

Vitiligo

Vitiligo

María Cristina Trujillo Correa,¹ Luz Marina Gómez Vargas.²

1. Médica, residente II de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
2. Médica dermatóloga, Coordinadora del Servicio de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Correspondencia:

María Cristina Trujillo Correa
Email: maria_crys@hotmail.com

Recibido: Diciembre 30 de 2009.

Aceptado: Febrero 20 de 2009.

No se reportan conflictos de intereses.

Resumen

El vitiligo se define como un trastorno de la pigmentación, adquirido, crónico, caracterizado por máculas blancas, que usualmente aumentan de tamaño con el tiempo y que corresponden a una pérdida de la función de los melanocitos epidérmicos y, en algunas ocasiones, a los del folículo piloso. La prevalencia mundial es de 0,5% a 2% y afecta todas las razas y en igual proporción a hombres y mujeres. Se han propuesto múltiples teorías para explicar la patogénesis de la enfermedad y, entre ellas, han resaltado la hipótesis bioquímica, la neural y la autoinmune; esta última es la más popular. Las diferentes teorías pueden contribuir a explicar la pérdida de los melanocitos, apoyando una etiología multifactorial, lo que se conoce como la teoría de convergencia.

El diagnóstico es clínico y puede ayudar la lámpara de Wood. Existe una gran cantidad de tratamientos disponibles en nuestro medio, con ventajas y desventajas, pero ninguno de ellos es 100% efectivo en todos los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Vitiligo, trastornos de la pigmentación, hipopigmentación.

Summary

Vitiligo is defined as an acquired, chronic, pigmentary disorder characterized by white macules that usually increase in size over time. These correspond to an epidermal melanocyte loss of function, and in some cases, to those in the hair follicle. The worldwide prevalence is of 0.5 to 2%, affecting all races and men and women equally. Multiple theories that try to explain the pathogenesis of the disease have been proposed, among them, biochemical, neural and autoimmune hypothesis, the latter being the most popular. The different theories may converge to contribute to melanocyte loss, supporting a multifactorial etiology referred to as the convergence theory.

The diagnosis is clinical and may be aided by the use of Wood's lamp. We have a great quantity of treatments available that bear advantages and disadvantages, but none with 100% effectiveness in all patients.

KEY WORDS: Vitiligo, pigmentation disorders, hypopigmentation.

Introducción

El vitiligo es un trastorno pigmentario adquirido que se remonta al 2200 a. de C. En el papiro de Ebers (primer tratado médico egipcio), en el año 1550 a. de C., ya se describían dos tipos de enfermedades que afectaban el color de la piel: una con tumores (lepra) y otra sólo con cambio de color, probablemente vitiligo.¹ La palabra

“vitiligo”, viene del latín vitium, que significa mancha o defecto.² Se caracteriza por pérdida del número o de la función de los melanocitos epidérmicos, de membranas mucosas y de otros tejidos, que se traduce en la aparición de máculas acrómicas que comprometen determinadas áreas corporales, y causan un gran impacto psicológico en la población afectada.^{3,4}

El objetivo de esta revisión es reforzar los conocimientos

sobre la epidemiología y la clínica de la enfermedad, y aclarar conceptos sobre su tratamiento, pues aunque existen múltiples opciones en el mercado, los resultados sobre su eficacia, observados en la medicina basada en la evidencia, son muy variables.

Epidemiología

El vitiligo se define como un trastorno adquirido de la pigmentación, crónico, caracterizado por máculas blancas, simétricas, que usualmente aumentan de tamaño con el tiempo.⁵ La prevalencia mundial es de 0,5% a 2% y en Estados Unidos se calcula en 1%. Estos datos varían según los diferentes países del mundo. La mayor incidencia se ha reportado en India, seguida de México y Japón. Esta diferencia podría explicarse por el color de piel de las diferentes poblaciones, que contrasta más con la enfermedad y que los lleva a consultar tempranamente.¹

La aparición de las lesiones comienza en la infancia o en la adolescencia, con un pico entre los 10 y 30 años, pero puede ocurrir a cualquier edad. Todas las razas están afectadas, con igual prevalencia en los dos sexos, aunque las mujeres acuden más a la consulta médica debido en gran parte a las secuelas estéticas que se producen.

El 20% de los pacientes con vitiligo tienen algún familiar en primer grado con la enfermedad. Además, los familiares de estos pacientes que no han desarrollado lesiones sugestivas de vitiligo, tienen 7 a 10 veces más riesgo de presentarlas que el resto de la población general.^{1,6}

Etiología

No existe un consenso claro sobre los mecanismos involucrados en la desaparición de los melanocitos que llevan a la formación de las lesiones acrómicas. Se han propuesto múltiples teorías para entender la patogénesis de la enfermedad y entre ellas resaltan la hipótesis bioquímica, la neural y la autoinmune; esta última es la más popular. Se han postulado otros posibles factores etiológicos, entre los que se encuentran: deficiencias de los factores de crecimiento de los melanocitos, defectos intrínsecos en su adhesión, factores genéticos y factores virales, entre otros.

Ninguna de estas hipótesis ha logrado explicar completamente la enfermedad. Al parecer, cada uno de estos factores contribuyen a la destrucción de los melanocitos, por lo que la tendencia actual apoya una etiología multifactorial, que se conoce como la “teoría de convergencia”.⁷

Hipótesis genética.

Según los reportes en la literatura, existe un componente genético que predispone a la enfermedad. Los estudios

de familias han demostrado un aumento de la prevalencia en parientes cercanos de los individuos afectados.

En grandes series de pacientes de la India, se ha demostrado un aumento de 4,5 veces el riesgo de presentar la enfermedad en familiares cercanos, comparado con el de la población general.⁸ Otro estudio llevado a cabo en 160 pacientes de Estados Unidos, mostró un riesgo relativo (RR) para adquirir vitiligo de 7 para los padres, 12 para los hermanos y 36 para los hijos.⁹

Estos resultados reiteran la existencia de un compromiso genético en estos pacientes; sin embargo, esta herencia no corresponde totalmente con un patrón mendeliano y es ahí donde algunos factores ambientales entrarían a jugar un papel importante.¹⁰ Alkhateeb *et al.* demostraron una concordancia de vitiligo en gemelos monocigóticos sólo de 23%, lo cual indica, nuevamente, que existen componentes que no son genéticos que juegan un rol importante en la patogénesis.¹¹ Algunos estudios han demostrado una asociación positiva con el HLA-DR4 y el HLA-DR53 y negativa con el HLA-DR3.¹² Otros investigadores han identificado locus susceptibles de autoinmunidad en los cromosomas 1, 7, 8 y 17, aumento de la expresión de algunos genes, como el que codifica el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) cuya expresión está aumentada alrededor de las lesiones, y disminución en la expresión del gen KIT, que interviene en la supervivencia y proliferación de los melanocitos.¹⁰

Hipótesis autoinmune.

Surge por asociación con otras enfermedades autoinmunes, detección de anticuerpos y cambios inflamatorios en la piel.¹³ Diferentes mecanismos se pueden aplicar de acuerdo con los subtipos clínicos. Es así como la teoría neural se relaciona con el vitiligo segmentario, mientras que la autoinmune lo hace con el generalizado.

Aunque la etiología exacta no se conoce, se cree que la autoinmunidad puede aparecer por dos mecanismos: autoinmunización primaria con anticuerpos contra antígenos del sistema melanogénico o como un fenómeno secundario seguido de la autodestrucción de los melanocitos, amplificando el daño.

Varios estudios han demostrado la intervención de la inmunidad celular y la humoral, actuando conjunta o independientemente, para ocasionar la desaparición de los melanocitos.¹⁴ Se sabe que hasta 80% de los pacientes tienen anticuerpos contra antígenos de superficie celular de melanocitos humanos normales. Estos anticuerpos pueden correlacionarse con la actividad y la extensión de la enfermedad, de una manera directamente proporcional; así, se presentan niveles más altos a mayor extensión y actividad de la enfermedad.^{15,16}

Se han encontrado cinco proteínas en los melanocitos de 35, 40, 75, 90 y 150 kDa que funcionan como antígenos

y que frecuentemente reaccionan con el suero de estos pacientes.

La tirosinasa, una enzima melanogénica, también se reconoce como autoantígeno; sin embargo, algunos estudios no la relacionan como blanco antigénico.¹⁷⁻¹⁹

En cuanto a la inmunidad celular, el número de linfocitos T ayudadores disminuye o aumenta, según diferentes estudios y los linfocitos asesinos naturales se encuentran en mayor cantidad. Por otra parte, las células de Langerhans aumentan en la piel con enfermedad activa, se encuentran normales en la enfermedad estable y disminuyen en las máculas repigmentadas. Se ha demostrado infiltración de macrófagos alrededor de la lesión, con un aumento en su número, siendo posible que su papel sea ingerir melanocitos en los que se ha inducido la apoptosis por linfocitos T citotóxicos.

El patrón de las citocinas también cambia comparado con los controles: se encuentra un aumento importante en la producción de interleucina 6 (IL-6) y la IL-8. La primera lleva a un aumento de ICAM-1, necesario para la adhesión del melanocito al leucocito. La IL-8 atrae polimorfonucleares, lo cual amplifica la respuesta inflamatoria. Además, se encuentra disminución del factor de crecimiento intrínseco de melanocitos (GM-CSF), lo cual lleva a una menor proliferación de los sobrevivientes en las lesiones de vitiligo. Por último, existe un aumento del FNT- α y del interferón gamma (IFN- γ), citocinas fundamentales como mediadores de la reacción inflamatoria.^{14,20-23}

A través del tiempo, el vitiligo se ha asociado con diversas enfermedades autoinmunes, entre las cuales se encuentran: diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Addison, enfermedad de Graves, alopecia areata, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, miastenia gravis, anemia perniciosa y síndrome poliendocrino autoinmune tipo 1 y 2. De los pacientes con vitiligo, 30% desarrollan otra enfermedad autoinmune asociada y sus familiares en primer grado también tienen un mayor riesgo de presentarlas.^{11,14} Todos estos datos indican que los individuos pueden estar genéticamente predispuestos a desarrollar un grupo específico de enfermedades autoinmunes, que incluye el vitiligo.

Hipótesis autodestructiva.

Esta teoría propone que los melanocitos se autodestruyen por un defecto de los mecanismos protectores, que remueven los precursores tóxicos de melanina, como los análogos de la tirosina y otros intermediarios.

Le Poole fue el primero en sugerir un daño intrínseco en los melanocitos que lleva a una respuesta inmune secundaria.²⁴ Algunos defectos bioquímicos, como la disminución en la actividad de la enzima 4-alfa-hidroxitetrahydrobiopterina-dehidratasa, con aumento de la

7-tetrahydrobiopterina competidor de la fenilalanina hidroxilasa, alterarían la transformación de fenilalanina a L-tirosina y, por lo tanto, la síntesis de melanina.²⁵

Algunos grupos de investigadores han encontrado que los queratinocitos de pacientes con vitiligo tienen, *in vitro*, un defecto en el transporte de calcio, en la expresión de los receptores α adrenérgicos y en la biosíntesis de las catecolaminas, con incremento en los niveles de nor-epinefrina, tanto en epidermis como en plasma. Además, los pacientes con vitiligo acumulan biopterinas en la dermis con incremento de peróxido de hidrógeno y de 7-tetrahydropterina, potente inhibidor de la fenilalanina hidroxilasa, en queratinocitos y melanocitos. Igualmente, en la epidermis de estos pacientes, se encuentra que los niveles de ubiquinona, vitamina E, glutatión peroxidasa y catalasa, todos antioxidantes, se encuentran extremadamente bajos y representan un estrés de oxidación anormal que lleva al daño de las células epidérmicas.^{26,27}

En cultivos de melanocitos y en suero de pacientes, se han detectado niveles elevados de óxido nítrico.⁶ Los niveles de tenascina en la membrana basal y en la dermis papilar están aumentados. El efecto antiadhesivo de esta matriz extracelular puede contribuir a la pérdida de las células pigmentadas.²⁴

Se ha propuesto que la muerte de los melanocitos puede ser consecuencia de una aumentada susceptibilidad a químicos ambientales o autogenerados, por ejemplo, derivados de hidroquinona e intermediarios de la síntesis de melanina, particularmente indol-quinonas citotóxicas para éstos.⁷

Existen varios mecanismos que pueden explicar la desaparición del melanocito, una vez ha sido afectado:

- Degeneración vacuolar de los queratinocitos que dejan de producir factores de crecimiento de melanocitos y llevan a su apoptosis.
- Evento necrótico asociado a un proceso inflamatorio.
- Desprendimiento debido a trauma o fricción causada por alteración en la adhesión entre célula y célula o entre célula y matriz.²⁴

Hipótesis neural.

Se aplica para el vitiligo segmentario, el cual frecuentemente ocurre en un patrón dermatómico. Propone que los mediadores químicos liberados en las terminaciones nerviosas disminuyen la producción de melanina.⁶

Entre los factores implicados resaltan el neuropéptido Y y la epinefrina, y en muchos animales se encuentra control neural de los melanocitos por receptores alfa o beta adrenérgicos. El más importante de ellos es el adrenérgico beta 2, el cual normalmente estimula la melanogénesis. Además, se ha visto que el uso de beta-bloqueadores sistémicos pueden empeorar el vitiligo, lo cual apoya aún más esta teoría. Otros de los mecanismos,



FIGURA 1: Vitiligo segmentario que sigue un dermatoma con poliosis.

poco claros en la actualidad, son la hiperactividad del sistema nervioso simpático y la pérdida de las células de Merkel de la lámina basal.²⁸

Como conclusión, los datos actuales sugieren que el vitiligo puede ser un síndrome más que una enfermedad y que su etiología multifactorial o convergente resulta de diferentes mecanismos fisiopatogénicos que llevan a la pérdida del número o de la función de los melanocitos.

Factores desencadenantes

Hasta el momento, es imposible definir cuáles son los factores que desencadenan la enfermedad. Sin embargo, se han implicado el estrés emocional, el consumo de medicamentos como beta-bloqueadores, las infecciones y el trauma (fenómeno de Koebner).¹

Manifestaciones clínicas

El vitiligo se caracteriza por la aparición de máculas blanquecinas o lechosas, generalmente redondas u ovales y, a menudo, con bordes festoneados. Miden pocos milímetros a varios centímetros y afectan la piel, las membranas mucosas o ambas. Las lesiones son asintomáticas; sin embargo, puede presentarse prurito o una sensación urente, que preceden o acompañan la aparición de las lesiones. Su curso es lento y progresivo, con remisiones y exacerbaciones que pueden correlacionarse con algunos factores desencadenantes. Ocasionalmente, las máculas pueden iniciarse alrededor de un nevus pigmentado, y toma el nombre de nevus de Sutton, leucodermia centrífuga adquirida o nevus con halo y, luego, afectar áreas distantes. Cualquier parte de la piel o de la mucosa puede estar afectada, pero tiene predilección por áreas normalmente hiperpigmentadas, como la cara, la ingle,

la axila, la areola y los genitales. Además, es común en los tobillos, los codos, las rodillas y otras áreas expuestas a traumas repetidos.^{1,5-7}

Clasificación

Esta enfermedad puede clasificarse según la extensión, la localización y el pronóstico. Una de las más usadas es la clasificación topográfica, que lo divide en dos grandes grupos: segmentario y no segmentario.

Segmentario zosteriforme

Se manifiesta por máculas distribuidas en el área de un dermatoma o cerca a ella, o en líneas de Blaschko (**FIGURA 1**). Se inicia tempranamente y no se asocia con enfermedades autoinmunes, por lo cual es más común en niños. Más de la mitad de los pacientes con vitiligo segmentario tienen mechones o parches de pelo blanco, conocidos como poliosis. Es rara que se presente con compromiso de dos o más segmentos, ya sea de distribución ipsilateral o contralateral. Generalmente es estable, aunque de inicio explosivo.

No segmentario.

Se divide en:

LOCALIZADO, PARCIAL O FOCAL. También se conoce como vitiligo areata. Se presenta como una o dos máculas con



FIGURA 2: Vitiligo focal. Note que las lesiones cruzan la línea media.



FIGURA 3. Máculas acrómicas periorculares.



FIGURA 5. Adolescente con lesiones de gran extensión en los miembros inferiores.

un área pequeña afectada (10 cm² a 15 cm²), sin un patrón de distribución claro (FIGURA 2).

ACROFACIAL. Se observan máculas que afectan la cara, especialmente, a nivel periorficial, y en las falanges distales de las manos y los pies (FIGURAS 3 Y 4).

VULGAR, GENERALIZADO O UNIVERSAL. Se manifiesta como máculas generalizadas en áreas extensas y simétricas. Generalmente, se asocia a síndromes de endocrinopatías múltiples. En este tipo de pacientes es común ver el fenómeno de Koebner, que se encuentra hasta en una tercera parte de los casos y corresponde a máculas de vitiligo en zonas de trauma previo (FIGURA 5).

MUCOSO. Compromete exclusivamente a las mucosas (FIGURA 6).^{1,5,6}

Behl clasifica la enfermedad según el pronóstico: pro-



FIGURA 4: Compromiso de las falanges, el dorso de las manos y las palmas.



FIGURA 6. Máculas acrómicas que comprometen el labio superior y el inferior.

gresiva o estable. En la primera, aparecen nuevas lesiones, con bordes mal definidos y con aumento de tamaño de las antiguas. La enfermedad estable se caracteriza por la ausencia de lesiones nuevas, estabilidad de las antiguas y disminución o desaparición de lesiones.¹

Variantes clínicas

VITILIGO TRICRÓMICO. Se reconoce por la presencia de una zona hiperpigmentada o azulada, estrecha o gruesa, que se localiza en un área intermedia entre la mácula del vitiligo y la piel normal. Se considera una variante del vitiligo inestable, pues en su evolución natural progresa a la despigmentación total.²⁹

CUADRICRÓMICO. Muestra presencia adicional de una hiperpigmentación marginal o perifolicular. Es más común en pieles oscuras y se considera como un signo de repigmentación.³⁰

PENTACRÓMICO. Es una variante rara que se caracteriza por una secuencia de blanco, bronceado, café, hiperpigmentación azul-grisácea y piel normal. Es más frecuente en la raza negra.³¹

INFLAMATORIO. Corresponde a una mácula rodeada de un borde eritematoso y levantado, inducida por la terapia agresiva. Puede provocar prurito o sensación urente.^{32,33}

AZUL. Corresponde a máculas generadas en un sitio de hiperpigmentación postinflamatoria.³⁴

TIPO CONFETI. Consiste en máculas hipomelanóticas diminutas y en gran cantidad.

Trastornos asociados con el vitiligo

Es importante recapitular las asociaciones del vitiligo, porque pueden brindar información acerca de su patogenia. Las asociaciones cutáneas más frecuentemente reportadas incluyen: leucotriquia (poliosis) en 45% de los pacientes (FIGURA 7), seguida por aparición prematura de canas en 37%, nevus con halo en 5% y alopecia areata en 10% de los casos. Otras asociaciones menos frecuentes son: dermatitis herpetiforme, nevo melanocítico congénito gigante, urticaria crónica, nevus despigmentario y erupción solar polimorfa. Recientemente, se publicó la asociación de placas de psoriasis vulgar confinadas a los parches de vitiligo.

Otras asociaciones autoinmunes interesantes son la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Graves y la morfea.^{1,35} Puede ocurrir despigmentación tipo vitiligo en pacientes con melanoma, al parecer como resultado de una reacción mediada por células T contra antígenos de las células tumorales que hacen una reacción cruzada con los melanocitos. La amelanosis alrededor del tumor primario semeja un nevus con halo, pero la despigmentación tipo vitiligo puede aparecer en sitios distantes al melanoma.³⁶ Generalmente, los pacientes no tienen síntomas oculares pero pueden presentar: anomalías pigmentarias del iris y la retina, anomalías en la coroides

en 30% de los pacientes, iritis en 5% y nevus con halo corioideo como hallazgo infrecuente. La agudeza visual no se afecta y puede ocurrir exoftalmos cuando se asocia a la enfermedad de Graves. En el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada los pacientes presentan vitiligo, poliosis, alopecia, panuveítis, meningitis aséptica, hipoacusia y tinitus. Es un trastorno raro, autoinmune, mediado por células. Se asocia con otras enfermedades autoinmunes, como hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto y diabetes mellitus (FIGURA 8). Otro trastorno asociado, con pocos casos en la literatura, es el síndrome de Alezzandrini. Tiene una etiología poco esclarecida, al parecer de origen autoinmune. Presenta vitiligo, poliosis, sordera y retinitis unilateral.^{1,6}

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico y puede ayudar la lámpara de Wood, especialmente, en personas blancas o en lesiones ubicadas en áreas cubiertas, pues intensifica el color blanco de la lesión. A los pacientes con diagnóstico de vitiligo se les deberá realizar valoración de T4, TSH, glucemia basal y hemoleucograma completo. De acuerdo con otros hallazgos en la historia clínica y el examen físico, se debe solicitar cortisol, anticuerpos antitiroideos y niveles de vitamina B12.^{1,5,6}

Histopatología

En 41% de los pacientes se evidencia un infiltrado inflamatorio en la dermis superficial, perivascular y peri-



FIGURA 7. Poliosis.



FIGURA 8. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Paciente con vitiligo, poliosis y alopecia.

folicular, principalmente de linfocitos, más común en las lesiones de reciente inicio. Este infiltrado puede ser no significativo al compararlo con la piel normal. Cuando disminuyen los melanocitos, son remplazados por células de Langerhans que normalmente se encuentran en la zona media espinosa, lo cual se aprecia claramente con microscopía electrónica y sirve para hacer el diagnóstico diferencial con otras leucodermias.

Los residuos de melanina pueden evaluarse con la coloración de Fontana-Masson, la cual muestra los remanentes de pigmento hasta en 16% y los de melanocitos en 12%, sin una relación clara entre su número, la cantidad de pigmento y la duración de la enfermedad. Mediante estudios de inmunohistoquímica, se encuentra pérdida de melanocitos positivos para DOPA. Por lo tanto, la presencia de melanina en una biopsia no excluye el diagnóstico de vitiligo y el diagnóstico diferencial de vitiligo con otras hipomelanoses puede ser difícil.

Con microscopía electrónica se han encontrado anomalías en los melanocitos y queratinocitos:

- Melanocitos redondos con estructuras internas granulares finas.
- Melanocitos menos dendríticos.
- Melanocitos necróticos con filamentos intracitoplásmicos anormales, también mitocondrias y membrana celular anormales.
- Retículo endoplásmico dilatado.
- Células de Langerhans aumentadas en número en la capa basal y disminuidas en la suprabasal.^{37,38}

Pronóstico

El curso natural del vitiligo es impredecible. Sin embargo, luego de un inicio abrupto, la enfermedad puede progresar lentamente por algún tiempo y seguir un periodo de estabilidad que puede durar de meses a décadas. Pocos casos pueden progresar rápidamente después de un periodo de inactividad.

El vitiligo segmentario es más estable y, generalmente, tiene un mejor pronóstico. Ocurre repigmentación espontánea en 6% a 44% de los casos, que comienza como pigmentación macular marginal o, más frecuentemente, perifolicular, especialmente en áreas expuestas a la luz. Los pacientes jóvenes tienen un mejor pronóstico. Aquellos con lesiones localizadas en las áreas de fricción, con leucotriquia y que presentan lesiones en las mucosas, tienen un peor pronóstico.¹

Se debe tener en cuenta el gran impacto psicológico que la enfermedad causa en el paciente. Se puede encontrar depresión hasta en 20%, pensamientos suicidas en 10% e intento suicida en 3,3% de los casos. Es por esto que algunos autores recomiendan que todos los pacientes con vitiligo, deben ser evaluados por psiquiatría.³⁹

Tratamiento

Existen una gran cantidad de tratamientos disponibles en nuestro medio, con ventajas y desventajas, pero ninguno de ellos es 100% efectivo en todos los pacientes.⁴⁰

Puede ser de dos tipos: médico o quirúrgico.

1. **Médico:** incluye esteroides tópicos y sistémicos, fototerapia, inhibidores de la calcineurina y otros.
2. **Quirúrgico:** consiste en injertos de piel o de melanocitos, tatuajes, etc.

Esteroides tópicos

Están indicados para cualquier vitiligo, evitando los efectos secundarios sistémicos. Pueden usarse en menores de diez años con despigmentación limitada. Los más usados son el valerato de betametasona al 0,1% y el propionato de clobetasol al 0,05%, una vez al día por varios meses (en la cara y las axilas, esteroides de baja potencia). Aproximadamente, 50% de los pacientes nota repigmentación del área tratada. Si ésta no se consigue en tres meses, se debe discontinuar e intentar de nuevo a los seis meses o cambiar a otro tratamiento. Es importante la vigilancia de la atrofia cada dos meses y la aparición de estrías.

La base de datos Cochrane, en su revisión sobre el uso de esteroides en vitiligo, evidencia que existen muchos estudios que muestran su eficacia, pero que pocos han reportado los efectos adversos a largo plazo. Los resultados muestran que el propionato de clobetasol es mejor que la PUVA sol, que el valerato de betametasona es mejor que el placebo y que no hay diferencias entre el uso de tacrolimus y clobetasol. Además, la fluticasona fue más efectiva cuando se administró en combinación con luz ultravioleta A que cuando se administró sola.⁴⁰

Esteroides sistémicos

Disminuyen la citotoxicidad mediada por anticuerpos contra los melanocitos y, por lo tanto, es útil en pacientes con enfermedad activa. Se recomienda una dosis diaria de prednisona de 0,3 mg/kg, la cual tiene mínimos efectos secundarios. Debe continuarse por dos meses y realizarse un desmonte progresivo. También es útil en niños y adultos que no son candidatos a esteroides tópicos ni a PUVA.

Soo Min Kim *et al.* reportaron una detención de la progresión del vitiligo en 87% de los pacientes, con un porcentaje de repigmentación de 70%, luego de cuatro meses de tratamiento. En este estudio, presentaron una mejor respuesta los jóvenes con lesiones localizadas, principalmente en la cara. Los efectos adversos, aunque en muy baja proporción, fueron el edema facial, la ganancia de peso y el acné.^{41,42} Sin embargo, los estudios de medicina basada en la evidencia que evalúan los esteroides orales y en la lesión, no han encontrado resultados significativos.⁴⁰

Fototerapia

Históricamente, la fotoquimioterapia con luz ultravioleta A más psoralen tópico y sistémico (PUVA) se ha considerado la terapia de elección para el tratamiento de los pacientes con vitiligo. Sin embargo, se sabe que la repigmentación inducida por PUVA varía considerablemente. Además, los efectos adversos son sustanciales, e incluyen fototoxicidad, cáncer de piel, aparición de cataratas y efectos gastrointestinales, entre otros.

Dada la eficacia comparable de la PUVA con luz ultravioleta B de banda estrecha y la ausencia de efectos adversos, se considera el método de elección en pacientes con vitiligo grave a moderado (compromiso de más de 10% del área de superficie corporal). La luz ultravioleta B utilizan una longitud de onda de 311 nm que provee alta fluencia y menos eritema. Induce inmunosupresión local, promueve la producción de melanotropina, su proliferación y la melanogénesis. Es más efectiva que la PUVA tópica e igual de eficaz que la PUVA oral, siendo la terapia con luz ultravioleta B más segura, aun en niños. Además, no requiere protección ocular después del tratamiento. El uso de kelina tópica combinada con luz ultravioleta A no mostró diferencias comparada con la de luz ultravioleta B como terapia única.^{28,40}

Inhibidores de la calcineurina

Según los estudios, el tacrolimus y el pimecrolimus son igual de eficaces al clobetasol en el tratamiento de los pacientes. Son inmunomoduladores tópicos que afectan la función de las células T y los mastocitos por la unión de inmunofilinas citoplasmáticas y la inactivación de la calcineurina, que inhiben la síntesis y la liberación de citocinas proinflamatorias y de mediadores vasoactivos. Tienen algunas ventajas, pues son bien tolerados y pueden utilizarse por largos periodos sin evidencia de atrofia y telangiectasias. Sin embargo, su principal desventaja es que no existen estudios a largo plazo que confirmen su verdadera eficacia. Hasta el momento, los estudios concluyen que 89% de los pacientes alcanza un grado de repigmentación hasta de 75%, principalmente en la cara y el cuello. Además, hasta el momento no se ha comprobado que el uso de inmunomoduladores tópicos esté relacionado con inmunosupresión sistémica y con aumento del riesgo de cáncer de piel y otras malignidades.^{28,42}

Calcipotriol

Es un análogo sintético de la vitamina D₃ que se une a los receptores de vitamina D de la piel, estimulan la melanogénesis e inhiben la activación de células T. Algunos estudios han mostrado eficacia cuando se combina con luz ultravioleta, pero en otros se ha observado una repigmentación mínima. Su efectividad es mayor si se asocia a clobetasol.

Una terapia promisoriosa parece ser el uso de calcipotriol asociado a fotoquimioterapia con 8-metoxipsoraleno; sin embargo, se requieren más estudios para confirmar su eficacia.⁴³

Fenilalanina y helioterapia

Se usa especialmente para menores de diez años en quienes la terapia con PUVA está contraindicada. Se emplea fenilalanina a dosis de 50 mg a 100 mg por vía oral o en aplicación tópica más exposición al sol, con repigmentación en 50% o más de los individuos tratados. El mecanismo de acción se desconoce, ya que no hay evidencia de disminución de la fenilalanina o la tirosina en la piel de los pacientes con vitiligo. Se plantea la posibilidad de la estimulación de la fenilalanina al melanocito folicular para proliferar o migrar, pero este efecto puede ser producido también por el sol en forma independiente. Su gran ventaja es el uso en forma segura en individuos de todas las edades.

Levamisol

Se ha planteado esta alternativa terapéutica para pacientes con vitiligo limitado o de lenta progresión, y se obtiene mayor beneficio cuando se aplica concomitantemente un esteroide tópico. Se emplean dosis de 150 mg, dos veces por semanas por 4 a 48 meses. Sin embargo, se necesitan más estudios para comprobar su verdadera eficacia.^{28,42}

Antioxidantes

La efectividad de los agentes antioxidantes en el tratamiento del vitiligo todavía está en discusión. El extracto de ginkgo biloba evaluado en un periodo de seis meses en pacientes con vitiligo localizado y de progresión lenta, mostró una repigmentación de 75% o más en 40% de los pacientes, con una muy buena tolerancia, a una dosis de 40 mg, tres veces al día; puede ser una terapia efectiva para evitar la progresión del vitiligo.⁴⁴

Prostaglandinas

Se ha demostrado que las prostaglandinas juegan un papel en la proliferación de los melanocitos y la melanogénesis. Un estudio evaluó la aplicación de prostaglandina E₂ tópica en vitiligo localizado durante seis meses y mostró que 15 de 24 pacientes presentaron repigmentación acentuada. Estos resultados no han sido confirmados.⁴⁴

Láser excimer

Tiene una longitud de onda de 308 nm. Se usa 1 a 3 veces por semana por 1 a 6 meses y alcanza alguna repigmentación en 20% a 87% de los pacientes, principalmente en áreas expuestas a la luz. Si se realiza terapia combinada con tacrolimus, se alcanza 75% de repigmentación de las

lesiones en 70% de los pacientes, comparada con el láser excimer como terapia única, en la cual sólo se alcanza en 20% de los mismos. La terapia combinada con 8-metoxipsoralen tópico también muestra diferencias: se alcanza una repigmentación de 50% en 50% de los pacientes que usaron terapia combinada versus 20% de los grupos en que se usó láser solamente. Sin embargo, estos estudios se han realizado con pocos pacientes, por lo tanto, falta más investigación para concluir sobre su efectividad.²⁸

Láser helio-neón

Este láser, que utiliza una longitud de onda de 632,8 nm, parece inducir repigmentación en el vitiligo segmentario. *In vitro*, ha demostrado que aumenta la proliferación y la migración de los melanocitos. En 20% de los pacientes evaluados se alcanzó una repigmentación de 75%. Sin embargo, se necesitan muchas sesiones para lograrlo (137 sesiones, 1 a 2 veces por semana), es decir, entre 1 y 2,5 años de terapia.^{42,44}

Terapia de despigmentación

Está indicada cuando el compromiso por la enfermedad es de más de 50% del área de la superficie corporal. Se aplica monobencil éter de hidroquinona (monobenzona), dos veces al día, hasta lograr que el pigmento residual desaparezca; produce muy buenos resultados con una apariencia de piel tipo I. Esto requiere consentimiento informado del paciente, ya que es permanente y el paciente será fotosensible de por vida. La posible toxicidad es dermatitis leve (14%), la cual es tratada con esteroides tópicos, y en 50% eritema, sequedad y prurito. Ocasionalmente, puede encontrarse un paciente alérgico a la monobenzona. En 90% a 95% de los casos, se toman dos a tres meses para iniciar la respuesta y, nueve meses a un año, para completarla. Se debe evitar la exposición al sol, para disminuir los riesgos de repigmentación. Esta despigmentación también puede lograrse mediante el uso de láser de rubí, en pacientes con fenómeno de Koebner positivo.⁴²

Melagenina.

Es un extracto de placenta humana, producido en Cuba en 1976. Está compuesta por ácidos grasos libres, aminoácidos, fosfolípidos, minerales y, al parecer, una alfa lipoproteína que estimula la síntesis de melanina y la proliferación de melanocitos. No tiene efectos tóxicos. Se reporta una repigmentación parcial o total en 3 a 11 meses, en 84% de los casos. Sin embargo, estos resultados no han sido corroborados por otros investigadores, lo cual pone en duda el beneficio de la medicación, más aun si se tiene en cuenta que en 10% a 44% de los pacientes con la enfermedad ocurre repigmentación espontánea. En estudios realizados en China sobre vitiligo estable

del cuero cabelludo, reportan mejoría en 36% de los pacientes, pero son series muy pequeñas y se requiere mayor investigación al respecto.^{43,45-47} En un metanálisis, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el placebo.⁴⁰

Existe poca información sobre otras intervenciones en los pacientes con vitiligo, como terapias alternativas, camuflaje cosmético y terapia psicológica, y ningún estudio ha sido capaz de demostrar beneficios a largo plazo. Varios estudios de distribución aleatoria y controlados y reportes de casos han demostrado que los esteroides tópicos y la luz ultravioleta B son las terapias más efectivas y seguras para el tratamiento del vitiligo localizado y generalizado, respectivamente.⁴⁰

Polypodium leucotomos

Es una sustancia derivada de un helecho de América Central, con propiedades inmunomoduladoras. En los estudios preliminares de *Polypodium leucotomos* asociada a luz ultravioleta B, se ha mostrado una mayor tasa de repigmentación al compararlos con fototerapia como terapia única.⁴⁸

Tratamientos quirúrgicos.

Están indicados para pequeñas áreas de vitiligo, con mala respuesta al tratamiento médico, piel con vellos blancos, con muy pocas posibilidades de repigmentación y enfermedad estable.^{49,50}

Injertos con sacabocado.

Se toman especímenes de biopsia con sacabocados de un área donante pigmentada. La repigmentación comienza 4 a 6 semanas luego del procedimiento.

Miniinjertos.

Se usan para el vitiligo segmentario resistente al tratamiento. Es una variante del anterior, en el que se utilizan incisiones de 2 a 3 mm. Es un procedimiento tedioso, consume mucho tiempo y se realizan, aproximadamente, 50 a 100 injertos por sesión. El resultado cosmético es excelente, con repigmentación en 4 a 6 semanas.^{49,50}

Injerto con ampolla de succión.

Son injertos epidérmicos obtenidos por succión al vacío, con una presión aproximada de 150 mm Hg. El techo de la ampolla se remueve y se utiliza como injerto. El sitio receptor se prepara con succión, congelamiento o dermoabrasión, 24 horas antes. La repigmentación tiende a ser moteada.

Cultivos autólogos de queratinocitos y melanocitos.

En esta técnica se utiliza piel normal como fuente de

células que se llevan a cultivo. El sitio receptor se prepara mediante criabrasión, dermoabrasión, succión o láser, quitando la epidermis. Puede combinarse con luz ultravioleta A para acelerar el proceso de repigmentación, que puede ser moteada. Tiene como problema que su costo es elevado. Su principal ventaja es que sólo se requieren pequeñas cantidades de piel donante para su realización.^{49,50}

Injerto de melanocitos autólogos.

Con esta técnica sólo se cultivan melanocitos que, luego, se inyectan en la piel receptora previamente preparada con criabrasión o dermoabrasión superficial. Su principal problema es el costo y la utilización de mitógenos artificiales con efectos desconocidos en humanos. Actualmente, se ensayan nuevos métodos que usan factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento de hepatocitos o ambos.^{49,50}

Conclusión

El vitiligo es un trastorno dermatológico común, caracterizado por la aparición de máculas acrómicas en la piel, las mucosas o ambas. A pesar de ser conocido desde años antes de Cristo, no se ha logrado establecer su causa y, actualmente se implican varios mecanismos o hipótesis. Asimismo, no existe una terapia 100% efectiva que logre la repigmentación en estos pacientes. Sin embargo, es responsabilidad de los médicos, principalmente los dermatólogos, conocer la enfermedad, brindar tratamientos que busquen mejorar la condición del paciente y acompañarlo durante todo el proceso.

Referencias

- Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007;73:149-56.
- Carter RL. A dictionary of dermatologic terms. 4th edition. Baltimore: Williams and Wilkins; 1992.
- Hann Sk, Chung Hs. Historic view of vitiligo in Korea. *Int J Dermatol.* 1997;36:313-5.
- Le Poole, C. van den Wijngaard R, Westerhof, W, Dutrieux R, Das P. Presence or absence of melonocytes in vitiligo lesions: An immunohistochemical investigation. *J Invest Dermatol.* 1993;100:816-22.
- Taieb A, Picardo M, other VETF members. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res.* 2007;20:27-35.
- Fitzpatrick T, Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, et al. *Dermatology in general medicine.* 7th edition. United States of America: Editorial McGraw-Hill; 2008. p. 616-1.
- Westerhof W, D'Ischia M. Vitiligo puzzle: the piece fall in place. *Pigment Cell Res.* 2007;20:345-59.
- Das SK, Majumder PP, Chakraborty R, Majumdar TK, Haldar B. Studies on vitiligo. Epidemiological profile in Calcutta, India. *Genet Epidemiol.* 1985;2:71-8.
- Majumder PP, Nordlund JJ, Nath SK. Pattern of familial aggregation of vitiligo. *Arch Dermatol.* 1993;129:994-8.
- Passeron T, Ortonne JP. Physiopathology and genetics of vitiligo. *Journal of Autoimmunity.* 2005;25:63-8.
- Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res.* 2003;16:208-14.
- De Vijlder H, Westerhof W, Schreuder G, De lange P, Claas FHJ. Difference in pathogenesis between vitiligo vulgaris and halo nevi associated with vitiligo is supported by an HLA association study. *Pigment Cell Res.* 2004;17:270-4.
- Hartmann A, Bröker EB, Becker JC. Hypopigmentary skin disorders. *Drugs.* 2004;64:89-107.
- Rezaei N, Gavalas NG, Weetman AP, Kemp EH. Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo. *JEADV.* 2007;21:865-76.
- Harning R, Cui J, Bystryjn JC. Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1991;97:1078-80.
- Naughton GK, Reggiardo D, Bystryjn JC. Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15:978-81.
- Bessou S, Gauthier Y, Surleve-Bazeille J, Pain C, Taieb A. Epidermal reconstruct in vitiligo: an extrinsic factor is needed to trigger the disease. *Br J Dermatol.* 1997;137:8909-17.
- Baharav E, Merimski O, Shoenfeld Y, Zigelman R, Gilbrud B, Yecheskel G, et al. Tyrosinase as an autoantigen in patients with vitiligo. *Clin Exp Immunol.* 1996;105:84-8.
- Xie Z, Chen D, Jiao D, Bystryjn JC. Vitiligo antibodies are not directed to tyrosinase. *Arch Dermatol.* 1999;135:417-22.
- Yu HS, Chang KL, Yu CL, Li HF, Meng-Tse W, Wu; Chieh-Shan W, Wu CS. Alterations in IL6, IL8, GM-CSF, TNF- α , and IFN- γ release by peripheral mononuclear cells in patients with active vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1997;108:527-9.
- Mandry R, Ortíz LJ, Lugo-Somolinos A, Sánchez J. Organ-specific autoantibodies in vitiligo patients and their relatives. *Int J Dermatol.* 1996;35:18-21.
- Ogg GS, Dumbar PR, Romero P, Chen JL, Cerundolo V. High frequency of skin homing melanocyte specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med.* 1998;188:1203-8.
- Bystryjn JC. Immune mechanism in vitiligo. *Clinics in Dermatology.* 1997;15:853-61.
- Dell'Anna ML, Picardo M. A review and new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2006;19:406-11.
- Schallreuter KU, Zschiesche M, Moore J, Panske A, Hibberts

- N, Metelmann H, *et al*. In vivo evidence for compromised phenylalanina metabolism in vitiligo. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;243:395-9.
26. Passi S, Grandinetti M, Maggio F, Stancato A, de Luca C. Epidermal oxidative stress in vitiligo. *Pigment Cell Res*. 1998;11:81-5.
27. Maresca V, Roccella M, Roccella F, Del Porto G, Passi S, Grammatico P, *et al*. Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. *J Invest Dermatol*. 1997;109:310-3.
28. Grimes P. New insights and new therapies in vitiligo. *JAMA*. 2005;293:730-5.
29. Hann SK, Kim YS, Yoo JH, Chun YS. Clinical and histological characteristic of trichrome vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:589-96.
30. Behl PN, Aggarwal A, Srivastava G. Vitiligo. En: Behl PN, Aggarwal A, Srivastava G, editors. *Practice of dermatology*. 9th edition. New Delhi; CBS Publishers and Distributors: 2003. p. 238-41.
31. Fargnoli MC, Bolognia JL. Pentachrome vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:853-6.
32. Arata J, Abe-Matsuura Y. Generalized vitiligo figurate erythematousquamous eruption. *J Dermatol*. 1994;21:438-41.
33. Michaelsson G. Vitiligo with raised borders –report of two cases. *Acta Derm Venereol*. 1968;48:158-61.
34. Ivker R, Goldaber M, Buchness MR. Blue vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30:829-31.
35. De Sica AB, Wakelin S. Psoriasis vulgaris confined to vitiligo patches and occurring contemporaneously in the same patients. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29:434-5.
36. Garbelli S, Mantovani S, Palermo B, Giachino C. Melanocyte-specific, cytotoxic T cell responses in vitiligo: The effective variant of melanoma immunity? *Pigment Cell Res*. 2005;18:234-42.
37. Le Poole C, Boissy R. Vitiligo. *Sem Cutan Med Surg*. 1997;16:3-14.
38. Kim YC, Kim YJ, Kang HY, Sohn S, Lee ES. Histopathologic features in vitiligo. *Am J Dermatopathol*. 2008;30:112-6.
39. Ongenaes K, Beelaert L, van Geel N, Naeyaert JM. Psychosocial effects of vitiligo. *JEADV*. 2006;20:1-8.
40. Whitton ME, Ascroft DM, Barret CW, González U. Interventions for vitiligo. *The Cochrane Collaboration*. 2008:1-40.
41. Kim SM, Lee HS, Han SK. The efficacy of low-dose oral corticosteroids in treatment of vitiligo patients. *Internal J Dermatol*. 1999;38:546-50.
42. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo treatment options: An evolving scenario. *Journal of Dermatological Treatment*. 2006;17:262-75.
43. Whitton M, Ashcroft DM, González U. Therapeutic Interventions for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:713-7.
44. Passeron T, Ortonne JP. What's new in hypochromy. *Journal of Dermatological Treatment*. 2006;17:70-3.
45. Xu Ae W. Topical melagenine for repigmentation in twenty-two child patients with vitiligo on the scalp. *Chin Med J*. 2004;117:199-201.
46. Njoo WW. Vitiligo. Pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2:167-81.
47. Mandel AS, Haberman HF, Pawlowski D, Goldstein E. Non PUVA nonsurgical therapies for vitiligo. *Clin Dermatol*. 1997;15:907-19.
48. Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2009;22:42-5.
49. Rusfianti M, Wirohadidjodjo YW. Dermatological techniques for repigmentation of vitiligo. *Int J Dermatol*. 2006;45:411-7.
50. Falabella R. Surgical approaches for stable vitiligo. *Dermatologic Surgery*. 2005;31:1277-84.
-
-