

Vitíligo. Actualidades en el tratamiento

Dr. Hugo Alarcón,* Dr. Rodrigo Gutiérrez Bravo,** Dr. Carlos Gracida Osorno***

RESUMEN

El vitíligo es una enfermedad frecuente e idiopática, caracterizada por despigmentación, que ocurre con mayor frecuencia en gente joven. A pesar de que su etiología es desconocida, se han propuesto varias teorías como la autoinmune, autocitotóxica y neural. En la actualidad no existe un tratamiento universal efectivo, ni médico, ni quirúrgico para el vitíligo. Las terapias de repigmentación no quirúrgica conforman la primera línea de tratamiento del vitíligo. Existen varias formas de tratamiento y en cada paciente se debe de intentar más de una para considerar resistencia terapéutica.

Palabras clave: Vitíligo, PUVA terapia, corticosteroides e injertos.

ABSTRACT

Vitiligo, a common idiopathic acquired depigmentation disorder, occurs mostly among young people. Although the cause is unknown, various theories such as the autoimmune, autocytotoxic, and neural hypotheses have been proposed. Presently, there is no universally effective medical or surgical modality for vitiligo therapy. Nonsurgical repigmentation therapies represent the first-line active treatment modality in vitiligo. There are various forms of treatment and in every patient more than one treatment modality should be tried before the disease is considered resistant to therapy.

Key words: Vitiligo, PUVA therapy, corticosteroids and grafts.

Existen varias hipótesis acerca del significado de la palabra vitíligo, probablemente derive de la raíz latina vitium, que significa defecto, así como vitulus que significa becerro¹ o vitelius que significa parches blancos.² Es Aulo Cornelio Celso (53 aC - 7 dC) quien le da el nombre con el que se conoce en la actualidad "vitíligo".¹¹

EPIDEMIOLOGÍA

El vitíligo generalmente comienza en la infancia y la adultez, aproximadamente el 50% de los pacientes adquieren la enfermedad a la edad de 20 años, y su incidencia va disminuyendo conforme aumenta la edad. La prevalencia de la enfermedad en los Estados Unidos ha sido estimada en el 1%, aunque en otros países se ha encontrado en: 0.38% Dinamarca,

1.13% en Surat, India, y 0.46% en Calcuta, India.⁶ En México Saúl⁴ menciona que el vitíligo ocupa entre el 3° y el 5° lugar entre todas las dermatopatías, con un 3 a 5% del total. Predomina en la mujer, es raro que sea congénito, que se presente en el lactante, así como que inicie después de los 50 años.⁴

TEORÍAS ETIOLÓGICAS

Teoría neural. El origen común del melanocito y de la célula neural, así como la existencia en la hipófisis de una hormona estimulante del melanocito ha hecho pensar a algunos autores en la intervención de factores neuroendocrinos, involucrando a la hipófisis, suprarrenales, hipotálamo y sistema neurovegetativo, como conductores de algún factor que interrumpiera la melanogénesis en determinado lugar, así se explicaría la aparente sistematización de las lesiones, el por qué la despigmentación en determinado lugar y en otro vecino no. Estudios ultraestructurales han evidenciado contacto íntimo entre las fibras nerviosas y los melanocitos. Se han reportado anomalías en la sudoración en las zonas de vitíligo segmentario.¹¹

* Dermatólogo del CDP.

** Residente 2° año. Dermatología del CDP.

*** Residente de 2° año de Medicina Interna, HGR.

Teoría autocitotóxica. Se piensa que existe disrupción en el mecanismo protector intrínseco de los melanocitos que eliminan elementos tóxicos producido de la melanogénesis, como son los análogos de la tirosina e intermediarios (dopa, dopacromo, 5,6-DHI), ya que con la acumulación de índoles y radicales libres se favorece la destrucción de los melanocitos.⁶

Teoría autoinmune. El soporte clínico de esta hipótesis está dado por la presencia de linfocitos en la dermis en las lesiones tempranas, la presencia de autoanticuerpos en la circulación de muchos pacientes y la asociación con diversas enfermedades autoinmunes en un 10% a un 15% comparado con el 1% que se presenta en la población normal.⁶ La desaparición de un nevo que es rodeado por un halo acrómico (nevo de Sutton) se explicaría por la producción de estos anticuerpos.⁴ Existe aumento en algunos pacientes de la concentración de IgG, IgA e IgM antimelanocitos.²⁸⁻³⁸

CUADRO CLÍNICO

Es una enfermedad monomorfa, se caracteriza por manchas acrómicas e hipocrómicas. La topografía es variable, puede haber simetría de las lesiones, pero este dato no está siempre presente como es el caso de las lesiones del mal del pinto. Puede afectar cualquier región corporal, aunque predomina en algunas áreas como superficies extensoras y salientes óseas (cara dorsal de dedos, cara anterior de piernas, codos y rodillas), regiones periorificiales (párpados, boca, ano, genitales y nariz), en sitios de presión, pliegues de flexión y piel cabelluda, inclusive hay autores que mencionan cierta predominancia en miembros inferiores.^{5,6,11}

Las manchas son acrómicas, de blancura en ocasiones es lechosa, cuando se inician pueden verse por un tiempo hipocrómicas. Su número es variable, con límites precisos y sin actividad, el pelo a nivel de las manchas también se decolora.

La evolución del cuadro es lenta, insidiosa y crónica, raras veces la despigmentación avanza rápidamente. En ocasiones hay pigmentación espontánea, sobre todo en los niños, es una enfermedad totalmente impredecible. Son asintomáticas aunque hay pacientes que señalan ligero prurito cuando aparece la mancha.^{4,5}

PRESENTACIONES CLÍNICAS

Clasificación morfológica

Vitiligo tricrómico. El término de vitiligo tricrómico fue sugerido en 1964 por Fitzpatrick.¹² Cuan-

do la extensión afectada es amplia, van quedando zonas de coloración normal entre las manchas de vitiligo, haciendo más evidente el contraste de colores y dando la impresión de tricromía, al observarse el color normal de la piel, un color intermedio marrón y el acrómico.¹¹ Este tipo de vitiligo se ha encontrado más frecuentemente en la espalda (57%), seguido del abdomen (19%) y los glúteos (9.5%). Se han encontrado a diferencia de otros estudios la presencia de melanocitos en las áreas de vitiligo tricrómico.¹²

Vitiligo cuadrícromico. Al igual que el anterior debe su nombre al contraste de colores, añadiéndose un "cuarto color" en áreas de repigmentación, café oscuro perilesional o perifolicular.

Vitiligo de bordes eritematosos elevados e inflamatorios. Se considera una enfermedad rara con predominio en el sexo femenino, afecta sobretodo cuello, tórax en su tercio superior y abdomen, se asocia al Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.¹¹

Clasificación de acuerdo a la extensión

Focal. Es una mancha aislada, o pequeñas manchas que tienden a confluir en un lugar determinado, 20% de los niños con vitiligo tienen este patrón.

Segmentario. Es caracterizado por una mancha unilateral con una distribución en un dermatoma o en un quasidermatoma. Tiende a presentarse más tempranamente, así como a ser más estable que el vitiligo generalizado y no es familiar. La Koebnerización no es característica, 15% de los adultos y más del 20% de los niños con vitiligo tienen este patrón. El área del trigémino es el área más común, presentándose hasta en más del 50% de los pacientes, el cuello y el tronco en el 23% y 17% relativamente, cerca de la mitad de los casos se asocia con poliosis.^{5,6,27,33}

Generalizado. Es el tipo más frecuente de presentación y se caracteriza por diversas o numerosas manchas con despigmentación bilateral y simétrica de la cara especialmente áreas periorificiales, así como superficies extensoras como las articulaciones interfalángicas, metacarpo-metatarsales, codos y rodillas.⁵
a) Acrofacial: afecta cara y extremidades, cuando predomina en labios y dedos se denomina síndrome "Lip-tip"; b) Vulgar: Manchas diseminadas con distribución simétrica o asimétrica.^{11,18}

Universal. Se describe como un vitiligo diseminado que presenta escasas áreas de piel con pigmen-

CUADRO I. CLASIFICACIÓN DEL VITÍLIGO

Clasificación morfológica	Clasificación de acuerdo a la extensión
Vitiligo Tricrómico	Focal
Vitiligo Cuadricrómico	Segmentario
Vitiligo de Bordes	Generalizado*
Eritematosos	Universal

* Acrofacial y vulgar.

tación normal, se ha asociado a múltiples endocrinopatías⁵ (Cuadro I).

ENFERMEDADES ASOCIADAS

Patologías cutáneas asociadas. El vitiligo puede asociarse a leucotriquia (9% a 45%), canicie prematura (37%), halo nevo y alopecia areata (16%).

Alteraciones oculares asociadas. Puede presentarse anomalías de la coroides (30%) o en la pigmentación del iris (5%), la agudeza visual no presentó alteraciones.^{5,11}

Alteraciones audiológicas asociadas. Se encontró en el 16% de los pacientes menores de 40 años hipoacusia de dos a ocho khz lo cual significa una mínima afección de la capacidad auditiva.^{5,6} Si hay destrucción melanocitaria a nivel del oído interno, se afectará el metabolismo del manganoso y por lo tanto la producción de mucopolisacáridos será menor de lo normal y originará ausencia o disminución de biopotenciales excitatorios y la traducción clínica será de una hipoacusia sensorioneural como la que se ha reportado, sin embargo necesita comprobarse esta hipótesis.¹¹

Enfermedades sistémicas asociadas. Las más frecuentes son las enfermedades tiroideas, la diabetes mellitus, la anemia perniciosa y la enfermedad de Adison, de las patologías tiroideas las más frecuentes son el hipertiroidismo, hipotiroidismo, la enfermedad de Graves y la tiroiditis que pueden estar asociados hasta en un 30%.^{5,6,38} Se ha observado una correlación del HLA A13 en sujetos con vitiligo y enfermedad tiroidea, así como del HLA A12 en pacientes que iniciaron su patología antes de los 25 años.³⁸

HISTOLOGÍA

No se identifican melanocitos en las manchas establecidas de vitiligo y esto se ha corroborado median-

te anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, microscopia electrónica. No existe un patrón histológico diagnóstico o patognomónico en el vitiligo, sin embargo, se encuentra mayor número de linfocitos en la dermis papilar, degeneración basal de los queratinocitos y aumento del número de células de Langerhans.⁸ Se ha observado degeneración parcial de los nervios en la mayoría de los pacientes en dos estudios.^{7,8}

En el vitiligo aunque se difiere sobre la total inexistencia de melanocitos,^{5,6,12,38} se ha observado que existen melanocitos inactivos en la raíz de los folículos pilosos que no se ven afectados por el proceso patológico. Por lo que se piensa que el tratamiento con PUVA favorezca la migración de dichos melanocitos a la epidermis del rededor.¹⁵

En la piel normal de la periferia del vitiligo activo, las células de Langerhans, los queratinocitos y los melanocitos presentan degeneración vacuolar, y al repigmentarse las manchas acrómicas se observa desaparición de las células de Langerhans.³⁸

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico siempre, los pacientes con tipos de piel I y III requieren la examinación total del cuerpo con luz de Wood para determinar la extensión de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial deben tomarse en cuenta padecimientos como el mal del pinto, los nevos acrómicos, las leucodermias poslesionales y por hidroquinona, el albinismo y piebaldismo. En cambio no será confundible con padecimientos que dan manchas más hipocrómicas como la pitiriasis alba o los casos indeterminados de lepra que además presentan el dato importante de la disestesia de las lesiones.^{4-6,11}

ASPECTO PSICOSOCIAL

Se encuentran referencias en el código de conducta "Manusmriti" (200 aC) donde se describe como "sui-tra" y se hace alusión a lo siguiente "Los pacientes con manchas blancas no serán respetados por la sociedad", haciendo aún patente la conducta segregante de la sociedad para con los enfermos de vitiligo. El vitiligo afecta el estilo de vida de los pacientes, la dinámica familiar así como la productividad.¹¹ Se han

CUADRO II. TRATAMIENTO DE VITÍLIGO

Médico		Quirúrgico
Cosméticos	UVB banda corta	Injertos de epidermis
PUVA oral y tópica	Esteroides oral y tópico	Mini-injertos autólogos
PUVA/Oil bath	Esteroides intralesional	Trasplante de epidermis
Khellin/UVA	Esteroides transdérmico	cultivada in vitro
PUVASOL	Metharmon-F	Injerto de folículos pilosos aislados
PUVA/Calcipotriol	Pseudocatalasa	y dermoabrasión/5-fluorouracilo
	calcio/UVB	
PUVA/minoxidil tópico	Melagenina	Tatuaje
PUVA/Laser	Levamisol	Trasplante de melanocitos
		No
PUVA/L-phenilalanina	Tosilate Suplast (IPD)	cultivados
Despigmentación*	Otras alternativas**	

* Se utiliza monobenzylether de hidroquinona 20% para el tratamiento del vitiligo universal.

** Se enuncian en el texto.

realizado estudios donde se valora el impacto psico-social del vitiligo en niños mediante "The Children's Dermatology Life Quality Index", donde se confirma la mejoría en la calidad de vida mediante el tratamiento exitoso del vitiligo.¹⁸

Tratamiento médico

A la fecha no contamos con medicamentos ni por vía tópica ni por vía sistémica que puedan lograr la repigmentación de las lesiones en todos los casos y sin producir daño.^{4,6,9,12} Todos los pacientes deben utilizar protector solar en las áreas de vitiligo. También es importante supervisar y estimular a los pacientes a continuar su tratamiento para obtener una exitosa y segura repigmentación^{6,9} (Cuadro II).

En una encuesta realizada en los países bajos a 332 dermatólogos, se encontró que el 68% considera lo más importante del tratamiento del vitiligo, el explicar la causa y evolución natural de la enfermedad. El medicamento de primera elección del 91% de los encuestados fueron los corticoides tópicos y de éstos los más usados fueron los esteroides de grado 2 y 3.²²

Cosméticos. Su relativo bajo costo, su fácil aplicación en el vitiligo focal, libres de efectos adversos, son las ventajas específicas de la aplicación de los cosméticos, sin embargo, este tratamiento es de difícil utilización en las personas no acostumbradas a

maquillarse, así como en pacientes que realizan vigorosas actividades físicas. Algunas marcas de cosméticos son Covermark y Dermablend.⁶

Psoralenos-UVA (PUVA). La primera forma de terapia de PUVA para el vitiligo fue realizada en el siglo XIII por los egipcios. La primera ocasión en que se utilizó terapia con luz en combinación con psoralenos tópicos u orales fue El Mofty en 1948.^{6,9,44}

Algunos de los fotoirritantes, sobre todo los sintéticos, son muy activos y por tanto pueden quemar la piel si se usan indebidamente y se permite al paciente la exposición indiscriminada al sol. No deben usarse en niños o personas de piel muy blanca o en casos con manchas extensas. Cuando se usan deben diluirse, permitiendo su acción gradualmente, recomendando primero que no se expongan al sol directamente, sino más bien a la luz filtrada que entra a través de una ventana de vidrio y progresivamente aumentar la exposición a los medicamentos y a las radiaciones.^{6,12,14}

El proceso específico de cómo la terapia con PUVA estimula a los melanocitos inactivos es todavía incierta, pero se han dado varias conclusiones. Funcionando como mediador inmunológico en el proceso de repigmentación, ya que disminuye el potencial antigénico de los anticuerpos directos contra los melanocitos y la densidad de células de Langerhans. Algunos autores afirman que con PUVA se incrementa el tamaño mas no el número de melanosomas en los que-

ratinocitos.^{5,6} PUVA actúa en los linfocitos T, así como inhibe la síntesis de DNA en los queratinocitos; PUVA también afecta el número de citocinas.¹⁵

Se considera que la exposición a la luz ultravioleta favorece la migración de los melanocitos a partir de la parte baja del folículo piloso hacia la epidermis mediante la liberación de citoquinas por los queratinocitos así como la liberación de factores de crecimiento e interleucina 1 por parte de los fibroblastos.⁶

Los tratamientos tópicos con 8-methoxypsoraleno pueden ser utilizados en pacientes con menos del 20% de la superficie corporal afectada, tiene una mayor incidencia en la presentación de hiperpigmentación perilesional, como también disminuye de manera secundaria la dosis terapéutica de UVA. El área a tratar debe encontrarse a 6 pulgadas de distancia de la exposición de UVA artificial, recomendándose una radiación de inicio de 1 a 2 J/cm² inicialmente por 30 segundos, aumentando gradualmente el tiempo de exposición de 15 a 30 segundos cada dos o tres días hasta alcanzar 10 minutos, posteriormente se aumentará la concentración del psoraleno de 0.1 a 0.15%.^{6,17}

La terapia oral con PUVA es utilizada en pacientes con extenso vitíligo, después de la ingesta de 0.5 mg/kg de 8-methoxypsoraleno (8-MOP) ultra 1.5 horas antes del tratamiento (dos horas antes si utiliza 8-methoxypsoraleno cristalino), los pacientes se exponen a 1 ó 2 J/cm² de luz, aumentando 0.25 J/cm² (para los tipos de piel I y II) ó 0.5 J/cm² (para los tipos de piel III a V) por tratamiento, dos o tres veces por semana hasta que se presente eritema. A pesar de que el 70% a 80% de los pacientes experimentan pigmentación con dicho tratamiento, menos del 20% de los pacientes tiene una repigmentación total, y el 30% al 40% de los pacientes pueden cursar con una respuesta parcial.⁵

Sahin S et al, en un estudio retrospectivo de 31 pacientes con vitíligo generalizado y dos con vitíligo segmentario tratados con PUVA (8-MOP), encontraron que el 37% de los pacientes alcanzaron una repigmentación entre el 51-75% y sólo 6 pacientes más del 75%, siendo la cara y el cuello las áreas con mejor respuesta (67.8%) y las manos y los pies los más resistentes a la terapia (sólo el 3.5% se repigmentó).¹⁷

Debido a que los psoralenos alcanzan concentraciones sanguíneas, dos horas después de su administración, de 140 a 800 ng/mL; en el humor acuoso se registran 224 + 17 ng/mL y en el humor vítreo 63 + 6 ng/mL es necesario proteger los ojos mediante lentes especiales.¹¹ Así como también deben retirarse

con jabón y agua todo el medicamento tópico y aplicarse un protector solar.^{5,6,12,14}

Los psoralenos extraídos de los cítricos como el aceite esencial de la lima o esencia de bergamota, son menos activos, pero también menos peligrosos, diluidos con alcohol brindan mejores resultados sin llegar a producirse esas quemaduras ampollosas de la piel que han desprestigiado tanto a los psoralenos sintéticos.⁴ También se utilizan los toques con ácido acético y éter que producen irritación y por tanto hiperemia de los tejidos.

Los efectos adversos de la terapia con PUVA, son las quemaduras, las náuseas, eritema, prurito, xerosis, fatiga, carcinogénesis (incluyendo el melanoma), manchas posinflamatorias, fototoxicidad en la piel acrómica, mayor pigmentación de la piel normal, erupción lumínica polimorfa-like, evolución a un aspecto tricrómico, posibilidad de "Kobnerización" y cataratas.⁴⁻⁶ El tratamiento tópico con methoxaleno presentó el más alto porcentaje de reacciones fototóxicas, seguido del trioxsaleno. Siendo su principal efecto adverso el prurito seguido de las náuseas.²⁴

Está contraindicado en pacientes embarazadas o que se encuentren lactando, así como las personas que cuenten con historia de cáncer de piel, exposición a arsénico, exposición a rayos Grenz, alteraciones fotosensitivas o cataratas.^{5,6,15}

UVB banda corta. Njoo et al realizó un estudio con 51 niños con vitíligo generalizado, en los cuales utilizó la terapia con UVB en el espectro de 310-315 nm dos veces por semana, con una dosis inicial de 0.25 J/cm², independiente del tipo de piel, incrementando la dosis 20% en cada tratamiento, tomando como dosis ideal la que produjera mínimo eritema en las lesiones. Cada paciente recibió 100 tratamientos en un periodo de un año (el tratamiento no debe de exceder de dicho tiempo). El 53% obtuvo una repigmentación de más del 75%, siendo los lugares con mejor respuesta la cara (72% de las lesiones) y el cuello (74% de las lesiones).¹⁸

Westerhof et al comparó el tratamiento de UVB-banda corta vs Psoralenos tópicos plus UVA, en un total de 281 pacientes, teniendo como resultados la pigmentación del 46% del grupo de PUVA vs 67% del grupo de UVB (311-nm), teniendo este último tratamiento las ventajas de una repigmentación más rápida, menos fototoxicidad y xerosis, no presentar alergenidad al fotocontacto ni hiperqueratosis después de largo tiempo de tratamiento, menos contraste en el color de pigmentación y debido a que no utiliza drogas se puede utilizar durante el

embarazo así como también se acumulan menos radiaciones.¹³

PUVASOL. Es una opción para los pacientes que no tienen acceso a PUVA, se puede utilizar Trioxsalen 2 a 4 horas antes de la exposición a la luz (10 AM a 3 PM), la dosis es de 10 mg o 0.3 mg/kg, dos a tres veces por semana, nunca en días consecutivos. El tiempo inicial de exposición es de 5 a 10 min para los tipos de piel I/II ó III respectivamente, incrementando 5 min cada exposición, hasta sumar cuatro, posteriormente se continúa aumentado, dependiendo de la tolerancia del paciente y la formación de eritema hasta llegar a 2 horas. También es necesaria la protección ocular durante el tratamiento y el resto del día.^{6,17}

Khellin/UVA (KUVA). Khellin es un furanocromo previamente empleado en el tratamiento de la angina de pecho y el asma, ahora utilizado para el tratamiento del vitiligo. Se ha reportado que dicho tratamiento es más efectivo que la PUVA terapia. KUVA no provoca eritema fototóxico como el que se observa con PUVA, lo que permite que dicha técnica se pueda utilizar en el domicilio requiriendo menos supervisión médica que con PUVA.⁹

Ortel et al refiere en su estudio que, el 41% de los pacientes que recibieron de 100 a 200 veces el tratamiento obtuvieron el 70% o más de repigmentación.⁴⁵ El KUVA es el tratamiento que con mayor frecuencia provoca alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático.²⁴

PUVA/Oil bath. Se ha sugerido el uso del baño con un aceite mineral en la combinación con PUVA, lo que no cambia de manera significativa los resultados obtenidos con PUVA, sino que de manera simultánea hidrata la piel, así como se piensa que acelera la curación de la dermatosis.¹⁴

PUVA/Calcipotriol. Recientemente se ha reportado que la combinación de PUVA y calcipotriol es más efectivo y tiene resultados más rápidos que el tratamiento con PUVA únicamente.¹⁰ La aplicación de calcipotriol en crema (59 ng/g) por la noche y la exposición a la luz solar en la siguiente mañana durante 10 minutos es el método hasta ahora estudiado. Con este tratamiento se obtuvo repigmentación de marcada a completa en 10 de 18 pacientes, la primera evidencia de repigmentación se obtuvo a la 6-12 semanas de tratamiento. El uso de colecalciferol en ratones a provocado el aumento de melanocitos DOPA positivos. Muchos investigadores han sugerido que la 1,25-dihidroxyvitamina D3, está relacionada con la regulación de la síntesis

de melanina. También se ha propuesto que ésta modifica el defecto de la homeostasis del calcio.²³

Minoxidil tópico/PUVA. Se reportó un caso donde la aplicación conjunta de minoxidil y PUVA repigmentó mejor las áreas de vitiligo que la PUVA terapia sola.⁴³

PUVA/Laser (ultrapulsos de dióxido de carbono). Knoell KA et al reportaron 4 casos de vitiligo refractario al tratamiento con PUVA a los que añadieron el uso de ultrapulsos de dióxido de carbono obteniendo buenos resultados al mes y medio del tratamiento.¹⁶

Esteroides. El tratamiento del vitiligo con esteroides fue iniciado por Tsukada en 1959. Esteroides de alta potencia son utilizados para lesiones localizadas, la hidrocortisona puede utilizarse para áreas como la cara y las axilas, la aplicación debe ser diaria durante 3 semanas, descansar una semana y continuar el tratamiento siempre monitorizando al paciente de que no curse con efectos adversos. En caso de no presentar respuesta alguna después de dos meses de tratamiento, éste debe ser abandonado, si el resultado es positivo debe valorarse la evolución cada dos meses. La aplicación tópica de betametasona o clobetasol cursa con buenos resultados, especialmente en cara y cuello.⁶

Esteroides tópicos. En un estudio donde se comparó la eficacia de PUVASOL vs Clobetasol tópico obteniéndose el 50% de repigmentación en el 17.4% de los pacientes tratados con PUVASOL en contraste con el 68.2% de los que usaron esteroide. Se ha sugerido que el efecto de los esteroides en el vitiligo es la reducción de nivel de anticuerpos.⁹

Khalid M y Mujtaba G realizaron un estudio en 40 pacientes con vitiligo tratados con clobetasol 0.05% aplicado tópicamente dos veces al día, encontrando más del 50% de repigmentación en 13 pacientes, cursando 6 pacientes con atrofia, 4 con telangiectasias y 8 con dermatitis acneiforme.²⁷

Esteroides orales. Kim MS et al realizaron un estudio con 81 pacientes con vitiligo, los cuales recibieron tratamiento oral con prednisona (0.3 mg/kg) los primeros dos meses, se dividió a la mitad durante el tercer mes y de nueva cuenta se dividió la dosis en el cuarto y último mes, obteniendo una repigmentación aceptable en el 87.7%, 46 pacientes cursaron con efectos adversos como: edema facial (21%), ganancia de peso (17.3%), dermatitis acneiforme (9.9%), disfunción gastrointestinal (6.2%).²⁸

Una alternativa del tratamiento sistémico con esteroides, es la administración oral de la hormona sexual esteroide-tiroidea (Metharmon-F), la cual

aumenta el número de melanocitos y gránulos de melanina en los queratinocitos.⁹ Ichimiya M reportó 5 casos tratados satisfactoriamente con MF dos tabletas al día, observando repigmentación después del primer mes de tratamiento. Inicialmente se utilizó dicho medicamento para la medicación del síndrome climatérico y está constituida por pregnenolona (1.0 mg), androstendiona (1.0 mg), androsteniol (0.5 mg), testosterona (1.0 mg), testosterona (0.1 mg), estrona (5 ng) y polvo tiroideo (7.5 mg).²⁶

Esteroides transdérmicos. Claudy et al reportaron que la aplicación transdérmica de estradiol induce hiperpigmentación asociada con UVB.⁴⁵ Ranson et al reportaron que el estradiol incrementa la actividad tirosinasa de los melanocitos humanos.⁴⁶

Esteroides intramusculares. La aplicación intramuscular de corticotropina ha tenido también resultados favorables en el 30 a 60% de los pacientes generalmente después de 26 semanas de tratamiento, pero, ocasionalmente existe recurrencia de la enfermedad al suspender el tratamiento.⁶ Un estudio no reportó diferencias en los resultados del tratamiento con triamcinolona 10 mg/mL inyección intralesional durante dos meses, comparado con el uso de solución salina.

Esteroides intralesionales. La aplicación intralesional de acetato de triamcinolona durante 5 semanas produjo el 90% de repigmentación en 30 de 52 máculas acrómicas, pero causó atrofia en 26 de las manchas tratadas. El efecto adverso, "atrofia", provocado en mayor porcentaje por este tratamiento, seguido del tratamiento tópico con corticoides de la clase 4 y 3.²⁴

En el Meta-análisis más amplio de la literatura (1966-1997), Njoo et al concluyeron que el tratamiento con corticoides clase 3 y la terapia con UV-B son los tratamientos más efectivos y seguros para el manejo del vitiligo localizado y generalizado, respectivamente.²⁴

Despigmentación. Se utiliza para unificar el color de la piel en los casos de vitiligo extenso y/o en los pacientes que no respondieron con PUVA o que este tratamiento no es una opción para ellos. El blanqueamiento implica destrucción de los melanocitos residuales con monobenzylether de hidroquinona 20% en crema aplicada dos veces al día.^{6,11}

Es generalmente permanente e irreversible y sus resultados se comienzan a observar al mes de tratamiento, requiriendo frecuentemente sólo 10 meses de aplicación. Se ha demostrado que dicho medicamento inhibe competitivamente a la tirosinasa, así como también disminuye el número de melanosomas,

altera su configuración y produce lisis de los organelos de los melanocitos, lo que a su vez incrementa subtipos específicos de células de Langerhans.^{5,6}

Pseudocatalasa y calcio con UVB. Schallereuter et al realizaron un estudio donde de manera tópica aplicó pseudocatalasa y calcio seguido de una exposición corta a la luz UVB, obteniendo después de 2 a 4 meses de tratamiento, completa repigmentación de la cara y el dorso de las manos en el 90% de la población.⁴⁵

La justificación fisiológica de dicho tratamiento radica en que la epidermis afectada produce peróxido de hidrogeno debido a la eficacia de la tetrahidropterina que recicla y aumenta la actividad de la monoaminooxidasa A, donde la catalasa es inactivada. Así como también se conoce que está alterada la homeostasis del calcio en la piel con vitiligo. La sustitución de catalasa insuficiente por pseudocatalasa, junto con la aplicación de calcio y la exposición de UVB permite la efectiva repigmentación.⁹

L-phenilalanina/PUVA (PAUVA). Se ha reportado como tratamiento efectivo la administración de 50 a 200 mg/kg de fenilalanina, 6 (2.2 g/día en varón adulto-dosis mínima necesaria de 1.1 g/día).²¹ Aproximadamente 45 minutos antes de la irradiación con UVA, tres veces por semana. La aplicación tópica de dicho medicamento aumenta la repigmentación. La terapia de fenilalanina (L-phe) con luz UV tiene menos efectos colaterales que la monoterapia con PUVA (se le atribuyen a la fenilalanina los cambios morfológicos de las células de Langerhans).⁶

En un estudio retrospectivo de 5 años se observó que 14 de los 25 pacientes tratados con PAUVA curaron con despigmentación y de éstos el 52% estaban dispuestos a repetir la terapéutica.²¹

Cormane et al reportaron que después de 6 a 8 meses de tratamiento con fenilalanina y UVA sólo el 26.3% de la población cursó con repigmentación parcial o completa. Las contraindicaciones de este tratamiento incluyen: fenilcetonuria, defectos en la función hepática y renal, cáncer de piel, embarazo, lactancia, antecedentes de uso de arsénico, radioterapia y enfermedades autoinmunes. Los efectos adversos observados son la náuseas debido a su desagradable sabor, más no se han descrito mutagenicidad ni carcinogénesis.^{9,19}

Se ha utilizado únicamente la administración oral y tópica de L-phe con resultados satisfactorios, en un estudio de 193 pacientes, el 84% alcanzó una pigmentación mayor del 75% y no se observaron diferencias entre la dosis de 50 y 100 mg/día.²⁵

La hipótesis de la actuación de la L-phe, o alguno de sus metabolitos es que probablemente inhiba la producción de anticuerpo citolíticos antimelanocitos, mientras la exposición a UVA o radiación solar estimula la migración de los melanocitos, así como también tenga un efecto estimulador de la actividad del melanocito para la formación de melanosomas.²¹

Otros autores comentan, que es necesario estudiar aún más a fondo los posibles efectos adversos de la L-phenilalanina, ya que ésta disminuye la fosforilación de la beta tubulina y junto con la alfa metilfenilalanina, disminuyen la fosforilación de los neurofilamentos y la alfa tubulina. También se han encontrado afectaciones al tejido adiposo y a la colecistocininas.¹⁹

Melagenina. La aplicación tópica de melagenina -extracto de placenta humana- ha reportado la pigmentación exitosa del 84% de un grupo de 80 pacientes estudiados en un periodo de 3 a 11 meses.⁹ La Melagenina ha sido generalmente desaprobada excepto en Cuba donde fue descrita por principio, sin embargo, un estudio en Rusia reportó 83% de efectividad en 366 pacientes pediátricos.⁶

Levamisol. Pasricha et al afirman que el uso del levamisol es simple, seguro y efectivo en el tratamiento del vitiligo ya que limita su diseminación, sin embargo, para alcanzar la mayor tasa de repigmentación es menester asociarlo a otro tratamiento como puede ser esteroides tópicos.⁹

Tosilate suplast (IPD). Este medicamento se desarrolló como un agente antialérgico, teniendo como propiedades el inhibir la transcripción de las células T, interleucina 4 (que se relaciona con la producción de anticuerpos) y del RNA mensajero, lo anterior suprime la síntesis de IgE y las reacciones de hipersensibilidad tipo 1 y la degranulación de los mastocitos. Nihei Y et al reportaron la eficacia de este medicamento en 3 de 7 pacientes con vitiligo refractaria a PUVA. El IPD contiene grupos metilo labiles los cuales alteran la actividad de los linfocitos por la metilación de sus proteínas, fosfolípidos y su RNA. Este tipo de actividad de transmetilación se observa en otros agentes inmunorreguladores como el levamisol, D-penicilamina, bucilmina y el auranofin.²⁰

Otras alternativas. Vitamina E y PUVA, cobre, clofazimina, ciclofosfamida, ciclosporina, isoprinosina, emulsiones con alquitrán.⁹ La terapia multivitamínica (ácido fólico/vitamina B12/vitamina C) ha provocado repigmentación sobre todo en niños.⁵ El cobre acelera la oxidación de la dopa, y se ha visto que los animales (ratas, conejos y gatos) que reci-

ben una dieta libres de cobre cursan con despigmentación del pelo.³⁸

Tratamientos quirúrgicos

El tipo de vitiligo que mejor responde a la terapéutica quirúrgica es el focal y el segmentario, que tienden a ser estables (sin modificaciones por más de dos años). Fue Spencer y Tolmach, en 1952, quienes propusieron la utilización de injertos de piel pigmentada en el tratamiento del vitiligo.⁹

Injertos de epidermis. Es la técnica quirúrgica más frecuentemente utilizada para el tratamiento del vitiligo.⁹ Se provoca la formación de una ampolla en el área donadora mediante un aparato de succión de 200 a 500 mmHg durante una o dos horas o por medio de la aplicación de nitrógeno líquido por 20 a 25 segundos, posteriormente el techo de la ampolla es removido y colocado en el área a tratar, reforzándolo con un vendaje. La repigmentación se puede observar en una o dos semanas y la repigmentación total se obtiene en uno a tres meses. La ampollas se pueden formar mediante diversos métodos.⁶

Suvanprakorn et al encontraron mejor repigmentación con la técnica de succión misma que ofrece injertos más grandes y con menos dolor.³⁹ El nitrógeno líquido ofrece mejores resultados en áreas pequeñas, sin embargo, los melanocitos se pueden dañar si es prolongada la exposición al medicamento.⁶

Kim HY et al realizaron un estudio comparativo de la respuesta al tratamiento con injertos de epidermis, entre 26 pacientes con vitiligo estable (3 meses sin presentar nuevas lesiones) y 14 con vitiligo activo. Teniendo como resultado la pigmentación completa en el 73.1% del primer grupo y 71.4% del segundo, por lo que concluyó que el tratamiento es efectivo para ambos tipos de vitiligo.³³ Se ha reportado que el tratamiento con injertos de epidermis es el manejo que brinda mejores resultados, así como también se encontró que la hiperpigmentación del área donante es el efecto adverso más frecuentemente presentado.³⁵

Lee AY et al afirman que la preparación del área donadora mediante tratamiento con PUVA incrementa el número de melanocitos y mejora los resultados clínicos. En el abdomen de 4 pacientes se aplicó 0.3% methoxalen 2 horas antes de la irradiación con UVA, el número total de exposiciones fue de 10 a 21 y la dosis total fue de 6.3 a 13.7 J/cm², con lo que se aumentó el número de melanocitos de 1000/cm² a 1700/cm² corroborándose la cuantificación mediante la tinción de DOPA.³¹

También existen estudios donde se realiza un pretratamiento al área donadora mediante PUVA tóxico para estimular la melanogénesis y así favorecer la repigmentación.⁴⁰

Mini-Injetos autólogos. Múltiples y pequeñas biopsias por ponchado se realizan (1-2 mm) de la parte donadora y posteriormente son colocados en el área a tratar con una separación de 4 a 5 mm, posteriormente se aplica solución de Monsel. Generalmente ocurre una pigmentación centrífuga de 2 a 5 mm en cada injerto pudiéndose homogenizar y mejorar la pigmentación mediante UVA.⁶

Malakar S y Dhar S realizaron el estudio más grande de mini-injertos autólogos, teniendo como muestra a 1000 pacientes, de los que el 74.55% alcanzó una repigmentación entre el 90 y al 100%. Las complicaciones que se presentaron fueron: pigmentación moteada (43.98%), pigmentación de diferente tono (34.52), piel con aspecto empedrado (33.18%), apariencia abigarrada (24.32%), siendo en su mayoría revertidas con PUVA terapia. Otras complicaciones encontradas en menor porcentaje fueron la cicatrices hipertróficas y queloides y despigmentación del injerto.³² El tratamiento con mini-injertos autólogos es el manejo quirúrgico que mayores efectos adversos provoca (el más frecuente cicatrices queloides), sin embargo, es el método más sencillo, rápido y barato.³⁵

Trasplante de epidermis cultivada in vitro. Se forman ampollas por medio de la técnica de succión o de nitrógeno líquido, luego se hace una biopsia por rasurado de 1 a 10 cm². La epidermis es tratada con tripsina, y los melanocitos son aislados y cultivados durante tres semanas en un cultivo celular. Los melanocitos se adhieren a una gasa envaselinada que se coloca en el área a tratar. Se aplica un vendaje Telfa con ayuda de una banda elástica.³⁵

Tang WY et al sugieren el uso de la técnica quirúrgica Perla, en la cual destacan el uso de una fina, sencilla y entretejida gasa de 0.7x1.0 mm de grosor, que facilita el cultivo y el transporte de la epidermis del donador. Así como también afirman, con su experiencia con 700 injertos, que es una técnica sencilla y efectiva.³⁴

Una variante de esta técnica es la aplicación de los melanocitos en una piel tratada con dermoabrasión. Con el método de trasplante in vitro, el área repigmentada puede ser 10 veces más grande que el área donadora.⁶

Lerner et al reportan la técnica, de crecimiento selectivo de melanocitos en 12-O tetradecanoyl-phorbol-13-acetato (TPA), toxina del cólera y xantina isobutil-

metil. Por otro lado se sugiere el medio de cultivo MCDB-153 cuando se quiere cultivar tanto melanocitos como queratinocitos, mientras éste inhibe el crecimiento de los fibroblastos.⁹

Andreassi L et al proponen la utilización de un cultivo llamado "Laserskin", el cual consiste en que las células crezcan en una membrana con ácido hialurónico completamente esterilizada con alcohol benzilo, para posteriormente colocar los injertos directamente en la piel acrómica después de desepitelializarla con dióxido de carbono líquido. Reporta repigmentación satisfactoria en 6 de sus 11 casos argumentando que es otra opción para el vitiligo rebelde a otros tratamientos.³⁶

Trasplante de melanocitos no cultivados. Gauthier y Surleve-Bazeille describieron un método parecido al de melanocitos cultivados in vitro, sin embargo, en este caso los melanocitos fueron aislados directamente de la piel occipital (2 cm²). Los melanocitos fueron tratados con tripsina y EDTA, colocados en solución salina e inyectados como una suspensión dentro de las ampollas creadas con nitrógeno líquido en el área receptora. Los autores consideran que dicha técnica es más rápida que la anterior más se requieren otros estudios comparativos.⁴¹ Se ha reportado que es el manejo quirúrgico que tiene menos resultados satisfactorios.³⁸

Injerto de folículos pilosos aislados. Yoen NG et al realizaron injertos de folículos pilosos mediante la técnica siguiente: se realizó una incisión de 1 cm² de forma helicoidal en la piel cabelluda del área occipital y con ayuda de una aguja del No. 20 se dividió la pieza hasta obtener folículos pilosos separados totalmente, se les cortó su tercio inferior y el resto se injertó en el área a tratar, posteriormente se colocó un vendaje oclusivo que se retiró después de una semana, para alcanzar una mejor repigmentación se utilizó la terapia con esteroides tópicos o PUVA.²⁹

Malakar S et al realizaron un estudio similar al anterior en tres pacientes con un total de 5 máculas acrómicas, se implantaron los folículos pilosos con 3-5 mm de separación y posteriormente se dio terapia con PUVASOL. La pigmentación se observó desde la cuarta semana y las manchas cursaron con pigmentación total a los 6 meses del tratamiento.³⁰

Kim y Choi observaron repigmentación después de colocar el injerto de un folículo piloso sin su bulbo, lo que sugiere que el reservorio de melanocitos inactivados se encuentra fuera del bulbo.^{29,47}

Dermoabrasión/5-Fluorouracilo. Posterior a la dermoabrasión del área a tratar, se aplica fluorouracilo 5% crema durante 1 a 10 días, la repigmentación

puede observarse al mes del tratamiento. El 60 al 64% de los pacientes experimentó repigmentación, sin embargo, el 13% de los pacientes han cursado con recurrencia después de un año. El vitiligo segmentario no responde a este tratamiento.⁴² Con este tratamiento puede presentarse defectos en la pigmentación de la periferia, infecciones, cicatrización queloide así como koebnerización.⁹

Tatuaje. El implante de pigmento de óxido de hierro mediante microcirugía es otra alternativa para el vitiligo, sin embargo, es difícil obtener una pigmentación homogénea. Se recomienda en el área de labios en pacientes de piel oscura.⁹ Los tatuajes pueden ofrecer resultados en ocasiones transitorios, puesto que si la mancha acrómica aumenta su diámetro contrastará con el pigmento del tatuaje, perdiéndose el efecto estético logrado.¹¹

CONCLUSIONES

El vitiligo es una enfermedad que a pesar de su alta frecuencia, su etiología específica no se ha podido dilucidar. Al través de los años se han ido sumando a la larga lista nuevas propuestas para su tratamiento, sin embargo, actualmente no existe un tratamiento universal efectivo.

La teoría de su posible etiología autoinmune, es la más aceptada, por lo que la mayoría de los tratamientos no quirúrgicos, están enfocados a disminuir o regular la respuesta autoinmune, como lo son los anticuerpos antimelanocitos, la liberación de interleucinas, etc.

Concluyo por una parte que el tratamiento debe de individualizarse a cada paciente, tomando en cuenta el tipo de vitiligo con el que curse, así como las contraindicaciones y los efectos adversos que provoque. Es necesario iniciar con un tratamiento no invasivo, es decir, con manejo no quirúrgico, y de éste se prefiere el uso de corticoides de clase 3-4, permitiendo un tiempo razonable de 2 meses para observar si es útil en nuestro paciente.

La PUVA terapia es de los tratamientos más frecuentemente usados en los Estados Unidos, mismo que ha arrojado satisfactorios resultados, pero, actualmente se puede concluir que la combinación de dicha terapéutica con otros medicamentos trae consigo mejores resultados de pigmentación, así como también disminuye sus efectos adversos.

El tratamiento del vitiligo es largo y tedioso, por lo que se necesita concienciar al paciente acerca del difícil manejo que representa en ocasiones dicha pa-

tología, ya que la mayoría de los estudios de tratamiento no quirúrgico reportan una pigmentación máxima al año de tratamiento.

Se ha observado que los pacientes que cursaron en algún momento con repigmentación espontánea de alguna de sus máculas son los pacientes que mejor responden a los tratamientos y pueden llegar a presentar una repigmentación total.

La mayoría de los pacientes no alcanzan una repigmentación total pero la refieren como aceptable. El tratamiento que mejores resultados ha tenido en el vitiligo generalizado, es el de UVB de banda corta, sin embargo insisto en la necesidad de combinar los tratamientos relacionados con UVA/UVB con otro medicamento para obtener mejores resultados.

Los tratamientos quirúrgicos cuentan con una repigmentación más rápida, pero, es necesario realizar estudios previos para conocer si son candidatos a dicho manejo.

Esta discromía generalmente provoca alteraciones cosméticas severas, que pueden verse reflejadas en la personalidad del paciente, siendo quizá más notorio en el comportamiento de los niños.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carter R. A dictionary of dermatologic terms. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1992.
2. Fitzpatrick TB. Hypomelanosis. South Med J 1964; 57: 995-1005.
3. Nair BK. Vitiligo: a retrospect. Int J Dermatol 1978; 17: 755-7.
4. Amado Saúl. Lecciones de Dermatología. Ed. XIII. Méndez Editores, 1993: 338-344.
5. Fitzpatrick's T y col. Dermatology in General Medicine. 5ª ed. Edit. McGraw-Hill, 1999: 949-960.
6. Kovacs SO, Vitiligo. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 647-66.
7. Gokhale B, Mehta L. Histology of vitiliginous skins. Int J Dermatol 1983; 22: 477-80.
8. Al Ábadie MS, Warren MA, Bechen SS. Morphologic observations on the dermal nerves in vitiligo: an ultrastructural study. Int J Dermatol 1995; 34: 837-40.
9. Jimbow K, MD, PhD. Vitiligo. Therapeutic Advances. Dermatologic Clinics. 1998; 16: 2.
10. Gambiechler T, MD. Vitiligo: Phototherapeutic options. J Am Acad Dermatol 1999; 40 (6): 645.
11. Jurado SF. Melagenina. Una alternativa en el tratamiento del vitiligo. Tesis de posgrado en dermatología, leprología y micología, 1988.

12. Hann SK y cols. Clinical and histopathologic characteristics of trichrome vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2000; 41: 589-96.
13. Westerhof W, MD and Nieuweboer KL, MD. Treatment of Vitiligo With UV-B Radiation vs Topical Psoralen Plus UV-A. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1525-1528.
14. Behrens S, MD and Leiter U, MD. Phototoxicity profile of PUVA-oil bath therapy. *J Am Acad Dermatol* 2000; 41: 698-699.
15. Fitzpatrick TB, MD, PhD. Mechanisms of Phototherapy of Vitiligo. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1591-1593.
16. Knoell KA, Schreiber AJ, Milgraum S. Treatment of Vitiligo With the Ultrapulse Carbon Dioxide Laser in Patients Concomitantly Receiving Oral Psoralen Plus UV-A Therapy. *Arch Dermatol* 1997; 133(12): 1605-6.
17. Sahin S, Hindioglu U, Karaduman A. PUVA treatment of vitiligo: a retrospective study of Turkish patients. *Int J Dermatol* 1999; 38: 542-5.
18. Njoo MD, Bos JD, Westerhof W. Treatment of generalised vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(2Pt1): 245-53.
19. Burkhart CG, Burkhart CN. Phenylalanine with UVA for the treatment of vitiligo needs more testing for possible side effects. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(6Pt1): 1015.
20. Nihei Y, Nishibu A, Kaneko F. Suplatast tosilate (IPD), a new immunoregulator, is effective in vitiligo treatment. *J Dermatol* 1998; 25(4): 250-5.
21. Mazuecos J y Camacho F. L-fenilalanina en el tratamiento del vitiligo. *Piel* 1999; 14: 222-225.
22. Njoo MD, Bossuyt PM, Westerhof W. Magnement of vitiligo. Results of a questionnaire among dermatologists in The Netherlands. *Int J Dermatol* 1999; 38(11): 866-72.
23. Parsad D, Saini R, Nagpal R. Calcipotriol in vitiligo: a preliminary study. *Pediatr Dermatol* 1999; 26(8): 502-6.
24. Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PM. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. Review. *Arch Dermatol* 1998; 134(12): 1543-9.
25. Camacho F, Mazuecos J. Treatment of vitiligo with oral and topical phenylalanine: 6 years of experience. *Arch Dermatol* 1999; 135: 216-7.
26. Ichimiya M. Immunohistochemical study of ACTH and alpha-MSH in vitiligo patients successfully treated with a sex steroid-thyroid hormone mixture. *J Dermatol* 1999; 26(8): 502-6.
27. Khalid M, Mujtaba G. Response of segmental vitiligo to 0.05% clobetasol propionate cream. *Int J Dermatol* 1998; 37(9): 705-8.
28. Kim SM, Lee HS, Hann SK. The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients. *Int J Dermatol* 1999; 38(7): 542-5.
29. Na GY, Seo SK, Choi SK. Single hair grafting for the treatment of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38(4): 580-4.
30. Mañakar S, Dhar S. Repigmentation of vitiligo patches by transplantation for hair follicles. *Int J dermatol* 1999; 38(3): 237-8.
31. Lee AY, Jang JH. Autologous epidermal grafting with PUVA- irradiated donor skin for the treatment of vitiligo. *Int J Dermatol* 1998; 37(7): 551-4.
32. Malakar S, Dhar S. Treatment of stable and recalcitrant vitiligo by autologous miniature punch grafting: a prospective study of 1,000 patients. *Dermatology* 1999; 198(2): 133-9.
33. Kim HY, Kang KY. Epidermal grafts for treatment of stable and progressive vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(3): 412-7.
34. Tang WY, De Han J, Lu NZ, Chan LY, Lo KK. Surgical pearl: fine gauze is a useful carrier for epidermal graft in the treatment of vitiligo by means of the suction blister method.
35. Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM. A systematic review of autologous transplantation methods in vitiligo. Review. *Arch Dermatol* 1998; 134(12): 1543-9.
36. Andreassi L, Pianigiani E, Andreassi A, Taddeucci, Biagioli M. A new model of epidermal culture for the surgical treatment of vitiligo. *Int J Dermatol* 1998; 37(8): 595-8.
37. Yang JS, Kye YC. Treatment of vitiligo with autologous epidermal grafting by means of pulsed erbium: YAG laser. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38(2Pt1): 280-2.
38. De Alba AL. Vitiligo y Diabetes Mellitus. Tesis de posgrado en Dermatología, Leprología y Micología. pp 1987-1990.
39. Suvanprakorn P, Dee-Ananlap S, Pongsomboon C et al. Melanocyte autologous grafting for treatment of leukoderma. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 968-74.
40. Suga Y, Butt KI, Takimoto R et al. Successful treatment of vitiligo with PUVA-pigmented autologous epidermal grafting. *Int J Dermatol* 1996; 35: 518-22.
41. Gauthier Y, Surleve-Bazeille J. Autologous grafting with non cultured melanocytes: a simplified method for treatment of depigmented lesions. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 191-4.
42. Szekeres E, Morvay M. Repigmentation of vitiligo macules treated topically with efudix cream. *Dermatologica* 1985; 171: 55-9.
43. Srinivas C, Shenoi S, Blachandran C. Acceleration of repigmentation in vitiligo by topical minoxidil in-pa-

- tients on photochemotherapy. *Int J Dermatol* 1990; 29: 14-5.
44. El Mofty AM. A preliminary clinical report on the treatment of leucoderma with ammi majus linn. *J Egypt Med Ass* 1948; 31: 651-660.
 45. Claudy AL, Perrot JL. Hiperpigmentation induced by UVB at the application site of estradiol. *Dermatológica* 1990; 181: 151-155.
 46. Ranson N, Posen S, Mason R. Human melanocyte as a target tissue for hormone: In vitro studies with 1 alfa-25 dihydroxyvitamine D3, melanocyte stimulating hormone and estradiol. *J Invest Dermatol* 1998; 91: 593-598.
 47. Kim JC, Choi YC. Regrowth of grafted human hair after removal of de bulb. *Dermatol surg* 1995; 21: 312-3.