

Vitiligo

Nuestra casuística en 143 pacientes

Panetta Josefina*; Chaparro Elena**; Prof. Dra Hassan Mercedes.**

Servicio de Dermatología

Hospital General de Agudos “Dr. J. M. Ramos Mejía”

* Médica Dermatóloga de Planta. Htal J.M.Ramos Mejía

** Médica Dermatóloga de Planta del Htal de pediatría Gutierrez
realizando una pasantía por Htal Ramos Mejía

***Jefa de División de Dermatología Htal J.M.Ramos Mejía

Resumen

El objetivo del trabajo fue el análisis de 143 pacientes con vitiligo, definir sus características y determinar la presencia de enfermedades autoinmunes asociadas. .

Se determinó la frecuencia según sexo, edad, tipo de piel, factores desencadenantes, enfermedades asociadas, formas clínicas, poliosis, involución espontánea, fenómeno de Köebner, antecedentes familiares.

De los 143 pacientes 90 (62,94%) eran mujeres y 53 (33,06%) varones.

Tipo de piel predominante tipo III 71 (49,65%), como factor desencadenante el trauma y stress fue en 65 pacientes (45,45%). Se observó enfermedades asociadas en 87 pacientes (60,81%), la forma clínica más frecuente fue la vulgar generalizada 97 pacientes (67,83%). Antecedentes familiares de vitiligo se encontró en 32 pacientes (22,37%); involución espontánea en 23 pacientes (16,08%); poliosis en 11 pacientes (7,69%) y fenómeno de Köebner en 19 pacientes (13,28%).

En conclusión, existen evidencias de una alta prevalencia y predisposición genética de enfermedades inmunológicas asociadas al vitiligo.

Palabras claves: vitiligo, inmunidad, predisposición, genética.

Abstract

The aim of this study was to analyze 143 vitiligo patients, defining its characteristics and the presence of associated autoimmune diseases.

It was determined the frequency according sex, age, skin type, trigger factors, associated diseases, clinical forms, poliosis, spontaneous involution, Köebner phenomenon and familial backgrounds.

From 143 patients, 90 (62,94%) were females and 53 (33,06%) were males, 71(49,65%) patients had skin type III which was predominant, in 65 (45,45%) trauma and stress were the trigger factors., associated diseases were observed in 87 (60,81%) patients, generalized vulgaris from was the most frequently 97 (67,83%) patients. It was found familial background of vitiligo in 32 (22,37%) patients, spontaneous involution in 23 (16,08%) patients, poliosis in 11 (13,28%9 patients.

Conclusions: there are evidences of higer prevalence of genetic predisposition and associated immunologic diseases.

Key words: vitiligo, inmunity and genetic predisposition

Introducción

El vitiligo es un trastorno melanocitopénico ²⁵, adquirido común, caracterizado por máculas blancas cutáneas progresivas y bien circunscriptas, anomalías oculares, autoanticuerpos y una elevada incidencia de trastornos asociados en particular enfermedad tiroidea, diabetes mellitus y leucotriquia (poliosis) prematura ^{4,5,6,24}.

Puede comenzar desde el nacimiento o tardíamente, habiéndose informado una mayor frecuencia de los HLA- DR4, B-13 Y BW35 en estos pacientes ^{5,4}.

Se clasifica según su etiología, pronóstico y tratamiento en vitiligo autoinmune o progresivo, vitiligo segmentario o dermatomérico y vitiligo químico o por contacto ^{5, 8}.

De acuerdo a la extensión y distribución hay cuatro tipos: localizado o focal (incluido el segmentario), generalizado, universal y acrofacial ¹.

Se ha descrito un marcado incremento de autoanticuerpos contra las células parietales gástricas, células tiroideas ^{5,7}, aún en ausencia de manifestaciones clínicas de enfermedades autoinmunes asociadas.

Nuestro objetivo fue determinar la presencia de enfermedades autoinmunes en nuestra casuística.

Material y Métodos

Se estudiaron 143 pacientes con vitiligo en un período comprendido entre Marzo 2001 hasta Julio 2004 en el servicio de dermatología en el Hospital General de Agudos “Dr. J.M.Ramos Mejía” Se realizó el análisis según sexo, edad, tipo de piel, factores desencadenantes, enfermedades asociadas, formas clínicas, y antecedentes familiares. Presencia de poliosis, involución espontánea, fenómeno de Köebner.

De los 143 pacientes, 53 eran de sexo masculino cuyas edades oscilaban entre los 15 y 79 años X 35.13 años y 90 de sexo femenino de 13 a 78 años X 44.95 años

A todos los pacientes se le realizaron estudios de laboratorio de rutina ,y dosajes de T3,T4,TSH y Anticuerpos antiperoxidasa,y estudios oftalmológicos.

Resultados

De los 143 pacientes 53 eran de sexo masculino y 90 de sexo femenino.

Según el fototipo de piel :

Tipo I : 0 pacientes

Tipo II: 5 pacientes

Tipo III:71 pacientes

Tipo IV: 54 pacientes

Tipo V: 13 pacientes

Tipo VI: 0 “

Factores desencadenantes: Trauma y stress en 65 pacientes(45,45%), el resto no pudo precisar un factor desencadenante.

Enfermedades Asociadas:

De los 143 pacientes con vitiligo, 87 (60,84%) tenían alguna enfermedad asociada, de los cuales,35 (40,22%) tenían patología tiroidea y de ellos 15 (42,85%) tenían Tiroiditis de Hashimoto con títulos elevados del Ac antiperoxidasa.

26 pacientes tenían asma y atopía (29,88%), 4 pacientes tenían psoriasis (4,59%) , 4 enfermedades congénitas (4,59%) y 13 misceláneas (14,94%), 5 alopecias (5,74%).

Con respecto al tipo de vitiligo:

De los 35 pacientes con patología tiroidea, encontramos que 25 pacientes (71,43%) correspondía a la forma de vitiligo vulgar generalizado, 9 pacientes (25,71%) a vitiligos localizados y 1 (2,85%) a la forma acrofacial.

De los 30 pacientes con enfermedades inmunológicas asociadas (asma, atopía, psoriasis), 20 pacientes (66,66%) presentaban vitiligo vulgar generalizado, 9 pacientes (30%) vitiligos localizados y 1 (3,33%) vitiligo acrofacial.

Las formas clínicas: De los 143 pacientes:

Vulgar generalizado 97 pacientes (67,83%)

Vulgar localizado 43 pacientes (30,06%)

Acrofacial 3 pacientes (2,09%)

Poliosis en 11 pacientes (7,69%)

Involución espontánea en 23 pacientes (16,08%)

Fenómeno de Köebner en 19 pacientes (13,28%)

Los antecedentes familiares:

Enfermedad Tiroidea en 12 pacientes (8,39%)

Vitiligo en 32 pacientes (22,37%)

Atopia en 16 pacientes (11,18%)

Psoriasis en 5 pacientes (3,49%)

65 Pacientes

Conclusión:

De los pacientes estudiados 90 fueron mujeres el (62,94%) con una edad promedio de 44,95 años y 53 varones (37,06%) con una edad promedio de 35,1 años. Consideramos que las mujeres consultan con más frecuencia y no que existe una mayor predisposición según el sexo.

El tipo de piel predominante fue el tipo III 71 pacientes (49,65%). Como factor desencadenante 65 pacientes (45,45%) reconocían al trauma o stress, mientras que 77 pacientes (53,85%) desconocían tener algún factor concausal.

Con respecto a las enfermedades asociadas se observó en 87 pacientes (60,84%), dentro de los cuales los trastornos tiroideos son las más frecuentes, 35 pacientes (40,22%), Asma y Atopia en segundo lugar, 26 pacientes (29,88%), no se observó demasiada asociación con Alopecia 5 pacientes (5,74%), ni con Psoriasis 4 pacientes (4,59%) en nuestra casuística. La forma clínica predominante fue la vulgar generalizada 97 pacientes (67,83%) y luego la localizada en 43 pacientes (30,06%). Poliosis se observó en 11 pacientes (7,69%); fenómeno de Köebner en 19 pacientes (13,28%) e involución espontánea en 23 pacientes (16,08%). De los 35 pacientes con patología tiroidea 25 (71,43%) correspondía a la forma de vitiligo vulgar generalizado; y de los 30 pacientes con enfermedades inmunológicas asociadas (asma, atopia, psoriasis) la forma de vitiligo vulgar generalizado es también la más frecuente en 25 pacientes (83,33%).

Los antecedentes familiares fueron igualmente importantes ya que se observó antecedentes de vitiligo en 32 pacientes (22,37%), de enfermedad tiroidea en 12 pacientes (8,39%), Atopia en 16 pacientes (11,18%) y de psoriasis en 5 pacientes (3,49%).

Discusión

Se sabe que la pérdida del pigmento se debe a una disminución del número de melanocitos en la epidermis acompañado de infiltrado de células tipo I que secretan citoquinas proinflamatorias que reaccionan contra un antígeno melanocítico específico.

Las células T son reclutadas por activación de las células dendríticas y éstas se activan como consecuencia de un “stress proteico”. La célula dendrítica activada, no sólo migra al nódulo linfático al cual “drena” para reclutar células T, sino que puede ejecutar una función efectora citotóxica, lo que contribuiría a la despigmentación de la piel ².

El vitiligo se presenta como una despigmentación gradual de la piel, su etiopatogenia puede ser explicada por la teoría autoinmune ³, los genes asociados al vitiligo parecerían tener un rol en la respuesta inmune de la despigmentación gradual.

La eliminación selectiva de melanocitos da lugar a la creencia de que estos melanocitos, son más propensos a sufrir muerte celular. El melanocito muerto, puede inducir una respuesta inmune humoral, a través de una continua liberación de antígenos intracelulares secuestrados previamente, datos que son referidos a respuesta humoral por hallazgos que sugieren que células T citotóxicas pueden eliminar melanocitos de la capa basal de la epidermis ^{2,3,9}.

Con respecto a la predisposición genética se sabe que la prevalencia de vitiligo está aumentada en a) comunidades donde son más comunes las uniones consanguíneas, b) entre pacientes que tienen otras enfermedades autoinmunes, sobre todo tiroiditis de Hashimoto ^{2,10} y c) se han encontrado una asociación con un haplotipo HLA específico en poblaciones con vitiligo ^{2,11,12}, lo que ha permitido investigar genes específicos que predisponen a la despigmentación; se han hallado aberraciones en los melanocitos de pacientes con vitiligo, los mismos incluyen RER dilatado en la célula y compartimentalización de los melanosomas ^{2,13}; esto se observó en cultivos de melanocitos de pacientes con vitiligo, se identifica un gen VIT 1 cuya disminución en la expresión se asocia a un aumento en la expresión desigual del gen reparador de la h MSHG. Se propone que el VIT 1 pueda regular la expresión de la h MSHG a través de la formación de RNA-RNA híbridos. Una inadecuada reparación deja a la célula vulnerable cuando se la expone a mutágenos tales como UV ^{2,14}.

Otro gen asociado al vitiligo codifica Catalasa (CAT), las mutaciones hacen a la célula más susceptibles al daño ^{15,16,17}. Otros genes son el AIS 1 (gen de susceptibilidad autoinmune) ¹⁸; los involucrados en los procesos de presentación antigénica, tales como LMP 7- TAP 1 y CTLA 4 ².

En la fisiopatogenia del vitiligo se puede decir que el factor genético es crucial para determinar la mayor o menor tendencia a sufrir vitiligo, siendo esta de carácter poligénico, o sea que varios genes o asociaciones de genes estarían involucrados en el funcionamiento del melanocito, más la interacción con factores del medio ambiente tal como virus, causas de stress, traumas físicos, alteraciones bioquímicas (deficiencia de catalasa) o la acción tóxica de las catecolaminas, la sobreproducción de citoquinas por efecto de un desbalance TH 1- TH 2 con predominio del primero y mayor producción de citoquinas tipo 1 (IF γ , TNF, IL 2) por influencia genética inducen autoinmunidad ^{19,20}. Los autoantígenos son reconocidos, procesados y presentados por células especializadas APC a los linfocitos T

(CD4), los que reciben también otro grupo de señales coestimuladoras ., estos linfocitos colaboradores tipo 1 (CD4) y linfocitos T citotóxicos tipo 1 (CD8), que producen citoquinas tipo 1, tal como IL2, IF- γ , TNF- α . Una segunda vía de maduración y diferenciación T son :linfocitos colaboradores tipo 2 (CD4) y T citotóxicos tipo 2 (CD8), estos últimos tienen funciones más supresoras y regulatorias, ya que producen citoquinas tipo 2 :IL4,5,6 e IL10. Los pacientes con vitiligo tienen un desbalance TH1-TH2 con predominio del primero y mayor producción de citoquinas tipo 1 (IL2, IF- γ , TNF)^{4,20,22}. Los linfocitos T citotóxicos tipo 1 son los que destruyen los melanocitos mediante el contenido de sus genes siendo estas las perforinas, granzimas y TNF los que causan las lesiones en las membranas y la muerte celular por apoptosis ^{19,20,21}., también tienen un segundo mecanismo mediante el FasI y sus ligandos ²⁰.

Los linfocitos B son activados por los linfocitos T colaboradores, maduran a células plasmáticas y producen autoanticuerpos de acción citotóxica para los melanocitos. El rol de IL2 incluye la regulación de la producción de autoanticuerpos mediante el control de la proliferación de linfocitos B tanto como de la activación de los linfocitos T y un aumento en los niveles del receptor de IL2 (s IL-2R) , es aceptado como un signo de activación de células T. Los niveles de sIL-2R ²⁴, están aumentados en el vitiligo ²⁴, así como también esta aumentada la expresión de IL-2R (CD25) de linfocitos T en piel periférica ^{4,23}.

En resumen ,existen mecanismos de autoinmunidad celular y humoral que operan en la destrucción de los melanocitos ,asociados a factores genéticos y del medio ambiente en respuesta a la formación de autoantígenos .

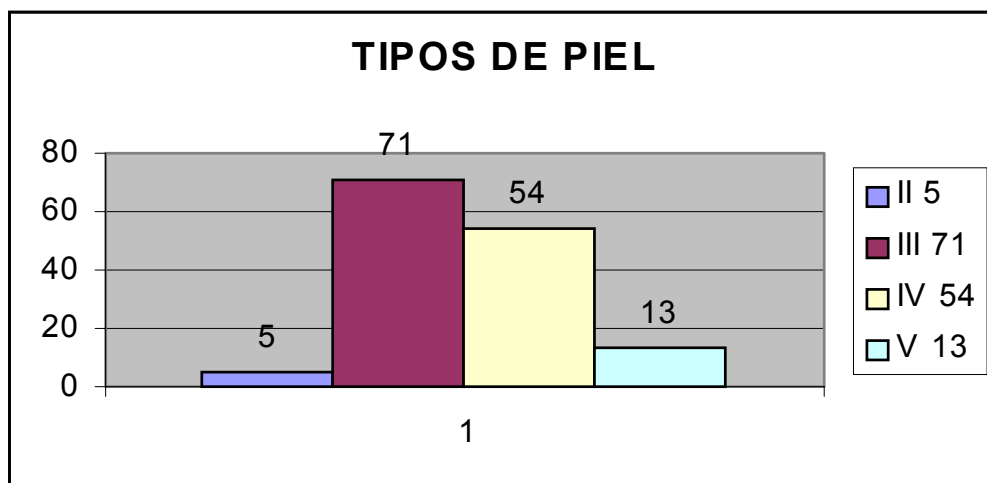
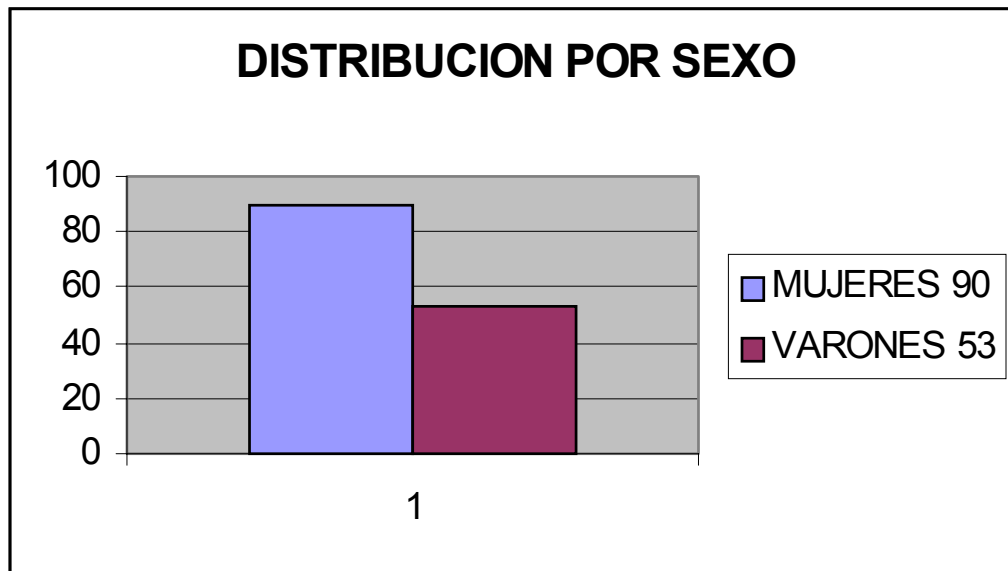
Por último podemos agregar de acuerdo a nuestra casuística , que existen evidencias de una alta prevalencia de enfermedades inmunológicas asociadas con vitiligo (45,45%) y un 22,37% de antecedentes familiares de vitiligo en nuestros pacientes , lo cual avala la teoría de la autoinmunidad y la predisposición genética , si bien en nuestro medio no pudimos realizar los estudios genéticos pertinentes.

BIBLIOGRAFIA

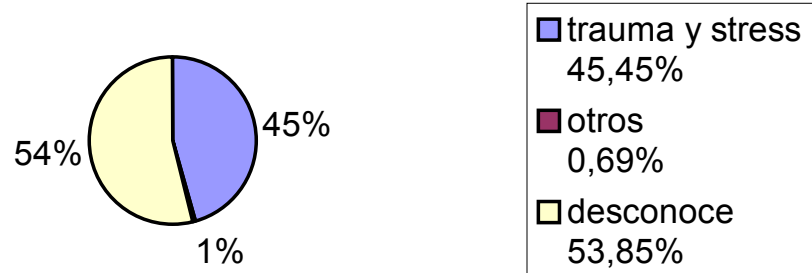
1. Odom R , James W, Bergert; Alteraciones de la pigmentación; Odom R, James W, Bergert en Andrew's Dermatología Clínica, editorial Marban, 9 edición, España 2004;1065-1068.
2. Le Pode C, Wańkawicz A, Vanden Wijngaard R; Autoimmune aspects of depigmentación in vitiligo; J Investig. Dermatol. Symp. Proc 2004.;9:68-72.
3. Das Pk, Van den Wijngaard R, Wankowicz- Kalinska A and col; symbiotic concept of autoimmunity and tumour immunity: lesson from vitiligo. Trends Immunol 2001;22:130-136.
4. Kamer Gunduz, Gunseli Ozturk; Tcell Subpopulation and IL-2R in vitiligo, the journal of Dermatology 2004; vol 31:94-97.
5. Chirino Carlos, vitiligo y tiroiditis de Hashimoto en archivos argentinos de dermatología 2001; 51:75-87.
6. Abbruzzese Mario vitiligo en PREADERM '03 modulo 2, Bs As 2003; pag 14-65.
7. Fernandez de Cados, Vr; Sosnowski, M; vitiligo infantil. Patologia asociadas- Rev Argent Dermatol 1986;67:106-111.
8. Gawkradger Dj, Cork Mj. Occupational vitiligo and contact sensitivity to para- tertiary butyl catechol. Contact dermatitis 1991; 25:200-201.
9. Van den Wijngaard RMJGJ, Wan Kowicz Kalinska,Le Poole IC and col: local immune response in skin of generalized vitiligo patients: destrucción of melanocytes is associated with the prominents presence of CLA + TCELL at the perilesional site. Lab invest 2000; 80:1299-1309.
10. Hegedus L, Heidenheim M, Gervil M,and col: High- frecuencia of thyroid dysfunction in patients with vitiligo. Acta Derm Venerol 1994; 74:120-123.
11. Venneker GT, de Waal L,Westerhof W and col: HLA associations in vitiligo patients in the Dutch population. Dis Markers 1993;11:187-190.
12. Buc M, Busova B, Hegyi E, et al: vitiligo is associated with HLA-A2 and HLA-Dw7 in slovak populations. Folia Biol 1996;42:23-25.
13. Boissy RE Liu YY, Medrano E, et al: structural aberration of the rough endoplasmic reticulum and melanosome compartmentalization in long- term cultures of melanocytes from vitiligo patients. J Invest dermatol 1991; 97:395-404.

14. Le Ponde IC, Sarangarajan R, Zhaoy R, et al: Vit1, a novel gene associated with vitiligo. *Pigment Cell Res* 2001;14:475-484.
15. Casps CB, She JX; genetic association of the catalase gene (CAT) with vitiligo susceptibility. *Pigment Cell Res* 2002;15:62-66.
16. Passi S, Gradenetti M, Maggio F, et al: epidermal oxidative stress in vitiligo. *Pigment Cell Res* 1998;11:81-85.
17. Schallreuter KV. Pseudocatalase and the depigmentation disorder vitiligo. *Retinoids* 1998;14:57-59.
18. Alkhateeb A, Stetler G, Old W, et al: Mapping of an autoimmunity susceptibility locus (AIS1) to chromosome 1 p 31.3-p32.2. *Hum Mol Genet* 2002;11:661-667.
19. Nordlund J, Majumder PP. Recent investigation on vitiligo vulgaris. *Dermatol Clin* 1997; 15:69-78.
20. Zeballos Alfredo. Vitiligo nuevos conceptos en fisiopatología. *Revista Boliviana de Dermatología* 2003.;2 (1):74-77.
21. Honyman J. *Dermatología en el Siglo XXI*. Revista Chilena dermatol 200; 16 (1): 7-16.
22. Yanouchi P, Ngruyen NQ, Grimis, et al. Idiopathic CD 4 T- cell Lymphocytopenia associated, with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 779-781.
23. Yeo Vc, Yang Ys, Park KB, et al. Serum concentration of the soluble interleukin 2 receptor in vitiligo patients. *J Dermatol Sci* 1999; 19:182-188.
24. Montes Leopoldo. *Vitiligo nutritional therapy*. Westhoven Press. 1999, Bs. As. Argentina.
25. Pedro H. Magnin. *Bases de la melanogenesis humana*. Editorial Universitaria de Bs. As, 1969, Argentina.

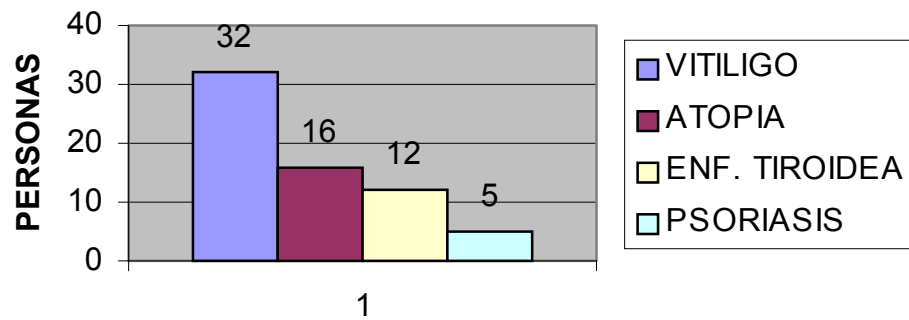
GRAFICOS



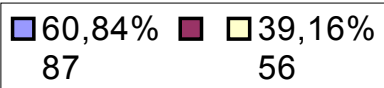
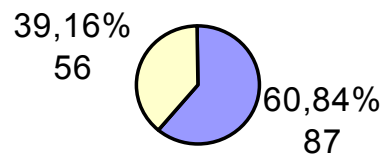
FACTORES DESENCADENANTES



ANTECEDENTES FAMILIARES



ENFERMEDADES ASOCIADAS



Distribución de las Enfermedades Asociadas (87 Pacientes)

