

11212  
12  
29

S. S.

U. N. A. M.

A. M. A. L. A. C.

**Centro Dermatológico**

**"DR. LADISLAO DE LA PASCUA"**

Prof. del Curso: Dr. Fernando Latapí

Directora: Dra. Obdulia Rodríguez

ORA. OBDULIA RODRIGUEZ  
DIRECTORA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**M E L A G E N I N A**

**"UNA ALTERNATIVA EN EL TRATAMIENTO DEL VITILIGO"**

**TESIS DE POSTGRADO EN:**

**DERMATOLOGIA, LEPROLOGIA Y MICOLOGIA.**

**DR. FERMIN JURADO SANTA CRUZ**

México, D. F.

Dr. José A. Acuña Peñafoza 477  
JEFE DE ENCUESTA

1992

1986 - 1988



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	Pag.
INTRODUCCION .....	1
JUSTIFICACION .....	3
1. BIOLOGIA DEL SISTEMA PIGMENTARIO .....	5
1.1 MORFOLOGIA DEL MELANOCITO .....	8
1.2 BIOLOGIA DEL MELANOCITO .....	10
1.3 MELANOSOMAS .....	13
1.4 CONTROL REGULADORIO DE LA U.E.M. ....	15
1.5 MELANINA .....	17
1.6 FUNCION DE LA MELANINA .....	20
2. CLASIFICACION CLINICOPATOLOGICA DE LAS ALTERACIONES PIGMENTARIAS .....	27
3. VITILIGO .....	32
3.1 ORIGEN DEL TERMINO .....	32
3.2 DEFINICION .....	32
3.3 HISTORIA .....	34
3.4 EPIDEMIOLOGIA .....	38
4. ETIOPATOGENIA .....	40
4.1 TEORIA GENETICA .....	40
4.2 TEORIA INMUNOLOGICA .....	42
4.3 HALLAZGOS INMUNOLOGICOS .....	43

4.4	TEORIA NEURAL .....	46
4.5	TEORIA DE AUTODESTRUCCION .....	48
4.6	FACTORES PSICOLOGICOS .....	49
5.	CUADRO CLINICO .....	52
5.1	LEUCOTRIQUIA .....	52
5.2	MANIFESTACIONES OCULARES .....	54
5.3	MANIFESTACIONES AUDIOLÓGICAS .....	55
5.4	MORFOLOGIA .....	57
6.	CLASIFICACION MORFOLOGICA .....	58
6.1	VITILIGO TRICROMICO .....	58
6.2	VITILIGO CUADRICROMICO .....	58
6.3	VITILIGO DE BORDES ERITEMATOSOS .....	58
7.	CLASIFICACION TOPOGRAFICA .....	60
8.	CLASIFICACION ETIOLOGICA .....	61
8.1	VITILIGO AUTOINMUNE .....	61
8.2	VITILIGO SEGMENTARIO .....	61
8.3	VITILIGO QUIMICO .....	62
8.4	VITILIGO INFANTIL .....	63
9.	VITILIGO Y ENFERMEDADES ASOCIADAS .....	64
9.1	VITILIGO Y TIROIDES .....	64
9.2	VITILIGO Y DIABETES MELLITUS .....	65
9.3	VITILIGO Y ENF. DE ADDISON .....	65

9.4 VITILIGO Y ANEMIA PERNICIOSA .....	65
9.5 VITILIGO Y PSORIASIS .....	66
9.6 VITILIGO Y ALOPECIA AREATA .....	66
9.7 VITILIGO, NEVO DE SUTTON Y M.M. ....	66
9.8 VITILIGO Y LE. ....	67
9.9 VITILIGO Y HIV .....	68
9.10 ASOCIACIONES MISCELANEAS .....	70
10. HISTOPATOLOGIA Y MICROSCOPIA ELECTRONICA .....	71
11. DIAGNÓSTICO .....	74
12. TRATAMIENTO .....	75
12.1 HISTORIA .....	75
12.2 PUVA TERAPIA .....	78
12.3 PSICOTERAPIA .....	81
12.4 ESTEROIDES .....	83
12.5 TATUAJES Y COSMÉTICOS .....	83
12.6 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO .....	85
12.7 HIDROQUINONA .....	86
13. PRONÓSTICO .....	89
14. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....	90
14.1 PIEBALDISMO .....	90
14.2 SÍNDROME DE WAARDENBURG .....	91
14.3 SÍNDROME DE ZIPKOWSKI-MARGOLIS .....	91
14.4 NEVO DESPIGMENTADO .....	92

14.5 Esclerosis tuberosa .....	92
14.6 INCONTINENCIA PIGMENTARIA ACROMIANTE .....	93
14.7 PITIRIASIS ALBA .....	94
14.8 DERMATITIS SOLAR HIPOCROMIANTE .....	94
14.9 HIPOHELANOSIS IDIOPATICA GUTTATA .....	94
14.10 SINDROME DE VOGT-KAYANAGI-HARADA .....	95
14.11 SINDROME DE ALEZZANDRINI .....	95
14.12 NEVO ANEMICO .....	96
14.13 PITIRIASIS VERSICOLOR .....	97
14.14 MAL DEL PINTO .....	97
14.15 LEPRO CASOS INDETERMINADOS .....	98
15. MELAGENINA .....	99
15.1 ANTECEDENTES .....	100
15.2 MATERIAL Y METODO .....	103
15.3 RESULTADOS .....	106
15.4 CONCLUSIONES .....	108
16. BIBLIOGRAFIA.....	110

## I N T R O D U C C I O N .

El vitiligo, es una dermatosis con distribución universal, de etiología desconocida, considerada en la actualidad como un síndrome, en cuya génesis se involucran factores genéticos, de autoinmunidad y factores psicológicos entre otros; éstos últimos de gran importancia en el concepto de la "Escuela Dermatológica Mexicana", aunque sin deshechar los factores antes enunciados.

Se caracteriza por la presencia de manchas hipocrómicas y acrómicas de tamaño y forma variable; puede afectar cualquier región corporal, generalmente es bilateral y con tendencia a la simetría, es asintomático y benigno en cuanto a la vida se refiere, de pronóstico incierto y fatal desde el punto de vista estético, modificando la conducta individual de quien la padece y alterando no en pocas ocasiones la dinámica familiar.

Esto ha condicionado que a través de la historia de la enfermedad, persista la investigación sobre su etiología y simultáneamente se busque el medicamento que en forma eficaz induzca la repigmentación, pero a la vez que carezca de efectos indeseables.

Para su tratamiento se ha utilizado la aplicación de sustancias irritantes, esteroides tópicos, inmunosupresores, psoralenos tópicos y parenterales, así como sus derivados e inclusive fármacos ansiolíticos y antidepresivos,

sin olvidar métodos quirúrgicos como los implantes cutáneos, los controvertidos tatuajes o bien tratamientos de tipo cosmético como la micropigmentación.

Ante la ineficacia de los tratamientos empleados, el paciente se desespera al observar como su enfermedad se disemina y recurre a tratamientos caseros, los cuales muchas veces resultan ser causantes de mayor daño. Sin embargo la búsqueda continúa en pos del medicamento que disminuya o termine con el vitiligo, siempre basados en el método científico alejado del empirismo, para no caer en el concepto mordaz que emitió Francois Mariet Arouet ( Voltaire 1694 - 1778 ) quién definió al médico como: " Un individuo que introduce medicamentos, de los que sabe poco, en organismos de los que sabe menos, para curar enfermedades de las que no sabe nada".



J U S T I F I C A C I O N .

Siendo el vitiligo, la forma de discromía más frecuente, con distribución universal y descrito desde hace mucho tiempo, aún no se ha encontrado un tratamiento específico y eficaz; por desconocerse la etiología de esta enfermedad.

Se han utilizado desde tiempos remotos, una multitud de medicamentos tópicos o de uso sistémico, muchos de ellos tan solo con efecto placebo, en su tiempo fueron la panacea en el tratamiento del vitiligo y ha sido el mismo tiempo quien se ha encargado de la depuración de éstos medicamentos, ya sea por su ineficacia o por su alta frecuencia de efectos colaterales.

Es necesario por lo tanto, encontrar una alternativa terapéutica que brinde al paciente una opción de mejoría o curación, evitando la presencia de efectos secundarios.

El objetivo de ésta investigación clínico-terapéutica es corroborar la eficacia de un nuevo agente terapéutico, probado en otros países con resultados alentadores.

Melagenina, extracto placentario humano; por estudios realizados en Cuba, proporciona un índice de repigmentación del 84%, del cuál un 31% es total,

sin recidivas después de 2 años de seguimiento, sin efectos secundarios locales ni sistémicos.

Considerando lo prometedoras que resultan las cifras emitidas por estudios previos y ante la evidencia de carecer de efectos secundarios, resulta justificado considerar éste nuevo agente terapéutico, como una alternativa en el tratamiento del paciente con vitiligo. Concepto que podrá ser modificado de acuerdo a los resultados finales que se obtengan.

BIOLOGIA DEL SISTEMA PIGMENTARIO.

INTRODUCCION.

El color normal de la piel, está determinado por una mezcla de colores; el rojo originado por la oxihemoglobina, el azul por la hemoglobina reducida, el amarillo por los carotenos y el oscuro o café por la melanina. De éstos el principal pigmento de los existentes en el organismo es la melanina, de la cuál va a depender el color de la piel en el ser humano, así como sus variaciones observadas en diferentes grupos raciales y en diferentes condiciones ambientales siempre bajo la influencia genética. ( 101, 128 ).

La melanina es sintetizada en el melanosoma, el cuál es un organelo especializado del melanocito; del tamaño, tipo y distribución de éste organelo, depende el color de la piel.

Para que el color se haga visible, los melanosomas deben ser transferidos a través de las dendritas a los queratinocitos.

Esta relación melanocito-queratinocito es lo que da origen a la denominada " Unidad Epidérmica de Melanización " ( UEM ). ( 11, 64, 66 ).

El funcionamiento de ésta unidad ( UEM ) se encuentra regido por factores genéticos, hormonales y factores exógenos ambientales como los rayos

ultravioleta (UV ) y son los responsables y determinantes de los diferentes tipos de pigmentación en la piel.

El color permanente de la piel o pigmentación constitutiva está determinada genéticamente; controlada por tres o cuatro genes y consiste en la cantidad de melanina a nivel basal. Se observa en partes de la piel no expuesta a la luz ultravioleta y que no han tenido procesos patológicos inflamatorios agudos o crónicos.

Los factores externos, son los que dan origen al color facultativo de la piel, que se aprecia en las zonas expuestas a radiación solar u otras influencias ambientales; así como la estimulación hormonal y estados patológicos que estimulan la producción de melanina. Esta coloración se considera transitoria en la mayoría de los casos, ya que al suspenderse el estímulo inductor, el color vuelve al tono primario. ( 11, 126 ).

En resumen, la coloración de la piel en condiciones normales tiene como sustrato básico a la melanina; la interrupción, el aumento en la síntesis o trastorno en su distribución es el origen de las alteraciones del pigmento.

Dentro del complejo proceso de la pigmentación destacan los siguientes eventos:

- 1) La migración de los melanocitos desde la cresta neural y su diferenciación en melanocitos epidérmicos. ( fig. 1 ).

2) La formación de proteínas estructurales y de la enzima tirosinasa así como su unión en el melanosoma.

3) La producción de melanina en los melanosomas. ( fig. 2 ).

4) La migración de los melanosomas hacia las dendritas. ( fig. 2 ).

5) La transferencia a los queratinocitos y su posterior incorporación ya sea como partículas sueltas o agrupadas en complejos. ( fig. 3 ).

6). La degradación de los melanosomas dentro de los queratinocitos. ( fig. 3 ). ( 11, 19, 50, 88, 110 ).

MORFOLOGIA DEL MELANOCITO.

Las primeras observaciones de los melanocitos hechas con microscopio de luz, se apreciaban como células claras, nombre con el cuál se les designó, aunque algunos preferían llamarles células de Masson; se encuentran ubicados a lo largo de la membrana basal y formando parte de la capa basal. Se ha calculado que existen distribuidos por cada 10 queratinocitos I melanocito. ( 85 ).

Es una de las células dendríticas que se encuentran en la epidermis, su citoplasma además de contener los organelos comunes en otras células, contiene estructuras específicas denominadas melanosomas ( producto de la secreción de los melanocitos ), un aparato de Golgi bien desarrollado y una red de microfilamentos y microtúbulos. No contienen desmosomas ni tonofibrillas y se conoce poco sobre su sistema de anclaje.

A través de sus dendritas un melanocito se encuentra en relación con 37 queratinocitos, a los cuales transfieren los melanosomas formando la " Unión Epidérmica de Melanización ".

Al teñir con DOPA se observan como células oscuras, corroborando o haciendo evidente la actividad de la DOPA - oxidasa. ( 11 ).

El comportamiento de los melanocitos en los folículos pilosos es diferente al de los melanocitos epidérmicos; contando con un ritmo cíclico coincidente con el ciclo piloso, con un máximo en la producción de pigmento durante la fase anágena, y siendo menor en la catágena, con nula produc-

ción en la fase telógena. ( 129 ).

BIOLOGIA DEL MELANOCITO.

Los melanocitos, las células laboratorio, cuyo principal producto de fabricación es la melanina, se originan a partir de la 8a. semana de vida intrauterina, derivan de la cresta neural, de la cuál migran en sentido dorso-ventral y céfalo-caudal a través de la dermis hasta llegar a la epidermis entre la 8a. y 14a. semana, donde se produce la diferenciación de melanoblastos a melanocitos, alujándose en la capa basal y en los folículos pilosos en forma definitiva. ( fig. 1, 3 ), ( 11, 29 ).

Cuando se habla del melanocito y su localización, generalmente pensamos en la piel como sitio único; sin embargo el sistema melánico se encuentra en otros sitios como en el Sistema Nervioso Central ( leptomeninges ), mucosas, oído interno, mesenterio, en la cavidad orbitaria, en el ojo tanto en el tracto uveal como en las células del epitelio pigmentado retinal. En éste último sitio al parecer los melanocitos no derivan de la cresta neural, sino de alguna capa del globo ocular .

Parece estar bien establecido el origen policlonal de los melanoblastos, que partiendo en grupos alojados a lo largo de la columna vertebral migran por todo el tegumento en forma metamérica y simétrica. ( 88, 101 ). De acuerdo a la liberación o retención del pigmento se conocen dos tipos de melanocitos:

A) Melanocitos secretores: Son aquellos que ceden su pigmento.



B) Melanocitos contenedores: Aquellos que retienen su pigmento durante toda la vida, como ocurre en las leptomeninges y en las células pigmentadas del ojo.

Se sabe además que existen melanocitos funcionales durante alguna etapa de la vida intrauterina, correspondiendo a los melanocitos de la epidermis y del folículo piloso que se encuentran en actividad constante.

El recambio de la población melanocitaria es muy lento en piel no soleada, lo que se demuestra por la poca frecuencia con que se observan mitosis en las preparaciones histológicas, en cambio en la piel expuesta se encuentra gran actividad mitótica. Aunque con poca frecuencia se ha observado también en zonas no expuestas a UV.

La actividad melanocitaria es inversamente proporcional a la edad cronológica, calculándose que ésta disminuye en un 10% cada 10 años en la región abdominal y 20% cada 10 años en la región glútea. ( 11, 10 ).

Parece ser que durante algún tiempo los melanocitos permanecerían inactivos, reanudando su actividad con luz ultravioleta, pero que en un período avanzado disminuiría no sólo la actividad sino también el número.

Este proceso de envejecimiento se hace evidente con la leucotriquia senil.

El número de melanocitos totales es más o menos constante en las diferentes razas, sin embargo puede variar por diferentes estímulos la cantidad de melanocitos activos, así como la concentración melanocitaria, la cual

no es constante en todo el tegumento, siendo aproximadamente de 2000 melanocitos/mm<sup>2</sup> en genitales y de 500 a 1000 melanocitos/m<sup>2</sup> en el resto del cuerpo. ( fig. 4, 5 ), ( 100, 101 ).

MELANOSOMAS.

Son organelos especializados, localizados en el citoplasma melanocitario y en cuyo interior se lleva a cabo la síntesis y almacenamiento de la melanina. En la formación del melanosoma se debe considerar la formación y organización de cuatro componentes regidos por factores genéticos y epigenéticos ( microambientales ): ( 66, 110, 126 ).

1) Proteínas estructurales.

2) Tirosinasa, cuya función no tan sólo es dentro del melanosoma, sino también en los ribosomas y retículos endoplásmicos tanto lisos como rugo sos.

3) Membranas.

4) Enzimas auxiliares.

En el desarrollo de los melanosomas se conocen cuatro etapas madurativas y son: ( fig. 2 ).

ETAPA I: Se observa una vesícula de forma redondeada, que contiene en su interior tirosinasa y filamentos de periodicidad variable.

ETAPA II: La forma redondeada pasa a ser oval y el número de filamentos de periodicidad variable es mayor.

ETAPA III: La estructura interna se pierde a causa del depósito de melanina.

ETAPA IV: Se observa una estructura ovalada, opaca, sin estructura discernible, constituyendo el melanosoma maduro, con matriz amorfa y densa.

En la actualidad se sabe que la matriz no es amorfa y que contiene unas estructuras esféricas, cuya función no está determinada, aunque se piensa se trata de transportadores de enzimas que se designan " Cuerpos vési coglobulares " tirosinasa positivos.

Se encuentran en todas las etapas del desarrollo y aumentan en número con el desarrollo activo de los melanosomas, su tamaño no se modifica aunque el melanosoma lo haga; no son degradados una vez que se incorporan a la matriz interna.

La tirosinasa que transportarían sería inactivada al inicio, luego se activaría y al liberarse se romperían las vesículas dando origen a cuerpos vacíos. ( 11, 129, 135 ).

Los mecanismos de transcripción y de translación del DNA, pueden modificar no sólo el número sino también las características individuales de cada melanosoma. Las fallas genéticas que se observan podrían deberse a defectos en las proteínas estructurales o a fallas en la cantidad de las mismas.

CONTROL REGULATORIO DE LA UNIDAD EPIDERMICA DE MELANIZACION.

Se desconoce aún por completo, la regulación de la " UEM " en los mamíferos, se ha relacionado con mecanismos genéticos, que influyen en el tamaño de las unidades.

1) Mecanismos hormonales: Se encuentran relacionados, aunque no se ha precisado su acción a nivel celular, la administración de alfa y/o beta-hormona estimulante de los melanocitos ( MSH ), origina marcada hiperpigmentación de la piel con mayor número a nivel celular de melanosomas en los queratinocitos.

Se cree que la lipotropina un compuesto pituitario y fuente de la que deriva la MSH, sea quien regule los cambios cíclicos anuales del color de la piel, o bien que la MSH y la lipotropina se combinen con un receptor en la superficie del melanocito, este complejo hormona-receptor incrementaría el nivel de 3-5 AMPc dentro del melanocito, con la consiguiente estimulación en la producción de melanina.

Se postula que la regulación de la " UEM " se lleva a cabo por una chalona epidérmica ( hormona-like, tejido específica ) más la acción de la epinefrina y una hormona glucocorticoide. ( 19, 101 ).

Ha quedado demostrada la presencia de una " chalona " melanocítica, a pesar de ello según Voorhes y cols. La acción principal corre a cargo del AMPc y las " chalonas " sólo serían una parte de éste complejo mecanismo.

( 88, 110, 129 ).

2) Rayos ultravioleta: Después de una exposición solar hay aumento de los melanosomas en etapas II, III, IV en la raza blanca y I, II y III en la raza negra.

Los rayos UV regulan la melanogénesis, haciendo que una como otra raza no modifiquen su distribución después de una exposición, aunque si varía el número de melanosomas. ( 29 ).

MELANINA.

Existen tres tipos de melanina:

A) Eumelanina: La que se encuentra en los mamíferos es indolmelanina y la que se encuentra en los vegetales corresponde a catecol-melanina. Poseen las siguientes propiedades: Son de color negro, con peso molecular alto, son polímeros, solubles en casi todos los solventes, son resistentes a tratamientos químicos, con una estructura química irregular y compleja. Al microscopio se observan como partículas intracitoplásmicas de color negro, se encuentra en los melanosomas ovales y es sintetizada a partir de la tirosina.

VIA METABOLICA DE RAPER MODIFICADA POR MASON: PARA LA SINTESIS DE MELANINA: ( 125 ).

TIROSINA ---- DOPA ---- DOPAQUINONA ---- DOPACROMO ----- 5-6  
DIHIDROXIINDOL ---- INDOL 5-6-QUINONA ----- MELANINA.

En 1982 Pawelek y Korner, identifican una enzima que designan " Factor de conversión de DOPACROMO " y mencionan un factor poco estudiado, así como otro llamado " Factor bloqueador de Indol "; son importantes en la regulación de la síntesis de melanina. ( 125 ).

En 1984 Barber aísla la enzima denominada " DOPACROMO-OXIDORREDUCTASA ",

que equivale al " Factor de conversión de Pawelek y Korner " que cataliza la reacción de Dopacromo 5-6-Dihidroxi indol, en ausencia de tirosina sa. ( 6, 75 ).

VIA METABOLICA ACTUAL DE LA SINTESIS DE MELANINA.



B) Feomelanina: Se conoce aún poco sobre su composición, siendo constituidas por pigmentos rojos y amarillos que se encuentran en los cabellos de pelirrojos y en las plumas de algunas aves. Poseen características similares a las eumelaninas, diferenciándose por ser solubles en álcalia diluidos, se encuentran en los melanosomas redondos y es sintetizada a partir de la cisteína y la tirosina, sugiriendo según Prota y Nicolaus que el primer paso en la síntesis de la feomelanina es la edición del 1-6-tiol de la cisteína a la dopaquinona, teniendo un inicio común en la síntesis de eumelaninas y feomelaninas. ( 11 ).

C) Neuromelaninas: Están representadas por partículas negras en estructuras del Sistema Nervioso Central del hombre y primates superiores ( Locus Niger, Locus Cerúleo, Ganglios de las raíces del trigémino y raíces dorsales ).

Se encuentra disminuida en enfermedades como Parkinson, aunque en el albinismo óculo-cutáneo la cantidad de dicho pigmento es normal; lo que hace creer que su síntesis no está relacionada con la tirosinasa. Es posible que se trate de un derivado de la epinefrina y norepinefrina.

La vía metabólica iniciaría con la tirosina para terminar en catecolaminas, reacción catalizada por la enzima tirosina-hidroxilasa, ésta vía metabólica no se encuentra plenamente comprobada. ( 6, 11 ).

### FUNCION DE LA MELANINA.

Así como existe controversia en la síntesis de melanina, también la hay en cuanto a su función. ( 4 ).

Aunque es conocido y aceptado que su papel principal es actuar como agente protector contra el efecto dañino de la radiación UV sobre la piel humana; se ha comprobado que la piel vitiliginosa es más sensible a las quemaduras que la piel pigmentada normalmente, se ha observado que la exposición repetida de la piel despigmentada a radiación UV de amplio espectro, puede incrementar el factor de protección solar en ausencia de melanocitos, lo cual se atribuye al engrosamiento del estrato córneo e hiperplasia de la epidermis en respuesta al estímulo actínico. ( 29 ).

En vista del polimorfismo de la estructura química de las melaninas, es difícil explicar una sola función biológica.

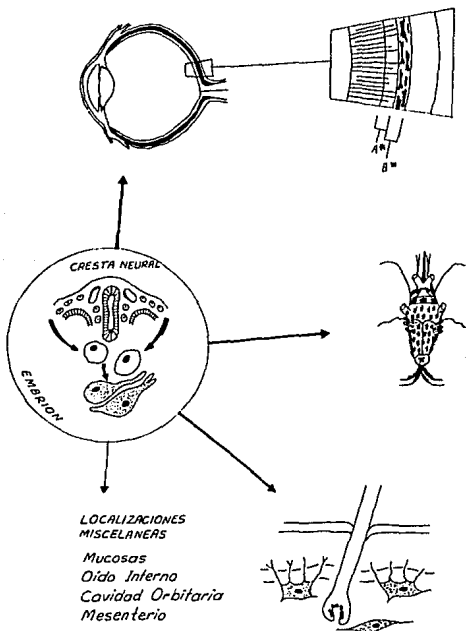
La feomelanina aislada de pelo rojizo expuesta a luz UV, produce grandes cantidades de peróxidos, los que han sido implicados en diversos efectos tóxicos biológicos. La eumelanina extraída de pelo negro, no produce cantidades detectables de peróxidos en situación similar, lo que hace creer que la liberación de radicales de oxígeno libre de la feomelanina pueden dañar las células. ( 4, 66, 92 ).

De acuerdo con la idea antes descrita y basada en trabajos recientes, muestran que la radiación es más lítica para células de carcinoma en culti

vo bajo la presencia de feomelanina que con eumelanina; estos resultados hacen pensar que la peroxidación de los lípidos puede ser uno de los factores para la lisis celular.

En contraste la eumelanina, puede actuar como un agente protector al absorber y dispersar la radiación UV, que penetra en la piel y extingue los radicales de oxígeno libre, que puedan formarse en el interior de las células. ( 98, 116 ).

Figura 1



\* A - MELANOCITOS RETINALES.

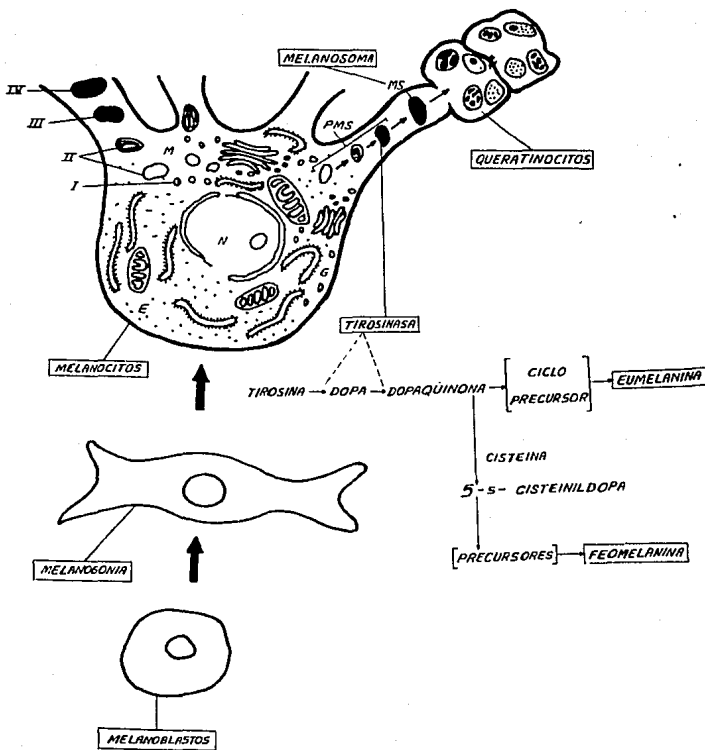
\* B - MELANOCITOS COROIDALES.

\* ORIGEN Y DISTRIBUCION DE LOS MELANOCITOS

\* Fuente: Quevedo, W.C.; Fitzpatrick, T.B. et al: Biology of melanocytes. in: Dermatology in General Medicine. ed. Mc Graw Hill. New York. 1987.

Figura 2

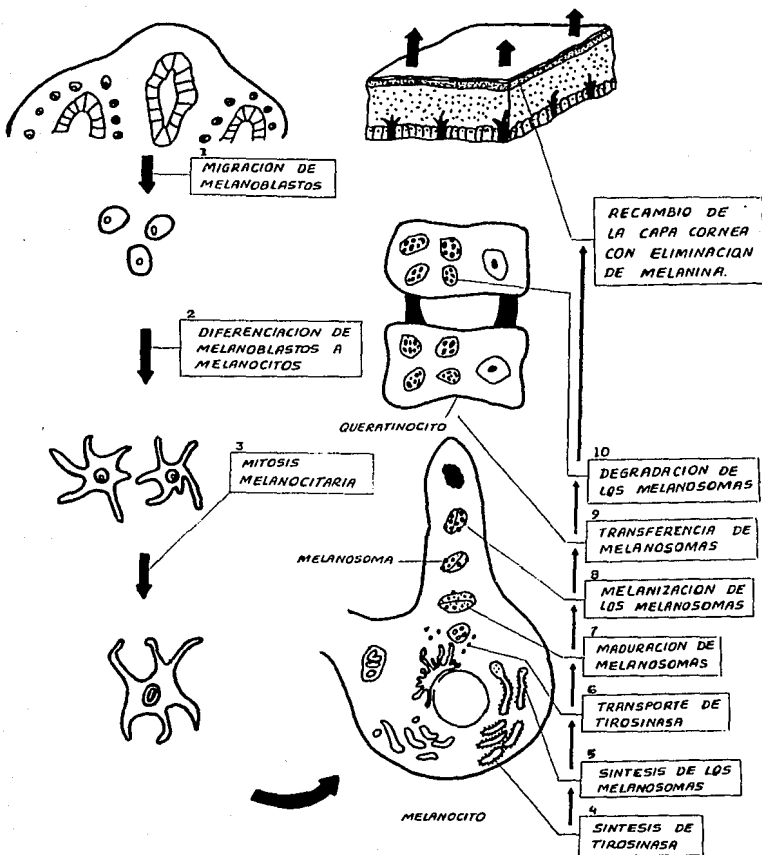
\* EVOLUCION DEL MELANOCITO



\* Fuente: Quevedo, W.C.; Fitzpatrick, T.B. et al: Biology of melanocytes. in: Dermatology in General Medicine. ed. Mc Graw Hill. New York. 1987

Figura 3

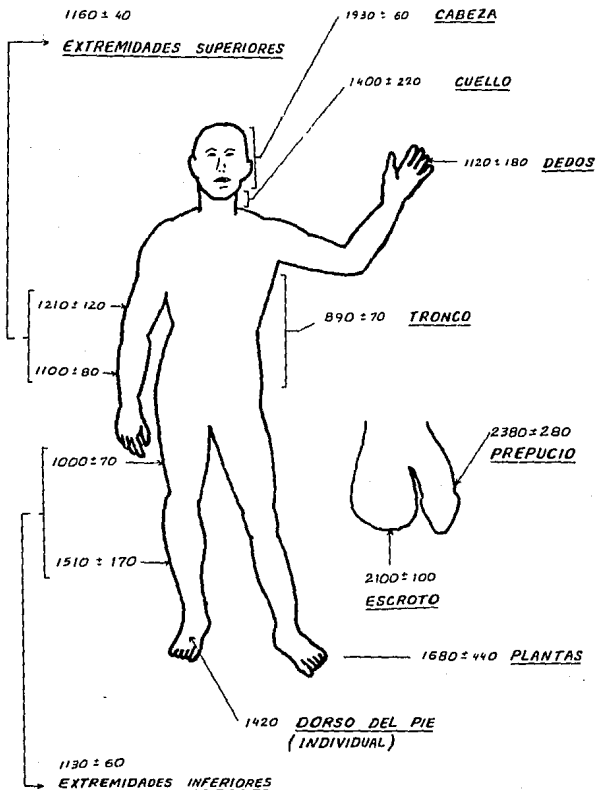
\* MORFOLOGIA Y MELANIZACION DE LA EPIDERMIS.



\* Fuente: Misma que figuras 1 y 2.

Figura 4

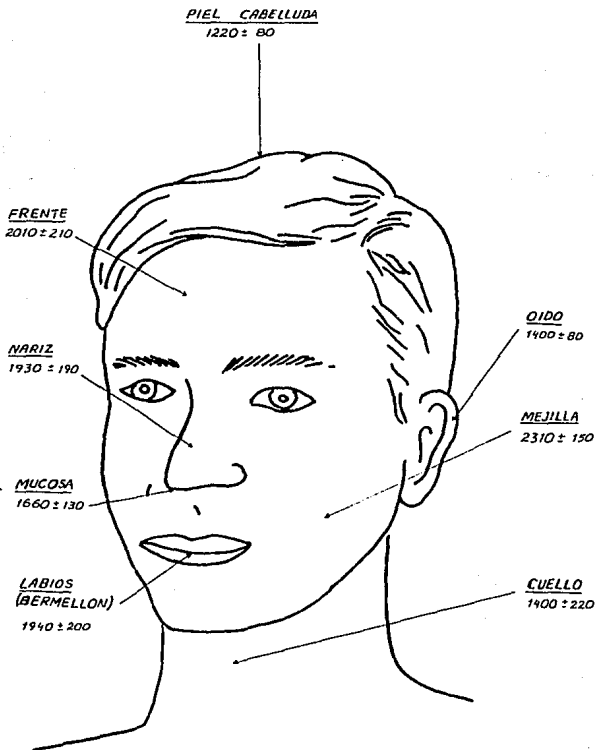
\* DISTRIBUCION TEGUMENTARIA DE MELANOCITOS.



\* Fuente: Misma fuente que figuras 1 y 2

Figura: 5

\* DISTRIBUCION TEGUMENTARIA DE MELANOCITOS



\* Fuente: Misma fuente que figura 1 y 2



CLASIFICACION CLINICOPATOLOGICA

DE LAS

ALTERACIONES PIGMENTARIAS.

Realizar una clasificación de cualquier índole, resulta demasiado complejo y al final terminan siendo incompletas.

En el caso de las alteraciones del pigmento no es la excepción, sin embargo consideramos que la propuesta por Mosher y Cols.

Resulta adecuada para fines prácticos y útil desde un punto de vista didáctico. Basandose en el aspecto clínico e histopatológico reúne tres grupos: ( 101 ).

1) LEUCODERMIA: La que histopatológicamente puede ser:

a) Melanocitopénica: Considerandose aquellos trastornos, en que los melanocitos están ausentes por diversas causas. ( ver cuadro A ).

b). Melanopénica: Aquellas alteraciones, donde están presentes los melanocitos pero con disminución de la melanina ( cuadro A )

c) No melanótica: La alteración no depende de la melanina.

Ej.: Nevo anémico. ( cuadro A ).

II) MELANODERMIA: Hiperpigmentación café obscura. ( cuadro B ).

a) Melanocitótica: Trastorno en el cuál se encuentra incrementado el número

ro de melanocitos.

b) Melanótica: Alteraciones con proporción normal de melanocitos, pero incremento de melanina.

III) CERULODERMIA: Hiperpigmentación, grisácea, con tonos azulosos. Puede ser:

a) Melanocitótica: Transtorno con incremento en el número de melanocitos activos. ( cuadro C ).

b) Melanótica: En ésta se encuentra incrementada la producción, tamaño y melanización de los melanosomas.

c) No melanótica: No depende de la melanina.

CUADRO A

\* CLASIFICACION CLINICO PATOLOGICA DE  
LAS ALTERACIONES PIGMENTARIAS

FACTORES PREDISPONENTES Y/O CAUSALES	L E U C O D E R M I A		
	ALTERACIONES MELANOCITOPENICAS	ALTERACIONES MELANOPENICAS	ALTERACIONES NO MELANOTICAS
HERENCIA	VITILIGO	ALBINISMO	NEVO ANEMICO
METABOLICAS			
ENDOCRINAS		HIPOPITUITARISMO HIPERTIROIDISMO	
QUIMICAS Y DROGAS	ETER MONOBENZILICO DE HIDROQUINONA	HIDROQUINONA CLOROQUINAS	
NUTRICIONALES	DEFICIENCIA DE VITAMINA B <sub>12</sub>	PERDIDA O DEFICIEN- CIA CRONICA DE PRO- TEINAS	
FISICAS	QUEMADURAS ( TERMICAS, UV, TRAUMA ).	POSTDERMOABRACION	
INFLAMATORIAS E INFECCIOSAS	MAL DEL PINTO	LUPUS ERITEMATOSO PITIRIASIS VERSICO- LOR	
NEOPLASICAS	MELANOMA HALO NEVUS		

\* FUENTE: MOSHER, D.B.; FITZPATRICK, T.B. et al.: DISORDERS OF PIGMENTATION.  
DERMATOLOGY IN GENERAL MEDICINE. EDITED BY: T.B. FITZPATRICK, et  
al. NEY YORK, MC GRAW HILL. 1987, p. 800.

CUADRO B

\* CLASIFICACION CLINICO PATOLOGICA DE  
LAS ALTERACIONES PIGMENTARIAS

FACTORES PREDISPONENTES Y/O CAUSALES	M E L A N O D E R M I A	
	ALTERACIONES MELANOCITOTICAS	ALTERACIONES MELANOTICAS
HERENCIA	SINDROME DE MOYNAHAN SINDROME DE PEUTZ-JEGHER	SINDROME DE ALBRIGHT SINDROME DE "BABY CARBON"
METABOLICAS		PORFIRIA CUTANEA TARDA HEMOCROMATOSIS
ENDOCRINAS		ENFERMEDAD DE ADDISON MELASMA
QUIMICAS Y DROGAS		INGESTION DE ARSENICO INORGANICO
NUTRICIONALES		PELAGRA
FISICAS	LENTIGO SOLAR	RADIACION LONIZANTE ( ALFA, BETA, GAMMA )
INFLAMATORIAS E INFECCIOSAS		LUPUS ERITEMATOSO LIQUEN PLANO
NEOPLASICAS		MASTOCITOSIS ACANTOSIS NIGRICANS

\* FUENTE: MOSHER, D.B. et al.: DISORDERS OF PIGMENTATION. DERMATOLOGY IN GENERAL MEDICINE.  
EDITE BY: T.B. FITZPATRICK. et al. NEW YORK.  
MC GRAW HILL. 1987, p. 839.

CUADRO C

\* CLASIFICACION CLINICO PATOLOGICA DE  
LAS ALTERACIONES PIGMENTARIAS

FACTORES PREDISPONENTES Y/O CAUSALES	C E R U L O D E R M I A		
	ALTERACIONES MELANOCITOTICAS	ALTERACIONES MELANOTICAS	ALTERACIONES NO MELANOTICAS
HERENCIA	MANCHAS MONGOLICAS		
METABOLICAS		AMILOIDOSIS MACULAR	ALCAPTONURIA OCRONOSIS
ENDOCRINAS		MELASMA DERMICO	
QUIMICAS Y DROGAS		MELANOSIS FACIAL FEMENINA	CLORPROMAZINA METALES PESADOS
NUTRICIONALES		INSUFICIENCIA NUTRICIONAL CRONICA	
FISICAS			
INFLAMATORIAS E INFECCIOSAS		ERITEMA DISCROMICO PERSTANS	
NEOPLASICAS	MELANOMA ( METASTASIS)	MELANOMA ( DEPOSITOS DE MELANINA)	

\* FUENTE: MOSHER; D.B. et al.: DISORDERS OF PIGMENTATIO. DERMATOLOGY IN GENERAL MEDICINE.  
EDITED BY T.B. FITZPATRICK. et al. NEW YORK.  
MC GRAW-HILL. 1987, p. 854.

VITILIGO.

ORIGEN DEL TERMINO.

A lo largo de la historia, el vitiligo ha recibido diversos nombres, los cuales varían dependiendo del tiempo o de la región.

Es Aulo Cornelio Celso ( 53 A.C. - 7 D.C. ) quien le da el nombre con el que se conoce en la actualidad " vitiligo "; término también discutido como la enfermedad misma acerca de su significado, para algunos expertos se origina del latín " vitilus " que significa ternera haciendo analogía con el aspecto del paciente, Mosher y Fitzpatrick señalan que se origina a partir del término en latín " vitium " cuyo significado es " mancha " y le agregan el sufijo " igo ". ( 96, 100, 153 ).

DEFINICION.

Encontrar una definición que reúna las características necesarias para describir en forma breve un padecimiento tan controvertido como el vitiligo, es difícil de ahí que cada autor la defina a su manera, complementándose unas a otras, considerando que la propuesta por fitzpatrick es la más completa y lo define como: " Una alteración melanocitopénica adquirida, con predisposición genética, caracterizada por manchas acrómicas bien limitadas, que cursa con alteraciones oculares y la presencia de autoanticuerpos, así como una alta incidencia de asociación con otras enfermeda-

des como: leucotriquia prematura, diabetes mellitus y tiroiditis. ( 100,  
101 )

## H I S T O R I A.

¿Cuándo aparece el vitiligo, como la enfermedad estigmatizante social de la humanidad ? no se conoce con exactitud.

Sin embargo las primeras descripciones que se conocen han sido a través de la biblia. Señalandose en el capítulo XIII del levítico, como los sacerdotes indicaban la forma de " diagnosticar " y con ello separar a los " enfermos con manchas blancas ", de aquellos que padecían de lepra denominados " impuros ", estigmatizando a éstos enfermos.

En dicho capítulo ( vers. 38-39-3-10 ) puede leerse: " Hombre o mujer en cuya piel aparecieron manchas blancas, las reconocerá el sacerdote ". " El cuál si viere lepra en la piel y el vello mudado en color blanco, y si aparece en el cutis blancura y mudado el color natural del pelo, si hallare que reluce sobre la piel un blanco algo oscuro, sepa que no es lepra, sino mancha color blanco y que el hombre es limpio. " ( 153 ).

Analizando éste capítulo podemos apreciar que el vitiligo se confundía o se le asociaba en ese entonces con la lepra e incluso se denominaban bajo un mismo término " zaraath ".

Se han encontrado descripciones sobre " hombres y mujeres " con " manchas blancas ", interpretandose como referencias sobre vitiligo en libros tan antiguos como el libro sagrado de la India el " Atharva Veda " ( 1,400 A.C. ) donde se le llama "shweta kushtha " o bien en el libro sagrado del



budismo el " Vinaya Pitak " ( 500 A.C. ).

Se encuentran referencias también en el código de conducta de "Manusmriti " ( 200 A.C. ) donde se describe como " suitra " 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. ( 96 ).

A principio de la era Cristiana, el más ilustre escritor médico latino Au lo Cornelio Celso ( 53 A.C.- 7 D.C. ) agrupa bajo un mismo término que el acuña como " vitiligo " a un conjunto de términos empleados por los griegos. Quienes designaban con el nombre de " melas " a las manchas oscuras y aplicaban el término " leuce y alphas " a las manchas blancas, " alphas " se utilizaba cuando las manchas eran más extensas y se acompañaban con despigmentación del pelo.

Plinio utilizó la designación de vitiligo, aunque sin describir con precisión a la enfermedad que así enunciaba.

En el S.XVI Mercuriali(1530-1606) en su pequeño tratado " De Morbis Cutaneis " menciona en el capítulo dedicado a las alteraciones de la coloración de la piel al vitiligo o " alphas de los griegos ".

Posteriormente Hafennefer ( 1630 ), Turner (1666-1740 ) y Lorry ( 1726-1783 ) lo describen en 1877 en su " Tractatus De Morbis Cutaneis " donde lo asocian o confunden con otras dermatosis.

A principios del siglo pasado, los diversos autores no se ocupan de ésta

discromía, o lo hacen repitiendo las descripciones inexactas ya conocidas, como Willian ( 1757-1812 ) quien lo confunde con lo que probablemente hoy se conoce como mastocitosis cutánea.

Cazenave lo confunde con " Alopecia areata ", en cambio Wilson lo identifica con el lupus vulgar.

Gull ( 1816-1890 ) emplea la palabra vitiligo para designar al xantelasma, otros utilizan el término como un sinónimo, tal es el caso de Albert ( 1766-1837 ) quien lo emplea para designar lo que denomina como " Lepra de los griegos " o "Squammosa ", citando entre las distintas formas de presentación clínica la variedad que llamó " vitiligo negro de los niños ".

Probablemente sea Bielt ( 1781-1840 ), el primero que hace una descripción exacta del disturbio pigmentario en 1833.

En 1840 Gihert en su tratado de " Maladies Spéciales de la Peau " lo presenta de una manera confusa, manifestando que se trata de un estado morbido muy poco común.

En 1884 Munch, habla sobre el vitiligo endémico del Turquestán, al cuál describe como una discromía no contagiosa, caracterizada por la presencia de " manchas blancas bilaterales ".

Finalmente Barenspug, Hardy, Bazin, Kaposi y otros autores de la segunda mitad del siglo pasado, utilizan el término en forma correcta y lo

agrupan entre las dermatosis discrómicas adquiridas.

Aunque otros autores Obermayer entre ellos, ante la evidencia de trastorno psíquico en los pacientes, lo considera y agrupa dentro de las psicodermatosis.

Concepto muy discutido en la actualidad, donde predomina la tendencia a considerar al vitiligo como un síndrome, en cuya génesis aunque desconocida, se mencionan factores genéticos, autoinmunes, metabólicos entre otros, señalados por diversos investigadores, apoyados en evidencias no siempre del todo comprobables. ( 38, 96, 112, 116, 153 ).

E P I D E M I O L O G I A .

El vitiligo se considera es la discromía adquirida más frecuente; con distribución universal, cuya frecuencia resulta variable dependiendo del país y del autor.

Fitzpatrick señala una frecuencia general del 1-2%, sin embargo da un amplio rango que va de 0.14 a 8.8% tomando en cuenta los diversos autores. ( 100, 101 ).

Rook por otra parte, calcula que corresponda al 1% de la población mundial, refiriendo cifras tan bajas, como las que se presentan en Dinamarca donde se estima en 0.38%. (134).

En estudios realizados en América Latina, como el de Gay Prieto refiere que corresponde al 2-4% del total de pacientes dermatológicos. ( 96 ).

En México Saúl menciona, que el vitiligo ocupa entre el 3er. y 5o. lugar entre todas las dermatopatías, con un 3-5% total.

En el Centro Dermatológico Pascua en un estudio realizado en 1976, ocupó el cuarto lugar de la consulta general con 971 pacientes. ( 137 ).

Quienes consideran al vitiligo como una psicodermatosis, consideran que es

la más frecuente, correspondiendo a un 43.5% de todas ellas.

Herrera y Cols. Realizaron un estudio en 1982, con 20 pacientes afectados con diversas psicodermatosis, encontraron que 12 ( 60% ) padecían vitiligo, resultados similares a los obtenidos por otros autores. ( 61 ).

Afecta todas las razas, reportándose en blancos, orientales y negros, aunque según Oyhenart y Cols. Es más frecuente en negroides que en caucásicos. ( 118 ).

La frecuencia es mayor en países como: Egipto, India, Japón, Malasia, Rusia, Europa Occidental, México y E.U.A. en éste último país se calcula una población de 2 millones de enfermos con vitiligo y Lerner calcula aproximadamente 40 millones a nivel mundial. ( 65, 101 ).

Afecta ambos sexos por igual, algunos autores señalan leve predominio en el sexo femenino, lo cuál se podría explicar, si se considera que es un padecimiento más estético que sintomático, ante esto la mujer acude con mayor frecuencia a consulta. ( 31, 101, 137, 153 ).

El vitiligo en general se considera como una dermatosis de la población joven; se ha reportado en diversas edades, así como desde el nacimiento hasta los 81 años; predomina de los 10 a los 30 años de edad. Un 50% de los pacientes inician antes de los 20 años. ( 65, 134 ).

ETIOPATOGENIA.

A pesar de la antigüedad del vitiligo, del enorme interés que origina entre los dermatólogos y de las minuciosas investigaciones realizadas desde hace muchos años y con mayor auge en la actualidad, apoyados con adelantos tecno-científicos, la etiopatogenia aún no se ha podido dilucidar. Se han postulado numerosas teorías al respecto, algunas con valor positivo otras no tanto. Cuando se analizan éstas con sentido crítico, se puede advertir en muchas de ellas, la presencia de hechos contradictorios. Demostrando que aún el problema dista bastante de ser resuelto.

TEORIA GENETICA.

La predisposición genética ha sido ampliamente discutida y creado controversia en cuanto a su aceptación. Aunque hay hechos que la apoyan, como es la evidencia de que en aproximadamente 30% de los pacientes existe el antecedente de vitiligo familiar o bien la coexistencia del padecimiento en gemelos monocigotos, con inicio simultáneo o no de la enfermedad. ( 101, 120 ).

Hafez concluye en 1983, después de realizar un estudio en 150 pacientes y sus familiares, que el vitiligo está determinado por una herencia multifactorial, lo cuál otorga una propensión aproximada de 72.4% para adquirir la enfermedad, cuando existe el antecedente familiar, apoyando con esto la importancia del factor genético en la etiología del vitiligo. ( 57 ).

Otros autores ente ellos Fitzpatrick y Oyhenart, señalan que aún no se ha podido determinar un patrón de herencia definido en todos los casos. A pesar de ello con la evidencia hasta ahora reportada, se puede considerar al vitiligo como una enfermedad con una herencia autosómica dominante, con expresión variable, de penetrancia incompleta y multifactorial en algunos casos. ( 101, 118 ).

Es el Complejo Mayor de Histocompatibilidad, a través del Sistema HLA el método para tipificar los marcadores genéticos en diversas enfermedades.

El vitiligo no podría ser la excepción y se ha tratado de determinar un marcador que le sea específico, sin lograrse todavía. Se ha observado en pacientes negros predominancia del HLA-DR4, en cambio en pacientes jóvenes judío-marroquí se encuentra con mayor frecuencia el HLA-B13. Comparativamente en judíos yemenitas el HLA que predomina es el BW35, esto hace pensar que el HLA en vitiligo puede ser variable, dependiendo del grupo étnico y del país en el que se realice la tipificación, a pesar de tratarse de una sola enfermedad. ( 43, 93 ).



TEORIA INMUNOLOGICA.

Numerosos autores, abogan por la teoría fisiopatológica de base inmune, para explicar el origen del vitiligo.

Esta teoría sugiere una aberración de la vigilancia inmunológica, que resultaría en destrucción melanocitaria, disfunción o ambas. El defecto puede ser una autoinmunización primaria con formación de autoanticuerpos contra un antígeno del sistema melanogénico, resultando en toxicidad melanocítica o en inhibición en la síntesis de melanina.

Otra forma sería a partir de los melanocitos, quienes liberarían una substancia antigénica, originando subsecuentemente autoinmunización.

La presencia de linfocitos en algunas manchas de vitiligo, la asociación con varios autoanticuerpos y la ocurrencia con Nevo de Sutton y otras enfermedades de origen autoinmune constituyen una evidencia clínica. ( 42, 152 ).

La despigmentación satélite e hipomelanosis a distancia, observada después de quemaduras, los reportes de anticuerpos contra melanocito y la presencia de leucodermia espontánea, relacionada con la aplicación de BCG en el Síndrome de VogtKoyanagi-Harada ( VKH ) sugieren una inducción inmunológica que se ha demostrado en modelos animales. ( 16, 101 ).

HALLAZGOS INMUNOLOGICOS EN VITILIGO.

ANTICUERPOS ANTIMELANOCITO.

El funcionamiento de la melanina como antígeno o hapteno podría explicar la causa, el mantenimiento o la progresión de las lesiones en vitiligo. La confirmación de anticuerpos específicos antimelanocito, solamente han sido demostrados por Langhof y Cols. ( cit. por Morgan ), sin confirmarse por otros autores. ( 97 ).

Aunque se han detectado anticuerpos antimelanocito en 4 pacientes que cursaban además de vitiligo con candidiasis mucocutánea crónica asociada a otras enfermedades autoinmunes. ( 13, 63, 105, 107 ).

La razón de no encontrarse con frecuencia anticuerpos específicos antimelanocito puede ser por dos razones:

- 1) Los métodos empleados de inmunodifusión o inmunofluorescencia no son lo suficientemente precisos para detectar concentraciones mínimas de anticuerpos circulantes.
- 2) Que el mecanismo implicado fisiopatológico sea de tipo celular y no humoral como se ha venido postulado. ( 152 ).

#### ANTICUERPOS CIRCULANTES ORGANO-ESPECIFICOS.

En el suero de pacientes con diversos tipos de vitiligo, se han encontrado anticuerpos circulantes órgano-específicos, como una manifestación más en apoyo de la teoría inmunológica.

Morgan y Cols. En un estudio realizado con 50 pacientes afectados de vitiligo, reportan que 34,6% de sus pacientes tenían anticuerpos circulantes, correspondiendo el 75% de éstos a pacientes con vitiligo generalizado, variedad clínica que se considera prototipo de vitiligo autoinmune. ( 97 ).

Grimes refiere que en la población negra con vitiligo, la presencia de anticuerpos circulantes, resulta ser alta mencionando cifras de 61.5% de los casos. ( 54 ).

En el estudio comparativo que realizó Korkiri, en pacientes con vitiligo y alopecia areata, encontró que de 31 pacientes con vitiligo 16(51,6% ) presentaron anticuerpos circulantes órgano-específicos, con mayor frecuencia contra tiroides en 9 casos (. 29% ). ( 74 ).

Este reporte concuerda con los descritos por otros autores que consideran, la asociación existente entre vitiligo y otras enfermedades con manifestaciones autoinmunes hasta en un 20-30% de los casos, debido a esto consideran al vitiligo como un marcador de procesos autoinmunes. ( 12, 14, 16, 25,

121 ).

Uda y Cols. mencionan la presencia de IgG y C3 en la membrana basal y en los keratinocitos, manifestando esta evidencia como fundamento de la teoría autoinmune. ( 150 ).

Se ha reportado la presencia de anticuerpos circulantes en pacientes con melanoma maligno cutáneo o uveal, así como en el nevus halo con o sin melanoma maligno y en el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. ( 145 ).

Los anticuerpos circulantes encontrados son citotóxicos para melanocitos normales y contra células de melanoma en cultivo, en vivo se ha corroborado en chimpances adultos normales por Hornung y Kremetz ( cit. por Mosher), al inyectarles anticuerpos antimelanoma humano, observando despigmentación a distancia del sitio de la inyección, lo que indicaría acción tanto de la inmunidad humoral como celular. ( 48, 76, 101 ).

TEORÍA NEURAL.

Esta teoría indica que es un mediador neuroquímico el que destruye a los melanocitos o inhibe la producción de melanina, tal aseveración se apoya por la presencia clínica de coexistencia entre vitiligo y alteración neurológica, como en el caso de vitiligo y parálisis de miembros, su presencia posterior a encefalitis viral seguido de neuritis periférica o la observación de una variante de vitiligo que sigue una metámera y que se denomina vitiligo segmentario, así como la asociación ocasional con stress emocional y vitiligo en pacientes con trastornos psiquiátricos, son evidencia en favor de la hipótesis neural. ( 7, 17, 101 ).

La demostración de una interfase neurona-melanocito, el tener un mismo origen, la presencia de cambios neurales en manchas de vitiligo, indican a existencia de una interacción neural. ( 17, 71 ).

Estudios de nervios autónomos y sensoriales en las manchas acrómicas, no han demostrado una alteración concluyente en su función; Koga asevera que existe una difusión de los nervios simpáticos a nivel de la piel afectada y consecuentemente sería la causa de daño melanocitario, esta conclusión que hace, la fundamenta en los cambios de la sudoración que observó al utilizar fisostigmina, refiriendo hipohidrosis en fase reciente e hiperhidrosis en fases tardías.

Dichas anomalías de la sudoración, las apreció en las zonas de vitiligo de

la variedad segmentaria, comparando con otras variedades sin apreciar cambios en la función sudoral. ( 71, 82 ).

Se han reportado otros estudios con empleo de acetilcolina, originando despigmentación, sin que haya sido demostrada una acción melanocitotóxica in vivo o in vitro. A su vez la inyección de epinefrina en ratas, causa despigmentación, la cuál puede estar relacionada con vasoconstricción. ( 41, 14Q ).

Estudios de experimentación en modelos animales, han permitido conocer que existen sistemas pigmentarios con un mecanismo de control neural, por ejemplo: en los peces la estimulación eléctrica de "nervios cutáneos" origina blanqueamiento y la sección del nervio causa obscurecimiento. Las células pigmentarias de los peces, anfibios y reptiles poseen receptores alfa y/o beta adrenérgicos, la estimulación luminosa de los alfa receptores origina agregación de melanocitos y dispersión de gránulos de melanina, causando obscurecimiento, la liberación de melanina por exposición a la luz inhibe la MSH (Hormona estimulante de los melanocitos ) dérmicos en la rana pipiens, sin tener efecto en los mamíferos. ( 101, 125, 155 ).

#### TEORIA DE AUTODESTRUCCION.

Esta hipótesis propone la existencia de un metabolito o sustancia intermediaria en la síntesis de melanina, que induciría la destrucción del melanocito o afectaría la formación normal de los melanosomas, causando la muerte o disfunción del melanocito.

Lerner supone la existencia de un mecanismo intrínseco protector de los melanocitos, cuya función sería la de eliminar aquellos precursores tóxicos de la melanina, sintetizados por los melanocitos y que resultan tóxicos para ellos. Explicando así el origen del vitiligo. ( 81, 100 ).

FACTORES PSICOLÓGICOS.

Dos enfoques en forma tradicional, han prevalecido en el aspecto psicosomático de la medicina, cayendo ambos en un fervor extremista; uno es aquel que postula que todas las enfermedades tienen un origen orgánico y el segundo pregona que los procesos patológicos cualesquiera que sea su origen son de causa puramente psicológica. ( 136 ).

La "Escuela Mexicana de Dermatología" apoya el factor psicológico y lo considera fundamental en la génesis del vitiligo o como un exacerbante del mismo, concuerda con la idea de Obermayer de considerarlo una psicodermatosis. ( 96, 112 ).

Es difícil separar en un momento dado las alteraciones psicogénicas causantes del trastorno pigmentario, de aquellas resultantes del mismo proceso, como lo refiere Saúl, quién al igual que Porter y Cols. ( cit. por Morales ) consideran que el vitiligo tiene efectos psicológicos y sociales particularmente acentuados entre la gente joven, no existe una personalidad distintiva, como sucede en los niños atópicos, sin embargo hay rasgos comunes en ellos; como hostilidad, indiferencia, dificultad para establecer buenas relaciones familiares y extrafamiliares, introversión, agresividad y depresión. Garza-Toba ( cit. por Saúl ) refería una personalidad "histérica" con llanto fácil e inestabilidad emocional. ( 7, 137 ).



Mosher y Cols. Señalan la importancia del stress emocional, consecutivo a pérdida del trabajo, muerte en la familia o alguna otra experiencia negativa, así como alteración física, hechos que enfatizaq como factores desencadenantes del vitiligo, aunque reconocen es difícil establecer una relación interna de éste mecanismo. ( 101 ).

Ruiz y Campos en su trabajo sobre " Psicoimmunología y Dermatología " refieren que desde hace tiempo se ha observado y resulta comprobable, la influencia que tienen los procesos psicológicos sobre el sistema inmunológico y su fisiología, señalando que el estado psicofisiológico en el individuo, es el resultado de la respuesta a la estimulación ambiental, que está determinada por la historia genética y ecológica del sujeto. Según Ader, Kiecolt y Glaser ( cit. por Ruíz y Campos ) la acumulación de hechos vitales stresantes y la soledad, especialmente esta última, puede aumentar la secreción de cortisol, causando fallas en la inmunocompetencia, a nivel celular o humoral. Señalan que el mecanismo o mecanismos implicados, por los cuales el stress influye sobre el sistema inmunológico no se conocen con exactitud, aunque parece depender de dos aspectos:

a) La duración e intensidad del stress, probablemente el agudo o moderado mejore la respuesta inmunológica, mientras que el stress crónico o intenso la deprime.

b) Este segundo aspecto, dependerá de la enfermedad de que se trate, faltando establecer en forma exacta la relación del stress, vitiligo y sistema inmunológico. ( 136 ).

En conclusión, ninguna de las teorías o factores antes descritos son enteramente satisfactorios por sí mismos.

Quizá el mecanismo real sea mucho más complejo que lo antes expuesto y no se trate de un mecanismo aislado, sino la conjunción de dos o más alteraciones en la biología del sistema pigmentario, teniendo como mediadores al sistema inmunológico, sustancias neuroquímicas influenciados por factores psicológicos no del todo convincentes, pero con una interrelación plenamente comprobada.

CUADRO CLINICO.

Las manifestaciones clínicas de vitiligo, son muy características y en general asintomáticas.

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, rodillas ), regiones perforificiales ( párpados, boca, ano, genitales, nariz ), tronco en sitios de presión, pliegues de flexión y piel cabelluda, inclusive hay autores que mencionan cierta predominancia en miembros inferiores. ( fig. 6 ). ( 35, 36, 70, 137 ).

Las mucosas se pueden afectar con poca frecuencia, sobre todo a nivel de genitales, tal como lo refiere Gafoor, quien de 5000 pacientes dermatológicos 22 presentaban vitiligo en mucosa genital, con predominio en el se xo masculino, tal vez se detecta con mayor frecuencia por la disponibilidad a la exploración. ( 70, 102 ).

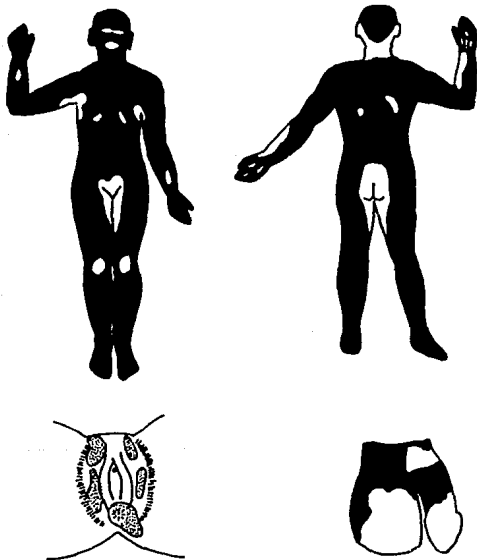
**LEUCOTRIQUIA:**

La despigmentación del pelo o acromotriquia, es frecuente en vitiligo, se ha reportado en 9 a 45% de los pacientes, puede presentarse como poliosis y coexistir o no con las manchas acrósmicas en el área con pelo

afectada, se refiere además una resistencia mayor al tratamiento empleado. ( 108, 115 ).

Figura 6

\* TOPOGRAFIA HABITUAL DEL VITILIGO



\* Fuente : Mosher, B.B. et al.: Disorders of pigmentation.  
in: Dermatology in General Medicine. ed Mc Graw-  
Hill. New York. 1987

OTRAS LOCALIZACIONES.

A lo largo del tiempo; se ha considerado al vitiligo como una entidad, que afecta exclusivamente piel y anexos; este concepto se ha modificado en la actualidad, al ser cada vez mayores los reportes de afección en otras áreas, no mencionadas en las descripciones tradicionales.

Dicha afección podría explicarse, si consideramos que el origen del melanocito y las estructuras afectadas es el mismo, a partir de la cresta neural o bien al migrar a dichas estructuras, se establece una interacción funcional, de tal forma que al afectarse los melanocitos, secundariamente se altera esa interacción, ocasionando trastornos funcionales.

MANIFESTACIONES OCULARES:

Se han encontrado anomalías del pigmento ocular, en 30 a 40% de los pacientes con vitiligo, desde iritis en un 10% de los casos o bien anomalías observadas a través de transiluminación del iris, coriorretinitis, manchas hipocrómicas focales en el epitelio pigmentario retinal y los llamados " halo nevus choroidal ", estos últimos en íntima relación con la presencia previa o posterior de melanoma maligno. ( 2, 3, 24, 27, 46, 49, 83 ).

#### MANIFESTACIONES AUDIOLOGICAS:

Estas se presentan en forma significativa, hasta en el 16% de los pacientes con vitiligo, tal como lo reporta Tosti y Cols., en su opinión esta relacionado con la afectación de los melanocitos del oído interno, cuya función sería prevenir el daño de las células cilindricas, debido a agentes ambientales ototóxicos. Se apoyan en los hallazgos realizados en la población negra, que son más afectados de hipoacusia inducida por ruido que la población caucásica. El hallazgo de anomalías extracutáneas, confirma que el vitiligo representa a largo plazo una enfermedad sistémica, que afecta los melanocitos de todo el cuerpo. ( 131, 146, 148 ).

La hipoacusia hasta ahora reportada es de tipo sensorineural; basados en la histología y fisiología normal de la audición, proponemos un mecanismo para explicar la hipoacusia y que difiere de la propuesta por Tosti y Cols.

Los melanocitos se encuentran en el oído interno, a nivel de la pared vestibular por abajo de las células oscuras, la función que realizan se desconoce, aunque se postula que contribuyen al metabolismo normal del manganeso, elemento esencial para la biosíntesis de mucopolisacáridos, como el ácido hialurónico. ( 67, 86 ).

Aunque se ha establecido que la audición depende de las células cilindricas, se sabe poco acerca del mecanismo exacto sobre la excitación de la célula-

La sensorial. Dentro de los mecanismos implicados se dice que el potencial eléctrico ( potencial de desplazamiento ) causado por el desplazamiento del ácido hialurónico en la endolinfa, sería el responsable de la estimulación de la célula sensorial. Se ha registrado la presencia de mucopolisacáridos en cortes cocleares del laberinto membranoso, los cuales desempeñarían un papel importante en los mecanismos metabólicos excitatorios de los biopotenciales, ( 67, 80 ).

Considerando lo anterior, si hay destrucción melanocitaria a nivel del oído interno, se afectará el metabolismo del manganeso 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 sensorineural como la que se ha reportado, sin embargo necesita comprobarse ésta hipótesis y verificar si en todos los casos de hipoacusia en los pacientes con vitiligo es de tipo sensorineural y si se presenta con mayor frecuencia en alguna variedad clínica de vitiligo, si depende del tiempo de evolución y la edad del paciente.



M O R F O L O G I A .

La lesión elemental del vitiligo corresponde a la mancha acrómica e inclusive la hipocrómica, de límites bien definidos, con tamaño variable, que van desde puntiformes hasta grandes manchas, por la coalescencia de lesiones, dando lugar a formas ovales, circulares o sin forma definida, llegando a ser irregulares o adoptar formas caprichosas, el número de lesiones es variable, desde lesiones únicas hasta ser incontables. ( 35, 36, 137 ).

CLASIFICACION MORFOLOGICA.

Desde un punto de vista morfológico, el vitiligo resulta característico, a pesar de ello existen variantes por el aspecto que toman las manchas durante su evolución, con o sin tratamiento, debido a esos cambios los autores sajones señalan las siguientes variedades:

VITILIGO TRICROMICO:

Cuando 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.

VITILIGO CUADRICROMICO:

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. ( 101 ),

VITILIGO DE BORDES ERITEMATOSOS ELEVADOS E INFLAMATORIO:

Se considera una " variedad rara " con predominio en el sexo femenino,

afecta sobre todo cuello, tórax en su tercio superior y abdomen, en esta variedad generalmente no existen antecedentes familiares de vitiligo inflamatorio. Se supone que tiene una base inmunológica, por su asociación al Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Se apoya la base inmunológica, por su respuesta a la administración oral de prednisona.

Histopatológicamente se aprecia una reacción liquenoide con destrucción de melanocitos en la placa de lesión inflamatoria o en los bordes eritematosos y elevados.

Para algunos simplemente es la reacción de fototoxicidad, que se observa en las manchas acrómicas, al existir una disminución de la dosis para causar eritema mínimo (MED) por UVR. (1,77).

CLASIFICACION DE ACUERDO A LA EXTENSION.

Basado en la extensión de tegumento afectado, la " Escuela Mexicana de Dermatología " lo clasifica en tres grupos:

- A) LOCALIZADO: Cuando afecta un sólo segmento corporal.
- B) DISEMINADO: Al afectar dos o más segmentos corporales, pero menos del 75% de superficie corporal.
- C) GENERALIZADO: Se encuentra afectando más del 75% del tegumento.

( 137 ).

Las corrientes sajonas, tienen o siguen una clasificación muy similar pero incluye subgrupos de acuerdo al sitio de predominancia. ( 101 ).

1) LOCALIZADO:

a) Focal: Presenta una o más manchas en una sola área pero no segmentaria.

b) Segmentario: Una o más manchas siguiendo una distribución metamérica.

2) GENERALIZADO:

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.

c) Universal: Afecta toda la superficie corporal.

3) MIXTO:

Puede ser segmentario, vulgar y/o acrofacial,

" CLASIFICACION " ETIOLOGICA "

VITILIGO AUTOINMUNE, PROGRESIVO O IDIOPATICO:

Se caracteriza por la presencia de múltiples manchas, es simétrico, puede iniciar como nevo de Sutton o bien a partir de una mancha localizada en respuesta a trauma, quemadura o cicatriz quirúrgica. El tiempo entre vitiligo localizado y la diseminación espontánea o favorecida por un fenómeno isomórfico ( Koebner ), varía de semanas hasta años y puede llegar a ser universal. Se apoya su origen autoinmune por su coexistencia con enfermedades de etiología autoinmune y la presencia de anticuerpos circulantes. ( 38 ).

VITILIGO SEGMENTARIO, DERMATOMERICO O ZOSTERIFORME:

Presenta una distribución unilateral, generalmente se trata de manchas aisladas siguiendo una metámera o bien el trayecto de un nervio como el trigémino, facial, ulnar, intercos tal entre otros. Es una forma poco frecuente, con un 5% de todos los casos, rara vez se acompaña de enfermedad autoinmune; sólo se ha reportado con enfermedad tiroidea en el 1.7% de los casos, no puede ser explicado por bases inmunológicas o factor neural; se supone que es un agente citotóxico el causal, aunque Koga y Cols. Afirman que es secundario a una alteración de los nervios simpáticos en

la piel afectada.

( 38, 75 ).

" VITILIGO QUIMICO O POR CONTACTO";

Clasificar una acromia secundaria a un agente químico, como vitiligo es controversial, ya que generalmente es secundaria al proceso inflamatorio causado por el agente ofensor, lo cuál lo separa del vitiligo clásico que se presenta en forma espontánea, sin embargo consideramos necesario dar a conocer el punto de vista de otros autores, aunque no se esté de acuerdo con ellos.

Entre las sustancias implicadas, se menciona como la más frecuente a la hidroquinona y sus derivados, como el eter monobencílico de hidroquinona, de amplia utilización industrial en productos de hule y derivados, otros compuestos mencionados son los fenoles empleados en detergentes y germicidas, se han referido otros compuestos aunque con menor frecuencia como el aldehído cinámico contenido en algunas pastas dentales.

El mecanismo de acción postulado es variable, se habla de toxicidad para el melanocito en el caso de los derivados de la hidroquinona, o bien el actuar por competición e inhibir por lo tanto la oxidación de la tirosina, y consecuentemente la formación de melanina.

La despigmentación puede ser irreversible, depende del mecanismo implicado, o bien ser reversible al quitar el agente causal. ( 41, 51, 89, 117 ).

#### VITILIGO INFANTIL

Debido al curso variable que sigue la evolución del vitiligo en la infancia, para algunos investigadores se debe considerar como una variante de vitiligo; argumentan que en forma general no se asocia o es mínima la frecuencia de asociación con enfermedades de tipo autoinmune y la presencia de autoanticuerpos, la variedad clínica que predomina según Halder es de tipo segmentario, el pronóstico en éstos casos resulta más favorable. ( 58, 41 ).

VITILIGO Y ENFERMEDADES ASOCIADAS.

Al iniciar la introducción de este padecimiento, señalamos la tendencia actual de considerar al vitiligo como un síndrome, tomando en cuenta su asociación con enfermedades de origen autoinmune hasta en un 20-30% de los casos, así como la coexistencia con enfermedades endocrinas en un 50% de los casos. ( 32, 120 ).

VITILIGO Y ENFERMEDAD TIROIDEA;

La frecuencia de vitiligo y enfermedad tiroidea, es variable algunos autores refieren 0.62 a 12.5% de los casos, otros confieren un porcentaje mayor hasta de 38%.

La coexistencia puede ser con hipertiroidismo, hipotiroidismo, enfermedad de Graves y tiroiditis, puede presentarse a cualquier edad, preceder o ser posterior al inicio del vitiligo, predomina en las mujeres y al tratar el trastorno tiroideo, no se modifica la evolución del vitiligo.

Durante la coexistencia pueden o no existir manifestaciones clínicas de enfermedad tiroidea, a pesar de ello se encuentran anticuerpos circulantes, antitiroglobulina o antimicrosomales. ( 14, 25, 101, 104 ).



#### VITILIGO Y DIABETES MELLITUS:

La asociación con D.M, tanto juvenil como la de inicio en la edad adulta, se considera en 1 a 7.1% de pacientes con vitiligo, en cambio en los pacientes con D.M. 4.8% cursan con vitiligo, es más frecuente la asociación, cuando el vitiligo es de inicio tardío generalmente en pacientes mayores de 40 años. ( 53, 91, 95 ),

#### VITILIGO Y ENFERMEDAD DE ADDISON:

Esta asociación es poco frecuente; dentro de las manifestaciones dermatológicas de la enfermedad, es muy variada la morfología, presentan desde vitiligo hasta hiperpigmentación esto último ocurre con mayor frecuencia, la presencia de enfermedad de Addison con vitiligo se calcula sucede en el 2% de los pacientes, el hallazgo de anticuerpos contra células adrenales es de 3.2%, estos datos apoyan aún más al vitiligo como un marcador cutáneo de enfermedades de origen autoinmune como ya se discutió previamente. ( 14, 21, 70, 103 ).

#### VITILIGO Y ANEMIA PERNICIOSA:

Se encuentra reportada la asociación en 1,6-10,6% de vitiligo en pacientes con anemia perniciosa. Grunnet y Cols. ( cit. por Mosher ) concluyen que la anemia perniciosa es 30 veces más frecuente en los pacientes con vitiligo, que en la población general ( 38, 101 ),

#### VITILIGO Y PSORIASIS:

Según el teorema de walles el cuál considera la frecuencia de 1% de vitiligo y 2% de psoriasis, la probabilidad de coincidencia es de 0,02%. ( 73, 120, 124 ).

#### VITILIGO Y ALOPECIA AREATA:

Su frecuencia se reporta en 16% de los casos de vitiligo, aunque en la infancia su frecuencia es mayor hasta de un 32.3%. ( 41, 74 ).

#### VITILIGO, NEVO DE SUTTON Y MELANOMA MALIGNO:

La conjunción de estas entidades, merece especial consideración, por la relación interactuante que existe y que puede ser vital su importancia, para el pronóstico y/o evolución de una neoplasia tan agresiva como el melanoma maligno.

La frecuencia de vitiligo se ha establecido en 20% de los pacientes con melanoma, la coexistencia de nevo de Sutton con vitiligo se calcula en 8-10% ya sea como fase inicial del vitiligo o presencia posterior.

En el caso del melanoma maligno cutáneo, al presentar un halo acrómico en la periferia de la neoplasia se catalogo como nevo de Sutton, aunque no lo es en sentido estricto, si consideramos que la aparición de la acromía es secundaria a una neoplasia maligna, que no es el caso del nevo de Sutton clásico. ( 38, 41 ).

La aparición de vitiligo en sitios distantes del melanoma maligno cutáneo primario, así como en el sitio donde se había extirpado ganglios linfáticos metastásicos, se ha reportado con relativa frecuencia; la explicación que se ha otorgado a este fenómeno, es que sea secundario a un mecanismo de defensa de tipo autoinmune, en el que existe destrucción melanocitaria tanto de células pigmentarias normales como neoplásicas; dicha hipótesis se veía apoyada por el hallazgo de anticuerpos circulantes, contra estructuras citoplásmicas de las células de melanoma tanto in vivo como in vitro y por la presencia de depósitos de complemento fracción C3 e IgC a nivel de la membrana basal, y de los queratinocitos parabasales, estos hallazgos se aprecian sobre todo en la coexistencia con nevo de Sutton. ( 76, 145, 150 ).

No existe evidencia de que la " respuesta autoinmunitaria " represente un signo favorable en la evolución del melanoma maligno. Aunque según algunos autores la presencia de vitiligo en pacientes con melanoma maligno mejora el pronóstico; apoyan tal aseveración por lo observado en modelos animales, como en el caso del cerdo de Guinea en el cuál incluso el melanoma se resuelve espontáneamente, o bien su progresión resulta lenta como sucede en los caballos. ( 88 ).

#### LUPUS ERITEMATOSO Y VITILIGO:

Existen reportes de esta combinación, donde se menciona que las lesiones de lupus eritematoso cutáneo, aparecen únicamente en las áreas vitiligí-

ginosas de piel expuesta y no expuesta al sol, la asociación se considera rara, en cuanto a la presencia de anticuerpos antinúcleo (ANA) en vitiligo estadísticamente es insignificante, no es posible ofrecer una explicación a través de una teoría autoinmune común, las lesiones de vitiligo, deben ser claramente distinguidas de la acromía residual de las lesiones de lupus que son más comunes; clínicamente la acromía es irregular, con atrofia clínica e histológica, con incontinencia del pigmento e incremento en el número de melanocitos. (44).

#### VITILIGO Y EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH);

Las infecciones virales persistentes, han sido implicadas como factores desencadenantes para el desarrollo de enfermedad autoinmune, la explicación en el caso de SIDA y vitiligo sugiere las siguientes posibilidades, que pueden ser probadas experimentalmente:

a) Infección aguda directa del virus hacia los melanocitos.

Si el VIH afecta células del SNC como los astrocitos y oligodendrocitos, es factible que también afecte a los melanocitos, al tener un origen común a partir de la cresta neural, la destrucción de los melanocitos por el HIV originaría manchas acrómicas en el SIDA.

b) La activación policlonal no específica de las células B por el VIH y la producción de anticuerpos, dirigidos contra los melanocitos explicaría las lesiones acrómicas.

c) La citotoxicidad celular contra melanocitos, que ocurre con células activadas y/o producción de citoquinas (especialmente Gamma interferón) se producen en respuesta a virus e incide en una expresión aberrante HLA-DR sobre las células epidérmicas y puede inducir una reacción inmune celular, que teóricamente dañaría a los melanocitos.

d) Cambios en el balance entre células " helper ", supresoras y citotóxicas, debido a infección de éstas por el retrovirus.

e) Por estructura similar entre el antígeno viral y el HLA o por expresión de nuevos antígenos, como partículas virales de células infectadas.

f) La explicación puede ser una combinación de lo antes señalado y ninguna por si misma sería satisfactoria. ( 34 ).

ASOCIACIONES MISCELANEAS.

Existen reportes de conjunción entre vitiligo y otras anomalías, que consideramos sin importancia estadística significativa, sino más bien una relación casual. Se ha descrito la asociación entre vitiligo y enfermedad de Paget, enfermedad paratiroidea idiopática, síndromes linfoproliferativos, eritrodermia, Dermatitis Herpetiforme y Cistinuria.

La relación con el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada es diferente, ya que el vitiligo forma parte del síndrome, apareciendo durante la evolución de otras manifestaciones implicadas en el síndrome. ( 90, 38, 138, 77, 113, 121, 106, 45 ),

HISTOPATOLOGIA  
Y  
MICROSCOPIA ELECTRONICA.

A través de la microscopía óptica, por medio de tinciones de rutina con hematoxilina y eosina ( H y E ), se muestra una piel de características normales, excepto por la ausencia de melanocitos.

Se ha observado, que los queratinocitos de piel no afectada en los pacientes con vitiligo, presentan una morfología normal; Moellman y Cols. Reportan anomalías no sólo en piel acrómica, también en la perilesional e inclusive a 15 cm. de la zona afectada y considerada como piel sana, describen depósitos de material granular extracelular y degeneración vacuolar de queratinocitos basales y parabasales, estas anomalías se aprecian fundamentalmente en piel de coloración normal, de pacientes con rápida progresión o enfermedad estable.

Estos hallazgos hacen concluir que la epidermis de apariencia normal se encuentra alterada, por el proceso de la enfermedad en pacientes con vitiligo. ( 94 ).

Gokhale y Cols. mencionan la existencia de pocos estudios sobre vitiligo, que reporten cambios inflamatorios perivasculares y perianexiales. Basados en los estudios de Breathnach y Behl, analizan 74 pacientes con vitiligo, examinando los cambios de la piel despigmentada.

Dichos cambios se valoraron en epidermis, papilas, vasos sanguíneos, glándulas sudoríparas, conductos, glándulas sebáceas, folículos pilosos, dermis, nervios dérmicos y terminales, apreciaron leves cambios inflamatorios en casos con poco tiempo de evolución, en aquellos de larga evolución predominaron los cambios degenerativos,

En la piel perilesional, observaron un aumento en el número de células claras suprabasales en aproximadamente 50% de los casos, en un 30% existía un infiltrado mononuclear perivascular, sin apreciarse cambios degenerativos.

Concluyen que si se considera que el melanocito se origina de la cresta neural, su actividad puede estar regulada por control neural y la degeneración de los nervios dérmicos y terminales, puede ser un eslabón importante en la patogénesis del vitiligo, consideran además que los cambios degenerativos observados en las glándulas sudoríparas, sean secundarios a la degeneración nerviosa. ( 52, 10, 17 ).

En estudios histoquímicos, la Dopa-reacción es negativa en piel acrómica, se encuentra disminuida en el área tricrómica e incrementada en la periferia con hiperpigmentación, tal como lo señala Jarrett y Szabo ( cit. por Mosher ) en tres variedades de vitiligo.

De acuerdo a esta reacción los agrupa en:

I) Dopa-negativos, en la que no se identifican melanocitos.

II) Tipo I en este, los melanocitos son normales pero débilmente Dopa-po



sitivos y corresponde al área tricrómica.

III) TIPO II, los melanocitos se encuentran disminuidos en número, pero con grandes procesos dendríticos y corresponde a la periferia con actividad. ( 101 ).

#### MICROSCOPIA ELECTRONICA:

A través de esta técnica, se identifican dos tipos de células dendríticas en las manchas acrómicas, las células de Langerhans y las células indeterminadas. ( 85 ).

Diversos estudios muestran que existen cambios dinámicos en la población de células dendríticas, reportando un incremento de células de Langerhans en la capa basal y disminución en las capas suprabasales e incremento de células indeterminadas, paralelo a la disminución del número de melanocitos. En etapas tardías, la población de células indeterminadas desaparece lo que hace suponer, que los melanocitos son inactivados o que las células indeterminadas son degradadas posteriormente. ( 9, 116 ).

También se ha observado, la presencia de melanocitos anormales en las márgenes activas, presentan pocos melanosomas, generalmente redondeados con una estructura interna finamente granular, con disminución de los procesos dendríticos, siendo mayor el espacio intercelular entre melanocitos y queratinocitos. Morohashi (cft. por Mosher) describe cambios de auto

### DIAGNOSTICO.

Después de la previa revisión, acerca de las características epidemiológicas, clínicas y las numerosas enfermedades que se asocian, tanto endocrinas como de origen autoinmune, así como las consideraciones que sobre su etiopatogenia se discuten, corroboran plenamente que el vitiligo es un complejo sintomático y por ende corresponde a un síndrome. ( 38, 62 ).

Hacer el diagnóstico de la dermatosis resulta muy sencillo, sin embargo en ocasiones se presenta cierta dificultad, ante esto el estudio histopatológico es de gran utilidad, el empleo de la lámpara de Wood es un auxiliar para hacer la diferenciación con otras discromias en forma rápida. Aunque el diagnóstico es puramente clínico. ( 50 ).

Lo importante y esencial de conocer el padecimiento, es saber que como un marcador cutáneo, su presencia implica efectuar un interrogatorio y exploración minuciosa del paciente, con un enfoque a descartar o corroborar la existencia de otro padecimiento con los que se asocia, para establecer un protocolo paraclínico y llegar a un diagnóstico preciso, sin limitarse a tratar sólo la dermatosis, dejando pasar la oportunidad de prestar más ayuda al paciente, si se logra detectar una enfermedad de mayor repercusión sistémica, gracias a que se consideró la importancia del vitiligo.

fagocitosis de melanosomas y supone que las células dendríticas en la capa basal son melanocitos inactivos. ( 22, 151, 101 ).

### TRATAMIENTO.

Numerosas investigaciones, se han enfocado a la búsqueda del origen del vitiligo, otras tantas se han destinado para encontrar el tratamiento ideal, específico y curativo de la enfermedad, con un efecto irreversible.

Si el trastorno fundamental, es una discromía progresiva, el tratamiento debería dirigirse básicamente a suprimir la causa que la origina y secundariamente que favoreciera la repigmentación de las áreas cutáneas afectadas.

Desafortunadamente el desconocer la etiología, evita lograr el primer objetivo, haciendo casi imposible que se produzca el segundo.

Esto no ha desalentado a los investigadores, la muestra se encuentra en que desde el siglo pasado hasta el momento actual, se han preconizado numerosos tratamientos, algunos locales otros de administración parenteral o bien combinación de ambos; en su momento se consideraron panacea y los resultados no fueron del todo convincentes y sí muchas veces decepcionantes. Los beneficios obtenidos en algunos casos no han sido permanentes, la repigmentación es parcial, con distribución irregular de la melanina, causando desde un punto de vista estético, un efecto contrario al que se busca, esto es la causa por la cuál el paciente, recurre a una diversidad de tratamientos la mayoría empíricos, otros con fines cosméticos como

única posibilidad, según el paciente de atenuar su justa preocupación. Es necesario considerar, que antes de prescribir cualquier tratamiento, debe ser efectuado un estudio integral y en forma exhaustiva del paciente, haciendo énfasis especial en signos y síntomas indicativos de patología asociada, sobre todo de tipo inmunológico y/o endocrinológico.

" La Escuela Mexicana de Dermatología ", recomienda además del estudio somático, el estudio psicológico del paciente, el que será de considerable ayuda para rehabilitarlo en su funcionamiento social, recreativo y laboral. ( 7, 96 ).

De los primeros tratamientos empleados, la mayoría se basaban en la aplicación local de sustancias irritantes o rubefacientes como las cantáridas, el ácido acético glacial, muy recomendados a finales del siglo pasado.

En aquella época Besnier introduce la aplicación local de pilocarpina sin mucho éxito. Darier a principios de este siglo buscando un mejor efecto estético, sugiere la despigmentación de las zonas vecinas, para lograr disminuir o hacer menos evidente el contraste con la coloración de la piel normal, para ello utiliza mercuriales o agua oxigenada. En 1927 Uhlmann preconiza el uso tópico de la esencia de bergamota al 10% en fricciones locales, con posterior exposición a los rayos solares.

Con esto se inicia el empleo de sustancias fotosensibilizantes y se introduce por primera vez la aplicación de los " psoralenos ", primero natu

rales y actualmente sintéticos, de empleo por vía tópica como sistémica, Sus primeras aplicaciones se remontan con los hindúes, quienes los empleaban desde hace tres mil años, a través de extractos activos de una hierba denominada " Ammimajus linn ", perteneciente a la familia de las " Unbiliferas ".

Su empleo por vía oral, a dosis de 4 a 13 gr. por día y posterior exposición solar, al parecer les dió resultados variables, presentando efectos tóxicos sistémicos. Debido a ello se ven obligados a su empleo por vía tópica, en una solución alcohólica.

Posteriormente se aislaron los principios activos denominados " Amoidina, amidina y majudina ", derivados de la furocumerina que recibe el nombre de " Psorales coryfolia L ".

Antes en 1891, se había obtenido la 5-metoxypsoraleno de la esencia de bergamota y de la " Imperatoria ostruthim " se aisló el 8-isomylenoxypsoraleno, se establece así su producción sintética, tanto en preparados para uso tópico, como por vía oral, bajo el nombre comercial de " Meladina ", su difusión fue amplia posterior a presentarse en el Congreso Internacional de Dermatología en Londres en 1952, a partir de entonces se implanta la modalidad de inyecciones intradérmicas, siempre con posterior exposición solar: en un inicio los resultados fueron alentadores, conforme pasó el tiempo se tornaron decepcionantes, por presentar en la piel

perilesional mayor pigmentación que la descada en piel acrómica, con es to el contraste de la pigmentación era más visible, el efecto estético no resultó ser el adecuado.

Se presentaron efectos locales indeseables como una intensa reacción inflamatoria en el sitio de aplicación, eritema, edema y ampollas, hasta lograr producir quemaduras de segundo y tercer grado después de la exposición solar; además del peligro latente de efectos tóxicos severos a nivel sistémico, como nefritis, hepatitis tóxica reactiva, esto motivó que su empleo disminuyera. ( 153 ).

En los últimos años, han recobrado su auge, ahora bajo una " elegante modalidad " llamada " PUVATERAPIA O FOTOQUIMIOTERAPIA ", que corresponde a la asociación de psoralenos sintéticos por vía oral y la exposición posterior en una cámara especial a la luz ultravioleta de tipo A. Se ha depurado su modo de empleo, de tal manera que los efectos indeseables sean más tolerados por los pacientes, logrando mayores satisfacciones en su empleo, según quienes lo preconizan.

Se encuentran ya establecidas una serie de condiciones para poder indicar la " PUVATERAPIA ", así mismo existen esquemas de tratamiento secuenciales y dosis-dependientes:

#### CRITERIOS PARA PUVATERAPIA EN VITILIGO:

- 1) Pacientes mayores de 10 años,

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 2) No en embarazadas o en período de lactancia.
- 3) No en mucosas.
- 4) Personas sin historia de fotosensibilidad.
- 5) Personas capaces de soportar de 100 a 300 sesiones.

ESQUEMA DE PUVA TERAPIA CON TMP O MOP:

- a) Iniciar con 0.6 mg/kg. de peso con trimethylpsoralen ( TMP ).
- b) Si no hay respuesta en 25 sesiones, aumentar la dosis a 0.9 mg/kg. de peso de TMP
- c) Si no hay respuesta en 15 a 25 sesiones con la dosis anterior, cambiar a 0.3 mg/kg. de peso de 8-mehoxy psoralen ( MOP ).
- d) Si no hay respuesta en 25 sesiones, aumentar la dosis a 0.6 mg/kg. de peso de 8-MOP.
- e) Si no hay respuesta en 15 a 25 sesiones, combinar 0.3 mg/kg. de peso de 8-MOP con 0.6 mg/kg. de peso de TMP.
- f) Si no hay respuesta en 15 a 25 sesiones, suspender el tratamiento.

REACCIONES SECUNDARIAS A PUVA:

AGUDAS:

Nausea, trastornos gastrointestinales o prurito, fototoxicidad en piel acrómica, mayor pigmentación de la piel normal, erupción lumínica polimorfa-like, evolución a un aspecto " tricrómico ", posibilidad de " Koebneri-



zación " y reacciones de idiosincracia,

CRONICAS:

Cambios cutáneos degenerativos por exposición crónica a UV, aumento del riesgo de neoplasia cutánea, favorece la presentación de hipomelanosis idiopática guttata, lentiginos, posible producción de cataratas prematuras en ojos no protegidas.

Cuando fracasa el tratamiento, se despigmentan las manchas que habían presentado repigmentación y favorece la presencia de nuevas manchas acrómicas e hipertrichosis a largo plazo. (130 ).

Considerando la mención de los efectos a nivel ocular, es necesario saber que los psoralenos alcanzan concentraciones sanguíneas, 2 Hrs. después de su administración, de 140 a 800 ng/ml; en el humor acuoso se registran  $224 \pm 17$  ng/ml y en el humor vítreo  $63 \pm 6$  ng/ml. estos resultados puntualizan, la protección que se debe proporcionar a los ojos de pacientes en " PUUVATERAPIA ", no sólo durante la fotoexposición artificial, si no también a la luz solar, debido a que se han detectado concentraciones permanentes hasta 8 Hrs. después de su administración. (101, 26, 68, 114, 20, 5 ).

Se han estudiado otros derivados furocumarínicos como la 4<sup>a</sup> 5<sup>a</sup>- Dimetilangelicina, la cuál se dice que debido a sus características geométricas, de sólo formar monoadductos al interactuar fotoquímicamente con el DNA,

carecería de acción fototóxica, disminuyendo su capacidad mutagénica y oncogénica, comparada con los psoralenos bifuncionales, aunque no presenta ventajas terapéuticas con ellos. ( 28 ).

Ante tantas corrientes terapéuticas; la " Escuela Mexicana de Dermatología " permanece conservadora bajo la premisa de " Primero no hacer daño " ( Primum non nocere ).

Utilizando sustancias tóxicas irritantes a base de éter sulfúrico, ácido acético glacial e hidrato de cloral entre otras. Ha utilizado también aunque con frecuencia escasa, sustancias fotosensibilizantes como aceite de lima, aceite de bergamota y esencia de carmín asociada a extracto de nogal, aplicados en forma nocturna o durante el día con exposición solar por corto tiempo. Los resultados obtenidos han sido variables y resultan mejores en pacientes con escasas lesiones, tiempo corto de evolución y en niños; los efectos colaterales son mínimos o prácticamente nulos.

#### PSICOTERAPIA:

Muchos médicos a través de la historia, han pasado por alto el aspecto psicológico de importancia fundamental, que resulta la mayoría de las ocasiones como respuesta a la enfermedad, planteando la utilidad de la psicoterapia, sobre todo en aquellos pacientes cuyo estilo de vida, dinámica familiar, y productividad se encuentran modificados. ( 55 ).

Porter y Cola. (cit. por Morales ) aseveran que la psicoterapia es funda

mental para lograr un proceso de adaptación, secundariamente influirá en una mejor respuesta al tratamiento empleado, ( 96 ).

Existen reportes, donde refieren la gran importancia que tiene el manejo de factor psicógeno, y la interrelación médico-paciente, logrando con esto inclusive la curación sin otro tratamiento, tal como lo menciona Barragan ( cit. por Morales ) quien trató sólo con psicoterapia a un infante durante 8 meses, logrando la curación, propone la teoría psicoanalítica y de dinámica familiar como suficientes para un tratamiento global de los niños, sugiere se consideren factores individuales, familiares y ecológicos, así mismo se originen técnicas que resuelvan cada una de éstas áreas. ( 96 ).

### OTROS TRATAMIENTOS.

#### ESTEROIDES:

Su empleo ha sido discutido, los que lo utilizan argumentan, que si el vitiligo es un padecimiento con participación autoinmune, el uso de los esteroides se justifica por su efecto inmunosupresor. Se indica en muchas aisladas y nunca en pliegues, el esteroide recomendado es hidrocortisona al 2.5% en crema, sola o en combinación con PUUVATERAPIA. ( 101 ). Es necesario comentar, que al suspender el tratamiento, la piel repigmentada se torna acrófica y en ocasiones más extensa, además de otros efectos secundarios irreversibles como la atrofia y telangiectasias.

#### TATUAJES Y COSMETICOS:

Los tatuajes han sido ampliamente difundidos, como un tratamiento paliativo y por lo tanto no específico, Grinspan ( cit. por Domonkos ) empleo sales de oro, con resultados transitorios, puesto que si la mancha acrófica aumenta su diámetro, contrastará con el pigmento del tatuaje, perdiéndose el efecto estético logrado. ( 132, 35 ).

El principal uso de los cosméticos, es el de lograr un efecto " embellecedor " en pieles normales, efecto que se deja a un lado y se emplea como mascarilla o camouflagage en los pacientes con vitiligo, los hay con protectores solares y se adaptan a la coloración de la piel normal, la mayoría son hidrosolubles y por lo tanto transitorios en su efecto estético.

Pero existen aquellos con mayor duraci3n y que resisten el contacto con el agua, permitiendo al paciente efectuar actividades acuáticas, sin el inconveniente de maquillarse al finalizarlas; dentro de estos se encuentran el " Covermark ", el " Dermablend " y en nuestro país el " Derma - crom ", que tiene el inconveniente de producir dermatitis por contacto en párpados sobre todo. ( 101, 132 ),

La Cantaxantina, se usa como un colorante de alimentos y se emplea como fotoprotector en algunas dermatosis de origen actínico, proporciona un color marr3n y se puede utilizar para oscurecer la piel acrómica, en forma de maquillaje. ( 56 ),

El tratamiento cosmético, aunque no es resolutivo, permite al paciente llevar una vida familiar, social y laboral, proporcionando un apoyo psicológico importante, además de " olvidarse " momentáneamente de su enfermedad y evita recurrir a procedimientos terapéuticos, sin una base científica comprobada, como la iontoforesis o la autohemoterapia, que entran dentro del empirismo.

TRATAMIENTOS QUIRURGICOS.

No solo se han empleado tratamientos farmacológicos, también existen los quirúrgicos; como la extirpación del nevo de Sutton cuando se asocia con vitiligo, la explicación para el tratamiento es la siguiente; si el nevo indujo una respuesta inmune contra los melanocitos, causando la acromia perinevica, al quitar el estímulo en este caso el nevo, la acromia remi tirá. ( 96 ).

El empleo de otras técnicas quirúrgicas también se ha difundido, como los implantes cutáneos, de utilidad sobre todo en vitiligo segmentario, donde aparentemente no existe alteración autoinmune, la técnica consiste en " transplantar " tejido autólogo de pigmentación normal, hacia la mancha acrómica, se utiliza un punch y la respuesta según algunos autores es favorable, para otros el tejido " transplantado " se despigmenta. ( 30, 39, 40 ).

Una variedad de la anterior, es el " transplante " de melanocitos autólogos, la diferencia estriba en que en los implantes cutáneos, se reali zan profundos hasta dermis, en cambio en el " transplante " de melanoci tos, sólo es la epidermis el tejido a implantar, para ello se produce una ampolla en la piel con pigmentación normal que será la donadora, otra se produce en el área acrómica que será el área receptora, dicha

ampolla puede inducirse por succión o bien por congelamiento con nitrógeno líquido, después se retira el techo de ambas ampollas, el techo de la ampolla donadora, se colocará sobre la zona exulcerada de piel acrómica. La repigmentación si existe, se apreciará en 7 a 14 días. ( 143 ).

De reciente introducción por Cormane, se emplea la fenil alanina en combinación con luz UVA, reconocen que falta más experiencia para difundir su empleo. El método consiste en administrar 50 mg/kg. de peso de fenil alanina y 45 minutos después exposición a la luz UVA, refiere que no se presenta fototoxicidad y existe mayor tolerancia solar en la piel perilesional. ( 23 ).

A todo el arsenal terapéutico ya descrito, se añade la " Melagenina " como una alternativa más, motivo del presente estudio que mas adelante describiremos.

#### HIDROQUINONA:

Aquellos pacientes en que han fracasado los tratamientos convencionales, con extensión afectada amplia, algunos autores proponen la despigmentación total o de algunas áreas, el agente de elección es la hidroquinona o sus derivados, entre ellos el éter monobencílico de hidroquinona al 20%, en crema con aplicación dos veces al día; la respuesta se aprecia a los 3-4 meses de tratamiento, la despigmentación completa se logra aproximadamente a los 12 meses o un poco más, posteriormente se puede añadir Beta-

Carotenos por vía oral, 30-120 mg/día, para obtener una coloración estéticamente aceptable. ( 101, 111 ).



## CRITERIOS PARA EL USO DE HIDROQUINONA.

### CRITERIOS DE SELECCION:

1) Absolutos: Fracaso con FUVATERAPIA, pacientes que acepten lo irreversible del tratamiento y el uso indefinido de fotoprotectores.

2) Relativos: Pacientes mayores de 40 años, con despigmentación mayor del 40% de superficie corporal y con pieles tipo I y III.

### REACCIONES SECUNDARIAS:

Irritación cutánea ( eritema, descamación, prurito ), despigmentación satélite, dermatitis por contacto y fracaso en el tratamiento.

Hemos hecho una breve revisión sobre el tratamiento del vitiligo, describimos en forma somera los tratamientos que se han empleado, su evolución y estado actual, también enfatizamos la posología, y no hicimos caso omiso de los efectos secundarios, por el contrario éstos últimos, nos obligan a reflexionar sobre el tratamiento que emplearemos en nuestros pacientes, eligiendo no aquel que esté de moda, sino el que mayores beneficios proporcione y carezca o sean mínimos sus efectos secundarios. Aclaramos que los tratamientos antes descritos, son analizados de manera parcial sin sugerir o recomendar alguno.

### P R O N O S T I C O

El pronóstico es incierto, por ser un padecimiento con evolución impredecible, el curso natural es de progresión lenta, cursa con períodos de estabilidad y de rápida progresión.

La afectación total de la superficie corporal, se ha observado de pocos días a pocas semanas. También es cierto que puede presentarse la repigmentación espontánea en un 6 a 44% de los casos, es mayor el porcentaje de mejoría en el vitiligo infantil.

En resumen el pronóstico es bueno para la vida y la función, resulta fatal desde un punto de vista estético y psicológico. (101).

### DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Aunque el vitiligo es una dermatosis bastante característica, con una morfología que permite realizar un diagnóstico rápido y preciso, en ocasiones resulta difícil establecer la diferencia con otras patologías, cuya lesión elemental corresponde a la mancha acrómica al igual que el vitiligo, ya sea como manifestación única o como parte de otras alteraciones. Por lo que debe distinguirse el vitiligo, entre otras de las siguientes entidades que cursan con manchas acrómicas.

#### PIEBALDISMO;

Es una Leucodermia congénita, con herencia autosómica dominante, que presenta acromotriquia al nacimiento en el 90% de los casos, de forma triangular o de "diamante" en región frontal, poliosis, acromia frontal, entórax del cual respeta región del canal vertebral, afecta abdomen, brazos y muñecas, en miembros inferiores predomina en el tercio proximal de muslos.

Como dato esencial presentan manchas hiperacrómicas lenticulares dentro de las acrómicas, en ambos casos se mantienen estables en pigmentación y tamaño, no presentan afectación sistemática y cuando se asocia a sordera constituye el síndrome de Woolf, con herencia autosómica recesiva.

Histológicamente las manchas acrómicas no presentan diferencia con las de vitiligo, las manchas hiperacrómicas lenticulares observadas con ----

microscopio electrónico, presentan melanosomas de forma normal o esférica, estos últimos tienen melanización y degradación anormales. La respuesta al tratamiento con PUVA es nula, no existe un tratamiento específico o eficaz.

#### SINDROME DE WAARDENBURG;

Es una entidad poco frecuente, con herencia autosómica dominante, de expresión y penetrancia variable, se caracteriza por hipertelorismo, prominencia de la raíz nasal y de la porción media de las cejas, sordera congénita de tipo sensorineural, iris heterocromicos, acromotriquia frontal en 17 a 58.4% de los casos, presente al nacimiento o poco después, con acromia de la piel subyacente, otras regiones que presentan acromiason cuello, tórax, abdomen, rodillas y miembros superiores, pueden ser localizadas o generalizadas, simétricas o asimétricas y se presentan hasta en 8,3 a 50% de los casos. A la microscopía electrónica se observan melanocitos escasos, con anomalías citoplásmicas en las márgenes de manchas acrómicas; en la piel normal se encuentran melano citos anormales, redondos y con una estructura interna granulosa.

#### SINDROME DE ZIPRKOWSKI-MARGOLIS;

Es un síndrome congénito raro, con herencia recesiva ligada al cromosoma X, por lo tanto afecta al sexo masculino, presentan sordera-mudez, iris heterocromicos e hipermelanosis de piel y pelo de tipo piebaldismo, manchas circulares, ovales o geográficas en la piel congénitamente amelanótica, predomina en extremidades y tronco, rara vez piel cabelluda.

Histológicamente el número de melanocitos en piel acrómica e hiperacrómica es igual, la reacción de DOPA es débilmente positiva en la zona acrómica y netamente positiva en la hiperacrómica.

#### NEVO DESPIGMENTADO:

Es una leucodermia congénita, no familiar, afectada hombres y mujeres por igual, las manchas acrómicas son unilaterales, de tamaño variado, con límites regulares y de aspecto festoneado, de forma circular o rectangular con un patrón dermatomérico; predominan en el tronco, abdomen y extremidades en tercios proximales, puede afectar cara y cuello; las lesiones hiperacrómicas son asintomáticas y no aumentan ni repigmentan con el tiempo. La microscopía electrónica muestra dendritas gruesas, mal desarrolladas, melanosomas de tamaño, forma y estructura interna anormales.

#### ESCLEROSIS TUBEROSA:

Es un síndrome neurocutáneo, cuyos rasgos aparecen gradualmente, durante la primera infancia del paciente. La frecuencia de manchas acrómicas se presenta en 15 a 40% de los casos, aunque existen reportes de hasta 90%; las manchas pueden estar presentes desde el nacimiento y pasar inadvertidas en individuos de piel muy clara, pueden presentarse de 3 a 100 manchas acrómicas, de forma poligonal o lanceolada, se asocia a convulsiones, retardo mental y angiofibromas, en aproximadamente 25% de los casos

corresponde a herencia autosómica dominante, el índice de mutación espontánea es de 75% Histológicamente las manchas acrómicas, presentan un número normal de melanocitos, con Doparreacción disminuida, las dendritas se encuentran poco desarrolladas, con melanosomas pequeños y poco melanizados.

#### INCONTINENCIA PIGMENTARIA ACROMIANTE:

Se conoce como hipomelanosis de Ito, con herencia probablemente autosómica dominante, predomina ligeramente en las mujeres, afecta tronco y extremidades, las manchas acrómicas generalmente aparecen al nacimiento, pero pueden observarse posteriormente en la primera o segunda infancia, con distribución simétrica y bilateral, clínicamente las lesiones aparecen como una imagen en negativo de la incontinencia pigmentaria de Bloch-Sulzberger, distribuidas al azar con una configuración en remolinos o franjas de "torta jaspeada".

La hipomelanosis puede ser progresiva o revertirse antes o después de cumplir un año de edad.

La microscopía electrónica muestra pocos melanosomas en etapa I, algunos melanosomas pequeños, melanocitos poco dendríticos y menor número de melanosomas en los queratinocitos.

#### PITIRIASIS ALBA:

Se conoce como impétigo seco o dartos volante, se trata de manchas hipocrómicas, mal definidas, escamosas, de tamaño variable predomina en cara y en miembros superiores, afecta con mayor frecuencia a niños; en México se conoce popularmente como " jotes ", la evolución es lenta, generalmente es secundario a secreciones nasales y óticas, predomina en regiones periorificiales. La histología presenta cambios inespecíficos, con hiperqueratosis, paraqueratosis, vasodilatación en dermis superficial, con disminución del pigmento o ausencia en la capa basal.

#### DERMATITIS SOLAR HIPOCROMIANTE:

Esta variedad fué descrita en México, predomina en las mujeres, afecta zonas fotoexpuestas como cara, brazos en caras externas y región deltoidea; las manchas hipocrómicas son ligeramente escamosas, mal definidas y no pruriginosas.

#### HIPOMELANOSIS IDIOPATICA GUTTATA ( HIG ):

Es una hipocromía de etiología desconocida y cuya frecuencia aumenta con la edad, afecta a hombres y mujeres por igual, las lesiones típicas son manchas lenticulares color " blanco porcelana " generalmente de 5 mm. de diámetro, algunas alcanzan dimensiones de 2 cm, se localizan principalmente en áreas de piel fotoexpuesta con brazos, antebrazos en caras externas y tercio inferior de piernas, las lesiones no aumentan de tamaño una vez

establecidas, no existe tratamiento específico y sólo se recomiendan medidas de protección solar, se postula sea el factor solar desencadenante de la acromia.

Histológicamente sólo se observa leve melanización de los melanosomas.

#### SINDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA:

Es una enfermedad rara, sistémica, caracterizada por uveítis, alopecia, poliosis, discusia y vitiligo, afecta hombres y mujeres por igual, predomina entre los 30 y 40 años de edad, puede aparecer entre los 10 y los 52 años, el síndrome cursa con tres fases:

1) Fase meningoencefálica

2) En la segunda fase se presenta uveítis, desprendimiento de retina y discusia bilateral, presente en el 50% de los casos.

3) Fase de convalecencia, en la que se presenta vitiligo, poliosis y alopecia, la acromia es simétrica, se extienden centrifugamente y parecen afectar sobre todo cabeza, hombros, cuello y párpados, aparecen junto con los síntomas oculares o después de los mismos. La histología de las lesiones muestra edema y vasodilatación de la dermis, melanófagos e infiltrado linfocítico. La etiología del síndrome no se ha esclarecido, aunque se considera de origen autoinmune, desencadenado por una infección vírica.



#### SINDROME DE ALEZZANDRINI;

Se han reportado 5 pacientes con este síndrome, conatituido por vitiligo facial, polfosis, sordera y degeneración tapetoretiniana unilateral.

#### NEVO ANEMICO;

Corresponde a una malformación vascular congénita localizada, clínicamente puede imitar una mancha hipocrómica, predomina en mujeres, las lesiones afectan con mayor frecuencia cara anterior de tórax, se han reportado en cara y extremidades, la mancha característica es de un color " blanco mate ".

La histología es normal y las estructuras vasculares también. Varias maniobras son de utilidad para diferenciar el nevo anémico de las verdaderas manchas acrómicas o hipocrómicas, con la lámpara de Wood el nevo anémico no se hace más aparente, al contrario de las hipomelanosis, la vitropresión sobre el sitio afectado la hace desaparecer y no diferenciar-se de la piel circundante.

#### PITIRIASIS VERSICOLOR:

Es la hipomelanosis infecciosa más común en el mundo occidental, de evolución crónica, asintomática, común en climas cálidos y templados, afecta todas las razas y edades, predomina en adultos jóvenes. Afecta tórax por su cara anterior y posterior, tercio proximal de brazos, cuello y cara, la lesión característica es una mancha circular hipocrómica, con variedades eritematosa e hipercrómica, el tamaño es variado, en general son numerosas pueden confluir o ser aisladas. El agente etiológico es una levadura lipofílica denominada *Pityrosporum orbiculare* (*Malassezia furfur*).

Microscopía electrónica: por esta técnica, se ha observado estructura anormal de melanosomas en etapa I, así como mayor espacio entre melanocitos y queratinocitos; la hipopigmentación se debe a inhibición de la tirosinasa por el ácido azelaico, recién formado por acción de una enzima de la levadura, sobre ácidos grasos no saturados de la piel.

#### MAL DE PINTO:

Es una treponematosis puramente cutánea crónica y benigna, producida por el *Treponema carateum* o *herrejoni*, las lesiones tardías son discrómicas leucomelano dérmicas, resultado de la evolución de las píntides, puede ser localizada o diseminada, predomina en salientes óseas, expuestas a traumatismos como codos, rodillas, tobillos, manos, pies y cara anterior de muñecas, son simétricas, el pelo a nivel de las lesiones se decolora y las uñas se engrosan.

Histológicamente hay degeneración por licuefacción de la basal, con pérdida de melanina, melanóforos, células plasmáticas, linfocitos, histiocitos y neutrófilos en dermis papilar, las lesiones crónicas más antiguas tienen disminución o ausencia de melanocitos. Para efectuar el diagnóstico es suficiente el cuadro clínico, apoyado por datos epidemiológicos. En México predomina en los estados de Guerrero, Michoacán, México y Puebla; los lugares más afectados se encuentran en las márgenes de los ríos Balsas, Grijalva y Usumacinta. El tratamiento con penicilina revierte las manchas hipocrómicas recientes pero no las tardías.

#### LEPRA CASOS INDETERMINADOS:

Son los casos de inicio de la lepra, con escasas manifestaciones clínicas y por lo tanto difíciles de diagnosticar, afecta piel y nervios periféricos. En piel presentan manchas hipocrómicas anestésicas, anhidróticas y alopecicas, variadas en tamaño y número, mal limitadas, con límites difusos, predomina en cara, región submaxilar (babero de Latapi), tronco y nalgas. La microscopía electrónica de las manchas hipocrómicas, muestra melanocitos anormales, escasos, algunos con vacuolización y atrofia, se encuentra reducción de organelos como aparato de Golgi, mitocondrias y retículo endoplásmico, se consideran como un efecto postinflamatorio y directo del bacilo sobre el melanocito, el tratamiento generalmente logra la repigmentación, puede quedar hipopigmentación residual.

### MELAGENINA.

La melagenina es un extracto placentario, obtenido en condiciones asépticas, de mujeres sanas.

El extracto contiene entre otros compuestos, el considerado como metabólito activo; una lipoproteína con peso molecular que oscila entre los 1500 y 4000 Daltons.

Su función consiste en estimular las mitosis melanocíticas y la síntesis de melanina, acelerando a su vez la oxidación de LDOPA. Para que pueda ejercer su acción, es necesario la presencia de luz solar o artificial, dando como resultado final la conversión a melanina.

De ésta manera se explica su efecto repigmentante, al aplicarlo sobre las áreas acrómicas o hipocrómicas. El vehículo empleado es alcohol al 95%, el cuál además se utiliza con una doble función, que es la de extraer la lipoproteína presente en la placenta humana.

Actualmente, no existe un método cuantitativo para su valoración biológica; tampoco se puede hablar de dosis del medicamento, ya que eso dependerá de la extensión de las áreas despigmentadas y de la localización de las mismas.

ANTECEDENTES.

Los primeros estudios, para valorar el efecto repigmentante y efectos colaterales de la melagenina, se realizaron en 30 curiles machos, inmaduros sexualmente, a quienes se les aplicó 20 gotas del extracto placentario sobre la areola y pezón del lado derecho, otras 20 gotas de etanol se aplicaron en el lado izquierdo, con aplicación dos veces al día, durante 51 días. Al término de los cuales, se observó histopatológicamente hipertrofia e hiperpigmentación en el sitio tratado con extracto placentario.

Se apreció pigmentación más intensa en áreas con mayor cúmulo de folículos pilosos, sin observarse alteración de la arquitectura celular.

Se efectuaron posteriormente también en Cuba, por el Dr. Milla Cao estudios en pacientes con vitiligo. Tratando 392 pacientes en total; 200 con extracto placentario ( EP-50 ) y 192 con tratamientos tradicionales, a 10 pacientes para tratarse con EP-50 se les practicó biopsia de áreas afectadas, confirmandose histológicamente la ausencia de melanocitos y de los depósitos de melanina.

La edad de los pacientes osciló entre los 2 y los 64 años, ninguno recibía tratamiento al iniciar el estudio clínico.

Después de 4 años 2 meses de tratamiento, los resultados fueron: Del total de 200 casos, hubo repigmentación en 168 lo que equivale al 84%, re-

resultando repigmentación total en 63 ( 31.5% ) y parcial en 105 ( 52.5 ). No hubo cambios en 5 pacientes y abandonaron el tratamiento 27 ( 13.5% )

El tiempo en producirse la repigmentación total o parcial fué de 4 a 11 meses, las áreas en que se observaron los resultados con mayor rapidez fueron cara, tronco, brazos, genitales, manos y pies, en ese orden de frecuencia.

Los pacientes de raza negra presentaron una repigmentación más rápida, por tener melanocitos mayores y una actividad enzimática más intensa para la formación de melanina.

No se observaron reacciones secundarias, locales o sistémicas, a pesar que varios pacientes utilizaron el EP-50 ( Melagenina ) tópicamente 3 veces al día durante 3 a 4 años en forma continua.

Una vez obtenida la repigmentación de las zonas afectadas por la enfermedad, no se han producido recidivas en un período de 2 años de observaciones continuas, por lo que el efecto parece irreversible.

El estudio histopatológico de áreas de piel repigmentada, en pacientes tratados con EP-50 demostró la presencia de melanocitos y de pigmento melánico en la membrana basal dérmica.

El grupo de 192 pacientes tratados con psoralenos tópicos y orales, presentaron quemadura local, vómito e insuficiencia hepática, no se obtuvo

repigmentación total y sólo 18 pacientes, la presentaron en forma parcial.

En 151 pacientes no hubo repigmentación y 23 abandonaron el tratamiento. Esta investigación clínica demuestra la eficacia y ausencia de efectos secundarios de EP-50, en relación a otros medicamentos ampliamente usados, con escaso beneficio y alto riesgo de efectos colaterales.

### MATERIAL Y METODO

Fueron seleccionados individuos de ambos sexos, con edades que oscilaron de los 15 a los 60 años, afectados de vitiligo, en su forma localizada o diseminada, siguiendo la clasificación clínica de la "Escuela Mexicana de Dermatología", que no hubiesen llevado a cabo algún tratamiento local o sistémico, por lo menos un mes antes de iniciar el estudio, que no manifestaran datos al interrogatorio o a la exploración física de otras enfermedades cutáneas y/o sistémicas.

En el caso de mujeres, se tomó en cuenta aquellas que no se encontraran embarazadas o en período de lactancia durante el tratamiento, se les informó del carácter experimental del estudio, de la duración de 6 meses del tratamiento, aceptando todos ellos voluntariamente.

#### METODO:

Se utilizó un método abierto y comparativo, formándose dos grupos con 50 pacientes cada uno, establecidos de acuerdo a una tabla de randomización.

GRUPO I: Fue tratado con "Melagenina", constituido por 50 pacientes con diagnóstico clínico de vitiligo; 32 ( 64% ) correspondientes al sexo femenino y 18 ( 36% ) al sexo masculino, con un promedio de edad de 24.5 años. ( gráfica 1 ).

De este grupo 44 ( 80% ) pacientes presentaron vitiligo diseminado y 6 ( 12% ) vitiligo localizado. ( gráfica 2 ).



GRUPO II: Se integró con 50 pacientes, cuyo promedio de edad fué de 29.5 años; 29 ( 58% ) pacientes correspondientes al sexo femenino y 21 ( 42% ) al sexo masculino. ( gráfica I ).

Todos con diagnóstico clínico de vitiligo, 41 ( 82 % ) pacientes con la forma diseminada y 9 ( 18% ) con la localizada. ( gráfica 2 ).

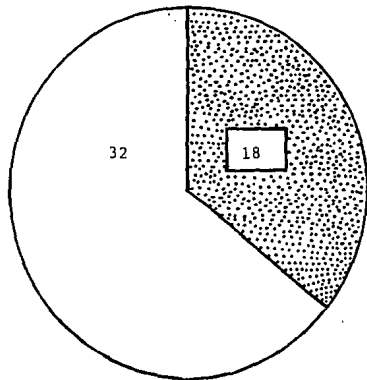
Este grupo fué tratado tópicamente a base de una fórmula magistral compuesta por: Acido acético glacial ..... 4 cc.

Eter sulfúrico .....120 cc.

La valoración clínica en ambos grupos, se realizó en forma mensual hasta cumplir los 6 meses de tratamiento programados. Para controlar el proceso de la pigmentación en respuesta al tratamiento empleado, fué seleccionada una mancha acrómica como basal, resultando útil aquella fácil en acceso topográfico y en dimensiones. Se midió el diámetro inicial y posteriormente en forma mensual durante el curso del tratamiento, siempre por el mismo investigador, para lograr una mejor objetividad en la evolución. Se valoró la presencia o ausencia de efectos secundarios locales o sistémicos.

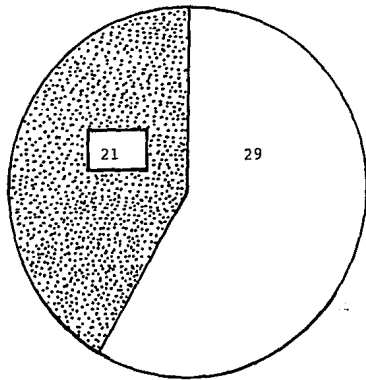
Gráfica 1

\* DISTRIBUCION POR SEXO DE PACIENTES  
TRATADOS CON MELAGENINA Y TOQUES IRRITANTES. \*\*



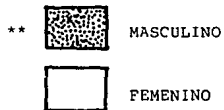
MELAGENINA

N = 50



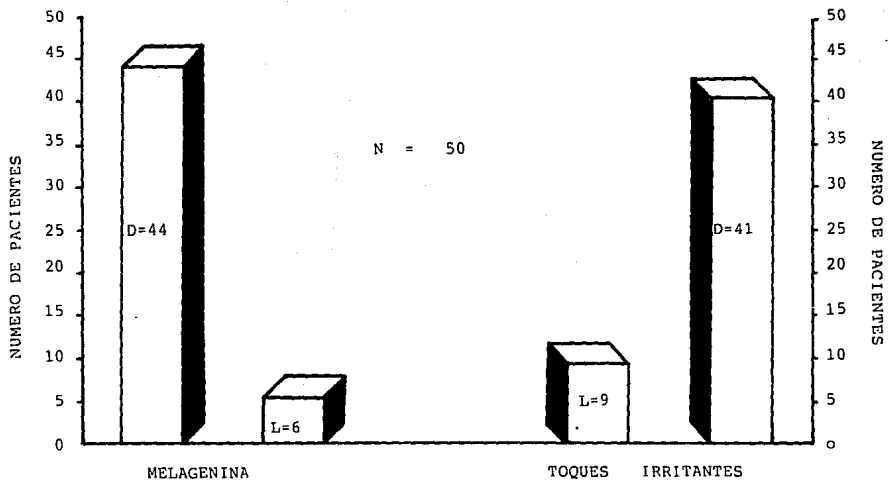
TOQUES IRRITANTES

\* Fuente: Centro Dermatológico Pascua, S.S.A.



Gráfica 2

\* DISTRIBUCION DE PACIENTES  
DE ACUERDO A FORMAS CLINICAS DE VITILIGO \*\*



\* Fuente; Centro Dermatológico Pascua, S.S.A.

\*\*L= Localizada  
D= Diseminada

TECNICA DEL TRATAMIENTO.

GRUPO I: Se efectuaron tres aplicaciones diarias, las dos primeras a las 8.00 am. y 14.00 pm. respectivamente, sobre las áreas despigmentadas y realizando frotación durante 5 minutos al secarse la loción ( melagenina ).

La tercer aplicación se llevó a cabo en forma nocturna a las 21.00 hrs. aplicando la loción sobre las áreas afectadas y exponiendolas a la luz de una bombilla infrarroja durante 15 minutos, a una distancia de 40 cm. manteniendo durante ese tiempo húmeda con la loción la piel expuesta y protegiendo los ojos de la exposición a la luz infrarroja.

GRUPO II: El tratamiento en este grupo, se realizó una vez al día, en forma nocturna a las 21.00 hrs. con aplicación tópica de la fórmula magistral antes descrita, sobre la piel despigmentada.

RESULTADOS.

GRUPO I: De los 50 pacientes tratados con "Melagenina", completaron el tratamiento de 6 meses 17 ( 34 % ) pacientes, fué abandonado por 33 pacientes ( 66% ). ( gráfica 3 ).

Presentaron repigmentación total en este grupo 3 pacientes ( 6% ), de los cuales uno corresponde al sexo femenino, con remisión de sus lesiones a los 3 meses de iniciado el tratamiento, presentaban vitiligo localizado a la cabeza, predominando en párpados. ( gráfica 5 ).

Desde el primer mes todos los pacientes de este grupo, presentaron eritema en las manchas acrómicas. La repigmentación parcial con disminución en el diámetro de la mancha basal se apreció en 11 ( 22 % ) pacientes. ( gráfica 5 ).

Se observó la presencia de islotes de colocación normal en la mancha basal en 28 ( 56 % ) pacientes, fué aparente en el primer mes en 16 ( 32% ) pacientes, 9 ( 18% ) en el segundo mes y 3 ( 6 % ) durante el tercer mes; ningún paciente refirió o presentó, durante el curso del tratamiento reacciones adversas locales o sistémicas. ( gráfica 4 ).

GRUPO II: En este grupo de los 50 pacientes tratados con " toques irritantes " ya descritos, completaron el tratamiento durante 6 meses 14 ( 28% )

pacientes, fué abandonado por 36 ( 72% ) pacientes, con mayor abandono du  
rante el tercer mes de tratamiento. ( gráfica 3 ).

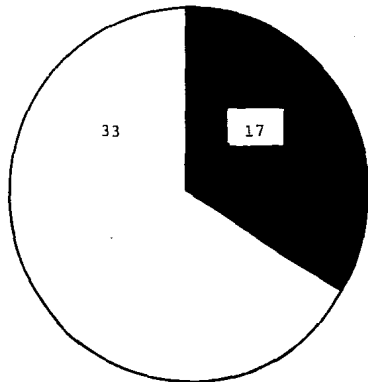
Ningún paciente de este grupo presentó remisión total de sus lesiones, hu  
bo remisión parcial en 4 ( 8% ) pacientes, con disminución en el diámetro  
de la mancha basal en 0.5 cm. en promedio. ( gráfica 5 ).

Se observó eritema en las manchas acrómicas de 19 pacientes ( 38% ), 11  
( 22% ) al primer mes de tratamiento, 4 ( 8% ) al segundo mes y 4 ( 8% )  
al tercer mes.

La presencia de islotes de coloración normal en la mancha basal, se pre-  
sentó en 26 ( 52% ) pacientes; en 6 ( 12% ) durante el primer mes, 5  
( 10% ) en el segundo mes 10 ( 20% ) en el tercer mes, 2 ( 4% ) en el  
cuarto mes y 3 ( 6% ) en el quinto mes de tratamiento. ( gráfica 4 ).  
Ningún paciente refirió efectos secundarios, durante el curso del trata-  
miento.

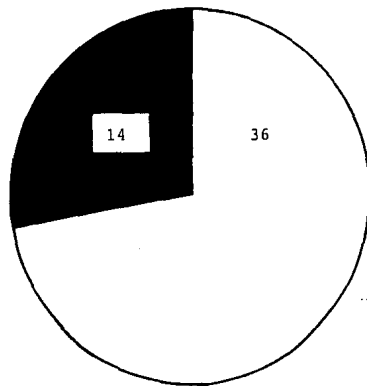
Gráfica 3

\* DISTRIBUCION DE PACIENTES .  
DE ACUERDO AL SEGUIMIENTO DE LA TERAPEUTICA \*\*



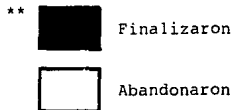
MELAGENINA

N = 50

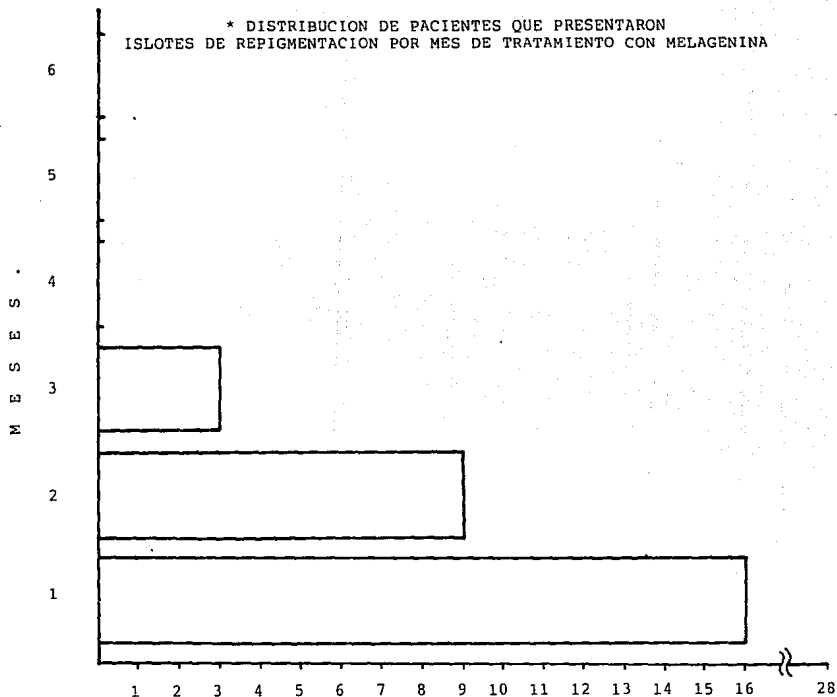


TOQUES IRRITANTES

\* Fuente: Centro Dermatológico Pascua. S.S.A.



Gráfica 4

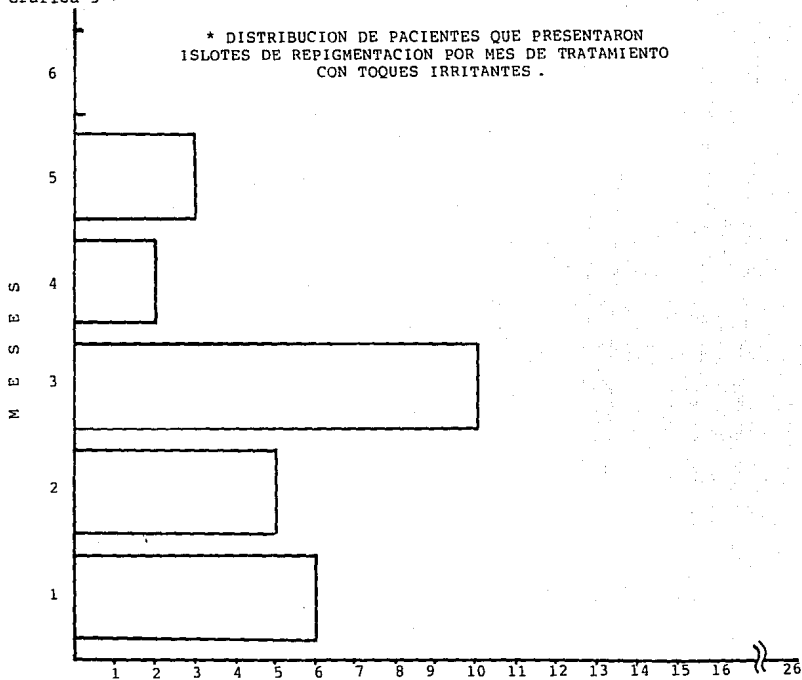


\* Fuente: Centro Dermatológico Pascua, S.S.A.

NUMERO DE PACIENTES



Gráfica 5 .

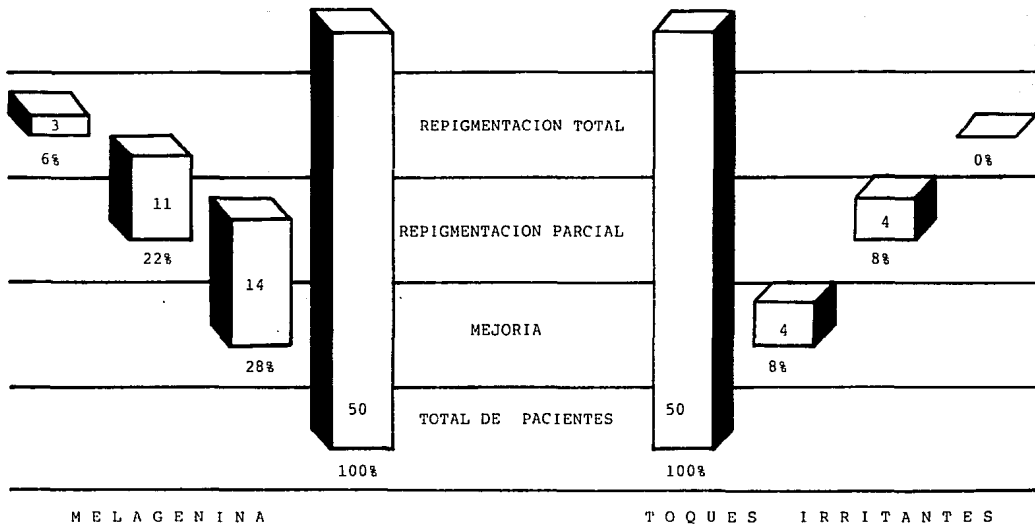


\*Fuente: Centro Dermatológico Pascua, S.S.A.

NUMERO DE PACIENTES

Gráfica 6

\* GRAFICA COMPARATIVA DE RESULTADOS  
CON MELAGENINA Y TOQUES IRRITANTES .



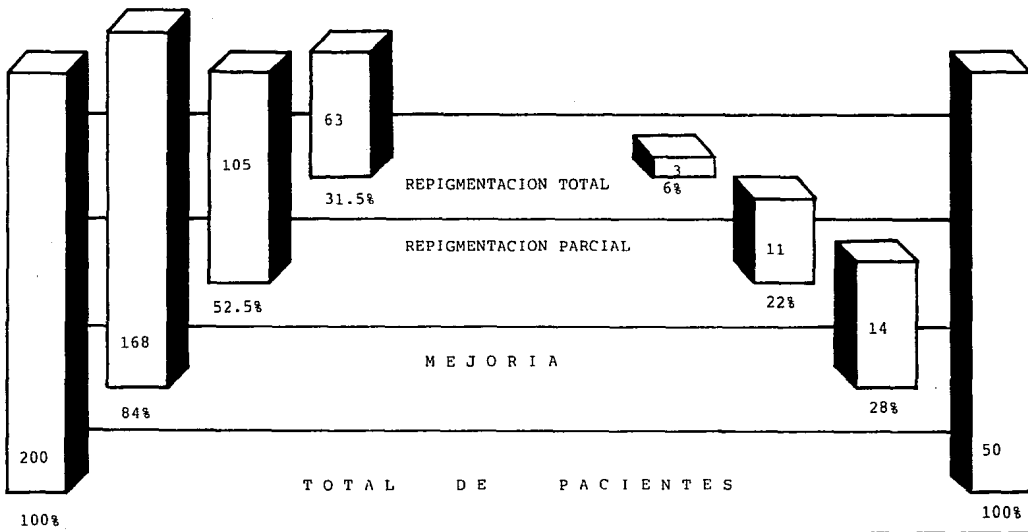
\*Fuente: Centro Dermatológico Pascua. S.S.A.

Gráfica 7

GRAFICA COMPARATIVA DE RESULTADOS  
CON MELAGENINA EN CUBA Y MEXICO.

\* CUBA 1984

\*\*MEXICO 1987



\*Fuente: Medi Cuba, Miyares Cao.

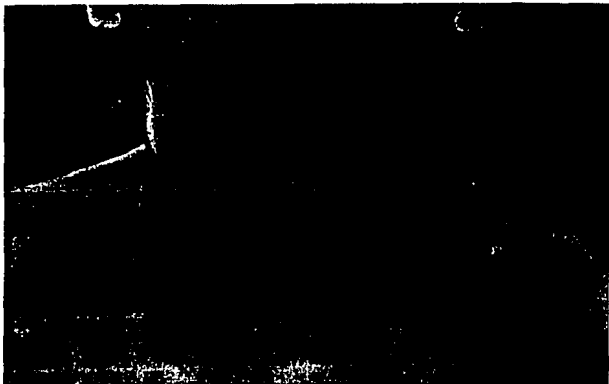
\*\*Fuente: Centro Dermatológico Pascua.

CUADRO COMPARATIVO DE HALLAZGOS

	*MELAGENINA N = 200	PSORALENOS	** MELAGENINA N = 50	TOQUES IRRITANTES
REMISION TOTAL	31.5%	0%	6%	0%
REMISION PARCIAL	55.5%	9.3%	22%	8%
REACCIONES SECUNDARIAS	.0%	quemadura local, nausea, vómito e insuficiencia hepática	0%	0%

\*Fuente: Medicuba, 1984

\*\* Fuente: Centro Dermatológico Pascua.



0000 3: 4 - [Illegible text]



0000 3: 5 - [Illegible text]



FIGURE 11: Close-up of the subject's face, showing the eyes and nose.



FOTO 3: 6 meses de tratamiento con "MELAGENINA"

CONCLUSIONES

1) La " Melagenina puede ser una opción de tratamiento, si se considera que su efecto repigmentante es superior al obtenido con los tratamientos convencionales; no obstante su eficiencia no es tanta, como ha sido preconizado por autores cubanos, como lo demuestra el presente estudio.

Cuenta con la cualidad de carecer de efectos secundarios, en las formas de aplicación recomendadas; lo que permite emplearle sin riesgo de intolerancia, en pacientes de cualquier edad y por tiempo prolongado.

2). Los resultados obtenidos en nuestro estudio, en relación a la eficacia de la " Melagenina " , son significativamente menores a los reportados, por los estudios hechos en Cuba, donde obtuvieron una eficacia del 31.6%, contra un 6% de remisión total según nuestra investigación.

3). Los mejores resultados obtenidos con la " Melagenina " , se observa en los pacientes con formas localizadas de vitiligo y corto tiempo de evolución.

4). El escaso conocimiento que se tiene acerca de la etiología del vitiligo, así como lo complejo de su patogenia, lleva implícito consigo, que cualquier tratamiento empleado tópico o parenteral en la actuali-



dad, no produzca los resultados que se esperan obtener.

- 5). Es conveniente y necesario continuar con el estudio clínico con "Me  
lagenina ", seleccionando aquellos pacientes con vitiligo localizado  
y corto tiempo de evolución, para determinar si realmente es una bu  
na opción de tratamiento, para estas variantes clínicas de vitiligo.
  
- 6). Siendo el presente estudio preliminar, no es factible obtener valores  
de significancia, lo cuál será determinado en la segunda parte de es-  
te trabajo, realizado en pacientes con vitiligo localizado y de corto  
tiempo de evolución.

B I B L I O G R A F I A .

- 1.- AGUILAR, M. y Cols.: Vitiligo de bordes inflamatorios elevados.  
Rev. Arg. Der. 65(4):257-260, 1984.
- 2.- ALBERT, D.M. et al.: Ocular abnormalities occurring with vitiligo.  
Ophthalmology. 86:1145-1158, 1979.
- 3.- ALBERT, D.M. et al.: Vitiligo and disorders of the retinal pigment  
epithelium. Br. J. Ophthalmol. 67:153-156, 1983.
- 4.- ARMSTRONG, R.B.: Functions of melanins. Arch. Dermatol. 122:373-374.  
1986.
- 5.- ARNDT, A.K.: Tratamiento del vitiligo. En: Manual de Terapéutica  
Dermatológica. 3a. ed. Ed. Med. Panamericana, España. 1984, pp. 176-180.
- 6.- BARBER, J. et al.: Dopachrome oxidoreductase: A new enzyme in the pig-  
ment pathway. J. Invest. Dermatol. 83:145, 1984.
- 7.- BARRAZA, R.P.: Aspectos psicológicos en los pacientes con vitiligo.  
Tesis Dermatoleprólogo C.D.P. 1977.
- 8.- BARSHEY, S. et al.: Vitiligo in a black patient population. Arch. Der-  
matol. 115:225, 1979.

- 9.- BEHL, P.N.; PRADHAN, B.K.: Histopathological spectrum of changes in three clinical stages of vitiligo. Ind. J. Dermatol. Venereol. Leprol. 43:304, 1977.
- 10.- BEHL, P.N.; Pradhan, B.K.: Neuronal studies in vitiligo. Ind. J. Dermatol. Venereol. Leprol. 43:133, 1977.
- 11.- BERMEJO, G. I.: Melanogénesis. Arch. Arg. Derm. XXXIV:193-202, 1984.
- 12.- BETTERLE, T.; Del Prete, G.P. and Peserico, A.: Autoantibodies in vitiligo. Arch. Dermatol. 112:1328, 1976.
- 13.- BETTERLE, C. et al.: Antibodies to melanocytes in vitiligo. Lancet. 1:159, 1984.
- 14.- BETTERLE, T.; Caretto, A. et al.: Incidence and significance of organ specific autoimmune disorders. (Clinical, latent or only autoantibodies) in patients with vitiligo. Dermatologica. 71(6): 419, 1985.
- 15.- BHAWAN, J.; Butain, L.K.: Keratinocyte damage in vitiligo. Cutan. Pathol. 10:207, 1983.
- 16.- BOR, S.; Feivel, M. et al.: Autoantibodies in vitiligo. Br. J. Dermatol. 81:83-88, 1969.

- 17.- BREATHNACH?S.S.;Eor,S.;Electron microscopy of peripheral nerve terminals and marginal melanocytes in vitiligo.  
J.Invest.Dermatol,47;125,1966.
- 18.- BROSTOFF,J,;Eor,S. and Feiwel,M.;Autoantibodies in patients with vitiligo.Lancet.2;171-178,1969.
- 19.- BROWN,J.D. et al.:Pituitary Pientary Hormones:Relationships of melanocyte.J.A.M.A.240;1273-1278,1978.
- 20.- BRUNETIERE,A.R.;Vitiligo.En:Terapéutica Dermatológica Ia.ed.Ed. Masson.Barcelona.1985,pp.290-293.
- 21.- BURNS-COX,C.J.;Pearson,J.E.G.;Addison's disease,vitiligo and multiple autoantibodies,Postgrad.Med,J,48;115,1972.
- 22.- CLAUDY,A.L.;Rouchouse,B.;Langerhan's cell in vitiligo.Quantitative study of T6 and HLA-DR.Antigen expressing cells.Acta Dermatovenereol.64;334-336,1984.
- 23.- CORMANE,R.H.;Siddiqui,A.H. et al.:Phenylalanine and UVA Light for the treatment of vitiligo,Arch.Dermatol.Res,277(2);126-130, 1985.
- 24.- COWAN,C.L.;Halder,R.M.et al.:Ocular disturbance in vitiligo. J.Am. Acad.Dermatol.15;17-24,1986.

- 25.- CUNLIFFE, W. et al.: Vitiligo, thyroid disease and autoimmunity. Br. J. Dermatol. 80:138, 1968.
- 26.- CHAKRABARTI, S. G.; Grimes, P. E.; Minus, H. R. et al.: Determination of trimethylpsoralen levels in the blood, ophthalmic fluids and skin. J. Invest. Dermatol. 79(6):374-377, 1982.
- 27.- CHANG, M. A.; Fournier, G. et al.: Ocular abnormalities associated with cutaneous melanoma and vitiligo-like leukoderma. Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 224(6):524-535, 1986.
- 28.- CHOUELA, N. E. y Cols.: Evaluación de la acción terapéutica de la 4'5'-Dimetilangelicina en el vitiligo. Arch. Arg. Derm. XXXVI:297-305, 1986.
- 29.- CHOUELA, N. E.: Prevención en fotodermatosis. Arch. Arg. Derm. XXXVII:105-115, 1987.
- 30.- D'APPARECIDA, C.; Santos, M. F.; Baptista, J.: Implantes cutáneos en vitiligo. Med. Cut. I. L. A. XII:243-246, 1985.
- 31.- DAS, S. K.; Mayowder, P. P.; Chakraborty, R. et al.: Studies on vitiligo. Genet. Epidemiol. 2(1):71-78, 1985.
- 32.- DAWBER, R. P. et al.: Clinical associations in vitiligo. Postgrad. Med. J. 46:276-277, 1970.

- 33.- DEGOS, R. y Cols.: Vitiligo. En: Dermatologie. ed. Flamma -  
rion Médecine Sciences. París. 1981, 95-99.
- 34.- DERVIC, M.; Ropine, R.; Hoots, K.: Human immunodeficiency vi-  
rus associated vitiligo: Expression of autoimmunity  
with immunodeficiency. J. Am. Acad. Dermatol. 17:656-662,  
1987.
- 35.- DOMONKOS, A.N.: Desórdenes de la pigmentación: Vitiligo  
En: Andrew's Tratado de Dermatología. 2a. ed. ed. Salvat.  
Barcelona, 1979, 1009-1010.
- 36.- DUNN, J.F.: Vitiligo. Am. Fam. Physician. 33(5):137-143, 1986.
- 37.- DUTTA, A.K.; Meudal, J.B.: A clinical study of 650 vitiligo  
cases and their classification. Indian. J. Dermatol. 14:  
103, 1969.
- 38.- EL MOFTY, A.; El Mofty, M.: Vitiligo: A symptom complex. Int.  
J. Dermatol. 19:237-244, 1980.
- 39.- FALABELLA, R.: Repigmentation of segmental vitiligo by  
autologous minigrafting. J. Am. Acad. Dermatol. 9(4):514-  
521, 1983.
- 40.- FALABELLA, R.: Repigmentation of stable leukoderma by au-  
tologous minigrafting. J. Dermatol. Surg. Oncol. 12(2):  
172-179, 1986.

- 41.- FERNANDEZ, V. R.; Sosnowski, M. I.: Vitiligo infantil-patologias asociadas. Rev. Arg. Derm. 67(2):106-112, 1986.
- 42.- FLOWERS, F. P.; Shrestz, E. F.: Immunologic disorders of the skin and mucous membranes. Med. Clin. North. Am. 69(4): 657, 1985.
- 43.- FOLEY, L. A. et al.: Association of HLA-DR4 and vitiligo. J. Am. Acad. Dermatol. 8:39, 1983.
- 44.- FORESTIER, J. Y.; Ortonne, J. P. et al.: Association of lupus erythematosus and vitiligo. Ann. Dermatol. Venereol. 108 (1):33-38, 1981.
- 45.- FOURNIER, G. A.; Bonnin, J. P.; Colomb, D.: What should be known of the Vogt-Koyanagi-Harada disease?. Sem. Hop. Paris. 56(15-16):18-26:723-727, 1980.
- 46.- FOURNIER, G. A.; Albert, D. M.: Choroidal halo nevus occurring in a patient with vitiligo. Surg. Ophthalmol. 23(6): 671, 1984.
- 47.- GAFFOOR, P. A.: Depigmentation of the male genitalia. Cutis. 34(5):492-494, 1984.
- 48.- GAIL, K.; Naughton, C. L. et al.: Vitiligo antigen in melanoma cells. J. Invest. Dermatol. 83:317, 1984.

- 49.- GASS, J. D.: Vitiliginous chorioretinitis. Arch. Ophthalmol. 99(10):1778-1787, 1981.
- 50.- GILCHRIST, B. A. et al.: Localization of melanin pigmentation in the skin with Wood's lamp. Br. J. Dermatol. 96: 245, 1977.
- 51.- GOTTIE, D. K.: Raccoon-like periorbital leukoderma from contact with swim goggles. Contact Dermatitis. 10(3): 129-131, 1984.
- 52.- GOKHALE, B. B. and Mehta, L. N.: Histopathology of vitiliginous skin. Int. J. Dermatol. 22:477-480, 1983.
- 53.- GOULD, R. S.; Gray, S. J. et al.: Vitiligo in diabetes mellitus. Br. J. Dermatol. 113:153-155, 1985.
- 54.- GRIMES, P. E.; Halder, R. M.; Jones, C. et al.: Autoantibodies and their clinical significance in black vitiligo population. Arch. Dermatol. 119:300-308, 1983.
- 55.- GRIMES, P. E.; Kenney, J. A.: Should vitiligo be treated?. Cutis. 32(4):343-346, 1983.
- 56.- GUPTA, A. K.; Habermann, H. P.: Canthaxanthin. Int. J. Dermatol. 24(8):528-532, 1985.



- 57.- HAFEZ, M.; Sharaf, L. et al.: The genetics of vitiligo. Acta Dermato-Venereol. 63:249-251, 1983.
- 58.- HALDER, R. M. et al.: Childhood vitiligo. J. Am. Acad. Dermatol. 16:948-954, 1987.
- 59.- HARRISON, G. A.: Differences in human pigmentation: Measurement, geographic variation and causes. J. Invest. Dermatol. 60:418, 1973.
- 60.- HATCHOME, N.; Aiba, S.; Kato, T.; Torinudi, V.; Tagami, H.: Possible functional impairment of Langerhan's cells in vitiliginous skin. Arch. Dermatol. 123:51-54, 1987.
- 61.- HERRERA, A. A.: Vitiligo, neurodermatitis disseminada y alopecia areata: Su relación con la dinámica familiar. Tesis Médico Familiar. U.N.A.M. 1987.
- 62.- HOFST, T.: Genuine vitiligo and its relevance for internal medicine. Z. Gesamte. Inn. Med. 35(7):285-289, 1980.
- 63.- HOWANITZ, N.; Norlund, J. L.; Lerner, A. B. and Bystrin, J. C.: Antibodies to melanocytes, occurrence in patients with vitiligo and chronic mucocutaneous candidiasis. Arch. Dermatol. 117:705-708, 1981.

- 64.- HUNTER, J. A. et al.: Melanogenesis: Ultrastructure and histochemical observations on ultraviolet irradiated human melanocytes. *J. Invest. Dermatol.* 54:213, 1970.
- 65.- HURWITZ, S.: Disorders of pigmentation: Vitiligo. In: *Clinical Pediatric Dermatology*. ed. W. B. Saunders Co. Philadelphia. 1981, pp. 343-347.
- 66.- JIBOW, K.; Quevedo, W. C.; Fitzpatrick, T. B. et al.: Some aspects of melanin biology. *J. Invest. Dermatol.* 67:72-89, 1976.
- 67.- JUEH, K. S.; Rybak, P. L.: Bioquímica del laberinto. En: *Paparella-Shumrick: Otorrinolaringología*. 2a. ed. Ed. Med. Panamericana, Buenos Aires. 1987, pp. 533-561.
- 68.- KAULI, G.; Midelfart, K.; Raa, J.; Volden, G.: Phototoxicity from furocoumarins (psoralens) of *Heracleum laciniatum* in a patient with vitiligo. Action spectrum studies on bergapten, psoralen, angelicin and sphondin. *Contact Dermatitis*. 9(5):364-366, 1983.
- 69.- KENNEY, J. A.: Vitiligo treated by psoralens: A long term study of the permanency of repigmentation. *Arch. Dermatol.* 103:475, 1971.
- 71.- KOGA, M.: Vitiligo: A new classification and therapy. *Br. J. Dermatol.* 97:255, 1977.

- 70.- KHAN, H.M.: Clinical therapeutic analysis of vitiligo phase-II. Bangladesh. Med. Res. Council. Bull. 10(2):71-75, 1984.
- 72.- KOH, H.K. et al.: Malignant melanoma and vitiligo-like leukoderma: An electron microscopic study. J. Am. Acad. Dermatol. 9:696, 1983.
- 73.- KORANSKY, J. S. and Roening, H.H.: Vitiligo and psoriasis. J. Am. Acad. Dermatol. 7:183-189, 1982.
- 74.- KORKIRI, W.; Soltan, K. et al.: Tissue-specific autoantibodies and autoimmune disorders in vitiligo and alopecia areata: A retrospective study. J. Cutan. Pathol. II:522-530, 1984.
- 75.- KORNER, A.; Pawelek, J.: Mammalian tyrosinase catalyzes, three reactions in the biosynthesis of melanin. Sciences. 217:1163-1165, 1982.
- 76.- KRAUS, L.; Landthaler, M.: Malignant melanoma, leukoderma and vitiligo. Z. Hautkr. 55(4):218-231, 1980.
- 77.- KUMAKIRI, M.; Kimura, T.; Miura, Y.; Tagawa, Y.: Vitiligo with an inflammatory erythema in Vogt-Koyanagi-Harada. J. Cutan. Pathol. 9(4):258-265, 1982.

- 78.- LASSUS, A. et al.: Vitiligo and neoplasms. *Acta Dermatovenereol.* 52:229, 1972.
- 79.- LASSUS, A. et al.: Treatment of vitiligo with oral methoxysalen and UVA. *Photodermatology.* 1:170, 1984.
- 80.- LAWRENCE, L.: Fisiología del oído interno. En: Paparella Shuurick. Otorrinolaringología. 2a. ed. Ed. Med. Panamericana, Buenos Aires, 1987, pp. 213-237.
- 81.- LERNER, A. B.: Vitiligo. *J. Invest. Dermatol.* 32:285, 1959.
- 82.- LERNER, A. B. et al.: Vitiligo and sympathectomy. *Arch. Dermatol.* 94:269, 1966.
- 83.- LERNER, A. B. et al.: Pigment cells of the eyes in people with vitiligo. (letter). *N. Engl. J. Med.* 296:232, 1977.
- 84.- LERNER, A. B.; Shiohara, T.; Boissy, R. B. et al.: A mouse model for vitiligo. *J. Invest. Dermatol.* 87(3):299-304, 1986.
- 85.- LEVER, W. F. et al.: Alteraciones pigmentarias: Vitiligo. En: Histopatología de la piel. 5a. ed. Ed. Inter Médica. Buenos Aires, 1979, pp. 372-373.

- 86.- LIM, J.D.: Morfología microscópica electrónica de rastreo del oído. En: Paparella-Shumrick: Otorrinolaringología. 2a.ed. Ed. Med. Panamericana. Buenos Aires. 1987, pp435-464.
- 87.- LORINCZ, L.A.: Disturbances of melanin pigmentation.: Vitiligo. In: Moschella and Hurley.: Dermatology. Ed. W.B. Saunders. Co. Philadelphia. 1985, pp1292-1296.
- 88.- LUCKY, P.A. et al.: The biology of the pigmentary system and its disorders. Dermatologic Clinics. 3(2):197-216, 1985.
- 89.- MATHIAS, C.G.; Maibach, H.I.; Conant, M.A.: Perioral leukoderma simulating vitiligo from use a tooth paste containing cinnamic aldehyde. Arch. Dermatol. 116:1172 - 1173, 1980.
- 90.- MAURIKAKIS, J.E.; Athanassiades, P.: Paget's bone disease, anaemia and vitiligo.: A case report. Clin. Exp. Rheumatol. 4(1):57-59, 1986.
- 91.- McGregor, B.C.; Katshi, et al.: Vitiligo and multiple glandular insufficiencies. J.A.M.A. 279:724-725 1972.
- 92.- JENSON, I.A.; Habermann, H.F.: Mechanism of actions of melanin. Br. J. Dermatol. 97:109-122, 1977.

- 93.- METZKER, A. et al.: Vitiligo and the HLA system. *Dermatologica*, 160(2):100-105, 1980.
- 94.- MOELLIANN, G. et al.: Extracellular granular material and degeneration of keratinocytes in the normally pigmented epidermis of patients with vitiligo. *J. Invest. Dermatol.* 79(5):321-330, 1982.
- 95.- MONTAGNANI, A.; Tosti, A. et al.: Diabetes mellitus and skin diseases in childhood. *Dermatologica*. 170(2):65-68, 1985.
- 96.- MORALES, L.H.: Vitiligo: Estudio psicosexual comparativo de 30 pacientes. Tesis Dermatoleprólogo. C.D.P. 1960.
- 97.- MORGAN, A.C. y Cols.: Autoanticuerpos en vitiligo: Significado clínico. *Med. Cat. I. L. A. XIV*:139-142, 1986.
- 98.- MORISON, W.L.: What is the function of melanin? *Arch. Dermatol.* 121:1160-1163, 1983.
- 99.- MOROHASHI, I. et al.: Ultrastructural studies of vitiligo, Vogt-Koyanagi-Harada syndrome and incontinentia pigmenti achromians. *Arch. Dermatol.* 113:755, 1979.
- 100.- MOSHER, D.B. et al.: Vitiligo: Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. In: *Update Dermatology in: General Medicine*. Ed. Schraw-Hill. New York. 1987, pp.724.

- 101.- FOSHER, D. B. et al.: Disorders of pigmentation: Vitiligo in: Fitzpatrick, T. R. et al.: Dermatology in General Medicine. Ed. McGraw-Hill. New York, 1987, pp. 794-896.
- 102.- MOSS, T. R.; Stevenson, G. J.: Incidence of male genital vitiligo: Report of screening programme. Br. J. Vener. Dis. 57(2):145-146, 1981.
- 103.- MULLIGAN, T. M.; Sowers, J. R.: Hyperpigmentation, vitiligo and Addison's disease. Cutis. 36(4):317-322, 1985.
- 104.- MULLIN, G. E.; Estera, J. S.: Cutaneous signs of thyroid disease. Am. Fam. Physician. 34(2):93-98, 1985.
- 105.- HAUGHTON, G. K. et al.: Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by specific immunoprecipitation. J. Invest. Dermatol. 81:540, 1983.
- 106.- NORLUND, J. J.; Albert, D. M.; Fargot, S.; Lerner, A. B.: Halo nevi and the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Manifestations of vitiligo. Arch. Dermatol. 116(6):690-692, 1980.
- 107.- NORLUND, J. J.; Howanitz, S.; Brystin, J. C.: Antipigment cell factor and mucocutaneous candidiasis. Arch. Dermatol. 117:210, 1981.

- 108.- NORLUND, J. J. and Lerner, A. B.: Vitiligo. Arch. Dermatol. 118:5-8, 1982.
- 109.- NORLUND, J. J. e Coll.: Frequenza della vitiligine nei pazienti con uveiti. Giorn. It. Derm. Vener. 117:256, 1982.
- 110.- NORLUND, J. J.: The pigimentary system: New interpretations of old data. J. Dermatol. 12(?) :105-116, 1985.
- 111.- NORLUND, J. J.; Forget, B.: Dermatitis produced by applications of monobenzene in patients with active vitiligo. Arch. Dermatol. 121(9):1141-1144, 1985.
- 112.- OBERMAYER, M. E.: Psychocutaneous medicine. Ed. Charles. C. Thomas. Illinois. 1955, pp. 346-350.
- 113.- OLMOLM-LARSEN, P.; Kauli, G.: Dermatitis herpetiformis and vitiligo. Dermatologica. 160(1):41-44, 1980.
- 114.- ORTONNE, J. P.; Schmitt, D.; Thivolet, J.: PUVA-induced repigmentation or vitiligo was both the split-DOPA reaction and scanning electron microscopy. J. Invest. Dermatol. 74(1):40-42, 1980.
- 115.- ORTONNE, J. P. et al.: Vitiligo and other hypochromoses of hair and skin. New York. Plenum. Press. 1983.



- 116.- ORTONNE, J.P.: Vitiligo, still an enigma!. Dermatologica. 174:261-265, 1987.
- 117.- O'SULLIVAN, J.J.; Stevenson, C.J.: Screening for occupational vitiligo in workers exposed to hydroquinone mono methyl ether and paratertiary-amy-phenol. Br. J. Ind. Med. 38(4):381-383, 1981.
- 118.- OYFWART, P.; Kolski, R.: Vitiligo: Contribución al conocimiento de su herencia. Actas. Dermo-Sif. 9-10:384-387, 1980.
- 119.- PAWELEK, J.; Korner, A.M.: The biosynthesis of mammalian melanin. An. Scientist. 70:136-145, 1982.
- 120.- PEÑA, M.L.; López, C.B. y García, A.P.: Vitiligo familiar con múltiple afectación autoinmune, asociado a psoriasis. Actas Dermo-Sif. 77(3):105-108, 1986.
- 121.- PESERICO, A.; Caretto, A.; Trevisan, C.: Vitiligo e autoimmunità. Giorn. It. Derna. Vener. 115:329-333, 1980.
- 122.- PESERICO, A.; Angi, A. e coll.: Interessamento oculare nella vitiligo. Giorn. It. Derna. Vener. 117:7-8, 1982.
- 123.- PESERICO, A.; De Zio, A. e coll.: Vitiligo e cistinuria. Giorn. It. Derna. Vener. 116:145-147, 1981.

- 124.- POWEL, C.F.; Dicken, H.C.: Psoriasis and vitiligo. *Actas Dermatovener.* 63:246-249, 1983.
- 125.- PROTA, G.: Recent advances in the chemistry of melanogenesis in mammalian. *J. Invest. Dermatol.* 75:122-127, 1980.
- 126.- PRUNIERAS, J.: Melanocytes, melanogenesis and inflammation. *Int. J. Dermatol.* 25:624-628, 1986.
- 127.- PURI, N.; Mojandar, S.; Ramdiah, A.: In vitro growth characteristics of melanocytes obtained from adult normal and vitiligo subjects. *J. Invest. Dermatol.* 88(4):434-438, 1987.
- 128.- QUEVEDO, W.C. et al.: Role of light in human skin color variations. *Am. J. Phys. Anthropol.* 43:393, 1975.
- 129.- QUEVEDO, W.C.; Fitzpatrick, T.B. et al.: Biology of melanocytes. In: *Dermatology in General Medicine*. Ed. McGraw-Hill. New York, 1987.
- 130.- RAMPEN, F.H.: Hypertrichosis in PUVA treated patients. *Br. J. Dermatol.* 109(6):657-660, 1983.
- 131.- REED, W.B. et al.: Pigmentary disorders in association with congenital deafness. *Arch. Dermatol.* 95:176, 1965.

- 132.- RIOS, M.: Micropigmentación: Consideraciones reconstructivas y cosméticas. Anales. Soc. Mex. Otorrinolar. 3(XXI 111):138-143, 1987.
- 133.- ROGA, M.: Vitiligo: A new classification and therapy. Br. J. Dermatol. 97:255, 1977.
- 134.- ROOK, A. et al.: Disorders of skin colour: Vitiligo. In Textbook of Dermatology. Ed. Blackwell Scientific. London, 1979, pp.1421-1424.
- 135.- ROSDAHL, K.I.; Lindström, S.: Morphology of epidermal melanocytes in different stages of mitosis. Acta Dermatovener. 60:209-215, 1980.
- 136.- RUIZ, R.J.; Campos, J.F.: Psicoinmunología y Dermatología. Dermatología. Rev. Mex. 28(3):148-158, 1984.
- 137.- SAUL, A.: Dischromias: Vitiligo. En: Lecciones de Dermatología. Ed. Méndez-Cervantes. México, 1986. pp.431-439.
- 138.- SCHWARTZ, R.; Trotter, L.G.: Generalized vitiligo after erythroderma. Dermatologica. 167(1):42-46, 1983.
- 139.- SEGHAL, V.M.: A clinical evaluation of 202 cases of vitiligo. Cutis. 14:439, 1974.

- 140.- SHELLEY, W. B.; Ohman, S.: Epinephrine induction of white hair in Acl rats. *J. Invest. Dermatol.* 53:155, 1969.
- 141.- SINGH, H. et al.: Clinical pattern of vitiligo in Lybya. *Int. J. Dermatol.* 24(4):233, 1985.
- 142.- SOURIRAN, P.; Benzaken, C. et al.: Vitiligo: Peripheral T-cell subset imbalance as defined by monoclonal antibodies. *Br. J. Dermatol.* 113(suppl. 28):124-127, 1985.
- 143.- SUWANPRAKORN, P.; Dee-Ananlap, S.: Melanocyte autologous grafting for treatment of leucoderma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 13(6):966-974, 1985.
- 144.- SZEKERES, E.; Morvay, M.: Repigmentation of vitiligo macules treated topically with efudix cream. *Dermatologica.* 171:55-59, 1985.
- 145.- TAKEI, I; Mishima, Y.; Uda, H.: Immunopathology of vitiligo in relation to circulating antibodies for cultured melanoma cells. *J. Cutan. Pathol.* 11(2):107-113, 1984.
- 146.- THURIAN, T. P.: Deafness and vitiligo. *Birth defects.* 12: 315-326, 1976.
- 147.- TODDS, T. M.; Abel, E. A.; Cox, A. J.: The occurrence of vitiligo after psoralen and ultraviolet a therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 9(4):526-532, 1983.

- 148.- TOSTI, A.; Bardazzi, F. et al.: Audiologic abnormalities in cases of vitiligo. *J. Am. Acad. Dermatol.* 17:230-233, 1987.
- 149.- TSUGI, T.; Hamada, T.: La somministrazione t6pica de fluguracilo nella vitiligine. *Giorn. It. Derm. Vener.* 119: 446, 1984.
- 150.- UDA, H.; Takei, J.; Hishino, Y.: Immunopathology of vitiligo vulgaris, Sutton's leukoderma and melanoma associated vitiligo in relation to steroid effects. *J. Cutan. Pathol.* 11(2):114-124, 1984.
- 151.- UEHARA, M.; Miyauchi, H.; Tanaka, S.: Diminished contact sensitivity response in vitiliginous skin. *Arch. Dermatol.* 120(2):195-198, 1984.
- 152.- VIGNALE, A. G. y cols.: Anticuerpos antimelanina en vitiligo. *Med. Cut. T. L. A.* XI:271-276, 1983.
- 153.- VIVOT, H. A.: Vitiligo: Etiopatogenia, cl6nica y tratamiento. Ed. El Ateneo. Buenos Aires. 1954.
- 154.- WAGONER, H. D.; Albert, D. J.; Lerner, A. B.; Kirkwood, J.; Farget, B. L.; Norlund, J. J.: New observations on vitiligo and ocular disease. *Am. J. Ophthalmol.* 96(1):15-26, 1983.

- 155.- WICK, M.M.; Hearing, V. J. and Rorsman, H.: Biochemistry of melanization. In: Fitzpatrick, T.B. et al.: Dermatology in General Medicine. Ed. McGraw-Hill. New York, 1987, pp. 251-258.
- 156.- WOLFF, D.: Melanin in the ear. Arch. Otolaryngol. 14:195-211, 1931.
- 157.- ZAULI, D.; Tosti, A. et al.: Prevalence of autoimmune atrophic gastritis in vitiligo. Digestion. 34:169-172, 1986.