

Vitiligo: Hipótesis autoinmune

Yaíma Zúñiga-Rosales¹, Yadira González-Herrera², Ernesto Miyares-Díaz², Cira V. Rodríguez-Pelier¹

¹ Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba. ² Centro de Histoterapia Placentaria, La Habana, Cuba

RESUMEN

Introducción. El vitiligo es una hipomelanosis adquirida que se manifiesta clínicamente por la aparición progresiva de máculas acrómicas en la piel, de gran repercusión estética y que produce una notable afectación de la autoestima para las personas que la padecen. Su etiopatogenia es desconocida. Diferentes teorías se han presentado, siendo la hipótesis autoinmune la más aceptada en la actualidad.

Objetivo. Analizar las evidencias que soportan que el vitiligo cumple los criterios que definen el carácter autoinmune de las enfermedades humanas.

Método. Se realizó una revisión del tema a través de la búsqueda de artículos científicos fundamentalmente, de los últimos 15 años en PubMed y en revistas de Dermatología e Inmunología, seleccionando los disponibles con texto completo y con información novedosa.

Desarrollo. Se exponen las principales evidencias en el vitiligo de los criterios directos, indirectos y circunstanciales de enfermedades autoinmunes. La demostración de linfocitos T autorreactivos en la piel lesionada y perilesionada, la detección de autoanticuerpos contra antígenos melanocíticos y órgano-específicos en el suero de los pacientes, la frecuente asociación con otras enfermedades autoinmunes y con determinados alelos del MHC II, la existencia de modelos animales y la respuesta terapéutica a inmunosupresores tópicos son

algunos de los hallazgos que soportan el carácter autoinmune de esta enfermedad.

Conclusiones. A pesar que la etiología del vitiligo no está bien definida, existe fuerte evidencia que puede ser clasificada como una enfermedad autoinmune. Su frecuente asociación con otras patologías autoinmunitarias indica que la evaluación de pacientes con vitiligo debe incluir exámenes que permitan el diagnóstico temprano de las mismas.

Palabras clave: vitiligo, autoinmunidad, autoanticuerpos, autoantígenos

ABSTRACT

Vitiligo: Autoimmune Hypothesis

Introduction. Vitiligo is an acquired hypomelanosis characterized by the progressive appearance of patches of depigmented skin, with great aesthetic repercussions, and it significantly impairs the self-esteem of people who suffer from it. The etiopathogenesis of vitiligo is still unclear. Different theories have been proposed, with the autoimmune hypothesis gaining the most current acceptance.

Objective. Analyze the evidence that supports the hypothesis that vitiligo meets the criteria for the key characteristics of human autoimmune diseases.

Method. A literature review of Vitiligo's causes

Autor para correspondencia: Yaíma Zúñiga-Rosales, Centro Nacional de Genética Médica 146 esquina 31, Playa, La Habana, Cuba. **E-mail:** yaima@cngen.sld.cu

Recibido: el 5 de junio de 2014. **Aceptado para publicación:** el 27 de agosto de 2014

Este artículo está disponible en <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb142535.pdf>

was completed for scientific articles published in the last 15 years, including PubMed, and Dermatology and Immunology, focusing on both previously accepted and novel information.

Development. The major direct, indirect and incidental evidences of autoimmune symptoms in Vitiligo cases were evaluated. Findings that support the autoimmune characteristics of Vitiligo were evaluated, including: the presence of T lymphocytes in the lesions and surrounding skin; plus detection of autoantibodies against melanocytes antigens; organ specific antibodies in the patient's serum; the frequent association of other autoimmune illnesses with certain MHC II alleles; along with the existence of model animal, and the therapeutic response to topical immunosuppressants.

Conclusions. Although the etiology of Vitiligo is not well defined, there is strong evidence to classify it as an autoimmune disease. Its frequent association with other autoimmune diseases indicates patient evaluations with Vitiligo should include tests that promote early diagnosis.

Key words: vitiligo, autoimmunity, autoantibodies, autoantigens

INTRODUCCIÓN

El Vitiligo es una hipomelanosis adquirida que se manifiesta clínicamente por la aparición progresiva de máculas acrómicas en la piel y cabello de áreas afectadas, fundamentalmente en cara, extremidades y región genital, como resultado de la destrucción de los melanocitos (1), de gran repercusión estética y que produce una notable afectación de la autoestima para las personas que la padecen.

Es considerada la hipomelanosis adquirida más común, afecta entre 0.3-1% de la población mundial (2-6). Otros estudios muestran prevalencias entre 0.5 y 4% (7). Sin embargo, el rango de incidencia va desde 0.1 hasta 8.8% dependiendo del país estudiado (4).

Afecta a personas de cualquier color de

piel, edad, sexo y latitud geográfica. Puede aparecer en cualquier momento entre el período neonatal y la senectud; pero la edad media de inicio es la segunda o tercera década de la vida (1,8). En la mitad de los pacientes las lesiones inician antes de los 20 años y en cerca del 70-80% antes de los 30 años (5).

El diagnóstico clínico se basa en la observación al examen físico dermatológico de máculas acrómicas e hipocrómicas en piel, pudiendo observarse algunas con bordes hiperpigmentados o de coloración normal. La exploración con luz de Wood hace más evidente las lesiones. Existen tres tipos según la extensión de las lesiones: localizado, generalizado y universal. El vitiligo localizado se divide en focal, segmental y mucosal; mientras que el generalizado incluye el vulgar, acrofacial y mixto; el universal se presenta ante la despigmentación total o casi total (2,5).

La etiología del vitiligo es poco conocida. Se han implicado numerosos factores en su desarrollo como el estrés, traumatismos, exposición a la luz solar, infecciones, neoplasias, algunas drogas, trastornos neurológicos, disfunciones del receptor de melatonina, trastornos de la migración de los melanocitos, enfermedades endocrinas y citotoxicidad, que pueden actuar solos o de forma conjunta (9,10).

Se han incluido procesos bioquímicos, oxidante-antioxidantes, neurológicos, infecciosos y autoinmunes en la patogenia. Se han propuesto tres hipótesis: la neural, la bioquímica y la autoinmune. La hipótesis neural sugiere que la acumulación de sustancias neuroquímicas disminuye la producción de melanina y que los melanocitos pueden ser dañados por una toxina liberada de las terminales nerviosas o de ellos mismos (11). La hipótesis bioquímica plantea que existe ruptura en el mecanismo protector intrínseco de los melanocitos que normalmente eliminan elementos tóxicos producto de la melanogénesis, como son los análogos de la tirosina e intermediarios (dopa, dopacromo), y que la acumulación de indoles y radicales libres favorece la destrucción de los

melanocitos (12,13). La hipótesis autoinmune, la más aceptada, está basada en la evidencia del papel de linfocitos T autorreactivos y autoanticuerpos en la destrucción de los melanocitos y la frecuente asociación del vitiligo a otras enfermedades autoinmunes(14-16). Se ha planteado, además, la “teoría de la convergencia” que apoya una etiología multifactorial (17). Se han postulado otros posibles factores etiológicos, entre los que se encuentran: deficiencias en los factores de crecimiento de los melanocitos, defectos intrínsecos de estructura y función de los melanocitos, factores genéticos y factores virales.

La evidencia de que la destrucción de los melanocitos es debida a los mecanismos de autoinmunidad ha ido aumentando, proponiéndose dos grandes mecanismos en el desarrollo de la autoinmunidad en el vitiligo: respuesta dominante de anticuerpos en el vitiligo generalizado y respuesta dominante de tipo celular en el vitiligo localizado (10). A pesar de ello, en la mayoría de los artículos científicos solo se hace referencia a la hipótesis autoinmune como la más probable o la más aceptada; sin embargo, pocos autores incluyen al vitiligo en la lista de enfermedades autoinmunes. El objetivo del presente artículo es analizar las evidencias que existen en la literatura que apoyan los criterios para definir al vitiligo como una enfermedad autoinmune.

MÉTODO

Se realizó una búsqueda en PubMed, utilizando los siguientes términos y frases (solos y combinando dos o más) y se empleó el operador booleano “AND”: *vitiligo, autoimmunity, autoimmune diseases, comorbidity, thyroid, diabetes, criteria*. Se establecieron los siguientes límites: *only items with links to free full text, PracticeGuideline, Review, English, Spanish, published in the last 15 years*. Se revisaron artículos publicados en revistas de Dermatología de países como Brasil e India que cuentan con numerosa producción científica sobre el tema. Se incluyeron referencias bibliográficas disponibles con texto completo y

que brindan información relevante o antecedentes importantes para el desarrollo de la revisión, independientemente del año de su publicación.

DESARROLLO

En el año 1993 Rose y Bona, a partir de los postulados de Witebsky, y teniendo en cuenta los avances de la biología molecular y la tecnología de hibridomas, proponen tres criterios operacionales para definir una enfermedad humana como autoinmune. El primer criterio, o evidencia directa, se basa en la reproducción de la enfermedad en un receptor normal, por la transferencia directa de anticuerpos o linfocitos T autorreactivos patogénicos. El segundo o evidencia indirecta está basada en la reproducción de la enfermedad en modelos animales genéticamente inducidos o en el aislamiento de autoanticuerpos y células T autorreactivas. El tercer criterio, o evidencia circunstancial, está basado en elementos clínicos: historia familiar de la enfermedad, presencia de otra enfermedad autoinmune, infiltrado linfocitario en el tejido u órgano afectado, asociación genética con un haplotipo particular del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) o expresión aberrante de MHC clase II en el órgano afectado, elevados niveles de autoanticuerpos de clase IgG, depósito de inmunocomplejos en el tejido u órgano afectado o mejoría de los síntomas con el empleo de drogas inmunosupresoras (18).

Para algunas enfermedades existe controversia sobre su clasificación como enfermedad autoinmune. Sin embargo, la mayoría cumple los siguientes aspectos, en relación con los criterios antes mencionados:

1. Presencia de autoanticuerpos o linfocitos T reactivos contra autoantígenos localizados específicamente en el órgano o en algunas células del órgano diana o contra autoantígenos distribuidos en el organismo y/o autoanticuerpos fijados en las células o estructuras que sufren el proceso patológico.
2. Demostración de que dichos autoanticuerpos juegan un papel patogénico en la enfermedad.

3. Presencia de infiltrados linfocitarios de forma crónica en los tejidos afectados y/o demostración de que los linfocitos T aislados del órgano pueden ser activados *in vitro* por el autoantígeno hipotético presentado adecuadamente.
4. Existencia de modelos experimentales espontáneos o inducidos que remedan la enfermedad correspondiente en el hombre, y en los que se demuestre que el sistema inmunológico juega el papel fundamental en su instauración.
5. Asociación en un mismo paciente de alguna otra enfermedad considerada de base autoinmune.
6. Asociación genética con un haplotipo particular de MHC o expresión aberrante de MHC clase II en el órgano afectado.
7. Mejoría del cuadro clínico con tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores.

A continuación, se analizan las evidencias de estos criterios en el vitiligo.

1. Presencia de autoanticuerpos o linfocitos T autorreactivos contra autoantígenos melanocíticos. Numerosos estudios han comprobado la existencia de autoanticuerpos contra antígenos de los melanocitos en el suero de pacientes con vitiligo, que no son frecuentes en individuos normales o en pacientes con otras enfermedades de la piel (14). Su presencia parece estar en relación con el nivel de actividad de la enfermedad, con la concomitancia de otra enfermedad autoinmune y la extensión de las lesiones. Se han encontrado anticuerpos antimelanocíticos en el 90% de pacientes con mayor despigmentación y en el 50% de aquellos con lesiones pequeñas. La caracterización de estos autoanticuerpos ha demostrado que son de isotipo IgG y de las subclases IgG1, IgG2 e IgG3 (10,19).

Se han encontrado anticuerpos contra antígenos expresados no solo en células pigmentadas. Sin embargo, esta respuesta de anticuerpos heterogénea resulta en una aparente destrucción selectiva de los melanocitos. Una potencial explicación a este fenómeno es que los melano-

citos son mucho más sensibles a la lesión tóxica mediada por la respuesta inmune que otros tipos celulares cutáneos y, por tanto, la elevada expresión de estos antígenos en los melanocitos (12).

Algunos estudios han encontrado niveles de anticuerpos IgA antimelanocitos que relacionan con el nivel de actividad de la enfermedad (20); otros reportan disminución de la IgA en pacientes con vitiligo (21).

Los autoanticuerpos encontrados están dirigidos contra antígenos de 35, 40-45, 65, 68, 70, 75, 88, 90, 110, 150 y 165 kDa, que corresponden a proteínas de la membrana celular, pigmentos proteicos citoplasmáticos y proteínas del melanoma (10).

Se han identificado autoantígenos específicos contra los cuales se produce una respuesta autoinmune: Tirosinasa (TRP), Proteína relacionada con la tirosinasa 1/gp75 y 2, Proteína de matriz melanosomal (Pmel17/gp100) y Melan A/MART1. Los autoantígenos de 35, 40-45, 65, 75, 90, 150 kDa, TRP1/gp75 y TRP2 parecen estar relacionados con los mecanismos patogénicos mediados por anticuerpos, mientras Pmel17/gp100 y Melan A/MART1 con los mecanismos de tipo celular. Ninguno de estos antígenos se ha identificado como autoantígeno principal en el vitiligo (2,10).

En la membrana basal de la piel lesionada de pacientes con mayor despigmentación se ha encontrado depósito de C3 e IgG, lo que se relaciona con la observación que la unión de la IgG a melanocitos en cultivo se incrementa con la actividad y extensión de la enfermedad (10,20).

Oggs y colaboradores demostraron, por primera vez, la alta frecuencia de linfocitos T CD8+ específicos contra antígenos melanocíticos en sangre periférica de pacientes con vitiligo (22). Posteriormente, otros investigadores a través del uso de tetrámeros *ex vivo* demostraron que la mayoría de los pacientes tenían un elevado número de células CD8+ específicas para los antígenos Melan-A/MART1 y TRP dependiente

de la expresión del HLA-A*0201 (23). Oggs encontró que siete de cada nueve pacientes con vitiligo positivos a HLA A*0201 tenían elevada frecuencia de linfocitos T CD8+ específicos contra Melan-A; Picker y colaboradores encontraron que los mismos expresan CLA (antígeno linfocitario cutáneo), receptor de *homing* hacia la piel. El papel patogénico de los linfocitos T CD8+ se ha sugerido por la correlación directa entre su frecuencia del total de linfocitos T y la actividad de la enfermedad, por su capacidad para eliminar *in vitro* células tumorales y melanocitos normales que expresan igual HLA (22,24,25).

2. Papel patogénico de los autoanticuerpos en la enfermedad. En el año 1988, David A. Norris y colaboradores aportaron evidencias directas que los anticuerpos antimelanocíticos de pacientes con vitiligo podían lisar *in vitro* melanocitos humanos, mediante activación del complemento y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Se observó una significativa citotoxicidad antimelanocítica cuando se empleó suero de pacientes con vitiligo como fuente de anticuerpos comparado con sujetos controles, tanto mediada por complemento ($p < 0,01$) como ADCC ($p < 0,05$). No se encontró citotoxicidad cuando se emplearon fibroblastos y suero de pacientes con vitiligo (26).

Fuerte evidencia del papel de los autoanticuerpos en la destrucción de los melanocitos fue obtenida en un modelo *in vivo* empleando ratones desnudos injertados con piel humana normal. Cuando estos ratones se inyectaron con IgG purificada de pacientes con vitiligo, se observaron depósitos epidérmicos de inmunoglobulinas que coincidían con la destrucción de los melanocitos (27).

Existen reportes contradictorios sobre el depósito *in situ* de inmunoglobulinas y complemento en el vitiligo humano. Algunos autores han encontrado estos depósitos en queratinocitos y no en melanocitos y plantean que los anticuerpos antimelanocitos podrían ser secundarios a la des-

trucción de estas células y que la lesión primaria estaría mediada por los linfocitos T. Sin embargo, aun si no fueran de importancia para la reacción inmunológica, los autoanticuerpos podrían emplearse como marcadores pronósticos, pues se ha encontrado relación entre el título de anticuerpos y el grado de actividad de la enfermedad (27).

Los anticuerpos IgG antimelanocitos *in vitro* inducen daño mediante activación del complemento y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Se ha sugerido que estos anticuerpos pueden tener un papel activo en la estimulación y la expresión inadecuada de HLA-DR y en la inducción de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) en los melanocitos, así como en el aumento de la producción de interleucina-8 (IL-8) por estas células (10).

La posibilidad de que los anticuerpos contra antígenos de los melanocitos puedan penetrar en las células vivas e inducir apoptosis fue estudiada por Argüelles y colaboradores, quienes encontraron que entre el 10-20% de los melanocitos del borde de la piel lesionada expresaban proteínas antiapoptóticas como Bcl2, mientras que pocos melanocitos expresaban Apaf-1 o caspasa 9 y, al cultivar los melanocitos con IgG purificada del suero de pacientes con vitiligo, se inducía la apoptosis de los mismos y mayor expresión de IgG intracelular (28).

3. Presencia de linfocitos T autorreactivos. Los primeros indicios del posible papel de las células T en la patogénesis del vitiligo se encontraron en reportes de casos de vitiligo inflamatorio en las décadas del 50 y 60, donde los hallazgos histopatológicos de la piel perilesional sugerían que los linfocitos T participaban en el proceso de despigmentación. Los actuales estudios inmunohistoquímicos confirman la presencia de este infiltrado de células T, con una predominante presencia de linfocitos T CD8+/CLA+ en el vitiligo generalizado. La mayoría de los linfocitos adyacentes a los melanocitos expresan las moléculas efectoras de citotoxicidad: perforinas y granzimas, de gran

importancia, pues en experimentos *in vitro* los melanocitos son sensibles a este mecanismo de muerte pero resistentes a la vía mediada por el ligando Fas (FasL) (29).

Evidencia adicional de la importancia de la inmunidad mediada por células en la patogénesis del vitiligo se ha encontrado en el campo de las investigaciones del melanoma: la presencia de vitiligo es un factor pronóstico positivo de supervivencia en pacientes con melanoma maligno (30). En estudios de inmunoterapia con interleucina 2 (IL-2) para el melanoma, se encontró que el 26% de los pacientes que responden al tratamiento desarrollaron vitiligo junto con la regresión del melanoma (24).

La infiltración perilesional de linfocitos T CD4+ y CD8+, con aumento de la relación CD8+/CD4+ en lesiones de vitiligo activo asociada con áreas de pérdida de melanocitos, fue uno de los primeros hallazgos de la participación de la inmunidad celular en la patogénesis del vitiligo (10,30).

Antelo y colaboradores encontraron una disminución del 25% de las células T citotóxicas CD8+ CLA+ en pacientes con vitiligo generalizado con buena respuesta al tratamiento con terapia PUVA (radiación ultravioleta con psolareno) (31).

Se ha propuesto que la distribución simétrica de las lesiones puede estar asociada a la destrucción autoinmune de melanocitos por clones de linfocitos con afinidad por áreas específicas de la piel y se ha valorado esta autorreactividad de los linfocitos T citolíticos CD8+ como una posibilidad terapéutica para el melanoma maligno (10).

Las células T CD4+ cooperadoras también parecen tener un importante papel en la patogénesis del vitiligo. Se sugiere que la tolerancia periférica de las células T CD8+ para el reconocimiento a antígenos melanocíticos está regulada en 2 pasos: primero, una fase de inducción donde la estimulación y expansión de los linfocitos T CD8+ autorreactivos depende de los linfocitos

T cooperadores CD4+ en tejido linfoide; una segunda fase efectora, donde la destrucción autoinmune de las células pigmentadas depende de un proceso inflamatorio local con la consiguiente migración de los linfocitos hacia el área afectada. Una forma severa de vitiligo se desarrolla luego de la remoción del gen que codifica a CTLA-4 (proteína 4 asociada al linfocito T citotóxico), importante molécula regulatoria en la tolerancia de linfocitos T CD4+ y CD8+ (32,33).

La ausencia de células T reguladoras se ha asociado a la progresión de la despigmentación. En estudios inmunohistoquímicos de piel de pacientes con vitiligo tanto lesional, perilesional como no lesional, se ha encontrado un número reducido de células T reguladoras y, en la piel lesionada, una baja expresión de la quimiocina CCL22 que participa en la migración linfocitaria hacia la piel (10,34). Un estudio reciente no encontró diferencias entre el número de células T reguladoras en biopsias de piel de pacientes con vitiligo en comparación con los controles, planteando la hipótesis que la disminución en la función de las células T reguladoras puede estar involucrada en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes de la piel, propiciando una activación no restringida de células T autorreactivas (35).

Investigaciones recientes aportan importantes evidencias de que el vitiligo es una enfermedad autoinmune mediada por células T (22,32,36,37). Estudios *in vitro* con linfocitos T perilesionales CD4+ y CD8+ producen fundamentalmente TNF α e INF γ , lo cual aumenta el tráfico de linfocitos T hacia la piel al elevar la expresión de ICAM-1. Los linfocitos T CD8+ encontrados expresan CLA y poseen actividad citotóxica antimelanocítica (10). La presencia de granzima B y perforina, encontrada en estas células CD8+/HLA-DR/CLA+ en las uniones dermo-epidérmicas perilesionales de piel con vitiligo, demuestra el importante papel de las células T en la destrucción de los melanocitos en

esta enfermedad. La reactividad de las células T CD8+ contra los melanocitos observada en pacientes con vitiligo se considera una posibilidad terapéutica para pacientes con melanoma (10,22,27).

4. Evidencias del papel autoinmune en modelos experimentales. Se ha reportado el desarrollo de vitiligo tanto espontáneo como inducido en diferentes especies. Los pollos de Smyth expresan una forma genéticamente heredada de despigmentación tipo vitiligo resultado de la pérdida de melanocitos en la pluma y tejidos oculares. Un aumento de células T y leucocitos se ha encontrado en estas aves precediendo el inicio y durante el desarrollo del vitiligo. En el suero del 100% de los pollos de Smyth se encontraron anticuerpos contra melanocitos aviares, pero no en el suero de pollos normalmente pigmentados. En melanocitos de mamíferos se ha encontrado que la proteína relacionada con TRP-1 es el antígeno contra el cual se producen los autoanticuerpos. En diferentes modelos animales con vitiligo, incluyendo caballos, gatos y perros, se han detectado anticuerpos antimelanocíticos semejantes a los encontrados en humanos (37).

Se puede inducir despigmentación en el chimpancé al inmunizarlo con células de melanoma; en caballos Lippizzanos y de la Camarga, así como en cerdos miniatura Sinclair con regresión espontánea de melanoma, se desarrolla vitiligo. En perros belgas de Tervuren, gatos siameses y caballos árabes con la enfermedad se han encontrado anticuerpos contra las membranas celulares melanocíticas y se ha identificado al ratón C57BL/6J Lervit/vit que desarrolla un cuadro autosómico recesivo de despigmentación, en el cual ocurren los mismos cambios con respecto a la inmunidad de contacto que se han observado en los humanos con vitiligo (38).

5. Asociación con otras enfermedades autoinmunes. Este es el hallazgo más estudiado y con el mayor número de evidencias. Diversas inves-

tigaciones reportan la frecuente asociación entre el vitiligo y otras enfermedades autoinmunes, que pueden afectar el estado de salud general del paciente y ser causa de importante morbilidad, como el síndrome autoinmune poliendocrino tipo I y II, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves Basedow, anemia perniciosa, diabetes mellitus tipo I (DM-I), enfermedad de Addison, alopecia areata, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), miastenia gravis y psoriasis (32,39-41).

Las frecuencias difieren en la población estudiada, pero la mayor asociación se reporta con la tiroiditis, encontrándose prevalencias de esta asociación que van desde 4.4 hasta 21% para la tiroiditis de Hashimoto y aproximadamente el 12% para la enfermedad de Graves-Basedow (42-44). En un estudio realizado en Irán en 94 pacientes y 96 controles, se encontró que los anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (Anti-TPO) eran significativamente más frecuentes en los pacientes con vitiligo en comparación con el grupo control ($p < 0.025$), especialmente en las mujeres jóvenes (45). Se ha encontrado mayor frecuencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas en aquellos pacientes con inicio tardío de la enfermedad (1,46).

En un artículo publicado por Serge A. Jabbour, donde se hace un análisis de las manifestaciones cutáneas de los trastornos endocrinos, se describe la frecuente presencia de vitiligo en pacientes con tirotoxicosis, especialmente en la enfermedad de Graves-Basedow, hipotiroidismo, tiroiditis, enfermedad de Addison y DM (47).

Un estudio realizado por Alkhateeb y colaboradores, en pacientes caucásicos con vitiligo y sus familiares, demostró la elevada frecuencia de enfermedad tiroidea, enfermedad de Addison, LES y anemia perniciosa en los pacientes. El 30% de los mismos tenía, al menos, una enfermedad autoinmune asociada. Una elevada frecuencia de estas enfermedades autoinmunes se encontró, además, en los familiares de primer grado de los pacientes estudiados (48).

Birlea y colaboradores estudiaron 31 pacientes con vitiligo y sus familiares de primer grado en Rumania y encontraron alta prevalencia de tiroidopatías (38.7% en pacientes y 38.8% en familiares), DM-I (9.6% y 4.1%) y AR (22.6 % y 16.3%) (49).

En un estudio realizado en Brasil, el 22.4% de los pacientes tenían autoanticuerpos y disfunción hormonal tiroidea (80% hipotiroidismo, 13.3% hipertiroidismo y 6.7% hipotiroidismo subclínico). El 32.8% tenían elevado anti-TPO y el 20.9% anti-Tg (antitiroglobulina). El 5.9% de los casos presentó otras enfermedades autoinmunes como anemia perniciosa, esclerodermia, hepatitis autoinmune, parotiditis autoinmune y AR (2). Turquía reporta elevada frecuencia de asociación con trastornos tiroideos (55% de los estudiados), alopecia areata y anemia perniciosa en pacientes con vitiligo (50). El 21% de los pacientes con Síndrome Poliendocrino autoinmune tipo I (APS-I) tienen vitiligo (51).

En el año 2013, en Estados Unidos, Vaneeta Sheth y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo de 10 años de pacientes con vitiligo y las enfermedades asociadas. Revisaron las historias clínicas y exámenes complementarios de 2,441 pacientes con vitiligo, y encontraron que una significativa proporción de los mismos (565 pacientes, 23%) presentaba, al menos, otra enfermedad autoinmune, siendo las patologías tiroideas las más frecuentes (11.8%), seguidas de la psoriasis (7.6%). Encontraron, además, 72 casos con AR (2.9%), 59 con alopecia areata (2.4%), 55 con enfermedad inflamatoria intestinal (2.3%), 53 con LES (2.2%) y 20 con DM-I (0.8%). El 5% (125) de los pacientes estudiados tenía más de una enfermedad autoinmune asociada. De los pacientes analizados para diferentes autoanticuerpos, se encontró que el 44.9% tenían elevados títulos de autoanticuerpos contra la peroxidasa tiroidea, a pesar de encontrarse valores normales de hormonas tiroideas en los mismos, el 41% anticuerpos antinucleares (títulos mayores de 1/160) y el 66.7% factor reumatoideo positivo

(52).

Especial importancia merece el hecho que, generalmente, el vitiligo precede la aparición de las otras enfermedades autoinmunes, en ocasiones años; la aparición de autoanticuerpos contra otros órganos o que se presentan en otras enfermedades autoinmunes puede detectarse en fases preclínicas de estas patologías asociadas.

6. Asociación genética con haplotipos del MHC clases I y II. Los primeros estudios de la genética del vitiligo fueron de asociación en casos y controles para diferentes tipos fenotípicos de vitiligo y los genes del MHC y, en general, no encontraron asociación entre el vitiligo y alelos específicos del MHC. Sin embargo, el reanálisis de estos estudios como grupo mostró numerosas asociaciones entre el vitiligo y alelos de HLA-DRB4. Un meta-análisis realizado en 2007 mostró asociación con el HLA-A2. Estudios recientes utilizando métodos de asociación más robustos han encontrado asociación entre el vitiligo generalizado y los haplotipos HLA-DRB4*0101 y HLA-DQB1-0303 en pacientes holandeses, los haplotipos HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*04 y HLA-DRB1*07 en pacientes turcos. En pacientes caucásicos, el haplotipo HLA DRB1A*04(DQA1*0302)-DQB1*0301 se asocia con riesgo incrementado de padecer la enfermedad y con el inicio precoz de la misma (53).

Se han reportado frecuencias incrementadas o disminuidas de alelos específicos del HLA I y II en pacientes con vitiligo. Sin embargo, solo algunas se mantienen estadísticamente significativas y han sido confirmadas en múltiples poblaciones; por ejemplo, la alta incidencia de los alelos HLA A2, A11, A31, A33, B17, B35, B40, B44 y la disminución de HLA A9, B13 y B53. Estas diferencias sugieren la existencia de otros factores genéticos involucrados, que deben ser estudiados. El inicio temprano de las lesiones se ha asociado significativamente a los alelos HLA A2, A11, B17, B35 y B44. Estos hallazgos soportan la hipótesis de la influencia inmunogenética en la

expresión del vitiligo. Algunos alelos del HLA se consideran protectores contra la enfermedad; por ejemplo, DQ2 es protector en italianos de la parte norte, A10 en americanos de piel negra, Cw7 en Holanda, A28 y B46 en China y en la India A9, B13 y B53 (54).

7. Respuesta al tratamiento con inmunosupresores o inmunomoduladores. La repigmentación en pacientes con vitiligo tratados con inmunosupresores como los corticosteroides, radiación ultravioleta con psolareno (PUVA) o drogas citotóxicas como el 5-fluorouracilo, indirectamente, soporta la idea de que es un proceso autoinmune. Se ha encontrado una disminución de la ADCC tras el uso de esteroides por vía sistémica. La radiación PUVA modula la expresión de ICAM-1, de los receptores de IL-1 e IL-2, induce apoptosis de los linfocitos que infiltran la piel, disminuye el número de células de Langerhans y reduce la expresión de antígenos melanocíticos que se han asociado al vitiligo (32).

Estudios recientes emplean inmunosupresores tópicos como el tacrolimus y el sirolimus en el tratamiento de esta enfermedad, con muy buenos resultados (55-57). En Brasil, el empleo de tacrolimus 0.1% repigmentó las lesiones ce-fálica y cervical en un 75%; en extremidades y tronco, los resultados fueron variables de bueno a excelente en 27% de los casos (58). En el estudio realizado en Taiwan en 61 pacientes con vitiligo en cara/cuello, tratados con tacrolimus 0.1%, todos mostraron repigmentación al final del tratamiento y el 45.9% fue considerado respondedor (repigmentación entre 26-50%) (59).

CONCLUSIONES

A pesar que la etiología del vitiligo no está bien determinada, existe fuerte evidencia de que puede ser clasificada como una enfermedad autoinmune, fundamentalmente por el cumplimiento de criterios indirectos y circunstanciales.

La demostración de la presencia de linfocitos T autorreactivos en la piel lesional y peri-

lesional, la detección de autoanticuerpos contra antígenos melanocíticos y órgano-específicos en el suero de los pacientes, la frecuente asociación con otras enfermedades autoinmunes y con la detección de determinados alelos del MHC II, la existencia de modelos animales, así como la respuesta terapéutica a inmunosupresores son las principales evidencias que soportan esta afirmación.

El hecho que el vitiligo pueda ser considerada una enfermedad autoinmune no niega el importante papel del resto de los factores involucrados en su etiopatogenia, sino que lo reafirma; pues la mayoría de las enfermedades autoinmunes tienen un origen multifactorial con participación de factores genéticos, inmunológicos y ambientales, y esta no sería la excepción.

Su frecuente asociación con otras patologías autoinmunitarias indica que la evaluación inicial y el seguimiento de los pacientes con vitiligo debe incluir exámenes que permitan el diagnóstico temprano de las mismas, principalmente de las patologías tiroideas.

Es necesario considerar el vitiligo como una enfermedad que no solo afecta la estética y la autoestima de los pacientes, sino que puede preceder o ser parte de un proceso patológico más complejo que involucra otras enfermedades autoinmunitarias, con afectaciones para la salud general del individuo.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. C. Rosa Lidia Vega Almeida, por sus valiosas y acertadas sugerencias y correcciones en la preparación final de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. **Al-Mutairi N, Al-Sebeih KH.** Late onset vitiligo and audiological abnormalities: Is there any association?. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011 Aug; 77(5): 571-6
2. **Nunes DH, Esser LMH.** Perfil epidemiológico dos pacientes com vitiligo e sua associacao com doencas da tireoide. *An Bras Dermatol.* 2011 Mar; 86(2): 241-8.
3. **Garg BJ, Saraswat A, Bhatia A, Katara OP.** Topical treatment in vitiligo and the potential uses of new drug delivery systems. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.*

- 2010 May; 76(3): 231-8.
4. **Martis J, Bhat R, Nandakishore B, Shetty JN.** A clinical study of vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2002; 68(2): 92-3.
 5. **Sehgal VN, Srivastava G.** Vitiligo: Compendium of clinico-epidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007; 73(3): 149-56.
 6. **Shah H, Mehta A, Astik B.** Clinical and sociodemographic study of vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008; 74(6): 701.
 7. **Jayanth DP, Pai BS, Shenoi SD, Balachandran C.** Efficacy of antioxidants as an adjunct to photochemotherapy in vitiligo: A case study of 30 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2002 Jul-Aug; 68(4): 202-5.
 8. **Steiner D, Bedin V, Moraes MB, Villas RT, Steiner T.** Vitiligo. *An Bras Dermatol.* 2004 may-jun; 79(3): 335-51.
 9. **Korsunskaya IM, Suvorova KN, Dvoryankova EV.** Modern aspects of Vitiligo pathogenesis. *Dokl Biol Sci.* 2003 Jan-Feb; 388(6): 38-40.
 10. **Sandoval-Cruz M, García-Carrasco M, Sánchez-Porras R, Mendoza-Pinto C, Jiménez-Hernández M, Munguía-Realpozo P, et al.** Immunopathogenesis of vitiligo. *Autoimmun Rev.* 2011 Oct; 10(2): 762-5.
 11. **Alarcón H, Gutiérrez R, Gracida C.** Vitiligo. Actualidades en el tratamiento. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 2000; 9(3): 177-88.
 12. **Kovacs SO.** Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998 May; 38(5): 647-66.
 13. **Pawełek J, Korner A, Bergstrom A.** New regulation of melanin biosynthesis and autodestruction of melanoma cells. *Nature.* 1980 Aug; 286: 617-9.
 14. **Ongena K, Van Geel N, Naeyaert JM.** Evidence for autoimmune pathogenesis of Vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2003 Apr; 16(2): 90-100.
 15. **Naughton GK, Eisinger M, Bystryn J-C.** Antibodies to normal human melanocytes in Vitiligo. *J Exp Med.* 1983; 158: 246-251.
 16. **Harning P, Cui J, Bystryn JC.** Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in Vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1991 Dec; 97(6): 1078-80.
 17. **Le Poole IC, Das PK, van den Wijngaard RMJGJ et al.** Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp Dermatol* 1993 Aug; 2(4): 145-53.
 18. **Rose NR, Bona C.** Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today.* 1993 Sep; 14(9): 426-30.
 19. **Abu Tahir M, Pramod K, Ansari SH, Ali J.** Current remedies for vitiligo. *Autoimmun Rev.* 2010 May; 9(7): 516-20.
 20. **Kemp EH, Gavalas NG, Gawkrödger DJ, Weetman AP.** Autoantibody responses to melanocytes in the depigmenting skin disease vitiligo. *Autoimmun Rev.* 2007 Jan; 6(3):138-42.
 21. **Mittal RR, Popli R, Jassal JS, Kumar D.** Immunological study in vitiligo and contact depigmentation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 1994; 60: 92-4.
 22. **Ogg GS, Dumbar PR, Romero P, Chen JL, Cerundolo V.** High Frequency of Skin-homing Melanocyte-specific Cytotoxic T Lymphocytes in Autoimmune Vitiligo. *J Exp Med.* 1998 Sep; 188(6): 1203-8.
 23. **Garbelli S, Mantovani S, Palermo B, Giachino C.** Melanocyte-specific, cytotoxic T cell responses in vitiligo: the effective variant of melanoma immunity?. *Pigment Cell Research.* 2005 Aug; 18(4): 234 - 42.
 24. **Lang KS, Caroli CC, Muhm A, Wernet D, Moris A, Schitteck B, et al.** HLA-A2 restricted, melanocyte-specific CD8(+) T lymphocytes detected in vitiligo patients are related to disease activity and are predominantly directed against MelanA/MART1. *J Invest Dermatol.* 2001 Jun; 116(6): 891-7.
 25. **Mantovani S, Garbelli S, Palermo B, Campanelli R, Brazzelli V, Borroni G, et al.** Molecular and functional bases of self-antigen recognition in long-term persistent melanocyte-specific CD8+ T cells in one Vitiligo patient. *J Invest Dermatol.* 2003; 121(2): 308-14.
 26. **Norris DA, Kissinger RM, Naughton GM, Bystryn GC.** Evidence for Immunological Mechanisms in Human Vitiligo: Patients' Sera Induce Damage to Human Melanocytes In Vitro by Complement-Mediated Damage and Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity. *J Invest Dermatol.* 1988; 90: 783-9.
 27. **Van den Wijngaard R, Wankowicz-Kalinska A, Pals S, Weening J, Das P.** Autoimmune Melanocyte Destruction in Vitiligo. *Lab Invest.* 2001 Aug; 81(8):1061-8.
 28. **Ruiz-Argüelles A, Brito GJ, Reyes-Izquierdo P, Pérez-Romano B, Sánchez-Sosa S.** Apoptosis of melanocytes in vitiligo results from antibody penetration. *J Autoimmun.* 2007 Dec; 29(4): 281-6.
 29. **Doshi B, Mahajan S, Khopkar US, Kharkar V, Agarwal P.** Epidermotropic metastatic melanoma with perilesional depigmentation in an Indian male. *Indian J Dermatol.* 2013 Sep; 58(5): 396-9.
 30. **Nigam PK, Patra PK, Khodiar PK, Gual J.** A study of blood CD3+, CD4+, and CD8+ T cell levels and CD4+:CD8+ ratio in vitiligo patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; 77(1): 111.
 31. **Antelo DP, Filgueira AL, Cunha JMT.** Redução dos linfócitos TCD8+ citotóxicos observada com a terapia Puvam paciente com vitiligo. *An Bras Dermatol.* 2008; 83(6): 572-4.
 32. **Steitz J, Brück J, Lenz J, Büchs S, Tütting T.** Peripheral CD8+ T cell tolerance against melanocytic self-antigens in the skin is regulated in two steps by CD4+ T cells and local inflammation: implications for the pathophysiology of vitiligo. *J Invest Dermatol* 2005 Jan; 124(1): 144-50.
 33. **Gattinoni L, Ranganathan A, Surman DR, Palmer DC, Antony PA, Theoret MR, et al.** CTLA-4 dysregulation of self/tumorreactiveCD8+ T-cell function is CD4+ T-cell dependent. *Blood* 2006 Dec; 108(12): 3818-23.
 34. **Bellet JS, Prose NS.** Vitiligo em crianças: uma revisão de classificação, hipóteses sobre patogênese e tratamento. *An Bras Dermatol.* 2005; 80(6):631-6.
 35. **Terras S, Gambichler T, Moritz RK, Altmeyer P, Lambert J.** Immunohistochemical analysis of FOXP3+ regulatory T cells in healthy human skin

- and autoimmune dermatoses. *Int J Dermatol*. 2014 Mar; 53 (3): 294-9.
36. **Parsad D.A** New Era of Vitiligo Research and Treatment. *J Cutan Aesthet Surg*. 2013 Apr-Jun; 6(2): 63-4.
 37. **Rezaei N, Gavalas NG, Weetman AP, Kemp EH.** Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Sep; 21(7): 865-76.
 38. **Escobar RC, Falabella FR.** Vitiligo, la faceta inmunológica. *Dermatol Venez*. 1998; 36(4): 123-31
 39. **Silva de Castro C.** Prevalência de psoríase em estudo de 261 pacientes com vitiligo. *An Bras Dermatol*. 2005; 80(5): 489-92.
 40. **Conceição NF, Cajueiro MMC.** Vitiligo na criança e doença da tireóide. *An Bras Dermatol*. 2009; 84(2): 200-2.
 41. **Holthausen DN, Hademann LM.** Perfil epidemiológico dos pacientes com vitiligo e sua associação com doenças da tireoide. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(2): 241-8.
 42. **Ingordo V, Gentile C, Iannazzone S, Cusano F, Naldi L.** Vitiligo and autoimmunity: an epidemiological study in a representative sample of young Italian males. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Jan; 25(1): 105-9.
 43. **Uncu S, Yayl S, Bahad S, Ākten A, Alpay K.** Relevance of autoimmune thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *Int J Dermatol* 2011 Feb; 50 (2): 175-9.
 44. **Gey A, Diallo A, Seneschal J, Léauté-Labrèze C, Boralevi F, Jouary T, et al.** Autoimmune thyroid disease in vitiligo: multivariate analysis indicates intricate pathomechanisms. *Br J Dermatol*. 2013 Apr; 168(4): 756-61.
 45. **Daneshpazhooh M, Mostofizadeh MG, Behjati J, Akhyani M, Reza MR.** Anti-thyroid peroxidase antibody and vitiligo: a controlled study. *BMC Dermatol*. 2006 Mar; 6: 3
 46. **Behl PN, Agarwal A, Srivastava G.** Etiopathogenesis of vitiligo: Are we dealing with an environmental disorder?. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 1999; 65: 161-7
 47. **Jabbour SA.** Cutaneous Manifestations of Endocrine Disorders. *A Guide for Dermatologists*. *Am J Clin Dermatol*. 2003; 4(5): 315-31.
 48. **Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA, et al.** Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their relatives. *Pigment Cell Res*. 2003 Jun; 16(3): 208-14.
 49. **Birlea S, Birlea M, Cimponeriu D, Apostol P, Cosgarea R, Gavrilă L, et al.** Autoimmune Diseases and Vitamin D Receptor Apa-I Polymorphism are Associated with Vitiligo in a Small Inbred Romanian Community. *Acta Derm Venereol*. 2006; 86: 209-14.
 50. **Akay BN, Bozkir M, Anadolu Y, Gullu S.** Epidemiology of vitiligo, associated autoimmune diseases and audiological abnormalities: Ankara study of 80 patients in Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24: 1144-50.
 51. **Dittmar M, Kahaly GJ.** Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long term follow-up. *J. Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2983-92.
 52. **Sheth VM, Guo Y, Qureshi AA.** Comorbidities associated with vitiligo: a ten-year retrospective study. *Dermatology*. 2013 Oct; 227(4): 311-5
 53. **Spritz RA.** The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *Pigment Cell Res*. 2007 Aug; 20(4): 271-8.
 54. **Misri R, Khopkar U, Shankarkumar U, Ghosh K.** Comparative case control study of clinical features and human leukocyte antigen susceptibility between familial and non familial vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009; 75: 583-7.
 55. **Grimes PE, Soriano T, Dytoc MT.** Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47: 789-91.
 56. **Aghaei S, Ardekani GS.** Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone in vitiligo: A preliminary experience. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008; 74: 628-31.
 57. **Tjioe M, Vissers WH, Gerritsen MJ.** Topical macrolide immunomodulators: a role in the treatment of vitiligo?. *Am J Clin Dermatol*. 2006; 7(1): 7-12.
 58. **Tamler C, Duque-Estrada B, Oliveira PA, Avelleira JCR.** Pomada de tacrolimo 0,1% no tratamento de vitiligo: série de casos. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(1): 167-9.
 59. **Lo YH, Cheng GS, Huang CC, Chang WY, Wu CS.** Efficacy and safety of topical tacrolimus for the treatment of face and neck vitiligo. *J Dermatol*. 2010 Feb; 37(2): 125-9.