



ACREDITADA INSTITUCIONALMENTE
¡Seguimos avanzando!



MONOGRAFÍA

VITÍLIGO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Autores:

Damaris Natalia Garavito Gaitán

Jesymar Yessenia Contreras Cárdenas

Michael Alberto Guerra Pérez

Fanny Tatiana Pacheco Ávila

Tutor:

DR. Germán Wilches Reina

Universidad de Pamplona

Facultad de Salud

Departamento de Medicina

2021 - 2

ÍNDICE

Resumen	3
Objetivos	5
Introducción	6
Capítulo I: Mecanismo Etiopatogénicos	7
Ontogenia y Función Normal de los Melanocitos Humanos	7
Fisiopatología	7
Hipótesis autoinmune	7
Hipótesis neural	9
Hipótesis genética	9
Hipótesis auto toxica	10
Factores de riesgo	10
Capítulo II: Clínica	12
Scores	12
VASI	12
VETFa	12
Categorización clínica	14
Alteraciones Asociadas	19
Capítulo III: Diagnóstico y Tratamiento	21
Diagnóstico	21
Diagnostico diferencial	22
Tratamiento	22
Terapias existentes	24
Corticoesteroides tópicos (TCS)	24
Inhibidores de Calcineurina Tópicos (TCI).....	25
Análogos a la Vitamina D Tópicos	25
Fototerapia	25

Inmunosupresores Sistémicos	26
Levamisol	26
Modalidades quirúrgicas	27
Nuevas modalidades de tratamiento	29
Conclusiones	30
Bibliografía	32

RESUMEN

El vitíligo, proveniente del latín "*vitium*", que significa mancha o defecto; es una hipomelanosis adquirida, un trastorno de despigmentación caracterizado por la destrucción progresiva de melanocitos de la epidermis provocando una pérdida de melanina. Esta patología ha sido poco estudiada por su baja incidencia y bajas tasas de morbilidad, sin embargo, al ser una enfermedad visible con presentación clínica por manchas acromáticas, genera un alto impacto psicosocial en la vida del paciente con gran influencia en las relaciones interpersonales, por ende, debe ser considerada de gran relevancia clínica. Su curso es impredecible y suele ser progresivo y aunque su etiopatogenia es desconocida, diferentes teorías se han presentado, siendo la hipótesis autoinmune la más aceptada en la actualidad. Generalmente es de fácil diagnóstico ya que la ausencia total de pigmentación (acromía) permite excluir esta patología de otras que cursan con hipocromía (baja pigmentación) como es el caso de la pitiriasis versicolor, pitiriasis alba, liquen escleroso, entre otras.

Palabras clave: vitíligo, autoinmunidad, hipopigmentación

SUMMARY

Vitiligo, from the Latin "*vitium*", which means spot or defect; is an acquired hypomelanosis, a depigmentation disorder characterized by the progressive destruction of melanocytes in the epidermis causing a loss of melanin. This pathology has been little studied due to its low incidence and low morbidity rates, however, being a visible disease with clinical presentation due to achromatic spots, it generates a high psychosocial impact on the patient's life with great influence on interpersonal relationships, for Hence, it should be considered of great clinical relevance. Its course is unpredictable and is usually progressive and although its etiopathogenesis is unknown, different theories have been presented, the autoimmune hypothesis being the most accepted at present. Generally, it is easy to diagnose since the total absence of pigmentation (acromia) makes it possible to exclude this pathology from others that present with hypochromia (low pigmentation), such as pityriasis versicolor, pityriasis alba, lichen sclerosus, among others.

Key words: vitiligo, autoimmunity, hypopigmentation

OBJETIVO GENERAL

- Compilar información del vitíligo por medio de una revisión bibliográfica para ampliar y reforzar los conocimientos sobre la clínica, la clasificación, scores, diagnóstico y tratamiento.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar los mecanismos etiopatogénicos del vitíligo explicados en la literatura
- Describir la presentación clínica del vitíligo con base en la literatura estudiada
- Recopilar la información más reciente en cuanto al diagnóstico y tratamiento

INTRODUCCIÓN

Para describir y definir en forma breve y con las características necesarias, una enfermedad tan compleja como el vitíligo, es difícil. Sin embargo, la propuesta por Fitzpatrick, se puede considerar la más completa, el cual lo define como: “Una alteración melanocitopénica adquirida, con predisposición genética, caracterizada por manchas acrómicas, bien delimitadas, que puede cursar con alteraciones oculares, con presencia de autoanticuerpos y una elevada incidencia de asociación con enfermedades de origen autoinmune, como tiroiditis y diabetes mellitus” ¹

La palabra Vitiligo proveniente del latín “*vitium*”, que significa mancha o defecto, tiene una tasa de prevalencia entre el 0,1% en adultos y el 2% en niños. Alrededor del 1% de la población mundial tiene vitíligo y es India el país con mayor incidencia en el mundo, con un 8,8 % de personas afectadas;³ A pesar de que el 91% de los casos son esporádicos, la frecuencia del vitíligo es considerablemente elevada; sin embargo, en Colombia no hay cifras exactas que permitan establecer una tasa de prevalencia.

La literatura menciona que ambos sexos son igualmente afectados y aunque puede aparecer a cualquier edad, alrededor del 50% está presente antes de los veinte años de edad² y a pesar de que su etiología es desconocida, el resultado de esa compleja interacción entre factores genéticos, ambientales y autoinmunes que desencadenan esas características manchas de piel blanca des pigmentada, al ser visible genera un alto impacto psicosocial en la vida del paciente con gran influencia en las relaciones interpersonales, por ende, debe ser considerada de gran relevancia clínica y debe ser mejor estudiada.

CONTENIDO TEMÁTICO

CAPÍTULO I: MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS

1.1 Ontogenia y Función Normal de los Melanocitos humanos

Los melanocitos son células que se originan a partir de la cresta neural. Durante el desarrollo embrionario los melanoblastos migran a diversos sitios incluyendo la piel, donde proliferan y se diferencian en células productoras de melanina; melanina que va a ser transferida por el melanocito, desde las prolongaciones dendríticas, a los queratinocitos de su unidad melano-epidérmica¹⁵.

En la epidermis humana, forman una estrecha asociación con los queratinocitos a través de sus prolongaciones dendríticas. Los melanocitos son un tipo celular bien conocido por el papel que juegan en la pigmentación de la piel, en un 5-10% los melanocitos epidérmicos se presentan en el estrato basal y asociados con el folículo piloso. Estas células son elementos clave en el proceso de la pigmentación.

Uno de los factores que regula a los melanocitos y a la pigmentación de la piel es la hormona peptídica -MSH. Los efectos de esta hormona sobre la melanogénesis están mediados a través del receptor MC1R y la tirosinasa, la enzima reguladora de la melanogénesis¹⁵

La unión de la -MSH a su receptor aumenta la actividad tirosinasa y la producción de eumelanina, lo que conduce a un oscurecimiento de la piel. Existen evidencias recientes que demuestran que, además de su capacidad para producir melanina, los melanocitos tienen otras funciones en la piel. En respuesta a la irradiación UV y otros estímulos, los melanocitos son capaces de secretar una amplia gama de moléculas señaladoras, incluyendo citoquinas, péptidos POMC, catecolaminas y NO. Los objetivos potenciales de estos productos son queratinocitos, linfocitos, fibroblastos, mastocitos y células endoteliales, tipos celulares que expresan receptores para estas moléculas señal¹⁵.

Otro de los factores determinantes de la coloración de la piel es el tipo de melanina producida por los melanocitos. Los melanocitos humanos producen tanto el pigmento negro-marrón, la eumelanina, como el rojizo-amarillo, la feomelanina. La feomelanina es el tipo principal en el pelo pelirrojo y predomina en la epidermis de los tipos de piel I y II (blanca y muy blanca, respectivamente). La eumelanina está presente en grandes cantidades en los queratinocitos de individuos de cabello y piel oscura siendo este tipo de melanina la de mayor acción fotoprotectora.

El tegumento o piel es el órgano más grande y pesado del cuerpo. En adultos, cubre un área de 1,5 - 2,0 m² y representa casi el 15% del peso del cuerpo. Consta de dos capas: un epitelio escamoso estratificado al que se denomina epidermis y una capa de tejido conjuntivo más profundo, la dermis. Epidermis y dermis constituyen lo que conocemos como cutis¹⁵.

1.2 Fisiopatología

Aunque los mecanismos etiopatogénicos del vitíligo no son muy claros, muchas hipótesis se han propuesto y actualmente la teoría autoinmune es la más aceptada, aunque muchos autores concluyen que es la suma de todas las hipótesis la que explica la aparición de la enfermedad.

El vitíligo es el resultado de múltiples interacciones entre factores genéticos y factores ambientales, que causan la destrucción autoinmune de los melanocitos. Adicional a esto, los defectos en la adición de los melanocitos y el incremento del estrés oxidativo, incrementan y potencializan la respuesta inmune.⁴

Actualmente las hipótesis etiopatogénicas se han clasificados en cuatro diferentes mecanismos:

1.1.1 Hipótesis Autoinmune

Postula la autodestrucción de los melanocitos por mecanismos inmunes y se ha sugerido al encontrarse asociación de esta enfermedad con endocrinopatías, sobre todo tiroideas y otras como enfermedad de

Addison, diabetes, miastenia gravis, alopecia areata, morfea, anemia perniciosa. Por diversas técnicas se han detectado auto anticuerpos IgG contra celular pigmentadas y no pigmentadas, y contra enzimas implicadas en la melanogénesis (tirosinasa, proteínas relacionadas con tirosinasa). Estos auto anticuerpos disminuyen luego de tratamientos inmunosupresores.¹⁰

La inmunidad celular se ha visto implicada en la patogénesis del vitíligo generalizado, no dermatómico y focal; pues se ha encontrado activación de células T, además de abundantes macrófagos dérmicos.

Rol de la inmunidad innata

Las especies reactivas de oxígeno es una de las causantes de la muerte de los queratinocitos y melanocitos que genera la producción de citoquinas pro inflamatorias y señales que me activan el sistema de inmunidad innata.⁴ En estos pacientes el daño celular es reconocido por receptores de reconocimiento de patrones (PRR)/ receptores de ácidos nucleicos a través de patrones moleculares asociados al daño.⁶ adicional a esto, los melanocitos liberan proteínas de choque térmico (hsp70i) que a su vez activan células dendríticas y desencadenan la señalización por parte del Interferón gamma; todo este proceso inflamatorio que se genera termina activando células naturales killer.⁴

Los queratinocitos también contribuyen a la respuesta inmune por el reclutamiento de células T a través de quimosinas.⁴

Rol de la inmunidad adaptativa

La presentación del antígeno de los péptidos melanocíticos formados por el daño inflamatorio que se mencionó anteriormente, produce células T citotóxicas específicas de melanocitos y auto anticuerpos. Estos auto anticuerpos agonistas de la tirosinasa 1 y 2, la glicoproteína 100 y células T que reconocen antígeno de genoma, han sido detectados en pacientes con vitíligo.^{4,7}

En cuanto a la recurrencia del vitíligo, el mecanismo exacto es desconocido, sin embargo, puede ser explicado por las células T de

memoria residentes en los tejidos, estas células tienen una función independiente del reclutamiento inicial de las células T.⁴

1.1.2 Hipótesis Neural

Postula que las muertes de los melanocitos ocurren por una reacción anormal de estas células derivadas de la cresta neural a neuropéptidos, catecolaminas y sus metabolitos, en general por un sistema simpático hiperactivo.¹⁰ Esta hipótesis surge con base en ciertos hallazgos clínicos, tales como:

- La presentación de una forma localizada de vitíligo limitada a un segmento del cuerpo pero que por lo general compromete zonas de múltiples dermatomas.
- La aparición de vitíligo luego de un periodo de estrés excesivo
- La presentación de vitíligo en algunos pacientes con enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple, el síndrome de Holmer, la encefalitis viral y el trauma nervioso periférico.

Otros hallazgos que sustentan esta hipótesis son la despigmentación luego de una simpatectomía, el deterioro vasomotor y de la sudoración de la piel en lesiones vitiligosas. Y como modificadores de la síntesis de melanina y de la transferencia de melanina a los queratinocitos.¹⁰

1.1.3 Hipótesis Genética

Entre el 6% a 38% de los pacientes con vitíligo tienen al menos un familiar de primer grado afectado. Por otro lado, el riesgo relativo es de 7 a 10 veces mayor en gemelos monocigotos.¹⁰

Se ha encontrado relación con ciertos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), pero esta asociación varía de acuerdo con la población estudiada^{4,5,10}

En América se ha encontrado asociación con el HLA-DR4, mientras que en los países bajos se ha observado una mayor prevalencia del HLA-A2, y en Japón se ha encontrado el HLA-B46.

1.1.4 Hipótesis Autocitotóxica

En el vitíligo existe una anomalía del mecanismo protector de los productos tóxicos melánicos y de los radicales libres, que me conduce a un acumulo de indoles que al final, me destruye los melanocitos. ⁴

Rol del Estrés Oxidativo y el Ambiente

En estos pacientes los melanocitos son incapaces de neutralizar el aumento de especies reactivas de oxígeno generadas por la exposición a estresores ambientales como la luz ultravioleta y químicos, ya que presentan un retículo endoplásmico dilatado, mitocondria y melanosomas anormales.⁴ Por lo tanto, como respuesta a este incremento del estrés oxidativo intracelular, los melanocitos producen citoquinas proinflamatorias como IL-6, metaloproteinasa de matriz 3 (MMP3), ciclooxigenasa (COX-2), proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP) - 3 y 7] y quimiocinas (CXCL 12 y CCL 5), que activan y reclutan células T. ⁵

Lo anterior se ha confirmado en varios estudios donde se ha podido documentar ¹⁰

- Acumulación de niveles altos de peróxido de hidrogeno en pacientes con vitíligo.
- Niveles bajos de catalasa y asociación del gen de la catalasa.
- Concentración alta de bioproteínas catalasas, lo que hace que se emita una fluorescencia característica en las lesiones con luz de Wood.

1.2 Factores de Riesgo

El riesgo se incrementa cuando el paciente tiene una relación inmediata con el vitíligo, por ejemplo, en mellizos y gemelos idénticos, este riesgo aumenta en un 6 y 23% respectivamente.⁴ Por otro lado, se ha asociado con enfermedades autoinmunes como la tiroiditis autoinmune, la enfermedad de Addison, diabetes tipo 1 y anemia perniciosa, entre otras.⁴

En un estudio retrospectivo de Ohguchi, et al., sobre los factores de riesgo y las reacciones al tratamiento en pacientes japoneses con vitíligo, se encontraron como factores de riesgo la disfunción tiroidea y la diabetes

mellitus de tipo 1. Específicamente para el tipo segmentario, los anticuerpos antinucleares y la edad de inicio menor de 14 años son factores significativos. Para los tipos generalizados y localizados, no hubo factores de riesgo estadísticamente significativos. ¹¹

Varios estudios de asociación genética han documentado genes que generan cierta susceptibilidad para que el paciente desarrolle vitíligo entre ellos están NLRP1, IFIH1, CASP7, COMT, TRIF.⁴

CAPÍTULO II: CLÍNICA

Clínicamente el vitíligo no tiene predilección por raza o sexo. Inicialmente es asintomático y la razón más usual por lo que el paciente consulta es la preocupación por su estética adicional al prurito que se genera durante la fase inflamatoria inicial.^{8, 11}

La clínica del vitíligo es muy llamativa, siendo su síntoma característico que se hacen visibles manchas de color claro, que suelen ser simétricas e iniciarse alrededor de orificios corporales, axilas, alrededor de las uñas, genitales, areolas mamarias, y en zonas donde los huesos son prominentes (como codos y rodillas). También puede llegar a afectar a los ojos y a la mucosa de nariz y boca, aunque estas localizaciones son mucho menos frecuentes. Las lesiones pueden ser de cualquier forma y tamaño y pueden afectar cualquier parte de la piel y también mucosas.⁹

2.1 Scores

La evaluación clínica del vitíligo implica una estimación de la superficie corporal afectada. Por ende, se han desarrollado scores de severidad para el vitíligo que han sido validados como el VASI (Vitíligo Area Severity Index, por sus siglas en ingles), VTEFa (Vitíligo European Task Force Assesment, por sus siglas en ingles) y la VES (Vitíligo Extent Score, por sus siglas en ingles), esta última incluye genitales y área peri genital.⁸ Ambos miden con gran precisión, la despigmentación y la reacción al tratamiento con la fototerapia UVB de banda estrecha (UVB-BE).¹¹

2.1.1 VASI

En el VASI, el cuerpo del paciente es dividido en cinco regiones separadas: manos, extremidades superiores, tronco, extremidades inferiores y pies. El área del cuello y cara no son considerados en este score, por ende, deben ser evaluadas por separado.

La superficie de una mano del paciente es utilizado como guía para estimar el porcentaje de vitíligo involucrado en cada región, el cual corresponde a 1 unidad (1 mano= 1 unidad= 1%) y el patrón de despigmentación dentro de cada región con posibles valores de 10,25,50,75,90 o 100%.¹² Una vez recolectados estos datos, se procede a desarrollar la siguiente formula:

$$VASI = \Sigma \text{unidades (manos) todo el cuerpo} \times \text{despigmentación}$$

2.1.2 VETFa

Este score es usado para evaluar la extensión de despigmentación con la regla del 9, y es aplicada en porcentajes en cuatro partes del cuerpo: cabeza y cuello, tronco, brazos y pierna. Adicionalmente, este score me permite estipular el estado de la enfermedad y progresión de la misma. Los estadios de la enfermedad se estipulan de 0 a 4 según la longitud de la macula en cada región del cuerpo, excepto en manos y pies, ya que estas se estipulan como una única área.

Para establecer la progresión de la enfermedad, se toma como referencia una escala de +1 a -1 (+1 progresivo, 0 estable y -1 regresivo); la literatura recomienda mirar los límites de las lesiones inicialmente usando luz natural y compararla con los límites observados con la lámpara de Wood.¹²

Como diferencias entre ambas escalas de medición están que el VETF evalúa las lesiones de las manos y los brazos en un mismo segmento, mientras que la VASI lo hace por separado, considerando que las manos son, por lo general, resistentes al tratamiento.¹¹

Para la VETFa, las lesiones se examinan con la luz de Wood, lo que hace más complejo su uso.

La ejecución de estos métodos consume tiempo, por esta razón en 2016, se introdujo el sistema VES, el cual, al compararlo con el VASI, este nuevo instrumento permite evaluar de forma estandarizada, con precisión y facilidad la superficie corporal afectada, lo que lo convierte en una herramienta prometedora para medir la extensión del vitíligo en la práctica diaria.

En los últimos meses, se desarrolló una herramienta que permite a los pacientes autoevaluarse con la escala SA-VES (Self- Assesment- Vitíligo Exent Scpre, por sus siglas en inglés). Los resultados demostraron una excelente fiabilidad y correlación con la VES, llevándonos a concluir que puede ser útil para evaluar la extensión o la gravedad del vitíligo.¹¹

2.2 Categorización Clínica

Clínicamente el vitíligo se presenta como maculas acrómicas e hipocrómicas, de bordes definidos, con tendencia a la simetría. La topografía de las lesiones es ubicua, con preferencia por las zonas acral y periorifical en la cara, en los sitios expuestos a traumatismos y con menor frecuencia en el dorso.¹³

Hay dos maneras de clasificar el vitíligo: por la forma que adopta la lesión o por su distribución.

Según la forma¹³:

- Vitíligo clásico o bicolor: macula acrómica rodeada por piel con pigmentación normal.
- Vitíligo tricrómico: color intermedio entre la mácula acrómica y la piel normal debido a los diferentes grados de despigmentación.



Imagen 1. Vitíligo Tricrómico. Tomado de: Dermatología Argentina Vol. 25
N.º 2 junio de 2019: 50-57

- Vitíligo cuadrícromico: cuando a las lesiones del vitíligo tricrómico se agregan sectores de hiperpigmentación.
- Vitíligo inflamatorio: presencia de bordes eritematosos y sobreelevados en la mácula acrómica.
- Vitíligo “en confeti” o punctata: múltiples máculas despigmentadas de 1-2 mm.
- Vitíligo folicular: despigmentación del pelo corporal asociado a máculas hipopigmentadas.

- Vitíligo menor: máculas hipopigmentadas en pacientes con fototipo alto.

Según la distribución¹³:

- Vitíligo no segmentario (VNS): incluye la localización acrofacial (Imagen 2), de las mucosas (Imagen 3), generalizada (compromete menos del 80% de la superficie corporal), universal (compromete más del 80%) y mixta. Estas formas presentan una distribución simétrica, con curso impredecible, y se caracterizan por tener mayor asociación con las enfermedades autoinmunes.



Imagen 2. Vitíligo No Segmentario, Acrofacial. Tomado de: Dermatología Argentina Vol. 25 N.º 2 junio de 2019: 50-57



Imagen 3. Vitíligo No Segmentario, de las mucosas. Tomado de: Dermatología Argentina Vol. 25 N.º 2 junio de 2019: 50-5

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



Imagen 4. Vitíligo Segmentario, Poliosis y Leucotriquia. Tomado de:
Dermatología Argentina Vol. 25 N.º 2 junio de 2019: 50-5

Por otro lado, la Revista Asociación Colombiana de Dermatología Y Cirugía Dermatológica, en su última publicación sobre vitíligo realizada en el 2009, la clasifica como unilateral o bilateral, adicional, a la antigua clasificación que se hace según la localización de las lesiones ^{4,10}:

- Focal: maculas localizadas en un patrón no dermatomico



Imagen 5. Vitiligo focal. Tomado de:

<https://www.tratamientodelvitiligo.es/tratamiento-del-vitiligo-focal/?v=04da73588eed>

- Segmentario: Una o más lesiones en un patrón dermatómico, asimétrica, con aparición a edad temprana, poca asociación con enfermedades autoinmunes, por lo cual se ha considerado como un tipo especial de vitiligo.



Imagen 6. Vitiligo segmentario. Tomado de: <https://www.lumi-derm.com/vitiligo/vitiligo-segmentario/>

- Generalizado: múltiples lesiones, diseminadas, en una distribución simétrica típicamente en superficies extensoras de prominencias óseas, áreas periorificiales de cabeza, cuello y región ano-genital, piernas, muñecas y áreas acrales de extremidades.



Imagen 7. Vitiligo generalizado. Tomado de:

<http://www.indoderm.es/Tratamientos/UVB/Vitiligo/vitiligo.html>

- Acrofacial: despigmentación en la parte distal de los dedos y orificios faciales, que luego presentan un patron circunferencial.



Imagen 8. Vitiligo acrofacial. Tomado de:

https://www.65ymas.com/salud/que-es-vitiligo_16601_102.html

- Universal: implica perdida de pigmento sobre toda la superficie corporal. Generalmente, se asocia a síndromes de endocrinopatías



múltiples.

Independientemente de la literatura o clasificación que se acoja, es primordial la categorización del vitiligo, ya que permite y orienta en términos de pronóstico y elección del tratamiento específico que se le debe dar al paciente.

Por otro lado, en literatura más reciente hay reportes de casos de vitiligo genital masculino; el cual se presenta bien definido como maculas hipocrómicas en áreas cutáneas con o sin pelo y en áreas genitales semi mucosas. Esta macula acromática puede tener bordes hiperpigmentados, el cual en la literatura es llamado “Vitiligo Tricrómico”.⁸



Imagen 9. Vitíligo tricromico en genital masculino. Tomado de: 1.
doi:10.1016/j.annder.2021.06.00. Año: 2021

2.3 Alteraciones Asociadas

Las asociaciones cutáneas más frecuentes reportadas con el vitíligo son leucotriquia (45 %), seguida por la aparición prematura de canas (37 %), el nevo con halo (5 %) y la alopecia areata (10 %). Otras asociaciones menos frecuentes son: morfea, dermatitis herpetiforme, nevo melanocítico congénito gigante, urticaria crónica, erupción solar polimorfa y psoriasis vulgar confinada a los parches de vitíligo. Puede ocurrir despigmentación de tipo vitiligo en pacientes con melanoma, al parecer como resultado de una reacción mediada por las células T contra los antígenos de las células tumorales que presentan una reacción cruzada con los melanocitos. La amelanosis alrededor del tumor primario semeja un nevo con halo, pero la despigmentación de tipo vitiligo puede aparecer en sitios distantes al melanoma. ¹¹

Algunas enfermedades oculares y auditivas se han relacionado con el vitíligo, posiblemente a la agresión contra los melanocitos presentes en estos órganos sensitivos. Generalmente, los pacientes no tienen síntomas oculares, pero pueden presentar anomalías pigmentarias del iris y la retina, anomalías en la coroides (30 %), iritis (5 %) y nevos con halo

coroideo como hallazgo infrecuente. La agudeza visual no se afecta y pueden ocurrir exoftalmos cuando se asocia con la enfermedad de Graves. En el síndrome de Vogt-Koyanagi Harada, los pacientes presentan vitíligo, poliosis, alopecia, panuveítis, meningitis aséptica, hipoacusia y tinnitus. Este síndrome es raro, autoinmunitario y mediado por células T. Otra entidad asociada, con pocos casos en la literatura, es el síndrome de Alezzandrini, cuya etiología está poco esclarecida (al parecer, es de origen autoinmunitario) y se presenta con vitíligo, poliosis, sordera y retinitis unilateral. ¹¹

Entonces, son muchas las enfermedades oftalmológicas asociadas frecuentemente, hasta en un 66 % de los casos con vitíligo; por tanto, idealmente, estos pacientes requieren siempre un examen oftalmológico que incluya agudeza visual, tonometría y prueba de Schirmer, y una valoración auditiva de rutina.

CAPÍTULO III: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

3.1 Diagnóstico

Durante la evaluación de los pacientes, es importante considerar la edad, las enfermedades pre existentes, en particular las autoinmunitarias, las mediciones previas de la afectación de la superficie corporal y los parámetros objetivos y subjetivos, incluida la fase en que se encuentra la enfermedad.

La presencia de máculasacrómicas, una correcta historia clínica y un examen físico completo suelen ser suficientes para establecer el diagnóstico, por ende, el diagnóstico del vitíligo es clínico, no es usual requerir laboratorios. En algunos casos cuando se involucra una presentación clínica inusual, será necesario solicitar biopsia de piel.¹³

La histología muestra disminución o ausencia de melanocitos intra epiteliales y/o intra epidérmicos. La detención de melanocitos puede llevarse a cabo por marcador inmunohistoquímicos como PS100, Melan-A, HMB45 o SOX-10.⁸

El examen se puede complementar en pacientes con fototipo I a III con luz de Wood en toda su superficie corporal que ayuda a ver lesiones no visibles al ojo clínico, para determinar la extensión de la enfermedad. Adicionalmente se recomienda solicitar hemograma completo, TSH, glicemia y evaluaciones de oftalmología y psicología en caso de ser requerido.⁸

Algunos estudios han demostrado que los pacientes con vitíligo pueden presentar hipoacusia y uveítis. Existen melanocitos en el vestíbulo del oído interno y del epitelio pigmentario de la retina, por lo que es conveniente conveniente en estos casos solicitar un control oftalmológico y auditivo. La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada es un síndrome autoinmunitario que se caracteriza por vitíligo asociado a hipoacusia y panuveítis.¹³

3.1.1 Diagnóstico Diferencial

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

- Congénitas: piebaldismo, síndrome de Waardenburg e hipomelanosis de Ito.
- Inflamatorias: pitiriasis alba, hipopigmentación posinflamatoria, liquen escleroso y atrófico, sarcoidosis hipopigmentada.
- Neoplásicas: micosis fungoide hipopigmentada.
- Infecciosas: pitiriasis versicolor, lepra indeterminada.
- Otras: hipomelanosis guttata idiopática o despigmentación secuelar a trauma.^{8,13}

3.2 Tratamiento

Los objetivos principales del tratamiento son estabilizar la enfermedad, prevenir recurrencias, llevar a cabo una repigmentación con adecuado color y lo más importante, que el paciente quede satisfecho con los resultados.

Si bien se cuenta con diversos tratamientos, es de suma importancia realizar una correcta evaluación del paciente teniendo en cuenta los tratamientos previos a fin de no repetir esquemas terapéuticos y así elegir el plan de tratamiento de manera individual y única para cada paciente ya que este dependerá de la extensión del área des pigmentada y la estabilidad de la enfermedad. Dentro de los tratamientos más utilizados están los corticoesteroides y otros agentes con actividad inmunosupresora no específica, por otro lado, se debe valorar la necesidad de iniciar una terapia psicológica concomitante que mejore la calidad de vida.^{4,13}

Para iniciar una estrategia terapéutica es necesario evaluar la estabilidad de la enfermedad. Hay varios métodos para ello y la más recomendada es por medio de la fotografía “en serie” de cuerpo entero, tenga o no lesiones. Existen también sistemas de puntaje validados utilizados en trabajos estadísticos, como los scores mencionados anteriormente, pero

no son utilizados en la práctica diaria. A partir de esta evaluación surgen dos conceptos: el vitíligo inestable y el vitíligo estable, los cuales determinarán el tratamiento correspondiente en cada caso (Ver Imagen 10), la cual es propuesta por la actualización del año 2019 de la Revista de la Dermatología Argentina.¹³

Al tratarse de una enfermedad crónica con múltiples factores desencadenantes, es frecuente que el curso sea inestable. En este sentido, es correcto indicar un tratamiento que contribuya a estabilizar y tener un menor número de lesiones por repigmentar y, por consiguiente, un mayor control de la progresión. Este tratamiento puede indicarse de manera simultánea con el de repigmentación.¹³

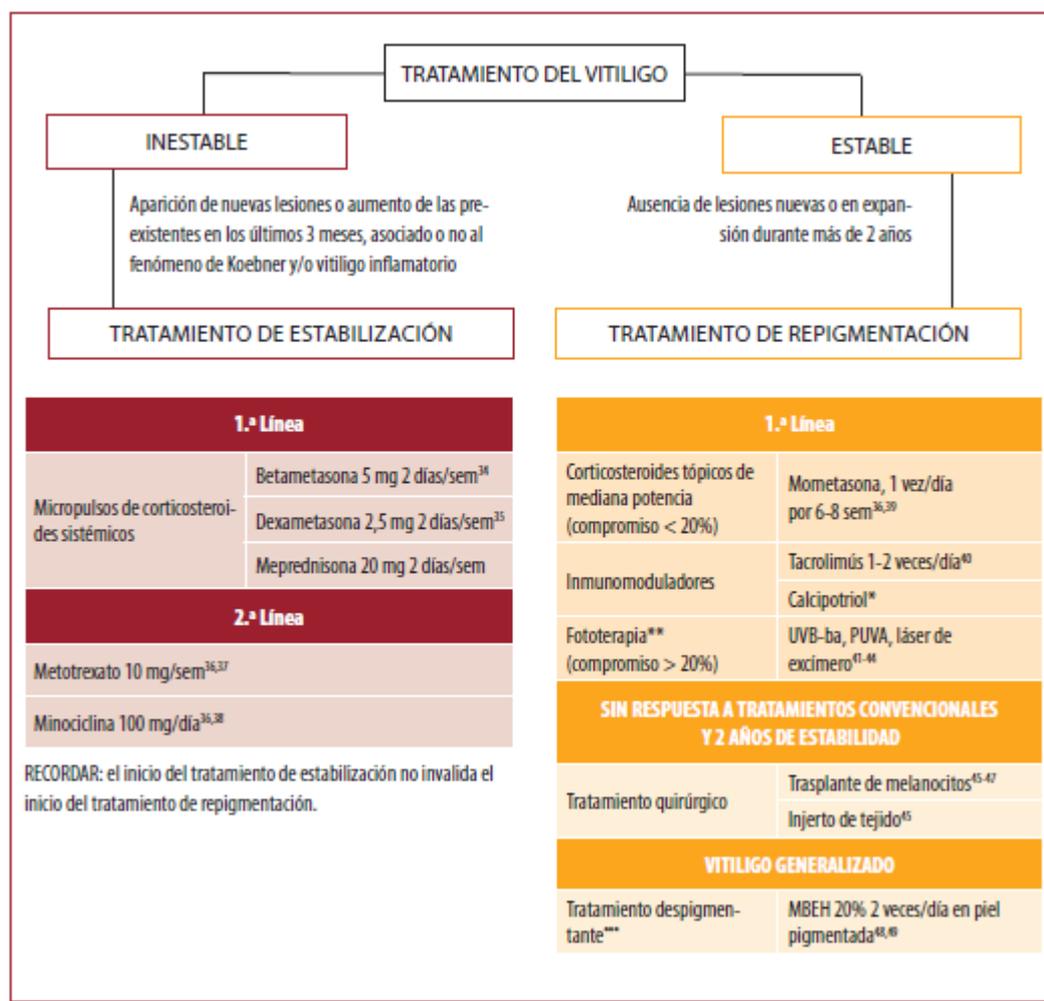


Figura 10. Tratamiento del vitíligo. Tomado de: Dermatología Argentina Vol. 25 N° 2 Junio de 2019: 50-57. Año: 2019

3.2.1 Terapias Existentes

La fase inflamatoria del vitíligo mediada inmunológicamente necesita definirse mejor, para desarrollar enfoques específicos dirigidos a ella. En la mayoría de los casos, esta fase es silenciosa y solo se revela cuando las biopsias de piel se toman en los márgenes de las lesiones que estén progresando. El vitíligo estable necesita un tratamiento para regenerar los melanocitos del folículo piloso o de los precursores interfoliculares y en general, la mayoría de pacientes requiere de 6 a 24 meses de tratamiento para observar una completa o casi completa repigmentación de las lesiones.^{8, 11}

Gran parte de la literatura recomienda el uso tópico de corticoesteroides con inhibidores de calcineurina en aquellos pacientes que tienen vitíligo en pequeñas áreas. Y las modalidades quirúrgicas para tratar áreas des pigmentadas después de lograr una estabilidad clínica.

En el caso de áreas extensas pueden ser tratados inicialmente con fototerapia y posteriormente acudir al uso de corticoesteroides o inmunosupresores si en 3 meses no se ha tenido respuesta al tratamiento inicial.⁴

3.2.1.1 Corticoesteroides tópicos (TCS)

Los corticoesteroides tópicos tienen una acción inmunomoduladora local y simultáneamente estimula los melanocitos produciendo repigmentación, adicional a esto, reducen la expresión genética de citoquinas, interferón e inhiben las células T citotóxicas.⁴

Las modalidades tópicas son las más usadas y son la primera línea terapéutica para formas limitadas en el vitíligo segmental. Su aplicación es recomendada una vez al día por un periodo no mayor a 3 meses, tanto en adultos como en población pediátrica.⁴ Sin embargo, hay otras estrategias de uso discontinuo aplicándola por 15 días seguidos al mes y los 15 días restantes se suspenden hasta cumplir 6 meses. Es de vital

importancia iniciar el tratamiento rápido ya directamente proporcional será la respuesta hacia el mismo.⁸

Los resultados deben ser monitorizados estrictamente por medio de fotografías y se ven reflejados con la repigmentación en un 75% en pieles oscuras con lesiones recientes y sobre todo en lesiones en áreas con exposición a los rayos UV, como lo son cara y cuello.⁴

En cuanto efectos adversos, se han notificado por el uso prolongado foliculitis, erupción acneiforme, atrofia, telangiectasias.⁴

3.2.2.2 Inhibidores de Calcineurina Tópicos (TCI)

Los TCI inhiben a las células T citotóxicas y estimulan la pigmentación por medio de la inhibición de IL-2 e interferón gamma, reduciendo el estrés oxidativo y mejorando la diferenciación y migración melanocítica.⁴

Estos son usados en áreas sensibles y ocultas o protegidas de los rayos UV como la cara, axilas o pliegues particularmente en niños como alternativa de los TCS y a diferencias de estos, debe ser aplicado 2 veces al día por un periodo de 6 meses.⁸ La Tacrolimus y Pimecrolimus son similares en eficacia a el clobetasol y mometasona.⁴ hay literatura que usan los TCI simultáneamente con láser ya que se ha evidenciado mejor respuesta al tratamiento.⁴

La repigmentación puede ser observada a los 4 meses de iniciado el tratamiento y el 60% de los pacientes experimentan una repigmentación superior al 75%.⁴

En cuanto a los efectos adversos observados, se han documentado quemaduras eritema e hiper pigmentación transitoria.

3.2.2.3 Análogos a la Vitamina D Tópicos

La vitamina D es una hormona esencial con efectos pleiotrópicos y funciones especialmente anti apoptóticas y modificadoras de la proliferación y diferenciación de los melanocitos. Hipotéticamente, puede desempeñar un papel coadyuvante en la repigmentación de las lesiones vitiliginosas.¹¹ adicionalmente, estos actúan por medio de

inmunomodulación y corrección de los bajos niveles de calcio en melanocitos.⁴

Análogos de la Vitamina D como el Calcipotriol al 0.005% ha mostrado una respuesta moderada con cifras de repigmentación del 50 al 75% en pacientes que la utilizan como monoterapia.⁴

La combinación de estos análogos junto a la fototerapia aun esta en controversia.

3.2.2.4 Fototerapia

La fototerapia ayuda tanto como inmunomodulador como por tener propiedades de repigmentación por inducir inmunosupresión, diferenciación y proliferación de células estromales.⁴

Estos son primera línea de tratamiento en el vitíligo generalizado de mas del 15 a 20% de superficie corporal afectada. Puede ser usada en pacientes pediátricos.⁴ Y está contraindicado en el vitíligo genital, debido a que incrementa el riesgo de carcinoma celular escamoso.⁸

Actualmente existen diferentes tipos de fototerapia, dentro de las cuales se encuentran:

- Psoralen plus UV-A (PUVA): el cual estimula melanocitos foliculares y promueve el crecimiento de los melanocitos por liberaciones de factores de crecimiento. Es preferido para pacientes que tienen menos del 5% de área corporal involucrada. Su uso no es recomendado en niños menores de 12 años.⁴
- Narrow- band UV-B (NBUVB): es considerado como el más efectivo y seguro. Actúa incrementando la transferencia de factores de crecimiento pro melanogénicos en la dermis. Recomendado en pacientes con vitíligo progresivo.⁴
- Monochromatic excimer laser (MEL): es una buena alternativa del NBUVB, también es seguro, efectivo y se ha evidenciado mejor respuesta cuando se asocia con TCS.⁴

3.2.2.5 Inmunosupresores Sistémicos

Los inmunosupresores sistémicos son usados en vitíligo progresivo. Estos incluyen los corticoesteroides sistémicos y otros inmunosupresores; los más usados son la dexametasona o betametasona en dosis de 2.5 a 10mg dosis, en mini pulso, es decir, altas dosis más que lo habitual en 2 días consecutivos de la semana y cinco días restantes se dejan sin tratamiento por un periodo de 1 a 3 meses. ⁴

Los efectos secundarios documentados han sido ganancia de peso, cefaleas, ansiedad transitoria, hipertensión, hipoglicemia, enfermedad de ulcera péptica, resequedad de mucosas y acné reversible en el 23% de los pacientes, cabe resaltar, que su aparición depende de la dosis y duración del tratamiento. ⁴

3.2.2.6 Levamisol

El levamisol es un antihelmíntico con propiedad inmunomoduladora. Este actúa en las células Th1 e inhibiendo la actividad de las células B para reducir los niveles de inmunoglobulinas IgG e IgM. La dosis en adultos es de 150mg y en población pediátrica 100mg en niños de 6 a 12 años, esta dosis debe darse por 2 días consecutivos en la semana. ⁴

Los efectos secundarios que se han documentado son nauseas, emesis, dolor abdominal, agranulocitosis, ataxia, miopatías, vasculitis necrotizante. ⁴

3.2.2.7 Modalidades Quirúrgicas

Las indicaciones para escoger el tratamiento quirúrgico son ⁴

- Estabilidad clínica
- Paciente con vitíligo segmental
- Presencia de áreas des pigmentadas residuales después de haber realizado todas las opciones de tratamiento médicos disponibles.

Dentro de este grupo se describe el trasplante de melanocitos cultivados o no, y los injertos de piel (entre ellos los obtenidos por perforaciones con punch y ampolla).

- Trasplante autólogo de melanocitos cultivados

En general, todas estas técnicas comienzan con la obtención de una pequeña muestra de la epidermis, utilizando la formación de ampollas o un dermatomo eléctrico o bisturí. La muestra se introduce a continuación en un medio que típicamente contiene tripsina y EDTA, que causa la separación de la epidermis en una suspensión celular.¹⁴

Actualmente se encuentra en estudio la utilización de células de la vaina externa del folículo piloso para cultivo.

La ventaja de esta técnica es que no tiene límite de superficie a tratar ya que, en los cultivos, con el paso de las semanas, se multiplica exponencialmente el número de melanocitos. De esta manera, mediante una pequeña biopsia, es posible tratar casi toda la superficie corporal.¹⁴

Tiene como desventaja que el tratamiento requiere un laboratorio validado para realizar los cultivos, con personal y equipos especiales, de mucho costo.

- Trasplante de melanocitos no cultivados

El método de obtención es similar al descrito anteriormente, con la diferencia de que no se utilizan medios de cultivo. Se toma una muestra de epidermis, se obtiene una suspensión celular, rica en melanocitos y queratinocitos.¹⁴

Su principal limitación es la extensión de superficie a tratar, lo cual está condicionada proporcionalmente por el tamaño de la biopsia. Tiene como ventaja ser más sencilla y no requerir el uso de laboratorios especializados para cultivo.

- Injertos de epidermis completa

Ésta es otra herramienta útil, que se obtiene mediante la formación de una ampolla, removiendo posteriormente el techo, o mediante la obtención de una fina película en un área no visible con un dermatomo. Es una técnica altamente efectiva con una tasa de respuesta del 83 al 90%, que permite en un solo paso el injerto de regiones relativamente grandes en poco tiempo y ha demostrado tener un excelente perfil de efectos secundarios.¹⁴

3.2.2.8 Nueva Modalidades de Tratamiento

El progreso en los estudios realizados para entender las vías de señalización y los procesos moleculares intracelulares, y los perfiles de citoquinas en el vitiligo han permitido desarrollar y utilizar múltiples drogas para el tratamiento de esta patología. Entre ellos, se encuentran análogos de prostaglandinas tópicos, antioxidantes orales, minociclina, metrotexato, ciclosporinas, rituximab, apremilast, entre otras. ⁴

CONCLUSIONES

El vitíligo es una condición que afecta la calidad de vida del paciente. A pesar de que la etiología no está bien determinada y existen diferentes hipótesis, hay una fuerte evidencia de que su naturaleza es autoinmune, con la demostración de la presencia de linfocitos T autorreactivos en la piel lesional y perilesional, junto con la detección de auto anticuerpos contra antígenos melanocíticos y órgano-específicos, dando como resultado una despigmentación patológica o manchas acromáticas de bordes definidos y con tendencia a la simetría.

A pesar de que el diagnóstico del vitíligo es clínico, existen herramientas poco usadas en la práctica diaria como el VES, VETFa y VASI que ayudan y permiten determinar la progresión y estadio de la patología. Por otro lado, no es usual requerir laboratorios, sin embargo, la asociación con otras patologías autoinmunitarias indica la importancia de incluir exámenes que permitan el diagnóstico temprano de estas; por consiguiente, se sugiere solicitar hemograma, glicemia, vitamina D y B12, TSH, T3, T4 libre y control oftalmológico y auditivo.

Así mismo, el conocimiento sobre su patogenia ha revelado diferentes estrategias para un tratamiento óptimo y a la vez evitar la progresión de la enfermedad, adicionalmente se deben tener en cuenta los tratamientos previos a fin de no repetir esquemas terapéuticos y valorar la necesidad de iniciar una terapia psicológica concomitante que mejore la calidad de vida del paciente. Para iniciar una estrategia terapéutica y definir la más adecuada, es necesario evaluar la estabilidad de la enfermedad, si el paciente se encuentra estable, es decir con ausencia de lesiones nuevas o en expansión durante menos de 2 años, se considera ideal el tratamiento de Re pigmentación con corticoesteroides tópicos como primera línea; en caso contrario, en donde el paciente se encuentre inestable, es decir, con aparición de nuevas lesiones o aumento de las preexistentes en los últimos 3 meses, el tratamiento debe ser orientado hacia la estabilización, por medio de micro pulsos de corticoesteroides sistémicos como primera línea.

Estas terapias actuales ejercen sus efectos de manera general, no dirigida y en algunos casos con respuestas subóptimas. Sin embargo, las perspectivas a futuro permiten vislumbrar terapias emergentes dirigidas a vías fisiopatogénicas específicas con el objetivo de mejorar la eficacia terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Taberner L. UAB. Epidemiología del vitiligo y patologías asociadas. 2012. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/trerecpro/2012/hdl_2072_199350/TR-TabernerLopez.pdf
- (2) Zhang Y, Cai Y, Shi M, Jiang S, Cui S, Wu Y, et al. (2016) The Prevalence of Vitiligo: A Meta-Analysis. PLoS ONE 11(9): e0163806. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163806>
- (3) Castaño A, Moreno C, Medina, Leonardo, Valencia Oscar. Vitiligo y Vitamina D. REV Asoc Colomb Dermatol. Marzo 2019. Volumen 27; Numero 1. Página 36
- (4) Khaitan, B. K., & Sindhuja, T. Autoimmunity in vitiligo: Therapeutic implications and opportunities. Autoimmunity Reviews, 2021, 102932. doi: 10.1016/j.autrev.
- (5) Bellei B, Pitisci A, Ottaviani M, Ludovici M, Cota C, Luzi F, et al. Vitiligo: A Possible Model of Degenerative Diseases. 2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059782>
- (6) Demaria O, Domizio J, Gilliet M. Seminars in Immunopathology. Immune sensing of nucleic acids in inflammatory skin diseases. 2014. 36, 519-529
- (7) Kemp H, Emhemad S, Akhtar S. Experimental Dermatology. Autoantibodies against tyrosine hydroxylase in patients with non-segmental (generalised) vitiligo. December 2010. Volume 20, Issue 1, 35-40
- (8) Dauendorffer J, Skayem C, Passeron T. Annales de dermatologie et de venerologie. Male Genital Vitiligo. 2021.
- (9) Sociedad Española de Medicina Interna. Vitiligo. Tomado de: <https://www.fesemi.org/informacion-pacientes/conozca-mejor-su-enfermedad/vitiligo>
- (10) Garcia J, Falabella Rafael, Sanclemente G. Revista Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. Vitiligo. 2004. Volumen 12, Numero 4.

- (11) Castaño A, Moreno C, Javier L, Valencia O. Rev Asoc Colomb Dermatol. Vitiligo y Vitamina D. 2019. Volumen 27:1 Pagina 36-51
- (12) Komen L, Graca V, Wolkestofer A. Epidemiology and Health Services Research. Vitiligo Area Scoring Index and Vitiligo European Task Force Assesment: reliable and responsive instruments to measure the degree of depigmentation in vitiligo. 2014. Volumen 172. Página 437-443.
- (13) Mole M, Coringrato M. Dermatología Argentina. Actualización sobre el vitiligo. 2019 Vol. 25 Nº 2 50-57 ISSN 1515-8411 (impresa) ISSN 1669-1636 (en línea)
- (14) Coringrato M, Cergeneux F. Cirugia Dermatologica. Técnicas quirúrgicas en tratamiento de vitiligo. 2014
- (15) 1.Perfil V. Estructura y función de los melanocitos [Internet]. Blogspot.com. Blogger; 2021 [citado el 28 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://estructurayfunciondelosmelanocitos.blogspot.com/2021/05/estructura-y-funcion-de-los-melanocitos.html>