetivos		Tratamiento propuesto
Reducir el estrés oxidativo		Pool de antioxidantes (ácido $\alpha$ -lipoico (50 mg), vitamina C (50 mg), vitamina E (20 mg), ácidos grasos poliinsaturados (12%), monohidrato de cisteína (50 mg) + UVB-ba <sup>50</sup>
Regular la respuesta inflamatoria	Vía del IFN- $\gamma$	Inhibidores de JAK (tofacitinib/ruxolitinib) <sup>51,52</sup>
		Inhibidores de STAT 1 (estatinas) <sup>53</sup>
		Inhibidores de citoquinas CXCL10 (anticuerpo monoclonal) <sup>54</sup>
	CD80-86/CLTA-4	Abatacept <sup>*55,56</sup>
Estimular la regeneración de melanocitos		Alfamelanotide <sup>**57</sup>

**TABLA 3:** Terapias emergentes. \*El abatacept es un anticuerpo monoclonal que interfiere en la interacción entre el CD80-86, ubicado en la superficie de las células presentadoras de antígenos (CPA), y el CTLA-4, en la superficie del linfocito T. Esta interacción impediría el reconocimiento de dichas células con la consecuente disminución del foco inflamatorio. \*\*Análogo de la hormona estimulante de los melanocitos.

## CONCLUSIONES

Si bien la etiología del vitiligo no está del todo dilucidada, hay fuerte evidencia para considerarla una enfermedad autoinmune. La asociación con otras patologías autoinmunitarias indica la importancia de incluir exámenes que permitan el diagnóstico temprano de estas.

El conocimiento sobre su patogenia ha revelado diferentes estrategias para un tratamiento óptimo y

así evitar la progresión de la enfermedad. Las terapias actuales ejercen sus efectos de manera general, no dirigida, en algunos casos con respuestas subóptimas. Las perspectivas a futuro permiten vislumbrar terapias emergentes dirigidas a vías fisiopatológicas específicas con el objetivo de mejorar la eficacia terapéutica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview. Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:473-91.
- Ortiz L, Gardea LM, Luna V, Levario-Carrillo M, et al. Vitiligo en niños y su asociación con otras patologías. *Dermatol Pediatr Lat* 2003;1:18-23.
- Manolache L, Petrescu-Seceleanu D, Benea V. Correlation of stressful events with onset of vitiligo in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:187-188.
- Goh BK, Pandya AG. Presentations, signs of activity, and differential diagnosis of vitiligo. *Dermatol Clin* 2017;35:135-144.
- Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. Vitiligo: a review of the published work. *J Dermatol* 2011;38:419-431.
- Ezzedine K, Mahé A, Van Geel N, Cardot-Leccia N, et al. Hypochromic vitiligo: delineation of a new entity. *Br J Dermatol* 2015;172:716-721.
- Chaparro EN, Rosati OM, Hassan ML. Vitiligo nuestra casuística en 270 casos. *Arch Argent Dermatol* 2011;61:191-196.
- Ezzedine K, Amazan E, Seneschal J, Cario-André M, et al. Follicular vitiligo: a new form of vitiligo. *Pigment Cell Res* 2012;25:527-529.
- Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Res* 2012;25:1-13.
- Rashighi M, Harris JE. Vitiligo pathogenesis and emerging treatments. *Dermatol Clin* 2017;35:257-265.
- Zuñiga Rosales Y, Gonzalez Herrera Y, Miyares-Díaz E, Rodríguez-Pelier CV. Hipotesis autoinmune. *Biomed* 2014;25:145-155.
- MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/b-Catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell* 2009;17:9-26.
- Regazzetti C, Joly F, Marty C, Rivier M. Transcriptional analysis of vitiligo skin reveals the alteration of WNT pathway: a promising target for repigmenting vitiligo patients. *J Invest Dermatol* 2015;135:3105-3114.
- Zhang BX, Lin M, Yi Qi X, Zhang RX, et al. Characterization of circulating CD8+T cells expressing skin homing and cytotoxic molecules in active non-segmental vitiligo. *Eur J Dermatol* 2013;23:331-338.
- Pereira Antelo D, Lima Filgueira A, Telles Cunha JM. Reduction of skin-homing cytotoxic T cells (CD81-CLA1) in patients with vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011;27:40-44.
- Spritz RA, Andersen GHL. Genetics of Vitiligo. *Dermatol Clin* 2017;35:245-255.
- Czajkowski R, Męcińska-Jundziłł K. Current aspects of vitiligo genetics. *Postep Dermatol Alergol* 2014;31:247-255.
- Harris JE. Chemical-induced vitiligo. *Dermatol Clin* 2017;35:151-161.
- Wu CS, Yu HS, Chang HR, Yu CL, et al. Cutaneous blood flow and adrenoceptor response increase in segmental-type vitiligo lesions. *J Dermatol* 2000;23:53-62.
- Malieni D. Manejo del vitiligo. Guía de Práctica Clínica. *Evid Actual Pact Ambul* 2006;9:58-60.
- Papadopoulos L, Bor R, Legg C, Hawk JLM. Impact of life events on the onset of vitiligo in adults: preliminary evidence for a psychological dimension in aetiology. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:243-248.
- Lee HJ, Park MK, Kim SY, Park Choo, et al. Serotonin induces melanogenesis via serotonin receptor 2A. *Br J Dermatol* 2011;165:1344-1348.
- Valbuena MC; Patino LA. Psoriasis lineal y vitiligo segmentario, manifestación sobrepuesta de dos enfermedades frecuentes [en línea]. *Rev Argent Dermatol* 2013;94(1). Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S1851-300X2013000100004&lng=es&nrm=iso> [Consultado febrero 2018].
- Nai GA, Miot LBD, Miot HA, Marques MEA. Inmuno-histoquímica para o diagnóstico precoce de vitiligo. Immunohistochemistry for early diagnosis of vitiligo. *J Bras Patol Med Lab* 2008;44:367-373.