

# Vitiligo\*

## Vitiligo\*

Denise Steiner<sup>1</sup>  
Ricardo Tadeu Villas<sup>4</sup>

Valcinir Bedin<sup>2</sup>  
Tatiana Steiner<sup>5</sup>

Mirella Brito Moraes<sup>3</sup>

**Resumo:** O vitiligo é doença de pele de causa desconhecida que acomete cerca de 1% da população, comprometendo de modo semelhante homens e mulheres, preferencialmente entre 10 e 30 anos de idade. Alguns fatores precipitantes para essa doença são: estresse físico e emocional, traumas mecânicos e substâncias químicas, como derivados do fenol. Doenças auto-imunes, principalmente as tireoidianas, podem estar associadas ao vitiligo. Novas terapias têm sido propostas, como o uso de imunomoduladores tópicos, aliadas àquelas já consolidadas, como os psoralenos e os corticosteróides; o sucesso terapêutico, entretanto, está estritamente relacionado à qualidade da relação médico/paciente. Palavras-chave: hipopigmentação; vitiligo

**Summary:** Vitiligo is a skin disease of unknown etiology that affects 1% of the population. It affects both sexes equally and the mean age at onset is between 10 and 30 years. Some of the factors involved are: emotional or physical stress, mechanical trauma, chemicals such as phenol and certain diseases. Autoimmune diseases, especially of thyroid origin, may be linked to vitiligo. New and emerging therapies have been proposed such as topical immunomodulators, allied to traditional therapies with psoralen and steroids. The most important factor in the therapeutic success depends on the doctor and patient relationship.

**Key-words:** hypopigmentation; vitiligo

### INTRODUÇÃO

O vitiligo é doença cutânea adquirida, idiopática, caracterizada por máculas branco-nacaradas de diferentes tamanhos e formas com tendência a aumentar centrifugamente de tamanho. Pode acometer todas as raças, ambos os sexos e aparecer em qualquer idade, com média de aparecimento ao redor dos 20 anos.<sup>1,2</sup>

O vitiligo atinge de 0,5 a 2% da população mundial.<sup>1</sup> A prevalência da doença varia consideravelmente entre os diferentes grupos étnicos, sendo estimada em 2% no Japão, 1% nos EUA e 0,14% na Rússia. As mulheres são geralmente mais acometidas do que os homens, porém os estudos mais recentes sugerem prevalência igual para ambos os

### INTRODUCTION

Vitiligo is an acquired idiopathic cutaneous disease, characterized by pearly-white patches of various sizes and shapes that have a tendency to increase in size centrifugally. It can involve both sexes of all races and appear at any age. The mean onset is around 20 years of age.<sup>1,2</sup>

Vitiligo affects from 0.5 to 2% of the world's population.<sup>1</sup> The prevalence of the disease varies considerably between the various ethnic groups, estimated at 2% in Japan, 1% in the USA and 0.14% in Russia. Women are usually considered to be more affected than men, however the most recent studies have suggested there is no sex bias.<sup>2</sup>

Several factors have been associated with the etio-

Recebido em 03.10.2002. / Received in October, 03<sup>rd</sup> of 2002.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 24.04.2003. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in April, 24<sup>th</sup> of 2003.

\* Trabalho realizado no Centro de Estudos da Clínica Stockli e na Faculdade de Medicina de Jundiaí. / Work done at "Centro de Estudos da Clínica Stockli e na Faculdade de Medicina de Jundiaí."

<sup>1</sup> Professora Adjunta do Serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí - SP / Adjunct professor, Dermatology Service, School of Medicine, Jundiaí - SP

<sup>2</sup> Médico pós-graduando da UNICAMP - SP / M.D., Postgraduate student at UNICAMP - SP

<sup>3</sup> Médica assistente da Clínica Stöckli - SP / Assistant M.D., Clínica Stöckli - SP

<sup>4</sup> Residente do Serviço de Dermatologia da Escola Paulista de Medicina / Resident, Dermatology Service, Escola Paulista de Medicina

<sup>5</sup> Acadêmica de Medicina da Faculdade de Medicina da Fundação ABC / Prof. of Medicine, School of Medicine, Fundação ABC

sexos.<sup>2</sup>

Vários fatores têm sido associados à etiopatogenia da doença. Os principais são:

- Herança: o fator genético presente é autossômico,<sup>3</sup> dominante ou recessivo e multifatorial, ou seja, com provável participação de vários genes. Aproximadamente 20% dos pacientes com vitiligo têm pelo menos um parente de primeiro grau com a doença.<sup>4</sup>

- Auto-imunidade: o vitiligo tem sido considerado doença auto-imune devido à associação positiva com algumas doenças como tireoidites, diabetes mellitus e alopecia areata.<sup>1</sup> Tem sido relatada associação com HLA – DR4; também DW7, DR1, B13, A2, B21, CW6, DR53, A19 e DR52.<sup>5,6</sup>

- Fatores ambientais: 10 a 76% dos pacientes com vitiligo atribuem a doença a algum fator precipitante.<sup>7</sup> É provável que o estresse, a exposição solar intensa e a exposição a alguns pesticidas atuem como fatores precipitantes da doença em indivíduos geneticamente predispostos.<sup>8</sup>

Clinicamente, o vitiligo caracteriza-se por manchas inicialmente hipocrômicas notadas geralmente nas áreas fotoexpostas como a face, dorso das mãos e ao redor de orifícios corporais, com tendência a distribuição simétrica. Os pêlos podem ser eventualmente acometidos (leucotriquia), incluindo sobrancelhas, cílios e pêlos pubianos. O prurido ou inflamação raramente está presente.

O dano na pele são freqüentemente determina área de despigmentação, fenômeno esse denominado isomórfico ou Köebner. Estudos mostram que esse fenômeno está presente em proporção que varia de 21 a 60% dos pacientes com vitiligo, apesar de não ser específico dessa doença.<sup>9</sup>

As alterações histológicas do vitiligo são em geral pouco expressivas à coloração de hematoxilina-eosina. À eletromicroscopia, observam-se vacuolização e degeneração dos queratinócitos, melanócitos e células de Langerhans da camada basal, acompanhadas por infiltrado inflamatório mononuclear com pequenos linfócitos e histiócitos localizados na derme papilar, principalmente à margem da lesão. Recentemente, Abdel-Nasser<sup>10</sup> demonstrou que esse infiltrado linfocitário é composto principalmente por linfócitos T CD8 e que esse predomina não só no vitiligo, mas também em outras doenças auto-imunes.

Um aspecto dessa patologia que não pode ser esquecido é o psicossocial. Porter *et al.*<sup>11</sup> mostraram em um estudo que mais de 50% dos pacientes com vitiligo dizem sofrer algum tipo de discriminação social e que 20% deles chegam a ser tratados de maneira rude. Assim, o paciente com vitiligo não deve ser encarado como possuidor de uma doença orgânica apenas, mas como um doente que vive em uma sociedade na qual a aparência tem grande apelo, até profissional.

## ETIOPATOGENIA

Várias teorias foram propostas e ainda têm sido propostas para tentar explicar o processo de despigmentação que ocorre no vitiligo. Essas teorias incluem a presença de auto-anticorpos; a participação de células T citotóxicas; a

*pathogenesis of the disease. The main ones are:*

- *Inheritance: the genetic factor present is autosomal,<sup>3</sup> dominant or recessive and multifactorial, or that is, with the probable engagement of several genes. Approximately 20% of the patients with vitiligo have at least one close blood relative with the disease.<sup>4</sup>*

- *Autoimmunity: vitiligo has been considered to be an autoimmune disease due to the positive association with some diseases such as thyroiditis, diabetes mellitus and alopecia areata.<sup>1</sup> There has also been reported a relationship with HLA – DR4; or with DW7, DR1, B13, A2, B21, CW6, DR53, A19 and DR52.<sup>5,6</sup>*

- *Environmental factors: Between 10% and 76% of patients with vitiligo attribute the disease to some precipitating factor.<sup>7</sup> It is probable that stress, intense solar exposure or exposure to certain pesticides may act as precipitating factors for the disease in genetically predisposed individuals.<sup>8</sup>*

*Clinically, vitiligo is characterized by initially hypochromic stains, which are usually noticed in the photoexposed areas such as the face, back of the hands and around the corporal orifices, with a tendency to symmetrical distribution. The hair may eventually be involved (leukotrichia), including eyebrows, eyelashes and pubic hair. Itching or inflammation is rarely present.*

*The damage to healthy skin frequently causes a depigmented area, a phenomenon that is called isomorphic or Köebner. Studies show that this phenomenon is present in 21% to 60% of the patients with vitiligo, although it is not specific to this disease.<sup>9</sup>*

*The histological alterations of vitiligo are generally not very responsive to hematoxylin and eosin stain. Electron microscopy reveals a vacuolization and degeneration of the keratinocytes, melanocytes and Langerhans' cells of the basement membrane layer. This is accompanied by a mononuclear inflammatory infiltration with small lymphocytes and histiocytes localized in the papillar dermis, mainly in the margin of the lesion. Recently, Abdel-Nasser<sup>10</sup> demonstrated that this infiltration of lymphocytes is composed mainly of CD8 T lymphocytes and that this occurs not only in vitiligo, but also in other autoimmune diseases.*

*The psychosocial aspect of this pathology should not be ignored. Porter *et al.*<sup>11</sup> showed in a study that more than 50% of the patients with vitiligo report having suffered some type of social discrimination and that of these 20% had experienced being treated rudely. Thus, the patient with vitiligo should not be approached as a subject with an organic disease, but as a person with a social and professional life in which physical appearance plays great importance.*

## ETIOPATHOLOGY

*Several theories have been proposed to try to explain the depigmentation process that occurs in vitiligo. These theories include the presence of autoantibodies; the participation of cytotoxic T cells; the 'self-destruction' of*

“autodestruição” dos melanócitos por produtos intermediários da melanogênese; defeitos intrínsecos e extrínsecos dos próprios melanócitos ou da unidade epidermo-melânica, além de prováveis alterações nas terminações nervosas. Essas teorias serão descritas a seguir:

### **Teoria genética**

Segundo Nath *et al.*,<sup>12</sup> existe um componente genético multifatorial para o vitiligo em indivíduos predispostos à doença. Provavelmente essa multifatorialidade é responsável pela complexidade da apresentação clínica da doença nesses pacientes. Majumder *et al.*<sup>13</sup> postularam que pelo menos três genes alelos diferentes estão envolvidos na expressão do vitiligo, isto é, trata-se de uma desordem poligênica.

Estudos recentes<sup>13,14</sup> têm demonstrado que a cultura de melanócitos de pacientes com vitiligo ativo tem menor expressão de c-Kit e stem-cell-factor (SCF), que são receptores fundamentais no processo de diferenciação do melanócito e posterior melanização. Além disso, Chen e Jimbow<sup>14</sup> mostraram um aumento da expressão da proteína “um” relacionado à tirosinase (TRP - 1) na cultura de melanócitos de pele lesada.

A predisposição genética também está relacionada ao desenvolvimento do chamado vitiligo “ocupacional”. Experimentos têm demonstrado que algumas substâncias químicas ambientais, como derivados fenólicos, podem ser seletivamente tóxicos aos melanócitos, tanto *in vitro* como *in vivo*.<sup>15</sup> A hidroquinona é um desses componentes e é usada topicamente no tratamento de lesões hiperpigmentadas, mostrando-se tóxica para aqueles indivíduos geneticamente susceptíveis.

### **Teoria auto-imune**

Várias observações sugerem que o vitiligo é doença auto-imune que tem como alvo as células pigmentares.<sup>16</sup> Essas incluem:

- A associação do vitiligo com doenças como tireoidite, anemia perniciosa, doença de Addison, diabetes mellitus, esclerodermia localizada, alopecia areata, miastenia gravis, pênfigo vulgar e nevus halo corrobora essa teoria. Auto-anticorpos têm sido demonstrados contra tireóide, adrenais, células parietais, células névicas e melanoma maligno em pacientes com vitiligo.<sup>17,18</sup> Recentemente, Zamani *et al.*<sup>19</sup> na Universidade de Amsterdam mostraram que a associação dos antígenos do sistema HLA com o vitiligo varia em função da etnia. Assim, o HLA-DR4 predomina entre os americanos caucasianos, o HLA-DR4 e HLA-DQW3 predominam nos negros, HLA-DR7 e DQW3 no norte da Itália, HLA-DR53 na população do Kwait e HLA-DRW12 no norte da Alemanha.

- Alguns tratamentos para vitiligo, como Puva, esteróides tópicos e drogas citotóxicas, são imunossuppressores, fato sugestivo de que os benefícios dessa terapia poderiam resultar de uma supressão das reações imunes locais contra os melanócitos.

- Os auto-anticorpos presentes no vitiligo também

*melanocytes by intermediate products of the melanogenesis; intrinsic and extrinsic defects of the melanocytes themselves or of the melano-epidermal unit, including probable alterations in the nerve endings. These theories are described below.*

### **Genetic theory**

*According to Nath et al.,<sup>12</sup> there is a multifactorial genetic component in certain individuals predisposing them to vitiligo. This multifactorial nature is probably responsible for the complexity of the clinical presentation of the disease. Majumder et al.<sup>13</sup> postulated that at least three different allelic genes are involved in the onset of vitiligo; it should therefore be considered a polygenic disorder.*

*Recent studies<sup>13,14</sup> have demonstrated that the culture of melanocytes from patients with active vitiligo reveals a lower c-Kit expression and stem cell factor (SCF), which are fundamental receptors in the process of differentiation of the melanocyte and subsequent melanization. Furthermore, Chen and Jimbow<sup>14</sup> have demonstrated that in a culture of melanocytes from skin lesions there was an increase in the release of protein I related to tyrosinase (TRP - 1).*

*Genetic predisposition is also related to the development of the so-called ‘occupational vitiligo’. Experiments have demonstrated that some environmental chemical substances, such as phenol derivatives, can be selectively toxic to the melanocytes, both in vitro and in vivo.<sup>15</sup> Hydroquinone, is one of these components and is used in the topical treatment of hyperpigmented lesions, but has been shown to be poisonous to genetically susceptible individuals.*

### **Autoimmune Theory**

*Several observations suggest that vitiligo is an autoimmune disease that targets the pigmentary cells.<sup>16</sup> These findings include:*

- *The theory is corroborated by the relationship of vitiligo with diseases such as thyroiditis, pernicious anemia, Addison’s disease, diabetes mellitus, localized scleroderma, alopecia areata, myasthenia gravis, pemphigus vulgaris and halo nevus. It has been demonstrated that patients with vitiligo have autoantibodies against the thyroid, adrenals, parietal cells, nevus cells and malignant melanoma.<sup>17,18</sup>*

*Recently, Zamani et al.<sup>19</sup> at the University of Amsterdam showed that the association of the antigens of the HLA system with vitiligo varies according to ethnic origin. In that, HLA-DR4 prevails among Caucasian Americans, HLA-DR4 and HLA-DQW3 prevails in the blacks, HLA-DR7 and DQW3 in the north of Italy, HLA-DR53 in the population of Kuwait and HLA-DRW12 in the north of Germany.*

- *Some treatments for vitiligo, such as PUVA, topical steroids and cytotoxic drugs, are immunosuppressors, a fact suggesting the benefits of these therapies could result in a suppression of the local immune reactions against the melanocytes.*

- *The autoantibodies present in vitiligo are also pre-*

estão presentes nos indivíduos portadores de melanoma, o que sugere mecanismos imunológicos semelhantes nas duas patologias.<sup>20</sup>

Entretanto, o fator mais convincente de que o vitiligo é doença auto-imune é a presença de auto-anticorpos contra melanócitos na circulação da maioria desses pacientes. Esses anticorpos foram inicialmente demonstrados por imunoprecipitação e por imunofluorescência indireta, e sua presença tem sido confirmada por outras técnicas, incluindo citotoxicidade complemento-dependente, citotoxicidade celular anticorpo-dependente, imunoblotting,<sup>21</sup> e pelo Elisa.<sup>22</sup>

A presença de auto-anticorpos no vitiligo está diretamente relacionada à extensão da despigmentação e à atividade da doença. Eles têm sido verificados em aproximadamente 50% dos portadores de vitiligo incipiente, enquanto naqueles com a forma extensiva da doença esse valor pode atingir 93%.<sup>23,24</sup>

### **Teoria autotóxica de melanócitos**

A teoria autotóxica é baseada na observação de que o fenol e alguns de seus derivados são capazes de lesar especificamente as células produtoras de pigmento, ou seja, os melanócitos.<sup>1,25</sup>

Bleehen *et al.*<sup>26</sup> sugeriram que a destruição dos melanócitos resultava da ação de radicais livres ou de componentes fenólicos exógenos. Posteriormente, Riley<sup>27</sup> sugeriu que o aumento na produção de fenol é mais encontrado em indivíduos geneticamente susceptíveis e que excessiva quantidade de produtos tóxicos na epiderme e na derme papilar danificariam os melanócitos, cuja capacidade de proliferação é limitada.

Lerner<sup>28</sup> postulou então que os melanócitos têm um mecanismo de “proteção” capaz de eliminar qualquer produto tóxico como dopa, dopaquinona e<sup>5,6</sup> – diidroxindol produzidos durante a síntese de melanina. Nos indivíduos em que esse sistema de proteção está deficiente há acúmulo de produtos melanotóxicos, causando destruição das células pigmentares e, clinicamente, a despigmentação da pele.

### **Teoria neural**

Os melanócitos são células derivadas da mesma linhagem embriológica que o sistema nervoso, ou seja, da crista neural.<sup>29</sup> Assim, pode-se pensar que qualquer processo que destrua os melanócitos da pele pode também afetar os melanócitos e outras células relacionadas no sistema nervoso central.<sup>30</sup>

Algumas associações que corroboram essa hipótese são:

- a) algumas desordens do SNC, como neurofibromatose e esclerose tuberosa, podem apresentar-se com hipopigmentação ou hiperpigmentação cutânea;
- b) bactérias que causam doenças como sífilis e hanseníase afetam tanto a pele como o sistema nervoso;
- c) ocasionalmente o vitiligo compromete um ou mais dermatômeros, o que é a forma segmentar do vitiligo;<sup>28,30</sup>
- d) o vitiligo tem sido associado a encefalites virais<sup>31</sup> e à

*sent in individuals with melanoma, which suggests that both pathologies have similar immunological mechanisms.<sup>20</sup>*

*However, the most convincing factor indicating that vitiligo is an autoimmune disease is the presence of autoantibodies to melanocytes in the circulation of most of these patients. These antibodies were demonstrated initially by immunoprecipitation and by indirect immunofluorescence, but their presence has been confirmed by other techniques, including complement-dependent cytotoxicity, antibody-dependent cellular cytotoxicity, immunoblotting,<sup>21</sup> and Elisa.<sup>22</sup>*

*The presence of autoantibodies in vitiligo is directly related to the extension of the depigmentation and to the activity of the disease. They have been verified in approximately 50% of the patients with incipient vitiligo, while in those with the extensive form of the disease this value can reach 93%.<sup>23,24</sup>*

### **Theory of autotoxic melanocytes**

*The theory of autointoxication is based on the observation that phenol and some of its derivatives are capable of specifically harming the pigment producing cells, i.e. the melanocytes.<sup>1,25</sup>*

*Bleehen et al.<sup>26</sup> suggested that the destruction of the melanocytes resulted from the action of free radicals or of exogenic components of phenol. Later, Riley<sup>27</sup> suggested that the increase in phenol production is found more frequently in genetically susceptible individuals and that an excessive amount of toxic products in the epidermis and in the papillar dermis would necessarily damage the melanocytes, whose capacity for proliferation is limited.*

*Lerner<sup>28</sup> postulated that melanocytes have a ‘protection’ mechanism capable of eliminating any poisonous product, such as dopa, dopa quinone and<sup>5,6</sup> – diidroxindol produced during the synthesis of melanin. In individuals in whom this protection system is deficient there is an accumulation of melanotoxic products, causing destruction of the pigmentary cells and, clinically, the depigmentation of the skin.*

### **Neural theory**

*Melanocytes are cells derived from the same embryological lineage as that of the nervous system, or that is, of the neural crest.<sup>29</sup> Thus, it may be considered that any process which destroys the melanocytes of the skin can also affect the melanocytes and other related cells in the central nervous system (CNS).<sup>30</sup>*

*Arguments in favor of this hypothesis are as follows:*

- a) some disorders of the CNS, such as neurofibromatosis and tuberous sclerosis may present hypopigmentation or cutaneous hyperpigmentation;*
- b) bacteria that cause diseases such as syphilis and leprosy affect both the skin and the nervous system;*
- c) occasionally vitiligo creates one or more dermatomas when in the segmentary form of the disease;<sup>28,30</sup>*
- d) vitiligo has been associated with viral encephalitis<sup>31</sup> and*

esclerose múltipla.

### Teoria bioquímica

Schallreuter *et al.*<sup>32</sup> demonstraram que a fluorescência característica do vitiligo à luz de Wood pode ser resultante do acúmulo de duas diferentes substâncias chamadas pteridinas na forma oxidada, que são a 6-biopterina, com fluorescência rósea, e a 7-biopterina, seu isômero, com fluorescência amarelo-esverdeada. Sabe-se que a (6R) - L - eritro 5, 6, 7, 8 tetra hidropterina (6BH4) é um co-fator essencial a várias etapas do metabolismo intracelular, incluindo a hidroxilação de aminoácidos aromáticos como a L-fenilalanina, L-tirosina e L-triptofan.<sup>24</sup> Além disso, há evidências de que as pteridinas são sintetizadas durante a ativação da imunidade celular e a hematopoiese.<sup>24</sup>

Em 1997, Lei *et al.*<sup>34</sup> demonstraram a presença de 4a-OH-tetra-hidropterina-desidratase nos queratinócitos epidérmicos. A partir dessa observação eles concluíram que em condições fisiológicas a presença do co-fator 6BH4 é crucial tanto em melanócitos quanto em queratinócitos para ativação da enzima fenilalanina-hidroxilase e síntese de L-tirosina a partir da L-fenilalanina. Nos portadores de vitiligo, entretanto, observa-se uma superprodução de 6BH4 associado ao acúmulo de seu isômero 7BH4.

Recentemente, foram estabelecidas duas possíveis causas desse aumento na produção das tetra-hidropterinas: ou por aumento na atividade da GTP-ciclo-hidrolase I, “enzima-chave” na síntese de 6BH4, ou por defeito na “reciclagem” da 6BH4 associada à redução da atividade da 4a-OH tetra-hidropterina.<sup>33</sup>

Essa hipótese foi testada usando-se um espectroscópio não invasivo em 23 pacientes portadores de vitiligo. Os resultados demonstraram que todos os pacientes tinham níveis elevados de fenilalanina nas áreas lesadas em comparação com a pele normal. Posteriormente, Cormane *et al.*<sup>35</sup> demonstraram não haver qualquer evidência de acúmulo periférico desse aminoácido essencial nesses pacientes, ou seja, é necessário mais estudo no que se refere às alterações quantitativas e qualitativas desse aminoácido nos pacientes com vitiligo.

### DISCUSSÃO

Clinicamente, o vitiligo é caracterizado por máculas branco-nacaradas de tamanho variável e, de acordo com sua extensão e forma de distribuição na pele, pode ser classificado em “localizado” ou “generalizado”, com alguns subtipos.

#### Vitiligo localizado

- Focal: presença de uma ou mais máculas acromicas em uma determinada área, sem distribuição específica.
- Segmentar: presença de uma ou mais máculas acromicas envolvendo um segmento unilateral do corpo, frequentemente seguindo a distribuição de um dermatomo.

#### Vitiligo generalizado

*An bras Dermatol, Rio de Janeiro, 79(3):335-351, maio/jun. 2004.*

to multiple sclerosis.

### Biochemical Theory

Schallreuter *et al.*<sup>32</sup> demonstrated that the characteristic fluorescence of vitiligo under Wood's light may be the result of the accumulation of two different so-called pteridine substances in an oxidized form. One is 6-biopterine with a rosy fluorescence, and the other is its isomer, 7-biopterine, with a yellow-greenish fluorescence. It is known that (6R) - L - erythro 5,6,7,8 tetra hydropterine (6BH4) is an essential co-factor in several stages of intracellular metabolism, including the hydroxylation of aromatic amino acids such as L-phenylalanine, L-tyrosine and L-tryptophan.<sup>24</sup> Furthermore, there is evidence that the pteridines are synthesized during the activation of cellular immunity and hematopoiesis.<sup>24</sup>

In 1997, Lei *et al.*<sup>34</sup> demonstrated the presence of 4a-OH-tetra-hydropterine-deshydratase in the epidermic keratinocytes. Based on this observation they concluded that in physiologic conditions the presence of the co-factor 6BH4 is crucial in melanocytes and in keratinocytes for the activation of the enzyme phenylalanine-hydroxylase and for the synthesis of L-tyrosine by L-phenylalanine. In those suffering from vitiligo, it is observed however, that an overproduction of 6BH4 is related to the accumulation of its isomer 7BH4.

Recently, two possible causes were established for this increase in the production of the tetra-hydropterines. One might be the increase in the activity of the GTP-cycle-hydroxylase I, the 'key enzyme' in the synthesis of 6BH4. The other cause might be a defect in the 'recycling' of 6BH4 associated with a reduction in the activity of 4a-OH tetra-hydropterine.<sup>33</sup>

This hypothesis has been tested by using a noninvasive spectroscope in 23 vitiligo patients. The results showed that all the patients had high levels of phenylalanine in the areas of the lesions in comparison with normal skin. Later, Cormane *et al.*<sup>35</sup> found that there was no evidence of a peripheral accumulation of this essential amino acid in those patients, which is to say that further studies are necessary into the quantitative and qualitative alterations of this amino acid in patients with vitiligo.

### DISCUSSION

Clinically vitiligo is characterized by pearly-white maculae of variable size and, depending on their extension and distribution on the skin, the disease may be classified as 'localized' or 'generalized', with some subtypes.

#### Localized vitiligo

- Focal: presence of one or more achromatic maculae in a single area, without specific distribution.
- Segmented: presence of one or more achromatic maculae involving a unilateral segment of the body, frequently following the distribution of a dermatoma.

#### Generalized vitiligo

- Acrofacial: presença de lesões típicas na parte distal das extremidades e face.
- Vulgar: máculas acrômicas de distribuição aleatória.
- Mista: acrofacial e vulgar, segmentar e acrofacial e/ou vulgar.

#### **Vitiligo universal: despigmentação de mais de 50% da pele e/ou mucosa.**

O vitiligo segmentar aparece precocemente na vida, entre cinco e 30 anos de idade, e não está associado às doenças auto-imunes; enquanto a forma vulgar pode aparecer em qualquer idade e evolui geralmente por surtos muitas vezes associados à ocorrência de doenças auto-imunes, principalmente as tireoidianas.

A forma segmentar acomete principalmente a face na área de inervação do trigêmio, seguido pelas áreas inervadas pelo torácico, cervical, lombar e sacral. Assim, é comum observar-se poliose de cílios e cabelos nessa forma da doença. Apresenta-se como lesão única em 75% dos pacientes, sendo que em 11,5% deles há história familiar positiva, fato que também ocorre na forma não segmentar.<sup>36</sup>

Em relação à terapêutica, a forma segmentar do vitiligo mostra-se, em geral, mais resistente ao tratamento do que a forma não segmentar.

Na criança o vitiligo tem algumas peculiaridades. O comprometimento cutâneo varia de um a 80%, e os locais mais acometidos são a face e o pescoço, seguidos pela porção inferior das extremidades, pelo tronco, extremidade superior e região perineal. A duração média da doença é de três anos, e as alterações mais freqüentemente associadas são as doenças tireoidianas e a alopecia areata.<sup>37</sup>

Vale a pena ressaltar o chamado “vitiligo ocupacional”, que é um tipo de leucodermia adquirida “vitiligo-símile” associada ao contato com substâncias que podem exercer ação tóxica sobre os melanócitos em indivíduos geneticamente susceptíveis; são exemplos os compostos fenólicos e catecóis usados em germicidas, inseticidas e resinas, e o monobenzil éter de hidroquinona, usado na indústria da borracha.

O curso da doença é normalmente imprevisível. Sua evolução natural é normalmente de progressão lenta, mas pode exacerbar rapidamente. A repigmentação espontânea das lesões é observada geralmente em proporção que varia de 10 a 20% dos pacientes com vitiligo, mais freqüentemente nas áreas fotoexpostas e pequenas em sua extensão.

O diagnóstico do vitiligo é essencialmente clínico com máculas acrômicas e pele normal coexistindo em um mesmo indivíduo. A luz de Wood é uma lâmpada de 351nm que resalta uma fluorescência branco-azulada na pele lesada decorrente do acúmulo de 6-biopterina e 7-biopterina. Trata-se de um artifício bastante importante que permite o diagnóstico das lesões pouco visíveis a olho nu e o acompanhamento terapêutico do paciente.

A avaliação laboratorial da tireóide faz-se relevante nos portadores de vitiligo. Em um estudo com 460 portadores de vitiligo, 14% dos pacientes apresentaram alterações

- *Acrofacial: presence of typical lesions in the distal part of the extremities and face.*

- *Vulgar: achromatic maculae with a random distribution.*

- *Mixed: acrofacial and vulgar, segmentary and acrofacial and/or vulgar.*

#### **Universal vitiligo: depigmentation of more than 50% of the skin and/or mucous membranes.**

*Segmentary vitiligo appears early in life, between five and 30 years of age, and is not related to the autoimmune diseases. While the vulgar form may appear at any age and usually develops with outbreaks often associated with the occurrence of autoimmune diseases, specially of the thyroid.*

*The segmentary form mainly affects the face in the area of innervation of the trigeminal nerve, following this in terms of frequency, the thoracic, cervical, lumbar and sacral innervated areas. Thus, it is common to observe poliosis of eyelashes and hair in this form of the disease. It presents a single lesion in 75% of the patients, and in 11.5% of them there is a positive family history, a fact that also occurs in the nonsegmentary form.<sup>36</sup>*

*In relation to the therapeutics, the segmentary form of vitiligo is in general more resistant to treatment than the nonsegmentary form.*

*In children, vitiligo has several peculiarities. The cutaneous involvement varies from 1% to 80%, and the areas most frequently affected are the face and the neck, followed by the inferior portion of the extremities, the trunk, the superior extremities and the perineal area. The mean duration of the disease is three years, and the conditions most often associated are the diseases of the thyroid and alopecia areata.<sup>37</sup>*

*The importance should be underscored of the so-called ‘occupational vitiligo’ which is a type of acquired ‘vitiligo-like’ leukoderma associated to contact with substances that can present a toxic action to the melanocytes of genetically susceptible individuals. Examples of such substances include the phenolic compounds and catechols used in germicides, insecticides and resins, and monobenzyl hydroquinone ether, used in the rubber industry.*

*The course of the disease is normally unpredictable. Its natural course is usually a slow progression, nevertheless it is capable of rapid exacerbation. Spontaneous repigmentation of the lesions is generally observed in 10 to 20% of the patients with vitiligo, occurring most frequently in photoexposed areas and in lesions of small extension.*

*The diagnosis of vitiligo is essentially clinical with achromatic maculae and normal skin coexisting in the same individual. Wood’s light is a lamp of 351nm which causes a bluish white fluorescence in the affected skin, due to the accumulation of 6-biopterine and 7-biopterine. This lamp is an important tool in that it allows the diagnosis of lesions that are barely visible to the naked eye and permits an ongoing therapeutic follow-up of the patient.*

*The laboratory evaluation of the thyroid is relevant in*

tireoidianas.<sup>2</sup> Outros autores também têm observado maior prevalência de alterações tireoidianas naqueles com vitiligo do que nos indivíduos normais.<sup>38,39,40</sup>

A biópsia é pouco utilizada para diagnóstico da doença uma vez que as alterações histopatológicas são pouco significativas.<sup>41</sup> Ainda não há concordância no que se refere à presença ou não de melanócitos na pele lesional. Le Poole *et al.*,<sup>42</sup> utilizando um painel de 16 anticorpos monoclonais, concluíram que não havia melanócitos na pele lesada; entretanto, outros observaram que os melanócitos não estão completamente ausentes na pele lesional e ainda que essas células retêm a capacidade de retornar à função mesmo após longo tempo de doença.

Em relação à cultura de melanócitos de pacientes com vitiligo vários estudos mostram que esses têm um comportamento anormal no meio, demonstrando que essas células estão intrinsecamente alteradas. Na pesquisa de dopa foi demonstrado que as áreas com vitiligo são dopa-negativas, porém, eventualmente, alguma "ilhota" de célula dopa-positiva foi observada, menor e menos dendrítica do que os melanócitos normais, o que correspondia provavelmente aos chamados melanócitos "inativos".<sup>43</sup>

As principais doenças que fazem parte do diagnóstico diferencial do vitiligo são:

- 1- Alterações genéticas: piebaldismo, hipomelanose de Ito e esclerose tuberosa. O piebaldismo é uma alteração genética autossômica dominante caracterizada por máculas hipocrômicas que em geral poupam mãos e pés e que, diferente do vitiligo, à luz de Wood apresenta "ilhas" de pigmentação normal ou hiperpigmentadas no interior ou na periferia da lesão; a hipomelanose de Ito tem geralmente distribuição linear (linhas de Blaschko), e a esclerose tuberosa é geralmente acompanhada de outros sinais cutâneos, como angiofibromas e fibromas periungueais.<sup>44</sup>
- 2- Doenças inflamatórias como lúpus eritematoso, sarcoidose e líquen escleroso. As lesões típicas de lúpus são facilmente diferenciadas clinicamente pela presença de atrofia e cicatriz; já no líquen escleroso, o diagnóstico é geralmente histológico.
- 3- Nevo halo: ocorre freqüentemente no tronco, em geral ao redor de um nevo juncional ou composto.
- 4- Doenças malignas como a micose fungóide: o diagnóstico é geralmente histológico, com infiltrado de células mononucleares na epiderme.
- 5- Doenças infecciosas como pitíriase versicolor, sífilis e hanseníase. Na pitíriase versicolor a luz de Wood revela fluorescência amarelo-dourada, e, à microscopia direta, observam-se hifas e esporos. O diagnóstico diferencial com a sífilis é baseado na história de úlcera genital prévia e sorologia positiva para reação treponêmica.
- 6- Desordens idiopáticas como hipomelanose guttata idiopática (HGI) e hipopigmentação pós-inflamatória. A HGI geralmente ocorre a partir da terceira década de vida, com lesões pequenas e de evolução lenta, e o diagnóstico diferencial da hipopigmentação pós-inflamatória com vitiligo

*cases of vitiligo. In a study of 460 vitiligo cases, 14% of the patients presented thyroid alterations.<sup>2</sup> Other authors have also observed a greater prevalence of thyroid alterations in those with vitiligo compared to the normal population.<sup>38,39,40</sup>*

*Biopsy is little used for diagnosis of the disease since the histopathological alterations are of little significance.<sup>41</sup> In relation to the presence or absence of melanocytes in the lesions of the skin there is as yet no agreement. Le Poole et al.,<sup>42</sup> using a panel of 16 monoclonal antibodies, concluded that there were no melanocytes in the affected skin. However, others have observed that melanocytes were not completely absent in the lesional skin and that these cells retain the capacity to return to function even after a prolonged duration of the disease.*

*In relation to the culture of the melanocytes of patients with vitiligo, several studies show that these have an abnormal behavior in the medium, demonstrating that these cells are intrinsically altered. In the testing with dopa, at first it was found that the areas with vitiligo were dopa-negative, however, occasionally, some "islets" of dopa-positive cells were observed. These were smaller and less dendritic than the normal melanocytes, which probably corresponds to what had been considered 'inactive' melanocytes.<sup>43</sup>*

*The main diseases that are part of the differential diagnosis of vitiligo are as follows:*

1. *Genetic alterations: piebaldism, hypomelanosis of Ito and tuberous sclerosis. Piebaldism is a genetic autosomal dominant alteration characterized by hypochromatic patches that are generally not found on the hands and feet. In contrast with vitiligo, Wood's light reveals 'islets' of normal pigmentation or hyperpigmentation in the interior or in the periphery of the lesion. Hypomelanosis of Ito usually has a linear distribution (Blaschko lines). Tuberous sclerosis is usually accompanied by other cutaneous signs, such as angiofibromas and periungual fibromas.<sup>44</sup>*
2. *Inflammatory diseases such as erythematous lupus, sarcoidosis and lichen sclerosus. The typical lesions of lupus are easily clinically differentiated by the presence of atrophy and scar tissue; but with lichen sclerosus the diagnosis is usually histological.*
3. *Halo nevus: occurs frequently in the trunk, generally around a junctional or compound nevus.*
4. *Malignant diseases such as mycosis fungoides: the diagnosis is usually histological, by finding an infiltrate of mononuclear cells in the epidermis.*
5. *Infectious diseases such as pityriasis versicolor, syphilis and leprosy. In pityriasis versicolor Wood's light reveals a yellow-gold fluorescence, and, under the microscope, hyphae and spores are observed. Differential diagnosis of syphilis is based on the history of a previous genital ulcer and positive serology for treponemal reaction.*
6. *Idiopathic disorders such as idiopathic guttate hypomelanosis (IGH) and post-inflammatory hypopigmentation. IGH does not usually occur before the third decade of life. It presents small lesions of slow evolution. The differential diagnosis of post-inflammatory hypopigmentation with viti-*

faz-se principalmente pela anamnese.

O tratamento do vitiligo ainda é um grande desafio, uma vez que há muitas teorias que tentam explicar a doença e muitas ainda a serem propostas. A principal linha de tratamento no vitiligo consiste em estimular a produção de pigmento nas áreas de pele lesadas. Starricco, em 1959,<sup>45</sup> demonstrou que esses melanócitos não sintetizavam melanina em condições normais, porém tornavam-se ativos quando estimulados pela luz ultravioleta ou pela dermabrasão. O autor concluiu que os melanócitos eram capazes de se mover ao longo da epiderme e tornar-se morfológica e funcionalmente maduros. Mais tarde, Cui *et al.*<sup>46</sup> estudaram os diferentes estágios de repigmentação e confirmaram a existência de uma reserva de melanócitos nos folículos pilosos.

As principais formas de tratamento descritas são:

### ESTERÓIDES

O corticosteróide tópico constitui uma das primeiras opções de tratamento para os indivíduos portadores de vitiligo e é, eventualmente, a primeira escolha para aqueles com a forma localizada da doença e/ou aqueles que têm um componente inflamatório mesmo que subclínico.

Kandil<sup>47</sup> estudou a eficácia do esteróide tópico no tratamento do vitiligo. Lesões na face foram as que melhor responderam a essa terapia, assim como nas extremidades. Kandil demonstrou que na face o aumento difuso da pigmentação ocorreu antes que a pele normal fosse acometida.

A coloração da pele também parece ser fator importante no processo de repigmentação. Assim, as lesões de vitiligo na face de pacientes de pele escura respondem melhor do que naqueles de pele clara.<sup>41</sup>

O tipo clínico do vitiligo também foi relatado como importante fator na eficácia do tratamento com esteróides tópicos.<sup>48</sup> Opta-se por corticóides potentes e em geral observa-se melhor resposta em pacientes com a forma vulgar da doença, localizada ou generalizada.

Por fim, a duração da doença também pode influenciar a repigmentação. Lesões mais recentes em geral respondem melhor.

A aplicação intralesional de corticosteróide pode ser uma possibilidade que, entretanto, é pouco utilizada em virtude da dor e dos possíveis efeitos colaterais inerentes à droga, como atrofia da pele, telangiectasias e hemorragias intradérmicas.<sup>47,48</sup>

O uso do corticóide sistêmico está fundamentado na possibilidade de a atividade da doença estar associada a auto-imunidade contra os melanócitos. Foi observada uma redução do complemento mediado pela citotoxicidade de auto-anticorpos contra melanócitos e dos títulos de anticorpos contra os melanócitos em pacientes que receberam corticosteróide oral.<sup>49</sup> Entretanto, o tratamento com tais drogas pode produzir efeitos colaterais indesejáveis, como epigastralgia, aumento de peso, erupções acneiformes, estrias, insônia, osteoporose e, mais raramente, necrose asséptica

*ligo is done mainly by anamnesis.*

*The treatment of vitiligo is still a great challenge, since many theories have been put forward that attempt to explain this disease, and no doubt many more will be proposed. The main line of treatment for vitiligo consists of stimulating the production of pigment in the affected skin areas. In 1959, Starricco<sup>45</sup> demonstrated that the melanocytes in the lesions did not synthesize melanin under normal conditions, however they became active when stimulated by ultraviolet light or by dermabrasion. This author concluded that melanocytes were capable of moving along the epidermis and to become morphologically and functionally mature. Later, Cui *et al.*<sup>46</sup> studied the successive stages of repigmentation and confirmed the existence of a reserve of melanocytes in the hair follicles.*

*The main forms of treatment described in the literature are:*

### STEROIDS

*Topical corticosteroid constitutes one of the first treatment options for individuals with vitiligo and is, eventually, the first choice for those with the localized form of the disease and/or those that have an inflammatory component, even if at a subclinical level.*

*Kandil<sup>47</sup> studied the effectiveness of topical steroids in the treatment of vitiligo. Lesions on the face and on the extremities best responded to this therapy. Kandil demonstrated that on the face a diffuse increase of pigmentation occurred before the normal skin was involved.*

*Skin color also seems to be an important factor in the repigmentation process. Thus, vitiligo lesions on the face of dark-skinned patients respond better than among those with light skin.<sup>41</sup>*

*The clinical type of vitiligo was also reported to be an important factor in the effectiveness of treatment with topical steroids.<sup>48</sup> With the choice of more potent corticoids generally a better response is observed in patients with the vulgar form of the disease, whether localized or generalized.*

*Finally, the duration of the disease can also influence repigmentation. The more recent lesions in general respond better.*

*Intralesional application of corticosteroid may be a possibility that, so far is little used because of the pain involved and of the possible inherent side effects of the drug, such as atrophy of the skin, telangiectasis and intradermic hemorrhages.<sup>47,48</sup>*

*The use of a systemic corticoid is based on the possibility that the activity of the disease is associated to autoimmunity against the melanocytes. There has been observed in patients who received oral corticosteroids a reduction in the complement that is mediated by the cytotoxicity of autoantibodies against melanocytes and in the titers of antibodies against the melanocytes.<sup>49</sup> However, treatment with such drugs can produce undesirable side effects, such as epigastralgia, weight gain, acneiform eruptions, striae, insomnia, osteoporosis and, albeit more rarely,*

dos ossos.<sup>50,51</sup>

A fim de minimizar esses efeitos, uma alternativa é terapia com minipulso oral de betametasona ou dexametasona. Em um estudo de Pasricha e Kaitan<sup>52</sup> com 40 pacientes portadores de vitiligo foram utilizados cinco miligramas de dexametasona em dose única pela manhã por dois dias semanais consecutivos. Foi observada parada na progressão da doença entre os meses um e três em 32 de 36 pacientes (89%), sinais de repigmentação entre os meses dois e quatro em 32 pacientes (80%). Kim *et al.*<sup>53</sup> também trataram vitiligo ativo com baixa dose de esteróide (0,3mg de prednisolona/kg) para minimizar os efeitos colaterais. Após quatro meses de tratamento, 57 de 81 pacientes (70,4%) obtiveram alguma repigmentação. A evolução da doença foi controlada em 71 (87,6%) dos 81 pacientes.

### PUVA

A fotoquimioterapia com componentes psoralênicos e subsequente exposição à radiação UVA (320-400nm) é comumente denominado Puva terapia. Os psoralenos são compostos formados pela fusão de componentes hidrocarbonetos tricíclicos com benzopireno, a furocumarina. São metabolizados no fígado, com vida média na circulação de aproximadamente uma hora. A eliminação é rápida, por via urinária principalmente, o que evita maior risco de fotossensibilidade, inerente a esse grupo de drogas.

Tem sido determinado que a repigmentação ocorre mediante a estimulação de imunocitoquinas e mediadores inflamatórios que agem como “sinais” para migração de melanócitos a partir dos folículos pilosos da pele sã; entretanto, a combinação de 8-metoxipsoraleno com UVA parece não alterar o tamanho nem a distribuição dos melanossomas.

Algumas importantes considerações devem ser feitas antes de sugerir essa terapia:<sup>54,55</sup>

- 1 – O vitiligo segmentar pode não responder tão bem à Puva terapia como o vitiligo generalizado.<sup>56</sup>
- 2 – A resposta à Puva depende do local anatômico da lesão. A face é a área que melhor responde a essa terapia, enquanto as áreas distais das extremidades e genitália raramente respondem a ela. Isso porque são áreas de pele glabra, ou seja, áreas em que não existem folículos pilosos.
- 3 – O vitiligo rapidamente progressivo em geral não responde a esse tipo de terapia.
- 4 – Pacientes jovens e morenos costumam ser mais aderentes ao tratamento do que idosos de pele clara.

Os psoralenos podem ser usados de três modos: oral, tópico ou combinado.

### Terapia oral

Esse tipo de terapia é o que oferece melhores resultados e com menos efeitos colaterais.<sup>55</sup> O psoraleno de escolha é o metoxipsoralen na dose de 0,4mg/kg de peso tomados uma ou duas horas antes da exposição à radiação. A dose da radiação deve ser iniciada com 1J/cm<sup>2</sup> duas a três

aseptic necrosis of the bones.<sup>50,51</sup>

*In order to minimize those effects, an alternative is therapy with an oral minipulse of betamethasone or dexamethasone. In a study by Pasricha and Kaitan<sup>52</sup> on 40 patients with vitiligo, five milligrams of dexamethasone were administered in a single dose in the mornings of two consecutive days per week. An arrest in the progress of the disease was observed in the first one to three months in 32/36 patients (89%) and signs of repigmentation within two to four months in 32 patients (80%). Kim et al.<sup>53</sup> also treated active vitiligo with a low steroid dosage (prednisolone, 0.3mg/kg) to minimize the side effects. After four months of treatment, 57/81 patients (70.4%) presented some repigmentation. The clinical course of the disease was controlled in 71 (87.6%) of the 81 patients.*

### PUVA

*Photochemotherapy with psoralen components and subsequent exposure to ultraviolet A (UVA) (320-400nm) radiation is commonly known as PUVA therapy. The psoralens are compounds formed by the fusion of tricyclic hydrocarbon components with benzopyrene to furocoumarin. They are metabolized in the liver, with a half-life in the bloodstream of approximately one hour. Their elimination is rapid, mainly through the urine, which helps to avoid a greater risk of photosensitivity inherent in this group of drugs.*

*It has been determined that repigmentation occurs by the stimulation of immunocytokines and inflammatory mediators that act as ‘signals’ for the migration of melanocytes from the hair follicles of healthy skin. However, the combination of 8-methoxypsoralen with UVA seems to neither alter the size nor the distribution of the melanosomes.*

*Some important considerations should be made before suggesting this therapy:<sup>54,55</sup>*

- 1 – Segmental vitiligo does not respond as well to PUVA therapy as generalized vitiligo.<sup>56</sup>*
- 2 – The response to PUVA depends on the anatomical location of the lesion. The face is the area that best responds to this therapy, while the distal areas of the extremities and the genitalia rarely respond. This is because they are areas of glabrous skin, or in other words, areas in which there are no hair follicles.*
- 3 – Rapidly progressive vitiligo generally does not respond to this therapy.*
- 4 – Patients that are young and brown skinned are usually more responsive to treatment than are older persons with light skin.*

*The psoralens can be administered by three methods: oral, topical or combined.*

### Oral Therapy

*This is the type of therapy that offers the best results with the least side effects.<sup>55</sup> The psoralen of choice is methoxypsoralen at a dosage of 0.4mg/kg of body weight administered one or two hours before the exposure to radiation. The treatment with radiation should be done with an*

vezes por semana com pelo menos 48 horas de intervalo.<sup>56</sup>

É essencial proteger os olhos com lentes que filtram a radiação UVA a partir do momento da ingestão do psoraleno.

O principal efeito colateral dos psoralenos é o eritema produzido pela UVA, que ocorre de 24 a 36 horas depois e pode variar desde um avermelhamento da pele até a formação de bolhas e necrose da pele. Outros efeitos colaterais incluem prurido, náuseas e vômito. O prurido é frequentemente controlado com emolientes e eventualmente com esteróides tópicos, e as náuseas com o fracionamento da medicação.

As principais contra-indicações para seu uso são: doenças hepáticas e renais, doenças fotossensíveis, catarata, glaucoma e câncer de pele. O risco para carcinoma de pele é, em média, 2,6 vezes superior ao da população, com predomínio nas áreas não fotoexpostas.

Novos tratamentos utilizando 5-metoxipsoralen em vez de 8-metoxipsoralen e fototerapia com UVB de banda estreita têm mostrado bons resultados, com menor fototoxicidade e menos efeitos colaterais.

### Terapia tópica

O metoxipsoralen na concentração de 0,1% é o mais freqüente psoraleno utilizado no tratamento do vitiligo.<sup>56,57</sup> Deve ser aplicado nas áreas acometidas 30 a 60 minutos antes da exposição à radiação. A dose inicial de UVA deve ser 0,25J/cm<sup>2</sup> com aumento de 0,12 a 0,25J/cm<sup>2</sup> até que o eritema seja atingido.

A principal complicação dessa terapia é o aparecimento de reações bolhosas fototóxicas nesses pacientes. Para tal, o paciente deve ser bastante esclarecido sobre a importância do uso de fotoprotetores de amplo espectro a partir do momento da utilização do psoraleno.

### Terapia combinada

A retirada da epiderme associada à indução de bolhas para introdução do enxerto é bastante usada associada à Puva terapia, assim como os corticóides tópicos usados como terapia adjuvante à Puva.<sup>58,59</sup>

Aproximadamente 20% dos pacientes alcançam repigmentação bastante significativa, e em torno de 50% têm repigmentação parcial, porém satisfatória. Esses índices são obtidos após número de "sessões" que varia de 100 a 300. Uma regra geral indica que, se não ocorrer sinal relevante de repigmentação após 30 exposições, ela provavelmente não ocorrerá mais.

### TERAPIA CIRÚRGICA

Apesar da grande variedade de terapias clínicas existentes para o vitiligo, um grande número de pacientes a elas não responde, talvez porque o método escolhido não foi adequado para induzir a pigmentação ou porque a reserva de melanócitos do folículo local foi depletada, ou ainda porque os melanócitos da borda dessas lesões não foram suficientemente estimulados.<sup>47,54</sup> Assim, o enxerto ou transplante de melanóci-

*initial level of 1J/cm<sup>2</sup>, two to three times per week with at least 48 hours between applications.<sup>56</sup>*

*It is essential to protect the eyes with lenses that filter UVA radiation starting from the moment that psoralen is ingested.*

*The main side effect of the psoralens is the erythema produced by the UVA. This may occur from 24 to 36 hours later and may vary from a reddening of the skin to the formation of blisters and necrosis of the skin. Other side effects include pruritus, nausea and vomiting. The pruritus is frequently controlled with emollients and eventually with topical steroids, and the nausea with a fractionation of the treatment.*

*The main contraindications for the use of this therapy are: hepatic and renal diseases, photosensitive diseases, cataracts, glaucoma and skin cancer. The risk of skin carcinoma is, on average, 2.6 times greater than that of the general population, with prevalence in the areas that are not photoexposed.*

*New treatments using 5-methoxypsoralen instead of 8-methoxypsoralen and using phototherapy with narrow band UVB have been showing good results, with less phototoxicity and fewer side effects.*

### Topical therapy

*Methoxypsoralen in a concentration of 0.1% is the psoralen most frequently used in the treatment of vitiligo.<sup>56,57</sup> It should be applied on the affected areas 30 to 60 minutes before exposure to radiation. The initial level of UVA should be 0.25J/cm<sup>2</sup> with an increase of 0.12 the 0.25J/cm<sup>2</sup> until the onset of erythema.*

*The main complication of this therapy is the emergence of a phototoxic reaction of blistering. For which, the patient should be well informed regarding the importance of the use of a wide spectrum sunscreen as soon as the psoralen is applied.*

### Combined therapy

*The separating of the epidermis associated with the inducing of blistering for the purpose of introducing a graft is often associated with PUVA therapy. Another therapy adjunctive to PUVA is the application of topical corticoids.<sup>58,59</sup>*

*Approximately 20% of the patients treated achieve very significant repigmentation, and around 50% have partial but satisfactory repigmentation. These results are obtained after a number of 'sessions' which varies from 100 to 300. A general rule indicates that, if there is no relevant sign of repigmentation after 30 UV exposures, then it probably is not going to occur.*

### SURGICAL THERAPY

*In spite of the broad variety of clinical therapies for vitiligo, a great many of these patients do not respond well. This may be because the method chosen was not adequate in inducing repigmentation or because the reserve of melanocytes in the local follicles was depleted, or even because the melanocytes in the borders of the lesions were not stimulated sufficiently.<sup>47,54</sup> Thus, a graft or melanocyte transplant*

tos pode ser uma alternativa de tratamento para esses casos mediante a deposição de grupamentos de células funcionantes no local afetado. Essa modalidade terapêutica, entretanto, só é válida para doença estável, que pode ser definida como:

- ausência de área de despigmentação nova ou aumento das lesões atuais por período de dois anos;
- ausência do fenômeno de Koebner durante o mesmo período;
- repigmentação espontânea ao redor ou nas lesões acrómicas;
- teste de microenxerto positivo com halo de repigmentação ao redor de um a 2mm da área transplantada.<sup>60</sup>

As melhores indicações para o método incluem:

- 1 – vitiligo unilateral, tanto segmentar quanto focal, estável. Nesse caso um sucesso de 95% pode ser esperado;
- 2 – vitiligo bilateral quando estável pode responder em 48% dos pacientes relacionados;
- 3 – a seleção do paciente também é extremamente importante para o sucesso da terapêutica.

Procedimentos cirúrgicos são preferíveis após a adolescência em pacientes estáveis emocionalmente e conscientes dos riscos inerentes a qualquer técnica cirúrgica, como repigmentação incompleta ou cicatrizes.<sup>61</sup>

As contra-indicações absolutas referem-se ao vitiligo em progressão, à tendência à cicatriz queloidiana e à tendência à hiperpigmentação ao mínimo trauma.

### MICROPIGMENTAÇÃO

As técnicas de micropigmentação dérmicas permanentes com pigmento de ferro oxidado podem ser utilizadas para cobrir áreas de vitiligo recalcitrantes.<sup>62</sup> Trata-se de uma adaptação da técnica de tatuagem definitiva dos olhos, em geral com poucas complicações, entre elas a infecção pelo vírus do herpes simples nos indivíduos predispostos. Em longo prazo, uma possível complicação inclui a koebnerização no local da micropigmentação com posterior aumento da borda da área tratada.

### OUTRAS TERAPIAS

Além das terapias convencionais, outras terapias vêm ganhando espaço considerável no tratamento de patologias como o vitiligo. Sabe-se que aproximadamente um terço dos pacientes tratados atinge resultados satisfatórios, e a maioria deles é em longo prazo e relativamente custosa. Assim, as terapias alternativas constituem uma nova opção para esses pacientes e incluem a pseudocatalase, a helioterapia, o UVB, o extrato de placenta humana, o Kuva, a fenilalanina tópica e sistêmica, e os antioxidantes.

#### Pseudocatalase

Sabe-se atualmente que há uma tendência ao acúmulo de substâncias oxidativas na epiderme de pacientes com vitiligo. Vários estudos têm mostrado dano oxidativo precoce tanto de melanócitos quanto de queratinócitos da

may be a treatment alternative for these cases by the deposition of clusters of functioning cells in the affected locus. This therapeutic modality, however, is only valid when the disease is stable, which can be defined as follows:

- Absence of an area of new depigmentation, or growth of the current lesions for the previous two years;
- Absence of the phenomenon of Koebner during the same period;
- Spontaneous repigmentation around or in the achromatic lesions;
- Positive minigraft test with a repigmentation halo of 1mm to 2mm around the transplanted area.<sup>60</sup>

The best indications for the method include:

- 1 – stable unilateral vitiligo, either segmental or focal. In which case a success rate of 95% can be expected;
- 2 – vitiligo that is bilateral, when stable, can respond in 48% of the patients involved;
- 3 – the selection of patients is also extremely important for the success of the therapeutics.

Surgical procedures are preferable after adolescence in emotionally stable patients who are aware of the inherent risks of any surgical technique, such as incomplete repigmentation or scars.<sup>61</sup>

The absolute contraindications are: vitiligo that is still progressing, a tendency to form keloid scars or a tendency to hyperpigmentation even after minimal trauma.

### MICROPIGMENTATION

The techniques of permanent dermal micropigmentation utilizing a pigment of oxidized iron can be used to cover areas of recalcitrant vitiligo.<sup>62</sup> Basically this is an adaptation of the technique of eyelid tattooing. Generally there are few complications, but among them is infection by the virus of herpes simplex in predisposed individuals. In the long run, a possible complication includes koebnerization in the area of micropigmentation, with subsequent augmentation of the margin of the treated area.

### OTHER THERAPIES

Besides the conventional therapies, there are other therapies that are earning considerable space in studies into the treatment of pathologies such as vitiligo. It is known that approximately one third of the patients treated achieve satisfactory results, but for most of them this took a long time and was relatively expensive. Thus, the alternative therapies constitute a new option for these patients. They include pseudocatalase, heliotherapy, UVB, extract from human placenta, KUYA, topical and systemic phenylalanine, and antioxidants.

#### Pseudocatalase

It is known now that there is a tendency to accumulate oxidative substances in the epidermis of patients with vitiligo. Several studies have shown that there is early oxidative harm done both to melanocytes and to keratinocytes

pele, caracterizado por degeneração vacuolar e depósito granular tanto da pele normal quanto da lesada.<sup>63,64</sup>

A descoberta do baixo nível de catalase na epiderme sã e lesada de pacientes com vitiligo sugeriu maior “estresse” originado a partir do acúmulo de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> epidérmico. Recentemente, Maresca *et al.*<sup>65</sup> também mostraram baixa atividade da catalase nos melanócitos de pacientes com vitiligo. Entretanto, a expressão de RNAm-catalase nos melanócitos e queratinócitos desses pacientes é normal quando comparada à do grupo controle.

Estudo piloto com 33 pacientes com vitiligo (12 homens e 21 mulheres) com idade média de 41 anos e com doença ativa, tratados com pseudocatalase tópica, cálcio e exposição ao UVB, mostrou que o processo de despigmentação estabilizou em todos os pacientes e que os primeiros sinais de repigmentação foram observados após período de tratamento que variou de dois a quatro meses na maioria dos pacientes.<sup>64</sup>

### **Helioterapia**

A helioterapia é a maneira mais simples e antiga de tratar o vitiligo. O modo de ação dessa terapia é desconhecido, mas tem sido demonstrado que a luz estimula a proliferação de melanócitos na pele normal e assim provavelmente o faz na pele lesada. É de fácil aceitação por adultos e crianças, de baixo custo e relativamente segura, pois não há risco significativo de dano actínico e existem poucos casos de câncer de pele relatados em pacientes com vitiligo.<sup>66</sup>

As áreas lesadas devem ser expostas ao sol até que se atinja um eritema assintomático, e as áreas de pele sã, protegidas com um filtro solar de amplo espectro.

### **UVB**

A radiação ultravioleta B é conhecida como importante fator de estimulação para a síntese de melanina na pele pelo aumento da atividade da tirosinase e do estímulo na proliferação de melanócitos. Com o objetivo de reduzir a ação carcinogênica e o fotoenvelhecimento, alguns estudiosos propuseram utilizar uma banda monocromática de 311nm para tratar psoríase, a princípio com resultados promissores.<sup>67</sup>

As vantagens da luz monocromática incluem menos dermatites fotoalérgicas, menores fototoxicidade, prurido e xerose, e sessões mais curtas (usualmente inferior a cinco minutos) de exposição à radiação ultravioleta.

### **Extrato de placenta humana**

A melagenina foi primeiramente usada em Cuba em 1970 para o tratamento do vitiligo, psoríase e alopecia. Trata-se de um extrato hidroalcolólico de placenta humana cujo agente ativo é a alfa-fetoproteína produzida a partir dos cotilédones da placenta com 95% de etanol.<sup>68,69</sup>

O primeiro estudo, com 732 pacientes com vitiligo, mostraram que 84% deles obtiveram repigmentação total. Esses resultados, porém, não puderam ser repetidos, questio-

of the skin, characterized by vacuolar degeneration and granular deposit in normal and diseased skin.<sup>63,64</sup>

The discovery of the low catalase level in both the healthy and the diseased epidermis of patients with vitiligo suggested a greater ‘stress’ originating from the accumulation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in the epidermis. Recently, Maresca *et al.*<sup>65</sup> also reported finding a low activity of catalase in the melanocytes of patients with vitiligo. However, the expression of RNAm-catalase in the melanocytes and keratinocytes of these patients is normal when compared to that of the control group.

A pilot study was done with 33 patients with vitiligo (12 men and 21 women), with a mean age of 41 years, and with active disease. They were treated with topical pseudocatalase, calcium and exposure to UVB. The study reported that the depigmentation process was stabilized in all the patients and that in most of the patients the first signs of repigmentation were observed after a period of treatment that varied from two to four months.<sup>64</sup>

### **Heliotherapy**

Heliotherapy is the simplest and oldest way to treat vitiligo. The specific action of this therapy is unknown, but it has been demonstrated that light stimulates the proliferation of melanocytes in normal skin and therefore probably also does so in diseased skin. This therapy is easily acceptable to adults and children. It costs little and is relatively safe because there is no significant risk of actinic damage and few cases of skin cancer in patients with vitiligo have been reported.<sup>66</sup>

The affected areas should be exposed to the sun until an asymptomatic erythema is noticed. The areas of healthy skin should be protected with a sunscreen of broad spectrum.

### **UVB**

Ultraviolet B radiation is known to be an important factor in the stimulation of the synthesis of melanin in the skin by increasing the activity of tyrosinase, and in the stimulation of the proliferation of melanocytes. With the objective of reducing the carcinogenic action and the aging effects of radiation, some researchers have proposed the use of a monochromatic band of 311nm in the treatment of psoriasis. Early experiments have shown promising results.<sup>67</sup>

The advantages of monochromatic light include: less photoallergic dermatitis, decreased phototoxicity, pruritus and xerosis, and shorter sessions (usually less than five minutes) of exposure to ultraviolet radiation.

### **Extract of human placenta**

Melagenin was first used in Cuba in 1970, for the treatment of vitiligo, psoriasis and alopecia. It is a hydroalcoholic extract from human placenta whose active agent is the alpha-fetoprotein produced by the cotyledons of the placenta, along with 95% ethanol.<sup>68,69</sup>

The first study, on 732 patients with vitiligo, showed that 84% obtained total repigmentation. These results, however, could not be repeated, thus raising doubts about

nando sua validade científica. Em um segundo estudo, somente 31% de 200 pacientes repigmentaram totalmente. Estudos realizados em outras partes do mundo, como nos Estados Unidos, não puderam confirmar em animais e laboratorialmente os benefícios demonstrados pelos pesquisadores cubanos.

#### **Kellin (Kuva)**

Trata-se do extrato de uma planta denominada *Ammi visnaga*. Estudos recentes têm mostrado que tal substância parece ter estrutura química muito semelhante à dos psoralenos, com propriedades fotobiológicas, fotoquímicas e fototerapêuticas bastante similares às desse grupo. Recomenda-se o uso oral em doses de 50 a 100mg duas horas e meia antes da exposição solar ou à radiação UVA, a partir de 15J/cm<sup>2</sup> de energia.<sup>70</sup>

#### **Fenilalanina tópica e sistêmica**

A fenilalanina é um aminoácido essencial natural e precursor da tirosina que participa da síntese de melanina. Foi proposto para fotoquimioterapia por Cormane *et al.*,<sup>35</sup> que demonstraram densa repigmentação folicular em 26,3% dos pacientes e repigmentação esparsa com a fenilalanina tópica, com UVB ou com 8-MOP. Resultados promissores têm sido mostrados em crianças, porém com algumas recidivas após a suspensão do tratamento, variando de 12% a 64%.<sup>71,72</sup>

As principais contra-indicações incluem fenilcetonúria, câncer de pele, disfunção hepática ou renal, gravidez, lactação, radioterapia ou exposição ao arsênio.

#### **Antioxidantes**

Montes e colaboradores<sup>73</sup> investigaram 15 pacientes com vitiligo e observaram redução dos níveis de ácido fólico em 11 pacientes, vitamina B12 em 5 pacientes e ácido ascórbico no plasma de quatro pacientes. Esses pacientes foram tratados com 2mg de ácido fólico e 500mg de vitamina C duas vezes ao dia e com 100mg de vitamina B12 por duas semanas administradas por via intramuscular. O resultado mostrou repigmentação significativa em oito dos 15 pacientes após alguns anos de terapia.

Mais recentemente o ácido fólico e a vitamina B12 têm sido usados associados à exposição solar e à UVB com melhores resultados se usados isoladamente.

As vitaminas C e E são usadas no vitiligo com propriedades antioxidantes com base na teoria de que a formação de radicais livres poderia estar relacionada à despigmentação cutânea. A vitamina C tópica também tem sido usada com objetivo de reduzir o eritema da radiação ultravioleta e para combater os efeitos deletérios da radiação B na imunidade cutânea.<sup>75,76</sup>

#### **IMUNOMODULADORES**

Uma nova perspectiva no tratamento de algumas dermatoses incluindo o vitiligo é o uso de imunomoduladores. Vários estudos já comprovaram sua eficácia no tratamento da dermatite atópica e psoríase, e há grandes pers-

*their scientific validity. In a second study, only 31% of 200 patients repigmented totally. Studies accomplished in other parts of the world, such as in the United States, could not confirm in animals or in vitro the benefits demonstrated by the Cuban researchers.*

#### **Khellin (KUVA)**

*Khellin is the extract of a plant denominated *Ammi visnaga*. Recent studies have shown that this substance seems to have a chemical structure very similar to that of the psoralens. Its photobiological and photochemical properties and even its phototherapeutics are quite similar to those of the psoralen group. The oral use of khellin is recommended in doses from 50 to 100mg two and a half hours before the solar exposure or UVA radiation which should start at 15J/cm<sup>2</sup> of energy.<sup>70</sup>*

#### **Topical and systemic phenylalanine**

*Phenylalanine is a natural essential amino acid and a precursor of the tyrosine that participates in the synthesis of melanin. It was proposed for use in photochemotherapy by Cormane et al.,<sup>35</sup> who demonstrated dense follicular repigmentation in 26.3% of their patients and scattered repigmentation in the others with phenylalanine applied topically, followed by UVB or by 8-MOP. Promising results have been seen using this therapy with children, however with some recurrences after the suspension of treatment, varying from 12% to 64%.<sup>71,72</sup>*

*The main contraindications include phenylketonuria, skin cancer, hepatic or renal dysfunction, pregnancy, nursing, radiotherapy or exposure to arsenic.*

#### **Antioxidants**

*Montes and col.<sup>73</sup> investigated 15 patients with vitiligo and observed that there was a reduction in the levels of folic acid in 11 patients, vitamin B12 in five patients and ascorbic acid in the plasma of four patients. These patients were treated with 2mg of folic acid and 500mg of vitamin C twice a day, also 100mg of vitamin B12 was administered by intramuscular injection for two weeks. The result showed significant repigmentation in eight of the 15 patients after several years of therapy.*

*More recently folic acid used in conjunction with vitamin B12 before solar exposure or UVB gave better results than when used separately.*

*Vitamins C and E, with antioxidant properties, are used in vitiligo based on the theory that the formation of free radicals could be related to cutaneous depigmentation. Vitamin C has also been used topically with the objective of reducing erythema caused by ultraviolet radiation and to combat the harmful effects of radiation B on cutaneous immunity.<sup>75,76</sup>*

#### **IMMUNOMODULATORS**

*A new perspective in the treatment of some skin diseases including vitiligo is the use of immunomodulators. Several studies have already proved their effectiveness in the treatment of atopic dermatitis and psoriasis, and there*

pectivas de sucesso também com o vitiligo.<sup>77</sup>

Uma das teorias que buscam explicar a causa do vitiligo é a de que ele ocorre por uma agressão auto-imune contra os melanócitos. Assim, o uso de drogas imunomoduladoras e imunossupressoras parece bastante promissor dentro do arsenal de terapias anteriormente discutidas.

A ciclofosfamida foi utilizada por Gokhale<sup>78</sup> em 1979 na dose de 100mg/dia em 33 pacientes. Houve melhora de 82% dos pacientes, com repigmentação até de áreas como dorso dos pés, calcanhares e lábios, normalmente de difícil pigmentação. Também o levamisole, droga anti-helmíntica, foi usado, devido a sua atividade imunomoduladora, na dose de 150mg duas vezes consecutivas por semana em 64 pacientes, obtendo bons resultados. Foi efetivo quando usado isoladamente e mais ainda quando associado aos corticosteróides tópicos.<sup>77</sup>

A nova geração de drogas imunomoduladoras, como o imiquimod, o tacrolimus e o pimecrolimus, já se mostrara eficaz em dois estudos apresentados no último encontro da academia americana de dermatologia em 2002. Foram apresentados dois pôsteres do uso do tacrolimus em pacientes portadores de vitiligo. Pearl E. Grimes *et al.*<sup>79</sup> mostraram cinco pacientes tratados com tacrolimus (quatro deles com a concentração 0,03%, e um com 0,1%) com resultados promissores. Um deles obteve repigmentação total das lesões, três obtiveram de 50 a 75% de repigmentação, e um, 25 a 50% de repigmentação. Em outro estudo preliminar, Emil A. Tanghetti<sup>80</sup> mostrou cinco casos de vitiligo tratados com tacrolimus 0,1% por seis semanas com repigmentação parcial em todos os casos.

Apesar da pouca literatura científica ainda disponível, os imunomoduladores parecem constituir uma importante arma terapêutica que tende a evoluir à medida que se conhece mais sobre a fisiopatologia da doença.

## DESPIGMENTAÇÃO

Existem duas maneiras de tratar o paciente com vitiligo. A melhor delas é restaurar os melanócitos "perdidos" com técnicas que estimulem os melanócitos locais e vizinhos; entretanto, isso nem sempre é possível, pois existem regiões em que não há reserva dessas células, como as áreas de pele glabra. Assim, essa constitui uma segunda linha de tratamento em que os melanócitos sadios são destruídos com a aplicação de um produto químico, o monobenzil éter de hidroquinona. Trata-se de uma técnica simples, mas que requer a utilização do produto por longos períodos.

A principal indicação é para adultos com mais de 50% de superfície corporal acometida e, sobretudo, capazes de reconhecer que esse processo irá alterar bastante sua fisionomia e exigirá cuidados especiais com o sol por toda a vida.

## CONCLUSÃO

O vitiligo é uma desordem cutânea adquirida, idiopática, caracterizada por máculas acromicas em qualquer parte da pele e/ou mucosas. A etiopatogenia é desconhecida.

*are also great perspectives for success with vitiligo.<sup>77</sup>*

*One of the theories that attempt to explain the cause of vitiligo is that it occurs as an autoimmune aggression against the melanocytes. Therefore, the use of immunomodulators and immunosuppressors would appear quite promising within the therapeutic armamentarium discussed above.*

*Cyclophosphamide was used by Gokhale<sup>78</sup> in 1979, at a dosage of 100mg/day in 33 patients. There was improvement in 82% of the patients, with repigmentation even in areas such as the back of the feet, heels and lips, where repigmentation is usually difficult. Also levamisole, an anthelmintic drug, was used due to its activity as an immunomodulator, at a dosage of 150mg on two consecutive days per week with 64 patients, obtaining good results. It was effective when used alone and even more so when associated with topical corticosteroids.<sup>77</sup>*

*The new generation of immunomodulating drugs, such as imiquimod, tacrolimus and pimecrolimus, has already been shown to be effective in two studies presented in the last meeting of the American Academy of Dermatology in 2002. Two papers were presented regarding the use of tacrolimus on vitiligo patients. Pearl E. Grimes *et al.*<sup>79</sup> reported promising results in five patients treated with tacrolimus (four of them with a concentration of 0.03%, and one with 0.1%). One patient achieved a total repigmentation of the lesions, three obtained from 50 to 75% repigmentation, and one 25 to 50%. In another preliminary study, Emil A. Tanghetti<sup>80</sup> described five cases of vitiligo treated with tacrolimus 0.1% for six weeks with partial repigmentation in all cases.*

*In spite of the limited amount of scientific literature available at this time, immunomodulators appear to constitute an important therapeutic option with a tendency to gain importance as more is discovered regarding the physiopathology of the disease.*

## DEPIGMENTATION

*There are two ways to treat patients with vitiligo. The best is to restore the 'lost' melanocytes with techniques that stimulate the local and neighboring melanocytes; however, this is not always possible, because areas exist in which there is no reserve of these cells, such as in glabrous skin. Thus, there is a second line of treatment in which healthy melanocytes are destroyed with the application of a chemical product, monobenzyl hydroquinone ether. This is a simple technique, but which requires the use of the product for prolonged periods.*

*The main indication is for adults with involvement of more than 50% of the body surface and, above all, those capable of recognizing that this process will considerably alter their physiognomy and will demand special care in relation to solar exposure for the rest of their life.*

## CONCLUSION

*Vitiligo is an acquired idiopathic cutaneous disorder, characterized by achromatic patches in any part of the skin and/or mucous membranes. The etiopathology is unknown,*

da, porém das teorias propostas os mecanismos imunes merecem destaque principalmente na forma vulgar da doença, sendo freqüentemente observada a associação de vitiligo com doenças auto-imunes, como as tireoidites. Alguns fatores precipitantes são o estresse, a exposição solar intensa, traumas físicos e a exposição a algumas substâncias como a borracha e derivados fenólicos. A presença ou não de melanócitos na pele lesada permanece controversa; acredita-se que eles estejam presentes, porém menores e menos ativos em relação à pele normal. Novas drogas têm surgido, como os imunomoduladores tópicos que, aliados às terapias convencionais e à boa relação médico/paciente, têm permitido grandes sucessos na terapêutica dessa doença. □

*however of the proposed theories that of the immune mechanisms is underscored, mainly in the vulgar form of the disease. The importance of the immune mechanisms can be seen in the association of vitiligo with autoimmune diseases such as thyroiditis. Some precipitating factors are stress, intense solar exposure, physical trauma and exposure to some chemicals such as those used in the rubber industry and phenol derivatives. The presence or not of melanocytes in the affected skin remains controversial; it is believed that they are present, but smaller and less active in relation to normal skin. New drugs have been appearing, such as the topical immunomodulators which, allied to conventional therapies along with a good doctor/patient relationship, have been producing great successes in the therapeutics of this disease.* □

## REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Lerner AB, Nordlund JJ. Vitiligo: What is it? Is it important?. J Am Med Assoc 1978; 239:1183-1187.
- Nordlund JJ, Majumder PP. Recent investigations on vitiligo vulgaris: advances in clinical research. Dermatol Clin 1997; 15:69-78.
- El-Mofty AM. Vitiligo and Psoralens. Pergamon Press: New York, 1968.
- Nath SK, Majumder PP, Nordlund JJ. Genetic epidemiology of vitiligo: Multilocus recessivity cross-validated. Am J Hum Genetic 1994;55:981-990.
- Nordlund JJ. Hypopigmentation, vitiligo and melanoma: New data, more enigmas. Arch Dermatol 1998;123:1005-1011.
- Foley NR, Lowe NJ, Misheloff E, Tiwari JL. Association of HLA-DR4 with vitiligo. J Am Acad Dermatol 1983;8:39-40.
- Behl PN, Bhatia RK. Treatment of vitiligo with autologous thin Thiersch's grafts. Int J Dermatol 1973; 12: 329-331.
- Slominski A, Paul R, Bomriska A. Hypothesis: possible role of melatonin receptors in vitiligo. J R Soc Med 1989; 82: 539-541.
- Barona MI *et al.* An epidemiological case-control study in a population with vitiligo. J Am Acad Dermatol 1995; 33(4): 621-625
- Abdel-Nasser MB *et al.* Further evidence for involvement of both cell mediated and humoral immunity in generalized vitiligo. Pigment Cell Research 1994;7:1-8.
- Porter J, Beuf AH, Lerner AB, Nordlund JJ. Response to cosmetic disfigurement; patients with vitiligo. Cutis 1987; 39: 493-494.
- Nath SK, Manjumder PP, Nordlund JJ. Genetic epidemiology of vitiligo: multilocus recessivity cross-validated. Am J Hum Genet 1994; 55:981-990.
- Majumder PP, Nordlund JJ, Li CC. Pattern of familial aggregation of vitiligo. Arch Dermatol. 1993;129:994-998.
- Chen IT, Jimbow K. Comparison in expression of tyrosinase, TRP-1, and c-Kit between normal human melanocytes and "vitiligo" melanocytes. Pigment cell Research 1994; 24 (suppl 3).
- Norris DA, Kissinger RM, Naughton GM. Evidence for immunologic mechanisms in human vitiligo: patients' sera induce damage to human melanocytes in vitro by complement-mediated damage and antibody-dependent cellular toxicity. J Invest Dermatol 1998; 90:783-789.
- Ortonne JP, Bose SK. Vitiligo: where do we stand? Pigment Cell Research 6, 61-72.
- Bystryń, J.C. & (1997) Immune mechanisms in vitiligo. Clin Dermatol 1993;15:853-861
- Bystryń JC, Naughton GK. The significance of vitiligo antibodies. J Dermatol 1985; 12:1-9.
- Zamani M *et al.* Linkage and association of HLA class II genes with vitiligo in a Dutch population. Br J Dermatol 2001;145:90-94.
- Bystryń JC, Xie Z. Neoplastic hypomelanoses. In: Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA, eds. The Pigmentary System: Physiology and Pathophysiology. New York: Oxford University Press, 647-662.
- Harning R, Cui J, Bystryń J-C. Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo. J Invest Dermatol 1991;97:1078-1080.
- Norris DA, Capin L, Muglia JJ *et al.* Enhanced susceptibility of melanocytes of different immunologic effector mechanisms in vitro: potential mechanisms for postinflammatory hypopigmentation and vitiligo. Pigment Cell Research 1998:113-123.
- Fishman P *et al.* Vitiligo antibodies are effective against melanoma. Cancer 1993; 72: 2365-2369.
- Naughton GK, Reggiardo MD, Bystryń J-C. Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. J Am Acad Dermatol 1986;15:978-981.
- Ziegler I. Production of pteridines during hematopoiesis and T-lymphocyte proliferation - potential participation in the control of cytokine signal transmission. Medicinal Research Reviews 1998; 10:95-114.
- Bleehen SS *et al.* Depigmentation of skin with 4- isopropyl-

- catechol, mercaptoamines, and other compounds. *J Invest Dermatol* 1968; 50: 103-117.
27. Riley PA. Mechanisms of pigment cell toxicity produced by hydroxyanisole. *J Pathol* 1970;101:163-169.
  28. Lerner AB. On the etiology of vitiligo and gray hair. *Am J Med* 1971; 51: 141-147.
  29. Reedy MV *et al.* Regulation of melanoblast migration and differentiation. In: *The Pigmentary System Physiology And Pathophysiology*. New York: Oxford University Press, 1998:75-95.
  30. Barnes L. Vitiligo and the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Dermatol Clin* 1988; 6: 229-239.
  31. Nellhaus G. Acquired unilateral vitiligo and poliosis of the head and subacute encephalitis with partial recovery. *Neurology* 1970;20:961-974.
  32. Schallreuter KU *et al.* Vitiligo and other disease: coexistence or true association? Hamburg study on 321 patients. *Dermatology* 1994;188:269-275.
  33. Davis MD *et al.* 7-tetrahydrobiopterin, a natural occurring analogue of tetrahydrobiopterin is a cofactor for, and a potential inhibitor of the aromatic amino acid hydrolases. *National Academy of Sciences, USA* 89, 1992:10108-10113.
  34. Lei X-D *et al.* Expression of 4a-carbinolamine dehydratase in human epidermal keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 238:556-559.
  35. Cormane RH, Siddiqui AH, Schutgens RBH. Phenylalanine and UVA light for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol Res* 1985; 277:126-130.
  36. Hand SK, Lee HJ. Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients. *J Am Acad Dermatol* 1996;36:671-674.
  37. Jaisankar TJ *et al.* Vitiligo in children. *Int J Dermatol* 1993; 31: 621-623.
  38. Pal SK *et al.* Thyroid function in vitiligo. *Clinica Chimica Acta* 1980;106:331-332.
  39. Grimes PE *et al.* Autoantibodies and their clinical significance in a black vitiligo population. *Arch Dermatol* 1983; 119:300-303.
  40. Korkij W *et al.* Tissue-specific autoantibodies and autoimmune disorders in vitiligo and alopecia areata: a retrospective study. *J Cutan Pathol* 1984;11:522-530.
  41. Lerner AB. Vitiligo. *J Invest Dermatol* 1959; 32:285-310.
  42. Le Poole IC *et al.* Presence or absence of melanocytes in vitiligo lesions: an immunohistochemical investigation. *J Invest Dermatol* 1993; 100:816-822.
  43. Hu F *et al.* In vitro studies of vitiligo. *J Invest Dermatol* 1959; 33: 267-280.
  44. Falabella R. Idiopathic gruttate hypomelanosis. *Dermatol Clin* 1988; 6:241-247.
  45. Staricco RG. Amelanotic melanocytes in the outer sheath of the hair follicles. *J Invest Dermatol* 1959; 33:295-297.
  46. Cui J, Shen LY, Wang GC. Role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo. *J Invest Dermatol* 1991; 97:410-416.
  47. Kandil E. Treatment of localized vitiligo with intradermal injection of triamcinolone acetonide. *Dermatologica* 1970; 140:195-206.
  48. Kumari J. Vitiligo treated with topical clobetasol propionate. *Arch Dermatol* 1984; 120:631-635.
  49. Koga M. Vitiligo: A new classification and therapy. *Br J Dermatol*; 97:255-261.
  50. Visitha LK, Singh G. Vitiligo and intralesional steroids. *Indian J Med Res* 1979; 69: 308-311.
  51. Hann SK *et al.* Systemic steroids suppress antimelanocyte antibodies in vitiligo. *J Cutan Med Surg* 1997;1:193-195.
  52. Pasricha JS *et al.* Oral Mini-pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast-spreading disease. *Int J Dermatol* 1993; 31:753-757.
  53. Kim SM *et al.* The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients. *Int J Dermatol* 1999;38:546-550.
  54. Parrish JA, Fitzpatrick T *et al.* Photochemotherapy of vitiligo. Use of orally administered psoralens and a high-intensity long-wave ultraviolet light system. *Arch Dermatol* 1976; 112(11):1531-1534.
  55. Grimes PE, Minus HR *et al.* Determination of optimal topical photochemotherapy for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7(6):771-778.
  56. Halder RM, Grimes PE *et al.* Childhood Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1987;16 (5pt1):948-954.
  57. Ortonne JP, Mosher DV *et al.* Vitiligo and Other Hypomelanoses. Plenum Publishing Co., New York. 1993
  58. Skouge JW, Morison WL *et al.* Autografting and PUVA. A combination therapy for vitiligo. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18(5):357-360.
  59. Bleehen SS. The treatment of vitiligo with topical corticosteroids. Light and electron-microscopic studies. *Br J Dermatol* 1996;94 (Suppl 12):43-50.
  60. Falabella R, Arrunátegui A, Barona MI, Alzate A. The mini-grafting test for vitiligo: Detection of stable lesions for melanocyte transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:228-232.
  61. Moellman G, Klein-Angerer S, Scollay D<sup>a</sup>, Nordlund JJ, Lerner A. Extracellular granular material and degeneration of keratinocytes in normally pigmented epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 1982;79:321-330.
  62. Halder R, Pham H, Breadon J, Johnson B. Micropigmentation for the treatment of vitiligo. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:1092-1098.
  63. Schallreuter KU, Pittelkow MR. Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 1991; 97:1081-1085.
  64. Schallreuter KU, Wood JM, Lemke KR, Levenig C. Treatment of vitiligo with a topical application of pseudocatalase and calcium in combination with short term UVB exposure: a case on 33 patients. *Dermatology* 1995;190:223-229.
  65. Maresca V, Rocella M, Camera E *et al.* Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1997; 109:310-313.
  66. Patipa M. Eyelid tattooing. *Dermatol Clin* 1987; 5:335-348.
  67. Calanchini-Postizzi E, Frenk E. Long-term actinic damage in sun-exposed vitiligo and normally pigmented skin. *Dermatologica* 1987; 174: 266-271.
  68. Abdel-Malek A, Swope V, Dixon K. A possible unique mechanism for UVB induced hyperpigmentation. *International Pigment Cell Conference*; London, 26-30 September. p 5. 1993
  69. Nordlund JJ. Melagenina and vitiligo (Reply). *Dermatology*

- 1992; 184(2):154-155.
70. Morliere P, Honigsmann H, Averbeck D *et al.* Phototherapeutic, photobiologic and photosensitizing properties of khellin. *J Invest Dermatol* 1998; 90: 720-724.
71. Antoniou C, Schulpis H, Michas T *et al.* Vitiligo therapy with oral and topical phenylalanine with UVA exposure. *Int J Dermatol* 1998; 184(2):153-155.
72. Greiner D, Ochsendorf FR, Milbradt R. Vitiligo- Therapie mit Phenylalanin/UVA. *Katamnestiche Untersuchungen nach funf Jahren. Hautarzt* 1994; 45: 460-463.
73. Montes LF *et al.* Folic acid and vitamin B 12 in vitiligo: a nutritional approach. *Cutis* 1992;50:39-42
74. Monk B. Topical flurouracil in vitiligo. *Arch Dermatol* 1985; 121:25-26.
75. Picardo M, Passi S, Morrone A, Grandinetti M, Di Carlo A, Ippolito F. Antioxidant status in the blood of patients with active vitiligo. *Pigment Cell Research* 1994;7:110-115.
76. Nakamura T, Pinnell SR, Darr D *et al.* Vitamin C abrogates the deleterious effects of UVB radiation on cutaneous immunity by a mechanism that does not depend on THF-alfa. *J Invest Dermatol* 1997;109:20-24.
77. Pasricha JS, Khera V. Effect of prolonged treatment with levamisole on vitiligo with limited and low-spreading disease. *Int J Dermatol* 1994;33(8):584-587.
78. Gokhale BB. Cyclophosphamide and vitiligo. *Int J Dermatol* 1979;18: 92.
79. Grimes PE, Soriane T, Dytoc MT. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(5):789-91.
80. Tanghetti EA. Tacrolimus ointment 0,1% produces repigmentation in patients with vitiligo: results of a prospective patients series. *Cutis (Cutis)* 2003;71(2):158-62.

---

*ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:*

*Profa. Dra. Denise Steiner*

*Clínica Stockli*

*Rua Engenheiro Edgar Egídio de Souza, 420*

*01233-020 Pacaembu São Paulo*

*E-mail: clinicastockli@uol.com.br*