

GESTIONE DEL PAZIENTE CON VITILIGINE

PAOLO IACOVELLI
ANDREA PARO VIDOLIN
GIOVANNI LEONE
Servizio di Fototerapia
Istituto Dermatologico
San Gallicano, IRCCS,
Roma

La vitiligine è un disordine acquisito della pigmentazione caratterizzato da macule acromiche ben circoscritte, di colore uniforme, bianco latteo. La chiazza di vitiligine è delimitata da contorni spesso irregolari, ma ben evidenti, a volte con un rinforzo marginale iperpigmentato; la superficie è normale (né atrofia, né ipercheratosi) se si eccettuano le alterazioni pigmentarie che possono interessare anche i peli. I due sessi sono ugualmente colpiti con un'incidenza pari a 0,5-2% della popolazione mondiale.

La vitiligine può iniziare a qualsiasi età, ma nel 50% dei casi insorge tra i 10 e i 30 anni. È una malattia imprevedibile; può restare silente per anni o avere progressioni repentine. L'intervento di traumi psico-affettivi o fisici è talvolta addotto dai malati. Il sole e i raggi ultravioletti non rivestono alcun ruolo scatenante; essi invece la rivelano accentuando il contrasto tra cute colpita che non si pigmenta, e quella indenne che si pigmenta. In base alla modalità di distribuzione e all'estensione delle lesioni vengono classicamente distinte due forme: la generalizzata e la localizzata.

La prima è la forma più frequente e colpisce più distretti cutanei simmetricamente e bilateralmente.

Nell'ambito di questa forma vengono distinte tre forme cliniche:

- la vitiligine acro-faciale, caratterizzata dall'interessamento del viso e delle estremità più distali degli arti.
- la vitiligine volgare, dove sono presenti lesioni multiple distribuite a livello delle aree fotoesposte, le regioni periorifiziali, le pieghe, l'areola mammaria e i genitali esterni.
- la vitiligine universale, caratterizzata dall'estensione della depigmentazione alla quasi totalità della superficie cutanea, con risparmio di poche aree di cute normale, che per contrasto appare iperpigmentata.

La vitiligine localizzata colpisce una singola regione corporea. Le macule acromiche possono seguire una distribuzione focale, se la sede di comparsa è casuale, o segmentaria, quando si dispongono nelle aree tipiche di uno o più dermatomeri. La forma segmentaria presenta alcune caratteristiche distintive rispetto alle altre forme cliniche: età di comparsa più precoce, estensione rapida delle lesioni all'intero dermatomero interessato seguita da fase di quiescenza della patologia, scarsa risposta alla terapia.

SUMMARY

Vitiligo, particularly in darker skinned individuals, is a psychosocial disaster. With patient education, proper therapeutic selection and persistence, favourable repigmentation can be achieved in the majority of individuals with vitiligo. Attention to the activity state of the disease, the type, location and extent of the vitiligo must be carefully balanced against the patient's expectations, time commitment and assumption of risks. There is as yet no standard treatment for vitiligo. The choice of therapy varies with individual preferences, patient age, type and stage of disease, and affected body site, among other factors. Fortunately, children with extensive vitiligo can now be treated with NBUB. A right combination of treatments suitable for each individual patient is required to obtain acceptable results. The future may lie in discovering more benign means to halt the destruction of melanocytes in active disease and in discovering which chemicals play a definite role in melanocyte growth and proliferation.

Diverse teorie sono state avanzate per spiegare la comparsa delle lesioni della vitiligine. I fattori causali non si escludono reciprocamente, piuttosto possono tutti contribuire in vario grado alla patogenesi del disordine.

Il primo fattore per importanza è quello ereditario. La modalità di trasmissione sembra legata a meccanismi poligenici, con coinvolgimento di tre o più geni diallelici. La natura dei geni coinvolti non è stata chiarita, sebbene si sia ipotizzato che il terreno genetico dei pazienti possa rendere i melanociti più suscettibili al danno cellulare.

Al momento, comunque, le ipotesi di ricerca si orientano in tre direzioni: autocitotossica, neuronale, autoimmune. Le ipotesi possono essere anche complementari per dar luogo ad una teoria "combinata".

Secondo l'ipotesi autocitotossica la vitiligine è una malattia dell'intera epidermide in cui si realizza uno squilibrio biochimico che porta all'inibizione della sintesi di tirosinasi e melanina. Nei pazienti affetti da vitiligine l'attività della 4 α -idrossi-BH₄ deidrataasi è bassa, con conseguente aumento di 7-BH₄ e di perossido di idrogeno nell'epidermide.

Poiché il 7-BH₄ è un potente inibitore della fenilalanina idrossilasi, il suo accumulo nell'epidermide comporterebbe un difetto della sintesi di melanina. In questi pazienti l'attività della catalasi è molto bassa e poiché questo è l'enzima deputato alla rimozione di H₂O₂ dai melanociti, si ha come conseguenza un aumento della tossicità del perossido di idrogeno. Inoltre, il difetto della sintesi di catecolamine e l'aumento della monoaminoossidasi comportano un aumento della norepinefrina nell'epidermide e nel plasma dei pazienti, che provocherebbe un aumento dell'autotossicità.

A questa ipotesi, si affianca la teoria che un deficit di protezione del danno da radicali liberi possa essere uno dei fattori nella patogenesi della vitiligine. Alcuni autori hanno infatti dimostrato che melanociti provenienti da pazienti affetti da vitiligine presentavano normali livelli di superossido dismutasi, aumentata concentrazione di vitamina E, ma ridotti livelli di catalasi e ubiquinone. Questo squilibrio di antiossidanti potrebbe essere in correlazione con il danno perossidativo delle cellule. L'ipotesi neuronale si basa sulla presenza della vitiligine segmentale. Alcuni autori hanno dimostrato in biopsie di cute con vitiligine un aumentato spessore della membrana basale delle cellule di Schwann.

Questa modificazione è stata osservata in 3/4 dei nervi dermici nella cute affetta da vitiligine e solo in 1/4 dei nervi nella cute sana.

Inoltre sono state riportate anomalie nella secrezione di beta-endorfina e metencefalina e un'aumentata immunoreattività al neuropeptide Y e al VIP.

L'ipotesi autoimmune è sostenuta dal fatto che tale patologia si associa frequentemente a patologie autoimmuni. Ma i soli anticorpi che sono stati ritrovati sono quelli contro la tireoglobulina e i microsomi. Anticorpi contro i melanociti sono stati ritrovati nel siero di pazienti con vitiligine, ma sono rivolti verso strutture antigeniche espresse da varie popolazioni cellulari, tra cui anche i cheratinociti.

Comunque, anticorpi antimelanociti sono riscontrabili anche in soggetti sani e quindi non è chiaro il significato da attribuire a tale titolo anticorpale.

Nel 77% dei pazienti affetti da vitiligine sono stati dimostrati anticorpi anti tirosinasi, ma resta da spiegare nel rimanente 23% dei casi, dove tali anticorpi non vengono riscontrati.

I disordini tiroidei sono le malattie più frequentemente osservate in pazienti con vitiligine, sebbene le stime varino a seconda delle diverse popolazioni di studio.

In particolare le tiroiditi autoimmuni sono quelle più spesso implicate, mentre le forme non autoimmuni mostrano una frequenza simile a quella della popolazione generale. Bisogna sottolineare che è anche possibile la presenza di una tiroidite subclinica in corso di vitiligine.

La diagnosi è facile e l'intensità della diminuzione della pigmentazione si valuta attraverso il confronto con la cute sana circostante. A volte però è difficile riconoscere lesioni appena ipopigmentate in soggetti di carnagione chiara, e quindi in questi casi è utile l'esame alla luce di Wood. L'esame alla luce di Wood deve essere praticato su ogni soggetto che si presenta con una alterazione della pigmentazione; infatti nel caso di lesioni ipopigmentate, la luce di Wood accentua il contrasto tra cute lesionale e la cute normale.

Per un inquadramento di base del paziente con vitiligine conviene chiedere uno screening anticorpale volto ad escludere la presenza di altre patologie autoimmuni. Può essere richiesto un *videat* oculistico qualora il paziente riferisca disturbi visivi, vista la possibile associazione con patologie oculari quali iridocicliti, nell'ambito di sindromi ereditarie più complesse. Anche i disturbi dell'udito vanno valutati con attenzione, potendo rappresentare la spia di una patologia ereditaria come la sindrome di Waardenburg che associa vitiligine, piebaldismo (una ciocca di capelli bianchi) e sordità.

INDAGINI DI LABORATORIO

- Emocromo con formula
- Glicemia
- FT3
- FT4
- TSH
- Anticorpi anti Tg
- Anticorpi anti TPO
- Tireoglobulina
- Anticorpi anti-nucleo (ANA)
- Anticorpi anti-nDNA (ADNA)
- Anticorpi antimuscolo liscio (ASM)
- Anticorpi anticellule parietali gastriche (APC)
- Anticorpi anti-mitocondri (AMA)

- Anticorpi anti-ENA:
 - Anticorpi anti-SSA (SSA)
 - Anticorpi anti-SSB (SSB)
 - Anticorpi anti-SM (SM)
 - Anticorpi anti-RNP (RNP)
 - Anticorpi anti-scl70 (SCL)
 - Anticorpi anti-jo1 (JO)
- Sottopopolazioni linfocitarie

LA SCELTA TERAPEUTICA

Il trattamento deve essere innanzitutto programmato in base all'estensione della patologia: nelle forme con interessamento di meno del 10% della superficie corporea è indicato un primo tentativo terapeutico con steroidi topici.

Le forme più estese potranno giovare, come trattamento di prima scelta, della fototerapia UVB a banda stretta o della fotochemioterapia (PUVA).

In alcune particolari sedi poco responsive al trattamento fototerapico (mani, piedi), o quando esistano particolari indicazioni, potrà essere tentato il trapianto di melanociti. In casi di vitiligine generalizzata, con tendenza alla diffusione rapida della patologia, è stato proposto l'impiego di corticosteroidi sistemici in bolo, che sarebbe in grado di arrestare la progressione della patologia. Tuttavia sembra che, alla sospensione del trattamento, si manifesti nuovamente la diffusione della patologia.

Nelle forme con interessamento di più del 70-80% della superficie corporea si può tentare la depigmentazione definitiva della cute sana residua con il monobenziletere di

idrochinone al 20%. Questo trattamento è lungo e presenta rischi di sensibilizzazione da contatto.

CORTICOSTEROIDI TOPICI

Possono essere utilizzati corticosteroidi topici di media-alta potenza per il trattamento delle forme di vitiligine localizzate e per i bambini più piccoli che non possono essere sottoposti a trattamento fototerapico. Il trattamento con steroidi topici può essere protratto per 1-2 mesi e si deve esercitare una strettissima sorveglianza, al fine di individuare al più presto possibili effetti collaterali.

ALTRI IMMUNOMODULATORI

Recentemente è stata descritta l'efficacia del Tacrolimus per uso topico nella vitiligine localizzata. Le modalità d'impiego e l'effetto sarebbero simili a quelli degli steroidi topici.

FOTOTERAPIA

La fototerapia ha sempre rappresentato uno degli approcci terapeutici più efficaci nella vitiligine, patologia nella quale i tentativi terapeutici spesso avvengono su base empirica. L'efficacia della fototerapia si basa sulla possibilità di stimolare la comparsa di una ripigmentazione nelle aree affette da vitiligine, promuovendo la ripopolazione di dette aree da parte dei melanociti provenienti dalla cute sana perilesionale e dal "reservoir" costituito dai follicoli piliferi. Lo stimolo è rappresentato dalla radiazione ultravioletta, associata o meno alla somministrazione sistemica o topica di prodotti fotosensibilizzanti. L'elioterapia ha fornito risultati incostanti, come del resto la fototerapia con UVB a banda larga (UVB convenzionali o "broad band"). Con l'introduzione della PUVAterapia negli anni '70, questa è stata impiegata anche nella vitiligine.

La PUVA terapia nella vitiligine

Fino a pochi anni fa, la PUVA rappresentava il trattamento fototerapico di prima scelta per questa patologia. Attualmente, al fine di evitare gli effetti collaterali dovuti all'assunzione orale degli psoraleni, si tende quando è possibile, e ne esistono le indicazioni, a praticare una fototerapia con UVB a banda stretta (TL01).

La PUVAterapia può essere praticata, sia facendo esporre il paziente (dopo assunzione orale dello psoralene) ad una sorgente artificiale di UVA, oppure alla luce solare (PUVASol, chemioelioterapia). Quest'ultima modalità di trattamento, piuttosto in voga alcuni anni orsono, deve essere sconsigliata perché, non essendo controllabile con precisione la dose di UVA ricevuta durante l'esposizione solare, possono comparire violente reazioni fototossiche. Il numero massimo di sedute da effettuare generalmente varia in base ai risultati che si ottengono: tendenzialmente si cerca di restare tra le 100 e le 150 sedute. I risultati dipendono dall'estensione della patologia, dalla durata della stessa e dalla risposta individuale. Tuttavia nel 50% dei casi si ottengono risultati poco soddisfacenti. A causa della scarsa risposta di alcuni distretti cutanei alla PUVA, come ad esempio mani e piedi, l'indicazione al trattamento deve essere valutata accuratamente quando la patologia interessa queste aree, specialmente in termini di rischi - benefici. La miglior risposta terapeutica si ottiene sul volto, mentre il tronco e la parte prossimale degli arti hanno una risposta intermedia.

Vi sono diverse possibilità di somministrazione dello psoralene nella PUVAterapia:

1. Applicazione topica (PUVA topica): consiste nell'applicare localmente un topico contenente psoraleni e nella successiva irradiazione con UVA.

Effetti collaterali: sono possibili reazioni fototossiche locali con comparsa di bolle ed esiti pigmentari. Uno studio controllato recente ha mostrato la superiorità della fototerapia con UVB a banda stretta rispetto alla PUVA terapia topica (Westerhof, 1997).



Fig. 1

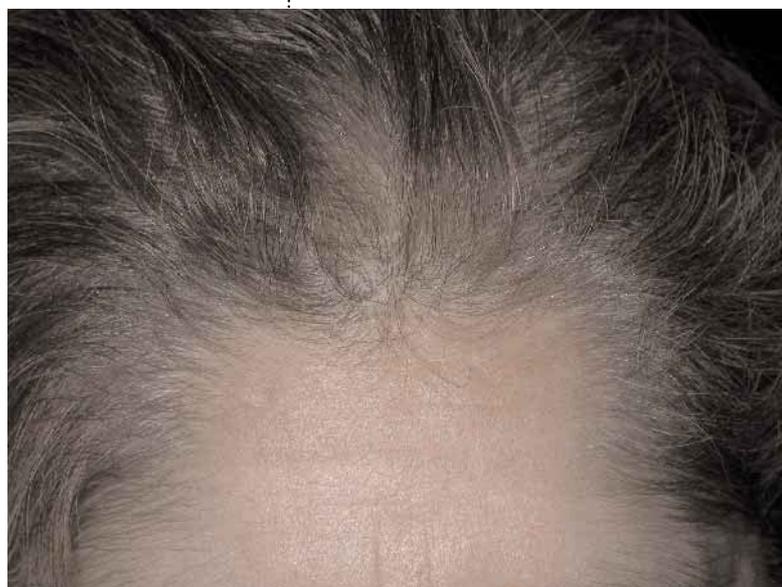


Fig. 2

Noi riteniamo che un ricorso alla PUVA topica possa essere giustificato in quei casi in cui l'estensione della malattia è molto limitata e non si è ottenuta una ripigmentazione soddisfacente con gli UVB a banda stretta.

2. Assunzione orale (PUVA terapia sistematica):

consiste nell'assunzione orale di psoraleni, in genere metossalene (8-MOP) al dosaggio di 0,6-0,8 mg/kg due ore prima dell'esposizione alla radiazione UVA. Nel nostro Istituto, il protocollo adottato per la vitiligo prevede tre sedute a settimana, a giorni alterni, con incremento di 0,5 J/cm² ogni settimana, in assenza di rilevanti fenomeni fototossici; deve essere mantenuto costantemente un eritema lieve sulle zone trattate, e di questo va informato il paziente. Una PUVA terapia che non genera una reazione eritematosa rischia di essere poco efficace. Questo protocollo è evidentemente meno aggressivo di quello da noi utilizzato per la psoriasi a causa della più marcata fotosensibilità della cute affetta da vitiligo. Quando compaiono i primi segni di ripigmentazione (in genere dopo 15-20 sedute) conviene ridurre gradualmente la frequenza delle sedute a due a settimana e poi a una. Un ciclo di trattamento può durare anche uno o due anni (tempo necessario per ottenere una ripigmentazione soddisfacente dal punto di vista estetico). Molto importante è calcolare la dose cumulativa di UVA al termine del trattamento in modo tale da non superare la dose totale limite anche nel caso in cui il paziente dovesse effettuare

un secondo ciclo di trattamento. Quando viene raggiunta una dose cumulativa di UVA pari a 1.000 J/cm² conviene fare una valutazione critica dei risultati ottenuti per valutare se sia giustificata una prosecuzione della terapia. In ogni caso non dovrebbe mai essere superato il dosaggio cumulativo massimo di 1.500 J/cm².

Controindicazioni all'impiego della PUVA terapia: si tratta di una terapia non esente da rischi a breve termine (fototossicità) e a lungo termine (photoaging, carcinogenesi). Va evitata in caso di: malattie cutanee fotoindotte o fotoaggravate; grave insufficienza epatica e/o renale; precedenti terapie con radiazioni ionizzanti o con arsenico; pregresse neoplasie cutanee maligne; gravidanza; allattamento; età inferiore a 12 anni; l'appartenenza al fototipo I e la presenza di numerosi nevi, rappresentano una controindicazione relativa.

Oggi le indicazioni al trattamento della vitiligo con la PUVA terapia sono piuttosto limitate e questo si deve alla recente introduzione del trattamento fototerapico con UVB a banda stretta, che fornisce risultati migliori in assenza di significativi effetti collaterali. Il tentativo terapeutico con PUVA andrà riservato a quei casi in cui la risposta alla fototerapia UVB a banda stretta è stata insoddisfacente; in questi casi, talvolta, la risposta alla PUVA terapia può essere migliore. Vista la lunghezza del tratta-

mento e il conseguente impegno richiesto, è consigliabile informare con completezza il paziente e verificare che vi sia una adeguata motivazione.

La fenilalanina

Viene prescritta, per via sistemica, in associazione alla esposizione ai raggi UVA. La fototossicità è minore rispetto agli psoraleni. Alcuni AA. hanno riportato discreti risultati. Le intolleranze digestive sono frequenti. Attualmente l'impiego di questa sostanza non appare più giustificato, disponendo di altre terapie molto più efficaci e sicure come la fototerapia UVB a banda stretta.

La kellina

La kellina è stata impiegata sia per via sistemica che per via locale in associazione agli UVA (KUVA). Per via sistemica gli effetti collaterali sono importanti, specie quelli a carico dell'apparato gastro-intestinale e l'epatotossicità. La kellina locale, di solito sotto forma di unguento al 4% viene utilizzata come lo psoralene nella PUVA topica. I risultati, secondo alcuni, sono buoni, secondo altri, non sono superiori a quelli di un placebo. Si può prescrivere in associazione alla elioterapia (15-20 minuti prima dell'esposizione al sole).

La PUVAsol

Con questo termine si intende la pratica della PUVAterapia sfruttando l'esposizione al sole invece delle lampade artificiali emettenti UVA. Lo psoralene più utilizzato in questo caso è il trimetilpsoralene (TMP) provvisto di maggior fototossicità rispetto all'8-MOP. Dopo 2 ore dall'assunzione del farmaco, segue l'esposizione al sole, con tempi progressivamente crescenti partendo da alcuni minuti. Pur mostrando una certa efficacia, questa pratica è da sconsigliare per l'elevato rischio di reazioni fototossiche dovute ad eccessiva e non controllata esposizione solare.

La fototerapia UVB a banda stretta (UVB TL01)

La fototerapia con raggi UVB a banda stretta (detta anche TL01 dal nome commerciale dei tubi fluorescenti impiegati) è stata introdotta alla fine degli anni 80 per il trattamento della psoriasi, patologia nella quale ha fornito ottimi risultati. La caratteristica fondamentale della sorgente irradiativa è quella di emettere raggi UVB con un picco a 311 nm, caratteristica che ha portato alla denominazione di "banda stretta" in contrapposizione agli UVB a "banda larga". Vengono quindi eliminate le lunghezze d'onda eritemigene degli UVB a banda larga, comprese tra i 290 ed i 310 nm. Sembra che nella psoriasi l'effetto terapeutico positivo sia legato all'emissione concentrata a 311 nm che sarebbe la lunghezza d'onda più efficace in questa patologia. La ridotta efficacia eritemigena fa sì che la minima dose eritema (MED) che si ottiene con le lampade TL01 sia molto più alta rispetto a quella che si ottiene con gli UVB a banda larga.



Fig. 3



Fig. 4

Il tentativo di trattare la vitiligine con gli UVB a banda stretta fu all'inizio del tutto empirico. La prima pubblicazione degna di nota, relativa ad una ampia casistica, fu quella di Westerhof comparsa nel Dicembre 1997 che dimostrava la superiorità della fototerapia UVB a banda stretta rispetto alla PUVAterapia topica. Anche noi abbiamo ottenuto risultati apprezzabili, soprattutto nelle forme ad insorgenza recente. Abbiamo inoltre rilevato, come nel caso della PUVAterapia, una migliore risposta terapeutica sul volto, rispetto ad altre sedi corporee. Soprattutto, si è resa apprezzabile la rapidità di risposta alla fototerapia che si ottiene con l'UVB a banda stretta: entro i primi tre mesi, circa l'80% dei soggetti mostra una risposta al trattamento. Tuttavia i tempi di trattamento necessari per ottenere la ripigmentazione completa sulle aree vitiligoidee che hanno mostrato una risposta positiva possono anche arrivare ad un anno ed oltre. A questo punto si pone il problema della pericolosità degli effetti a lungo termine della fototerapia con UVB a banda stretta, specialmente per quanto riguarda la induzione della cancerogenesi. I dati presenti in letteratura, che si riferiscono soprattutto all'animale di laboratorio, hanno fornito risultati controversi. Tuttavia, finché non disporremo di dati certi relativi all'uomo e di un adeguato periodo di follow up, è bene essere prudenti e valutare accuratamente la presenza di indicazioni valide al trattamento. Nella vitiligine le indicazioni al trattamento sono le stesse che valgono per la PUVAterapia, dipendenti in gran parte dalla capacità delle zone cutanee trattate a rispondere allo stimolo UV con il fenomeno della ripigmentazione. La risposta alla terapia può essere prevedibile entro certi limiti: in casi particolari una biopsia cutanea, eseguita prima dell'inizio del trattamento, permetterà di ricercare nelle zone colpite la presenza di cellule DOPA-positive nel derma, la cui presenza contribuirà a confermare l'indicazione. D'altra parte, la presenza di peluria bianca in corrispondenza delle lesioni rappresenterà un indice prognostico sfavorevole per quanto riguarda i risultati della terapia. La fototerapia UVB TL01 presenta l'importante vantaggio di poter essere impiegata nei bambini (età > 6 aa), al contrario della PUVA, con buoni risultati.

Follow-up: una documentazione fotografica da effettuarsi prima, durante, e dopo il trattamento potrà essere d'aiuto nella valutazione dei risultati ottenuti. I primi segni di efficacia della terapia si manifestano come arresto dell'estensione delle lesioni vitiligoidee e come comparsa di ripigmentazione in corrispondenza degli orifizi follicolari. In genere queste risposte terapeutiche si manifestano dopo 2-3 mesi di trattamento.

Controindicazioni ed effetti collaterali: le controindicazioni sono quelle legate all'esposizione ai raggi UV in generale, e sono quindi le stesse della PUVAterapia (familiarità per melanoma, pregresso melanoma, neoplasie cutanee, patologie indotte o aggravate dalla luce UV, ecc). Gli effetti collaterali si limitano alla comparsa di eritema in caso di sovradosaggio, a dire il vero evenienza piuttosto rara, almeno stando alla nostra casistica.

L'integrazione con antiossidanti

In base alla teoria secondo la quale nella vitiligine vi sarebbe un danno ai melanociti indotto da radicali liberi e specie reattive dell'ossigeno (reactive oxygen species: ROS), quindi uno "stress ossidativo", possono essere utili trattamenti con integrazione di antiossidanti per via orale.

Il ruolo dei radicali liberi e delle specie reattive dell'ossigeno viene spesso evocato in numerosi processi patologici (arteriosclerosi, infiammazione, neoplasie) o degenerativi (invecchiamento). Una mole sempre crescente di dati suggerisce che i radicali liberi, in particolare i radicali liberi dell'ossigeno, rivestono un ruolo di primaria importanza nella genesi del fotodanno cutaneo, del fotoinvecchiamento e della fotocarcinogenesi. La cute è probabilmente l'organo bersaglio più suscettibile allo stress ossidativo ambientale perché si trova direttamente esposta alle radiazioni ultraviolette e all'azione di sostanze capaci di generare ROS in presenza dell'ossigeno. Sebbene la cute possieda un efficiente e vario network antiossidante, molte sostanze ossidanti possono sfuggire alle maglie del sistema e causare un danno critico, specialmente nei casi

in cui i meccanismi di difesa si trovino a fronteggiare un sovraccarico. La protezione nei confronti di questi effetti nefasti è uno dei problemi di maggiore attualità nel campo della fotobiologia cutanea. Queste ed altre recenti acquisizioni nella ricerca sui radicali liberi hanno aperto la strada ai trials terapeutici con antiossidanti esogeni.

Si può parlare più propriamente di effetto patogeno dei radicali liberi quando si verifica una rottura dell'equilibrio tra la produzione di questi e la loro distruzione ad opera dei sistemi di protezione e/o di regolazione endogeni. In questi casi l'aumentata formazione di radicali liberi sfuggita ai processi di regolazione porterà a danni consistenti a livello cellulare o tissutale. Il momento patogenetico che si ipotizza alla base della vitiligine potrebbe essere di questo tipo.

Va sottolineato come abbiamo dimostrato maggiore efficacia, per via sistemica, le miscele di antiossidanti rispetto ai singoli principi attivi, stante a dimostrare come si rende necessario che la supplementazione si inserisca in maniera integrata in quel complesso sistema che è il pool antiossidante fisiologico. In base a questi rilievi abbiamo impiegato varie miscele di antiossidanti contenenti: betacarotene, vitamina C, vitamina E, oltre alla l-tirosina, la l-cisteina e altri nutrienti utili per la sintesi della melanina. In aggiunta possono essere aggiunti oligoelementi quali selenio, rame e zinco.

Sulla base di queste considerazioni e in seguito ai risultati positivi che abbiamo ottenuto nella vitiligine con la sola somministrazione di antiossidanti sistemici, abbiamo avviato degli studi che prevedono l'associazione degli antiossidanti con la fototerapia UVB a banda stretta. Oltre all'effetto scavenger sui radicali liberi, che influenzerebbe in modo positivo l'evoluzione della vitiligine, non è da escludere che vi sia anche un effetto fotoprotettivo legato alla somministrazione di antiossidanti nel senso di un innalzamento della soglia di eritema ed una riduzione dei fenomeni infiammatori conseguenti all'esposizione agli UV. In tale maniera la fototerapia UVB a banda stretta verrebbe anche tollerata meglio ed il dosaggio potrebbe essere incrementato con maggior tranquillità. Oltre alla miscela di antiossidanti, ci sembra utile associare, nel caso specifico della vitiligine, quei nutrienti ed oligoelementi che potrebbero avere un ruolo positivo nel processo di formazione delle melanine ed in particolare: l-tirosina, l-cisteina, rame, zinco, vitamina B2 (riboflavina) e vitamina D3. Queste sostanze, in conclusione, agiscono tutte favorendo la conversione della tirosina a diidrossifenilalanina, facilitando quindi il compito della tirosinasi. Della tirosina è ben conosciuto il ruolo fondamentale svolto nel pathway che porta alla sintesi della melanina: si ritiene pertanto che un adeguato apporto della sostanza sia di aiuto all'ottenimento di una efficace risposta pigmentogena conseguente all'irradiazione con ultravioletti.

Inoltre nei casi in cui si renda necessario ricorrere alla PUVAterapia sistemica una integrazione con antiossidanti può risultare utile, in quanto in grado di contrastare il danno ossidativo indotto dalla PUVA, che è capace di generare radicali liberi.

Fototerapie cosiddette “mirate”

Esistono degli Istituti privati che propongono terapie “mirate” che si basano sulla applicazione del fascio di luce ultravioletta su una zona molto limitata di cute. Questi trattamenti consentirebbero di non irradiare la cute sana nelle zone non affette da vitiligine. Esiste una apparecchiatura che irradia la cute con UVB a banda stretta mediante l'uso di una fibra ottica. Noi non abbiamo esperienza con questa terapia, ma esistono dati in letteratura che suggeriscono l'utilità di tale metodica. Si tratta di un sistema utile per trattare lesioni con estensione piuttosto limitata.

Laser a eccimeri e luce a eccimeri

Recentemente sono stati pubblicati degli studi sull'efficacia del laser ad eccimeri a 308 nm nella vitiligine. Il laser ad eccimeri si è dimostrato efficace nel trattamento della psoriasi. Nel caso della vitiligine questo laser permette di irradiare solo piccole zone e con un emissione di notevole potenza: ciò rende i trattamenti prolungati ed accresce il rischio

di reazioni eritematiche. Questi inconvenienti sembrano superati con l'introduzione della Luce Monocromatica ad Eccimeri a 308 nm (MEL). Si tratta della stessa sorgente usata nel laser ad eccimeri ma con fascio di emissione non coerente (infatti non è un laser nel senso stretto del termine). L'apparecchio consente di trattare una zona di cute molto più vasta rispetto al laser e la potenza di emissione è maggiormente modulabile. La lunghezza d'onda del laser e della luce ad eccimeri è sempre l'UVB a banda stretta: 308 nm (manometri). Il nostro gruppo ha pubblicato recentemente un lavoro relativo ad uno studio pilota con la MEL nella vitiligine: i risultati sembrano incoraggianti nelle forme poco estese e di recente insorgenza. Il protocollo di trattamento è simile a quello impiegato per l'UVB a banda stretta. La maggiore potenza della sorgente consente trattamenti rapidi e permette di indurre precocemente il fenomeno della ripigmentazione.

TRATTAMENTO CHIRURGICO

Sono stati descritti diversi tentativi di trattamento con tecniche chirurgiche: innesto in cute depigmentata di melanociti autologhi ricavati da una biopsia di cute pigmentata ed espansi in coltura; innesto autologo, su cute lesionale, di epidermide pigmentata prelevata mediante bolla di suzione su cute sana, previa rimozione dell'epidermide depigmentata mediante dermoabrasione, suzione o esposizione ai raggi ultravioletti; innesto a livello delle macule depigmentate di cute pigmentata prelevata con punch (minigrafts). Bisogna però sottolineare i limiti di queste tecniche, impegnative e difficili, le quali permettono di trattare solamente lesioni molto localizzate, stabili e devono essere effettuate da esperti. A volte viene associata la PUVAterapia o la fototerapia nella fase successiva al trapianto per stimolare la ripopolazione dell'area adiacente da parte dei melanociti trapiantati. L'autotrapianto può essere tentato in zone particolarmente refrattarie ad altre terapie come mani e piedi, pur tenendo presente che a lungo termine il protrarsi del fenomeno di Koebner porterà alla recidiva.

FLOW CHART: SCELTA DEL TIPO DI TRATTAMENTO

Vitiligine localizzata (<10%):	steroide topico, tacrolimus
Vitiligine localizzata (>10%):	steroide topico e/o fototerapia localizzata (PUVA locale, eccimeri, UVB a banda stretta)
Vitiligine diffusa (>20%):	UVB a banda stretta total body; PUVA total body
Vitiligine localizzata, stabile, di lunga durata:	fototerapia UVB a banda stretta + trapianto melanociti
Vitiligine universale (>80%):	depigmentazione chimica cute sana residua, depigmentazione tramite laser

In conclusione la nostra esperienza ormai quinquennale con la fototerapia UVB a banda stretta ci ha indotto a privilegiarla in quanto trattamento di prima scelta in molte forme di vitiligine. La PUVAterapia rimane un trattamento efficace in alcuni casi, ma purtroppo non scevro da fastidiosi effetti collaterali e rischi a lungo termine, specie nel caso dei trattamenti per la vitiligine che richiedono un numero elevato di sedute. Per quanto riguarda gli effetti collaterali a lungo termine della fototerapia con UVB a banda stretta sarà possibile individuarli e definirne l'incidenza solo dopo un congruo periodo di follow-up. Sono di grande interesse i risultati preliminari che stiamo ottenendo con la luce monocromatica ad eccimeri. Si tenga presente comunque che i migliori risultati si ottengono in giovane età, nelle forme di recente insorgenza e ovviamente limitate in estensione.

1. Nordlund JJ, Majumder PP, *Recent investigations on vitiligo vulgaris*. Adv Clin Res (1997) 15: 69–78.
2. Bystryin JC, *Immune mechanisms in vitiligo*. Clin Dermatol (1997) 15: 853–61.
3. Orecchia GE. Neural pathogenesis. In: Haan SK, Nordlund JJ (eds) *Vitiligo*. Blackwell Science: Oxford, 2000, p. 142–50.
4. Lerner AB, Nordlund JJ, *Vitiligo: loss of pigment in skin, hair and eyes*. Jap J Dermatol (1978) 5: 1–8.
5. Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, et al, *Regulation of melanin biosynthesis in the human epidermis by tetrahydrobiopterin*. Science (1994) 263: 1444–6.
6. Fitzpatrick TB, *Mechanisms of phototherapy of vitiligo*. Arch Dermatol (1997) 133: 1591–2.
7. Hautmann G, Panconesi E, *Vitiligo: a psychologically influenced and influencing disease*. Clin Dermatol (1997) 15: 879–90.
8. Antoniou C, Katsambas A, *Guidelines for the treatment of vitiligo*. Drugs (1992) 43: 490–8.
9. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al, *Guidelines of care for vitiligo*. American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol (1996) 35: 620–6.
10. Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM, *The development of guidelines for the treatment of vitiligo*. Arch Dermatol (1999) 135: 1514–21.
11. Tanew A, Ortel B, Rappesberger K, Honigsmann H, *5-Methoxyypsoralen (Bergapten) for photochemotherapy. Bioavailability, phototoxicity and clinical efficacy in psoriasis of a new drug preparation*. J Am Acad Dermatol (1988) 18 (2 pt 1): 333–8.
12. McNeely W, Goa KL, *5-Methoxyypsoralen. A review of its effects in psoriasis and vitiligo*. Drugs (1998) 56: 667–90.
13. Pathak MA, Mosher DB, Fitzpatrick TB, *Safety and efficacy of 8-methoxyypsoralen, 4, 5', 8-trimethylypsoralen, and psoralen in vitiligo*. NIH monograph, #66, 1982, pp. 165–73.
14. British Photodermatology Group, *British photodermatology group guidelines for PUVA*. Br J Dermatol (1994) 130: 246–55.
15. El-Mofty AM, El-Sawalhy H, el-Mofty M, *Clinical study of a new preparation of 8-methoxyypsoralen in photochemotherapy*. Int J Dermatol (1994) 33: 588–92.
16. Morison WL. *Phototherapy and photochemotherapy of skin disease*. Raven Press: New York, 1991, p. 158.
17. Camacho F, Mazuecos J, *Treatment of vitiligo with oral and topical phenylalanine: 6 years of experience*. Arch Dermatol (1999) 135: 216–17.
18. Greiner D, Ochsendorf FR, Milbradt R, *Vitiligo therapy with phenylalanine/UV A. Catamnestic studies after five years*. Hautarzt (1994) 45: 460–3.
19. Rosenbach T, Wellenreuther U, Nurnberger F, Czarnetzki BM, *Treatment of vitiligo with phenylalanine and UV-A*. Hautarzt (1993) 44: 208–9.
20. Ortel B, Tanew A, Honigsmann H, *Treatment of vitiligo with khellin and ultraviolet A*. J Am Acad Dermatol (1988) 18: 693–701.
21. Orecchia G, Perfetti L, *Photochemotherapy with topical khellin and sunlight in vitiligo*. Dermatology (1992) 184: 120–3.
22. Hofer A, Kerl H, Wolf P, *Long-term results in the treatment of vitiligo with oral khellin plus UVA*. Eur J Dermatol (2001) 11: 225–9.
23. Duschet P, Schwarz T, Pusch M, Gschnait F, *Marked increase of liver transaminases after khellin and UVA therapy*. J Am Acad Dermatol (1989) 21 (3 Pt 1): 592–4.
24. Koster W, Wiskemann A, *Phototherapie mit UV-B bei vitiligo*. Z Hautkr (1990) 65: 1022–9.
25. Parrish JA, Jaenicke KF, *Action spectrum for phototherapy of psoriasis*. J Invest Dermatol (1981) 76: 359–62.
26. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L, *Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A*. Arch Dermatol (1997) 133: 1525–8.
27. Scherschun L, Kim JJ, Lim HW, *Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo*. J Am Acad Dermatol (2001) 44: 999–1003.
28. Hamzavi I, Jain H, Zeng H, et al, *Lack of correlation between erythema and repigmentation of vitiligo during treatment with narrow band UVB phototherapy*. Presentation at the 10th annual meeting of the Photomedicine Society; Washington DC; 1 March 2001. Photodermatol Photoimmunol Photomed (2001) 17: 88.
29. Slaper H, Schothorst AA, van der Leun JC, *Risk evaluation of UVB therapy for psoriasis: comparison of calculated risk for UVB therapy and observed risk in PUVA-treated patients*. Photodermatology (1986) 3: 271–83.

30. Ortel B, Perl S, Kinaciyar T, Calzavara-Pinton PG, et al. *Comparison of narrow-band (311) UVB and broad band UVA after oral or bath water 8-methoxypsoralen in the treatment of psoriasis.* J Am Acad Dermatol (1993) 29: 736–40.
31. Schallreuter KU, Wood JM, Berger J. *Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo.* J Invest Dermatol (1991) 97: 1081–5.
32. Schallreuter KU, Wood JM, Lemke KR, Levenig C. *Treatment of vitiligo with a topical application of pseudocatalase and calcium in combination with short-term UVB exposure: a case study on 33 patients.* Dermatology (1995) 190: 223–9.
33. Pasricha JS, Khaitan BK. *Oral mini-pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fastspreading disease.* Int J Dermatol (1993) 32: 753–7.
34. Radakovic-Fijan S, Furnsinn-Friedl AM, Honigsmann H, Tanew A. *Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo.* J Am Acad Dermatol (2001) 44: 814–17.
35. Seiter S, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U. *Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo.* Int J Dermatol (2000) 39: 624–7.
36. Pasricha JS, Khera V. *Effect of prolonged treatment with levamisole on vitiligo with limited and slow-spreading disease.* Int J Dermatol (1994) 33: 584–7.
37. Montes LF, Diaz ML, Lajous J, Garcia NJ. *Folic acid and vitamin B12 in vitiligo: a nutritional approach.* Cutis (1992) 50: 39–42.
38. Skouge J, Morison W, Diwan R, et al. *Auto grafting and PUVA. A combination therapy for vitiligo.* J Dermatol Surg Oncol (1992) 18: 357–60.
39. Agrawal K, Agrawal A. *Vitiligo: repigmentation with dermabrasion and thin split-thickness skin graft.* Dermatol Surg (1995) 21: 295–300.
40. Falabella R. *Surgical repigmentation of leukoderma.* In: Wheeland RG (ed) *Cutaneous surgery.* WB Saunders: Pennsylvania, 1994, p. 1090.
41. Gupta S, Jain VK, Saraswat PK. *Suction blister epidermal grafting versus punch skin grafting in recalcitrant and stable vitiligo.* Dermatol Surg (1999) 25: 955–8.
42. Koga M. *Epidermal grafting using the tops of suction blisters in the treatment of vitiligo.* Arch Dermatol (1988) 124: 1656–8.
43. Kim HU, Yun SK. *Suction device for epidermal grafting in vitiligo: employing a syringe and a manometer to provide an adequate negative pressure.* Dermatol Surg (2000) 26: 702–4.
44. Gupta S, Shroff S, Gupta S. *Modified technique of suction blistering for epidermal grafting in vitiligo.* Int J Dermatol (1999) 38: 306–9.
45. Lim JT. *Repigmentation of vitiligo with autologous blisterinduced epidermal grafts.* Ann Acad Med Singapore (1999) 28: 824–8.
46. Halder RM, Pham HN, Breadon JY, Johnson BA. *Micropigmentation for the treatment of vitiligo.* J Dermatol Surg Oncol (1989) 15: 1092–8.
47. Falabella R, Escobar C, Borrero I. *Treatment of refractory and stable vitiligo by transplantation of in vitro cultured epidermal autografts bearing melanocytes.* J Am Acad Dermatol (1992) 26: 230–6.
48. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JP, Hori Y. *Hypomelanosis and hypermelanosis.* In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds) *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, vol 1. McGraw Hill: New York, 1999, p. 959.
49. Njoo MD, Vodegel RM, Westerhof W. *Depigmentation therapy in vitiligo universalis with topical 4-methoxyphenol and the Q-switched ruby laser.* J Am Acad Dermatol (2000) 42: 760–9.
50. Njoo MD, Bos JD, Westerhof W. *Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy.* J Am Acad Dermatol (2000) 42(2 Pt 1): 245–53.
51. Spencer JM, Nossa R, Ajmeri J. *Treatment of vitiligo with the 308-nm excimer laser: a pilot study.* J Am Acad Dermatol 2002; 46:727-31
52. Leone G., Iacovelli P., Paro Vidolin A., Picardo M. *Monochromatic excimer light 308 nm in the treatment of vitiligo: a pilot study.* JEADV 2003; 17: in press
53. PE Grimes, T. Soriano, MT. Dytoc. *Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo* J Am Acad Dermatol (2002) 47: 789-791

SCHEDA DI AUTOVALUTAZIONE

- 1. Quale è il criterio più importante nella scelta del primo approccio terapeutico nel paziente con vitiligine?**
 - a. La durata della malattia
 - b. L'età del paziente
 - c. La simmetricità delle lesioni
 - d. L'estensione delle lesioni

- 2. Quando conviene ricorrere alle tecniche chirurgiche per trattare la vitiligine ?**
 - a. nelle forme di recente insorgenza
 - b. nei pazienti con cute molto pigmentata
 - c. dopo il fallimento di tutte le altre opzioni terapeutiche
 - d. quando le lesioni sono poco estese, stabili da anni e poco soggette al fenomeno di Koebner

- 3. Qual è il trattamento di prima scelta per la vitiligine in età pediatrica?**
 - a. Un corticosteroide topico
 - b. L'elioterapia
 - c. La fototerapia UVB a banda stretta
 - d. Per lesioni molto limitate è preferibile impiegare uno steroide topico, nel caso di lesioni più estese può essere tentata con cautela la fototerapia UVB a banda stretta

- 4. Quali sono le sedi che rispondono meglio alla fototerapia ?**
 - a. La parte prossimale degli arti
 - b. Il tronco
 - c. Mani e piedi
 - d. Il volto

- 5. La fototerapia UVB a banda stretta è attualmente il trattamento di scelta per:**
 - a. Le forme di vitiligine con interessamento di meno del 10% della superficie corporea
 - b. Le forme di vitiligine di recente insorgenza
 - c. Le forme di vitiligine con interessamento di più del 10% della superficie corporea
 - d. le lesioni di vitiligine localizzate al volto

ECM