

11212
1
-2 ej

CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA

VITILIGO Y DIABETES MELLITUS

TESIS DE POSTGRADO EN DERMATOLOGIA,

LEPROLOGIA Y MICOLOGIA

DRA. LETICIA DE ALBA ALCANTARA

PROFESOR DEL CURSO: DRA. OBDULIA RODRIGUEZ RODRIGUEZ

DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRIGUEZ RODRIGUEZ

MEXICO, D.F. 1987 - 1990

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

S.S.

U.N.A.M.

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

1991



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

	INTRODUCCION	1
1.	ETIOPATOGENIA	3
1.1.	CAMBIOS ULTRAESTRUCTURALES DE LOS MELANOCITOS Y QUERATINOCITOS	4
1.1.1.	LESION ACROMICA	4
1.1.2.	PIEL PIGMENTADA NORMAL PERILESIONAL	5
1.1.3.	PIEL SANA A DISTANCIA	7
1.2.	CELULAS DE LANGERHANS	9
1.3.	CAMBIOS NEURALES	15
1.4.	CAMBIOS FISIOLÓGICOS	16
1.5.	ALTERACIONES EN LA CONCENTRACION DE LOS OLIGOELEMENTOS	18
1.6.	ANTIGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD	20
1.7.	AUTODESTRUCCION	25
1.8.	INMUNOLOGIA	33
1.9.	COROLARIO	48
2.	EL VITILIGO EN EL CONTEXTO DE LA MEDICINA INTERNA	51
2.1	VITILIGO Y ENFERMEDADES ASOCIADAS	52
2.1.1	ENFERMEDAD TIROIDEA	52
2.1.2	DIABETES MELLITUS	54
2.1.3	ANEMIA PERNICIOSA	56
2.1.4	MELANOMA MALIGNO	58
2.1.5	HALO NEVO	60
2.1.6	PSORIASIS	62
2.1.7	ALOPECIA AREATA	65

2.1.8	NEOPLASIAS NO MELANOMA	65
2.1.9	ENFERMEDAD DE ADDISON	68
2.1.10	INSUFICIENCIA GLANDULAR MULTIPLE	68
2.1.11	ALTERACIONES OCULARES	69
2.1.12	ALTERACIONES AUDITIVAS	70
2.1.13	ENFERMEDADES INTESTINALES INMUNOLOGICAS	71
2.1.14	LUPUS ERITEMATOSO	72
2.1.15	MISCELANEAS	73
2.1.15.1	LEPRA LEPROMATOSA	74
2.1.15.2	SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA	74
2.1.15.3	OTRAS ENFERMEDADES	74
2.1.16	COROLARIO	75
3.	VITILIGO Y DIABETES MELLITUS EN PACIENTES DEL CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA	77
3.1	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	77
3.2	HIPOTESIS	77
3.3	OBJETIVOS	78
3.4	JUSTIFICACION	78
3.5	DISEÑO	79
3.6	ANALISIS DE DATOS	83
3.7	METODO MATEMATICO PARA EL ANALISIS DE DATOS	84
3.8	RESULTADOS	84
3.9	CONCLUSIONES	87
3.10	COMENTARIOS	88
3.11	TABLAS, GRAFICAS Y FOTOGRAFIAS	90
	BIBLIOGRAFIA	107

INTRODUCCION

El vitiligo es una enfermedad tan antigua como el hombre y ha evolucionado junto con él en su concepto, sin embargo, a través del tiempo se ha confundido con otras entidades como la lepra, mastocitosis cutánea, alopecia areata, lupus vulgar y xantelasma.

Es una enfermedad de causa desconocida, lo que ha ocasionado que se produzcan una serie de mitos y estigmas en relación con los que la padecen, como se hace patente en el Código de Conducta "Manusriti" (200AC) que dice: "Los pacientes con manchas blancas no serán respetados por la sociedad", muestra de una conducta segregante de la sociedad sobre las personas con vitiligo.

Por muchos años fue considerado como una psicodermatosis que no traducía ninguna alteración a nivel sistémico; pero a la luz de las últimas investigaciones, se tiende a considerar al vitiligo 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 con una alta frecuencia de asociación con otras enfermedades.

En la literatura mundial, existen un sin fin de publicaciones que señalan la coexistencia del vitiligo con varias enfermedades sistémicas; es de ahí de donde surge el interés por realizar este trabajo, ya que consideramos importante conocer si las asociaciones descritas en el extranjero están presentes o no en la población mexicana.

Se escogió la asociación de vitiligo y diabetes mellitus debido a que además de ser esta última una enfermedad metabólica frecuente, su diagnóstico puede hacerse con facilidad con los escasos recursos de laboratorio con los que cuenta esta Institución.

Decidimos asimismo, que el trabajo fuera un estudio transversal y controlado para poder esclarecer si estas dos entidades se presentan juntas en forma causal o fortuita.

La tesis incluyó también, en sus primeros 2 capítulos una revisión bibliográfica sobre los factores etiopatológicos y de la relación del vitiligo con la medicina interna, al señalar todas aquellas enfermedades con las que se ha correlacionado.

Esperamos que este trabajo sea de utilidad, aunque sea en forma mínima, para la mejor comprensión del vitiligo y de tal suerte se le dé la importancia que merece como una entidad que puede ser la manifestación inicial de una enfermedad sistémica.

1. ETIOPATOGENIA

El vitiligo es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de manchas acrómicas originadas por la destrucción de los melanocitos de la capa basal epidérmica. Es un evento dinámico, heterogéneo y los cambios histopatológicos se relacionan directamente con la evolución clínica de las lesiones.

La ausencia de melanocitos en la mancha acrómica, es la característica principal que se observa con microscopio de luz; ahora bien, los estudios con microscopio electrónico, de la lesión acrómica, de la piel pigmentada normal perilesional, como de la piel sana a distancia, muestran alteraciones que sugieren de que forma podría ocurrir la muerte melanocítica.

1.1 CAMBIOS ULTRAESTRUCTURALES DE LOS MELANOCITOS Y QUERATINOCITOS

Las alteraciones son variables, dependen del autor y población estudiados, y del sitio de la toma de biopsia; ya sea de la lesión acrómica, de la piel pigmentada normal perilesional o de la piel sana a distancia.

1.1.1 LESION ACROMICA

Todos los autores coinciden en señalar que a nivel de la mancha acrómica el dato constante es la ausencia de melanocitos^{1,2,3,4,5,6}, además de observar la presencia de células de Langerhans y células indeterminadas con signos degenerativos, para algunos investigadores estas células no sólo sustituyen a los melanocitos normales, sino que su número es mayor^{1,2,3,5}; mientras que para otros, la cantidad de las mismas será normal, aunque su localización descenderá ligeramente en la epidermis, para situarse en la capa basal^{1,2}.

Las células de Langerhans usualmente se encuentran en estrecha relación con una célula mononuclear, probablemente un linfocito^{5,6}.

Ocasionalmente se aprecian a nivel de la unión dermoepidérmica linfocitos, fibroblastos^{1,2} y mastocitos perineurales y perivasculares³.

Para Birbeck^{1,2} los queratinocitos de la lesión acrómica son iguales a los de la piel normal, tanto en número, como en estructura; sin embargo, Breatnach y col.⁴ informan de la existencia de vesículas en la región yuxtannuclear de los queratinocitos, en el estudio histopatológico de 5 pacientes con vitiligo vulgar. Más aún, Carretero y col.⁵ mencionan que hay degeneración citoplasmática, así como destrucción de mitocondrias y del retículo endoplásmico rugoso, formación de vacuolas y pérdida de desmosomas y hemidesmosomas.

1.1.1.2 PIEL PIGMENTADA NORMAL PERILESIONAL

Cuando se examina la piel pigmentada normal perilesional se aprecia que las alteraciones que sufren los melanocitos son mínimas, se observan morfológicamente normales, aunque con dendritas más pequeñas que las habituales y con menor contenido de melanosomas⁶; o bien, son de mayor tamaño, hasta 2 a 4 veces lo normal^{6,7}.

No obstante, la mayoría de los autores encuentran cambios intensos a nivel de los melanocitos. Breatnach¹⁹⁷³ los divide en 3 grupos, dependiendo del grado de daño:

a) Los melanocitos producen pocos melanosomas elípticos y gran cantidad de melanosomas redondos, con estructuras finamente granulares¹⁹⁷³, -estos gránulos se parecen a los producidos por los melanocitos de las personas pelirrojas y de algunos casos de albinismo oculocutáneo-. El citoplasma presenta vacuolas que pueden representar mitocondrias degeneradas.

b) Las células muestran poca o nula actividad melanógena, con relativamente pocos organelos intracitoplasmáticos, pero con prominentes filamentos¹⁹⁷³. Klaus y Moellman señalan que estos melanocitos son incapaces de transferir melanosomas a los queratinocitos y que están bloqueados en la fase G1 o G2 del ciclo celular¹⁹⁷³.

Según Carretero y col.¹⁹⁷³ y Breatnach y col.¹⁹⁷³, no sólo los melanocitos se ven afectados, sino que los queratinocitos muestran escasa degeneración vacuolar. Por su parte, Gokhale¹⁹⁷³ señala que en su estudio de 74 pacientes con vitiligo, el 50% de las piezas histopatológicas evidencian un incremento en el número de células claras suprabasales, y en el 30% se apreció un infiltrado de células mononucleares y no encontró cambios degenerativos en los melanocitos ni en los queratinocitos.

c) Las células tienen núcleos dentados y un citoplasma con un material granular electrodensó. Algunas presentan vacuolas^{12,20,21} y muestran evidente degeneración de las mitocondrias y muchos melanocitos dan la apariencia de muerte celular.

1.1.1.3 PIEL SANA A DISTANCIA

Gokhale¹² indica que no observó ninguna alteración en la piel sana contralateral de sus 74 pacientes con vitiligo; mientras que Breatnach²⁰ en su estudio de 12 pacientes encontró que los melanosomas eran de tamaño normal y elípticos, pero que daban la impresión de que operaban a su mayor nivel de actividad; este dato se apoya con el hallazgo de la dilatación del retículo endoplásmico rugoso con una alta formación y concentración de vesículas, por el aumento en número de centriolos y por la duplicación de la lámina basal de los melanocitos.

De los trabajos a que hemos hecho referencia se concluye que la afección no sólo es a nivel del melanocito, sino que involucra a la unidad funcional melanocítica, es decir, al melanocito y al queratinocito.

Moellman y col.¹⁷³ en su estudio de 28 pacientes con vitiligo, encontraron la presencia de un material granular intercelular en la epidermis, entre las células basales y la membrana basal; este material está formado por contenido citoplasmático y ribosomas libres de los queratinocitos y en forma ocasional por remenentes del retículo endoplásmico liso y/o melanosomas. Estas alteraciones se hicieron más patentes en la piel normal que en la piel despigmentada de los grupos con vitiligo estable y progresivo y en el grupo con repigmentación esta degeneración estaba reducida o ausente. Estos datos hacen pensar que entre los depósitos de material granular y la degeneración de los queratinocitos existe una estrecha relación, por lo que el primero es consecuencia de la segunda.

En el estudio se señala que la degeneración de los queratinocitos es compatible con el proceso de necrosis celular y apoptosis, sin embargo, no se demostró la muerte de los queratinocitos y en el material granular no se apreciaron restos de cuerpos apoptóticos. Las observaciones sugieren que el daño celular puede deberse a un metabolito intermedio tóxico del proceso de melanogénesis.

Es menester comentar que mientras más tiempo de evolución tengan las lesiones, se observarán más cambios degenerativos y mientras más recientes, se apreciarán más alteraciones inflamatorias¹⁷⁴.

Después de revisar las modificaciones que se encuentran en la lesión acrómica, en la periferia de la mancha y en la piel sana de sujetos con vitiligo, podemos suponer que los factores responsables de la acromia inducen su máxima influencia a nivel de la piel pigmentada normal perilesional^[12].

1.2 CELULAS DE LANGERHANS

Por la gran importancia que se ha dado a la presencia de las células de Langerhans en la etiopatogenia del vitiligo, es conveniente hacer un análisis más detallado de la bibliografía que hace mención de este hecho.

Uno de los datos más importantes obtenidos por microscopía electrónica es la sustitución de los melanocitos por células de Langerhans^[13]. Sin embargo, a través del tiempo han existido controversias acerca de la función que estas células tienen en esta entidad.

A principios de la década de los sesentas, se pensaba que los melanocitos al dividirse daban origen a un melanocito y a una célula de Langerhans y postulaban que de acuerdo con esta hipótesis, el vitiligo puede deberse a un fallo en la maduración

de los melanocitos que ya se han dividido y que esto ocasiona una inactivación de la melanogénesis. Estas células permanecerían como células de Langerhans, que se dividirían dando origen a células inactivas como ellas y de esta forma sustituirían en forma progresiva a los melanocitos^[23, 24].

A fines de los sesentas, en un estudio de 10 pacientes con vitiligo, se determina la cantidad de células de Langerhans por medio de inmunohistoquímica, los autores utilizan adenosín trifosfato y no encuentra diferencias estadísticamente significativas entre la cantidad de células de Langerhans de la piel acrómica y la normalmente pigmentada de estos pacientes^[25].

Se sugiere además, que los melanocitos y las células de Langerhans pertenecen a líneas celulares diferentes, se basan en la falta de respuesta melanógena por parte de las células estimuladas con radiaciones ultravioleta y agentes carcinógenos y en su proliferación cuando la epidermis es dañada, situación que ocurre sin proliferación de los melanocitos^[26].

Wolff y col. en 1967, afirman que las células de Langerhans no pueden tener ningún efecto etiológico ya que ellas son similares tanto morfológica como cuantitativamente en la piel acrómica, como en la normal de sus pacientes estudiados^[27].

Claudy y Rouchouse¹⁹⁷¹, tampoco encuentran diferencias en la densidad de las células de Langerhans entre la piel acrómica y la normal. En este estudio se utilizaron anticuerpos monoclonales CD6 IgG1 y anti IaIgG2, para caracterizar a las células de Langerhans.

En 1984 Kaho y col.¹⁹⁸⁴ estudiaron 11 pacientes: 8 con vitiligo generalizado y 3 con la variedad localizada; 4 de estos casos fueron considerados como portadores de vitiligo inmunológico ya que presentaban aumento de gammaglobulina, de anticuerpos antitiroglobulina y anticuerpos antimicrosomales. De estos, 3 casos mostraron células claras que migraban de la epidermis a la dermis, exocitosis de linfocitos, muchos melanófagos en la dermis superior y un infiltrado moderado perivascular de linfocitos, en los 4 casos se apreció disminución de células ATPasa+ en la piel periférica normal; en 2 casos, la disminución fue tanto en la piel periférica normal, como en la acrómica. Los restantes 7 pacientes fueron ubicados dentro del grupo de vitiligo no inmunológico y de ellos, en 4 no hubo diferencias con respecto a la densidad de las células ATPasa+, y en los otros 3 se observó una disminución marcada en la piel normal periférica con respecto a la acrómica. En este estudio sólo hubo diferencias significativas en la densidad de las células de Langerhans entre la piel acrómica y la normalmente pigmentada de la periferia en el vitiligo inmunológico.

En 1990, se considera que las células de Langerhans disminuyen o se repoblan dependiendo de la fase del vitiligo. Chao-Hsing Koo y Hsin-Su Yu¹²³ realizan una determinación de las células de Langerhans mediante la técnica de inmunoperoxidasa para CD6 en 26 pacientes con vitiligo no segmentario; encontraron aumento de células CD6+ en la dermis superior de la piel acrómica del grupo con vitiligo estable y en la piel acrómica y en el borde en el grupo con vitiligo activo; el incremento fue estadísticamente significativo en el grupo estable a nivel de la zona acrómica y se apreció una notable disminución de las células ATPasa+ en el grupo de vitiligo con repigmentación.

Cuando las muestras fueron estudiadas con microscopio electrónico de transmisión se apreció lo siguiente:

a) Hubo desaparición de las células de Langerhans en la epidermis del grupo con repigmentación.

b) En el grupo con vitiligo activo, a nivel de la piel normal de la periferia, las células de Langerhans, los queratinocitos y los melanocitos presentaban degeneración vacuolar.

c) En la dermis papilar de la piel acrómica de los grupos activo y estable, y en la periferia del activo, se encontraron células dendríticas mononucleares sin gránulos de Birbeck. En las

Lesiones acrómicas del vitiligo estable estas células estaban más cerca de la membrana basal y mostraban tendencia a migrar a la epidermis.

El hecho de que se hayan encontrado células CD6+ en la dermis papilar de las lesiones acrómicas en pacientes con vitiligo estable que tienden a migrar a la epidermis, sugiere que la repoblación epidérmica de las células de Langerhans puede deberse a la transformación de células dendríticas CD6+ dérmicas, las cuales son redondas, hendidas y menos dendríticas y anguladas que las células de Langerhans e idénticas a estas durante la mitosis²⁴. La función de estas células aún no se ha determinado y los autores proponen que éstas pueden ser estimuladas por la disminución focal de las células de Langerhans epidérmicas, que ocurre en el vitiligo activo y que funcionan como macrófagos al sustituir a las células de Langerhans en el vitiligo estable.

Con base en los trabajos antes señalados podemos concluir lo siguiente con respecto al papel de las células de Langerhans en la patogenia del vitiligo: las células de Langerhans y los melanocitos son destruidos por ciertos factores citotóxicos, probablemente linfoquinas, que son producidas por los linfocitos T sensibilizados durante la activación de las células T, al reconocer antígenos de los melanocitos presentados por las células de Langerhans. A lo cual nos surge la siguiente interrogante: como es que ocurren estos fenómenos? una de las teorías propuestas, es que las células de Langerhans captan los

antígenos que son liberados de los queratinocitos y melanocitos destruidos, abandonan la epidermis, migran a los ganglios linfáticos regionales a presentar el antígeno e inducen una respuesta antigénica específica por parte de los linfocitos T. Otra explicación es en el sentido de que las células de Langerhans son dañadas debido a que las mismas son células Ia+, y los linfocitos reaccionan no sólo con las células de Langerhans, sino también con los melanocitos y los queratinocitos que por diversos factores expresan el antígeno Ia.

Por otro lado, se sabe que la piel acrómica de los pacientes con vitiligo tiene una respuesta disminuida a la sensibilización por contacto al dinitroclorobenceno, situación que no ocurre en la piel pigmentada normal de esos pacientes^{14, 15, 16} y que la disminución de la sensibilización a un antígeno se produce normalmente cuando la piel que no responde o lo hace mínimamente, tiene depleción de células de Langerhans^{13, 15}, no obstante, en la mancha acrómica se ha demostrado como uno de los hallazgos más constantes, el aumento de las células de Langerhans, por lo tanto, aun no se puede esclarecer en forma completa el rol que estas células juegan en la patogenia del vitiligo.

1.3 CAMBIOS NEURALES

Lerner y Chanco-Turner^[23] en 1959 y 1965, proponen la teoría neural, basados en la influencia colinérgica que deducen de observar un incremento en la sudoración de la piel acrómica del vitiligo. En apoyo a la teoría neural, como causa del vitiligo, se encuentran las modificaciones observadas en algunas muestras histopatológicas.

En un estudio con 5 pacientes de vitiligo, el calibre de los nervios fue igual a los de la piel normal, pero las terminaciones nerviosas mostraban edema a nivel de los axones, sustitución de las neurofibrillas por una matriz granular, discontinuidad de las membranas de los axones y a nivel de las células de Schwann, duplicación de la membrana basal, aumento del retículo endoplásmico y de mitocondrias, expulsión del citoplasma de axones degenerados y axones regenerados no unidos a estas células. Todos estos cambios se veían en la mancha acrómica, y a nivel de la piel perilesional encontraron que los nervios estaban más densamente distribuidos y con más células de Schwann.

A partir de las fechas antes mencionadas, han sido varias las publicaciones en donde se confirman los hallazgos comentados con anterioridad, así tenemos que Breatnach en 1975^[24] informa de la duplicación de la membrana basal de las células de Schwann en la piel acrómica de 12 pacientes que estudia. Pero es hasta

1977^[3] en que Monehashi y col. publican la presencia de terminaciones nerviosas en contacto con la membrana basal de la epidermis y más aún, Masamitsu^[15] indica que las terminaciones invaden frecuentemente la epidermis.

Estos datos son importantes, por lo que es conveniente señalar que Winkelmann y Ceuna^[3] mencionan lo excepcional de encontrar en la piel normal conexiones entre los melanocitos y las terminaciones nerviosas, además de que la simpatectomía en conejos con ojos cafés, ocasiona que estos se aclaren al disminuir la actividad de la tirosinasa en un 30 a 40% en los melanocitos del iris^[3], por lo tanto se desprende de lo anterior la gran influencia que podría tener algún mediador neuroquímico, tal como la acetilcolina en la génesis del vitiligo. Lo que faltaría por aclarar sería saber cuál es el factor que condiciona el daño neural?

1.4 CAMBIOS FISIOLÓGICOS

Se ha informado sobre la existencia de variaciones fisiológicas en la piel afectada en comparación con la intacta; estas alteraciones se han ligado estrechamente con el daño sobre el sistema nervioso periférico.

Estos conceptos surgen a partir de la década de los 50, en que Von Euler afirmaba que la dopamina podía transportarse a través de los nervios simpáticos y que la destrucción o sección de estos podía causar disminución del pigmento^[17]. Por su parte, Miramirasi y col. proponen que existe algún tipo de actividad aumentada de las terminaciones nerviosas en la piel acrómica de los pacientes con vitiligo^[18].

De ese entonces a la fecha, algunos conceptos han cambiado con respecto a la función del sistema nervioso periférico en la regulación de la melanogénesis; se ha demostrado que el color del iris, de alguna manera depende de la inervación simpática y que cuando se realiza la denervación del ganglio cervical superior en conejos, se aprecia una disminución tanto del color del iris como de la actividad de la tirosinasa en el mismo^[19].

Otro de los nuevos descubrimientos ha sido aportado por Smith y Blalock en 1981, ellos comprobaron que los leucocitos periféricos humanos infectados por virus o sometidos a los efectos de endotoxinas, sintetizan corticotropina inmunorreactiva (ir-ACTH) y endorfinas. La ir-ACTH parece ser igual a la ACTH auténtica, la primera también está sujeta a mecanismos reguladores similares a los fisiológicos. La producción de ACTH y de endorfinas liberadas por los leucocitos son inducidas por el factor liberador de corticotropina, por lo que se propone que el eje-hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, puede de alguna forma regular la función inmune^[20].

Sea cual fuere la función real que el sistema nervioso tiene en el desarrollo de la mancha acrómica del vitiligo, lo que resulta indudable son las alteraciones fisiológicas que a continuación señalamos:

En 1959 Lerner indica que la actividad de las glándulas sudoríparas medida en condiciones basales por medio de los cambios en la resistencia eléctrica de las mismas, fue mayor en la piel acrómica que en la normal^[16]. Lerner junto con Chanco-Turner en 1965^[22], comunican que de 22 pacientes con vitiligo, 16 tuvieron un aumento mayor en la temperatura en la zona de la lesión acrómica, que en la piel sana; con respecto a la sudoración, el hallazgo fue idéntico al anterior también en 16 pacientes. En este mismo grupo, el tiempo de sangrado estuvo prolongado en la zona acrómica de 6 pacientes y no se observaron cambios cuando se aplicaron acetilcolina, epinefrina o histamina.

1.5 ALTERACIONES EN LA CONCENTRACION DE LOS OLIGOELEMENTOS

En forma breve se tratará de establecer cuáles son las alteraciones que se producen en la piel enferma de los pacientes con vitiligo y su relación con los oligoelementos, así como la posible función que guardan estos en la melanogénesis.

En 1931 se estudiaron ratas sometidas a dieta con leche y notaron que el color oscuro de su pelo cambiaba a gris por una deficiencia de cobre. En el mismo año, Cuningham, demuestra in vitro que el cobre acelera la oxidación de la dopa. En 1935 Gorker informa que las dietas libres de cobre ocasionan despigmentación del pelo de ratas, conejos y gatos, y que este efecto desaparece después de la administración de cobre. Estos datos fueron confirmados cuando se compararon los niveles de cobre obtenidos en un cabello oscuro y en el gris de individuos normales y se encontró una disminución del cobre en estos últimos.

Con lo que respecta al zinc, se conocen de sobra las alteraciones que causa la deficiencia severa de este oligoelemento; no obstante, un pequeño déficit es capaz de causar, en los ratones, atrofia del timo, disminución de corticosterona y de hasta el 50% en la cantidad de leucocitos, así como de reducir en un 40 a 70% la inmunidad tanto humoral como celular.

En los pacientes con vitiligo se han realizado investigaciones sobre la concentración de zinc y otros oligoelementos, para determinar el posible papel en el origen de la enfermedad.

Molokhia y col.^{24.25} determinan el contenido de manganeso, de cobre y zinc, en 10 y 18 pacientes con vitiligo, respectivamente; la cuantificación se llevó a cabo tanto en la piel enferma como en la sana. Todos estos elementos estuvieron incrementados significativamente en la piel acrómica en comparación con el grupo control de sujetos sanos. Con lo que respecta a la determinación sérica de cobre y zinc, para el primero no hubo diferencias significativas cuando se comparó con el grupo control, cosa que no ocurrió cuando esta comparación se hizo con el zinc, ya que se apreció una disminución notable en los pacientes con vitiligo.

Estos hechos no son claros, dado que con base en los antecedentes se esperaría encontrar una disminución de cobre a nivel de la zona acrómica y a pesar de que los niveles séricos de zinc están disminuidos, no se ha esclarecido de qué manera pueden estar involucrados en la destrucción melanocítica.

1.6 ANTIGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD

A partir de la década de los setenta, Copemen y col.²⁶ proponen un mecanismo inmunológico para explicar la génesis del vitiligo, esta teoría ha sido una de las que ha contado con más

adeptos. Uno de los factores que la apoyan es la expresión del antígeno de histocompatibilidad DR por parte de los queratinocitos de pacientes con vitiligo.

Los antígenos de histocompatibilidad (HLA) son glucoproteínas de la superficie celular de la mayoría de las células humanas nucleadas, son marcadores que imprimen de manera única características a las células de cada persona.

Se sabe que los genes responsables de la histocompatibilidad se ubican en varios loci estrechamente unidos. Existen cuatro loci que producen antígenos HLA. Estos reciben el nombre de A,B,C y D; los productos del gene son llamados antígenos HLA-A,B,C y D.

Unidos a estos loci HLA hay muchos otros genes que están involucrados en el control de la respuesta inmune pero que no sintetizan antígenos de histocompatibilidad; sin embargo, en la séptima reunión del Comité de Nomenclatura de la OMS en 1977^[27] se acordó que todos reciban ahora el nombre de complejo humano mayor de histocompatibilidad (MCH) y deberá usarse para referirse al MCH completo y que los términos HLA-A, HLA-B, HLA-C y HLA-D se refieren a loci individuales definidos dentro del MCH.

El complejo codifica para tres familias moleculares diferentes: el MCH de la clase I, II y III^[28]. Las moléculas de la clase III son elementos constitutivos del sistema de

complemento; los antígenos de la clase I forman el sistema mayor y más polimorfo, se encuentran en todas las células nucleadas, en este grupo están los HLA-A,B y C. Los antígenos de la clase II son importantes para la comunicación, interacción y regulación de los sistemas celulares que colaboran en la inducción de la respuesta inmune^[26,27], y la expresión del HLA-D es necesaria para la presentación antigénica y para la inducción de linfocitos T citotóxicos^[28,29]; esta región está dividida en tres genes que reciben el nombre de DR, DQ y DP^[26,30].

No todas las células del organismo tienen los mismos antígenos de histocompatibilidad; los antígenos HLA-A,B y C están presentes en todas las células nucleadas y en las plaquetas. Los antígenos DR, DQ y DP se encuentran en los linfocitos B, monocitos, macrófagos, linfocitos T activados, células precursoras hematopoyéticas, células de Langerhans y en algunas células endoteliales.

La función del HLA-DR es la de fungir como un elemento de restricción para la inducción y proliferación de linfocitos T. La expresión del HLA-DQ es considerada como un indicador de protección del antígeno o función supresora^[26,30].

La expresión de los antígenos HLA-DR en la piel normal está confinada exclusivamente a las células de Langerhans y a las células epiteliales del acrosiringio^[26,31], no obstante, desde 1978 se ha informado que en algunas dermatosis, los

queratinocitos son capaces de expresar este antígeno^[206], es interesante comentar que este hecho se ha ligado en forma invariable a la presencia de un infiltrado linfocitario que contiene numerosos linfocitos T activados con el fenotipo Leu-4+, HLA-DR+ y no es requisito la existencia de exocitosis^[206]. Cabe mencionar además, que el antígeno se expresa sólo cuando la piel ha sido estimulada con gamma interferón^[206].

El gamma interferón es una glucoproteína que es codificada por un gen localizado en el brazo corto del cromosoma 12, es una citoquina producida por los linfocitos T activados que posee una función antiviral y una actividad antiproliferativa. Actúa como un potente modulador de la mayoría de la respuesta inmune mediada por linfocitos T. Sus propiedades inmunomoduladoras incluyen mediación tanto en la activación de linfocitos como de macrófagos, aumento de la actividad de los linfocitos, incluyendo la de las células natural killer, incremento de la producción de antígenos de la clase II del MCH por parte de las células presentadoras.

A pesar de que se ha comentado que la expresión del HLA-DR en los queratinocitos está vinculada a la presencia de un infiltrado linfocitario, otros autores, mencionan que cuando se aplica a la piel sana dosis bajas de gamma interferón (3 microgramos) se produce la expresión del antígeno HLA-DR aún en ausencia de infiltrado y proponen que la acción puede ser directa sobre los queratinocitos, probablemente a través de un receptor

de superficie y no de una vía intermediaria. Se ha pensado además, que el gamma interferón está modulado por citoquinas, ya que se conoce desde hace tiempo que los péptidos opiáceos pueden modular la respuesta inmune. En forma específica podemos decir que la beta endorfina y la metencefalina estimulan la migración de linfocitos, monocitos y neutrófilos, además de incrementar la actividad de las células natural killer o de las células mononucleares, pero Brown y Van Epps informan que estos péptidos son capaces de incrementar la producción de gamma interferón a través de la concavalina A, con lo que se sugiere que los neuropéptidos afectan la respuesta inmune a través de la producción de linfoquinas.

Más aún, se postula que los queratinocitos al ser estimulados por el gamma interferón son capaces de producir un factor activador de linfocitos, similar a la interleucina 1, que regula la adhesión de los linfoblastos T y por ende actúa como un mediador de la respuesta inmune.

Podemos concluir que es posible que los queratinocitos que expresan el HLA-DR puedan ser células accesorias, que actúen como células blanco de las células T citotóxicas o que tengan una función estimulante sobre la inducción de la proliferación de células T por medio de la producción de linfoquinas.

1.7 AUTODESTRUCCION

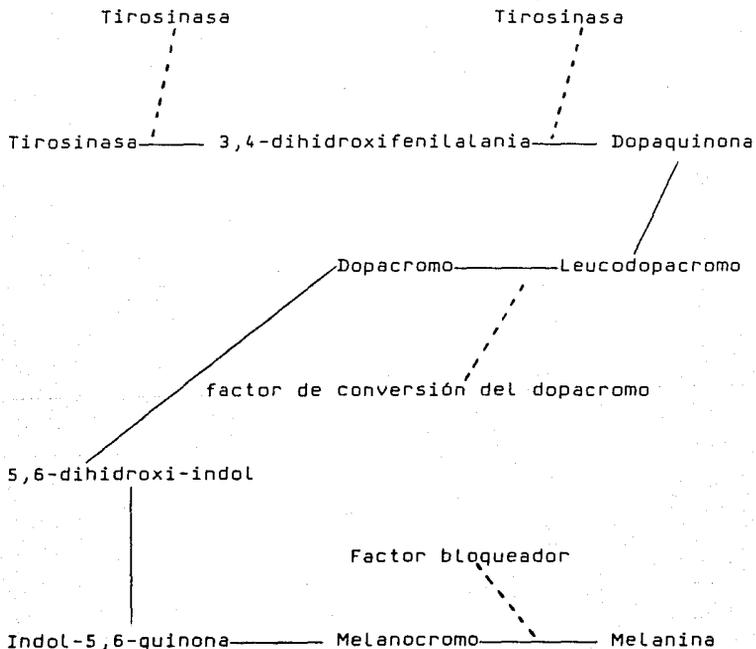
Reley en 1960^[18], postula que algunos fenoles, principalmente el 4 hidroxianisol, tienen un efecto citotóxico sobre los melanocitos y que esta toxicidad podía estar mediada por la producción de radicales libres que originan una peroxidación de los lípidos y en forma subsecuente el daño celular.

Con base en estos datos, Lerner en 1971^[19], sugiere que el vitiligo y el encanecimiento son producidos por la destrucción de los melanocitos, causada por varios metabolitos que se generan durante la síntesis de la melanina.

Con la finalidad de entender de que manera puede llevarse a cabo este fenómeno, es conveniente revisar la vía metabólica de la melanina.

En la vía clásica de Mason Raper^[4], la tirosinasa, una enzima que contiene cobre, convierte la tirosina a dopa y oxida la dopa a dopaquinona; recientemente se ha contemplado la posibilidad de que estas conversiones sean llevadas a cabo por dos enzimas -peroxidasa y dopaoxidasa- y no sólo por la tirosinasa; sin embargo, algunos autores no aceptan esta hipótesis.

Esta secuencia de reacciones que da como resultado la formación de melanina, contiene 3 factores que regulan la síntesis; el factor de conversión de dopacromo que cataliza la transformación del dopacromo a 5,6-dihidroxi-indol-2 ácido carboxílico, el factor de conversión del 5,6-dihidroxi-indol que interviene en la conversión de éste a melanina, que se activa sólo cuando las dos están expuestas a la hormona estimulante de los melanocitos (MSH) y, por último, el factor bloqueador del 5,6-dihidroxi-indol, que detiene la síntesis de la melanina en este paso⁽⁴⁴⁾.



La estructura química exacta de la melanina no se conoce, ya que es difícil solubilizar sus compuestos sin que se alteren sus unidades monoméricas, no obstante, se sabe que la melanina^[45] es un heteropolímero complejo, compuesto por una variedad de quinonas, semiquinonas e indoles. Se conocen tres formas mayores de melanina, la neuromelanina, la feomelanina y la eumelanina. La última es un polímero de alto peso molecular, cuyos monómeros incluyen al 5,6-dihidroxi-indol, al ácido 5,6-dihidroxi-indol-2-carboxílico y al indol-5,6-quinona; es de color café a negro y la contienen los melanosomas elípticos. La feomelanina es de color amarillo-rojizo, se encuentra en los melanosomas esféricos y su vía metabólica difiere de la eumelanina, en que en la primera la dopaquinona reacciona con el grupo tiol de la cisteína y forma 5-S cistinildopa, posteriormente se oxida y da origen a la feomelanina. La neuromelanina es un pigmento negro formado en las células nerviosas por una vía enzimática diferente de la responsable de la síntesis de eumelanina o feomelanina.

En el vitiligo la despigmentación es más frecuente en las zonas que normalmente están más pigmentadas y posiblemente se debe a un aumento en la melanogénesis^[42], ya que según Schachtschabel y col.^[41], los productos de la oxidación de la dopa aumentan la síntesis de melanina, a la vez que disminuyen la síntesis de DNA.

Los metabolitos intermedios de la melanina que se han involucrado en la citotoxicidad son la tirosinasa, la dopa-dihidroxifenilalanina- y el dopacromo^[42,44,46]. Se ha postulado que debe existir algún mecanismo regulador que evite que en condiciones normales los metabolitos intermedios de la melanina dañen a los melanocitos^[46], recientemente se encontró que el factor que bloquea al 5,6-dihidroxi-indol protege de los efectos citotóxicos y que esta sustancia es removida de la célula cuando ésta es estimulada por la MSH^[44].

Las hormonas estimulantes de los melanocitos son tres: alfa, beta y gamma. Son pequeñas hormonas peptídicas que contienen 12 a 18 aminoácidos. Las tres melanotropinas tienen un precursor común, el péptido pro-opiomelanocortina -precursor además de la ACTH-, así como de un péptido del lóbulo intermedio que es una corticotropina like, de las beta lipotropinas y de las beta endorfinas^[43].

El mecanismo de acción de la MSH puede resumirse de la siguiente manera:

a) La MSH se une en forma específica a receptores con alta afinidad, localizados en la superficie celular y esta unión se lleva a cabo de preferencia cuando la célula se halla en la fase G2 del ciclo celular.

b) La formación del complejo hormona-receptor es seguida de la estimulación de la adenilciclasa y de un neto incremento en los niveles intracelulares de AMPc^[51, 42, 47, 48, 50, 51].

c) El aumento en los niveles de AMPc da como resultado la proliferación de los melanocitos y un incremento en la formación de dendritas^[51, 52, 53], una mayor actividad de la tirosinasa^[52] y un aumento en el depósito de melanina^[42].

Las células con una gran actividad de la tirosinasa, como resultado de la exposición a la MSH, se hacen más susceptibles a los precursores tóxicos de la melanina que cuando los melanocitos no se exponen a la hormona^[44, 45], muy probablemente por inhibir al factor bloqueador del 5,6-dihidroxi-indol^[44].

Por otro lado, Gordon y Gilcrest en 1989^[52], sostienen que la activación de la proteína quinasa C puede ser un estímulo para la biosíntesis de la melanina en melanocitos humanos cultivados. Más recientemente, Gordon y col.^[54], postulan que el 1,2-diacilglicerol (DAG), un segundo mensajero para la transducción intracelular, activa a la fosfolipasa C, que a su vez estimula a la proteína quinasa C (PKC)^[54], que puede ser la responsable de la activación del AMPc.

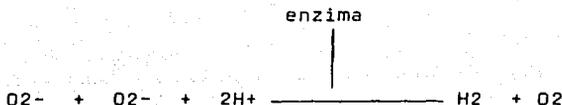
La alfa MSH es similar a la interleucina 1, producida por los queratinocitos y se propone que ésta podría tener alguna función reguladora sobre la melanogénesis^[45].

Riley en 1969^[49], indicó que el efecto citotóxico de los fenoles sobre los melanocitos, posiblemente se debe a la oxidación de estas sustancias, lo que da origen a la producción de radicales libres, que causan peroxidación de los lípidos y por lo tanto daño celular.

La melanina puede contener radicales libres en una condición química inerte y es capaz de oxidar el NADH a NADPH^[45], y la feomelanina es el tipo de melanina que libera más radicales libres^[45, 55], que contienen electrones extras y que, por lo tanto, pueden reaccionar químicamente, es decir, pueden captar electrones para completar un número par o donar los sobrantes, de esta manera ser eléctricamente neutros y servir como oxidantes o reductores.

El radical superóxido (O₂⁻) es formado al donar el O₂ un electrón y funciona como un buen reductor u oxidante capaz de iniciar una cadena de reacciones químicas^[57].

La enzima que protege del daño celular causado por los radicales libres es la superóxido dismutasa, ya que convierte a los radicales superóxido en O₂ y peróxido de hidrógeno^[57, 58].



Esta enzima utiliza como coenzima al cobre y al zinc que se han detectado en la epidermis normal humana, pero no en ratones albinos^[50].

Se han involucrado también en este mecanismo, a pequeñas moléculas similares a las vitaminas A, C y E, al glutatión reducido^[49,50], a la tioredoxín reductasa y a la tioredoxín^[50]. La actividad de estas tres últimas enzimas ha sido determinada en la piel acrómica de un paciente con vitiligo y en la piel normal de una persona sana; se apreció que en la piel acrómica hubo una menor eliminación (30% menos) de radicales libres, en comparación con la piel sana. Un dato que se debe mencionar es que la actividad de la tioredoxín reductasa no mostró diferencias significativas entre la piel normal y la acrómica cuando los queratinocitos fueron cultivados con 0.1 microgramos de Ca^{++} , mientras que cuando se adicionaron 2 microgramos de Ca^{++} hubo una reducción significativa de la actividad en la piel acrómica comparada con el control^[50]. Con estos datos se postula que el Ca^{++} puede tener un rol inhibitor en el control de la melanogénesis^[49,50].

Las consecuencias biológicas de la producción excesiva de peróxidos incluyen mutaciones, inflamación, citotoxicidad, carcinogénesis, desnaturalización de proteínas, fotoenvejecimiento, degeneración y muerte celular^[50]. Con la producción de superóxidos se liberan en forma simultánea ácidos

grasos insaturados -principalmente ácido araquidónico-, que se ha involucrado en los efectos biológicos de los radicales libres^[57,60].

Después de la exposición a la radiación ultravioleta, los melanocitos y los queratinocitos aumentan en número y tamaño e incrementan de 2 a 6 veces la producción de melanina y queratina^[61,62]. Algunos autores^[47], han propuesto que los efectos de la radiación ultravioleta en la pigmentación puede deberse a una regulación positiva del sistema receptor de la MSH y se basan en los hallazgos de Kupper y col., quienes en 1987 encuentran que el gen de la interleucina 1 se activa en los queratinocitos después de la exposición a la luz ultravioleta; y en los estudios de Pawelek y col. en 1988 se establece que la interleucina 1 alfa puede estimular o inhibir la actividad del receptor de la MSH en las células de melanoma, dependiendo de la concentración de la interleucina 1.

Se ha demostrado además, que la feomelanina en contacto con la luz ultravioleta produce cantidades considerables de superóxidos^[55,63,64]. Paulovitch y col. mostraron que la actividad de la tirosinasa en la piel de rata que ha sido radiada con luz ultravioleta, depende de la cantidad de vitamina D que sintetice la rata^[66]. Este aumento de la actividad se acompaña generalmente de una disminución en la proliferación de los melanocitos, lo que sugiere que el efecto es a través de la diferenciación celular^[66,67].

No está clara la razón por la cual disminuye el número de melanocitos tras la exposición a la vitamina D3, pero se piensa que al aumentar la actividad de la tirosinasa se ocasiona un incremento en la producción de metabolitos intermedios que causan daño auto-oxidativo; este aumento en la actividad de la tirosinasa no es mediado por AMPc^[44].

Por lo tanto, podemos concluir que la melanina -principalmente la feomelanina- es un fotosensibilizante que es capaz de matar a las células^[45] y que los pacientes con vitiligo podrían tener un defecto genético que ocasiona un fallo en la remoción enzimática de los precursores tóxicos de la melanina^[46].

1.8 INMUNOLOGIA

Una de las teorías que intentan explicar la etiopatogenia del vitiligo y que cuenta con una gran cantidad de adeptos es la inmunológica.

De tal suerte, consideramos pertinente realizar un análisis detallado, sobre los hallazgos que apoyan dicha teoría.

Este estudio lo haremos con base en las condiciones clínicas y de laboratorio -de autoinmunidad- señalados por Hernández y Peserico¹⁹⁷³, que son las siguientes:

- a). Prevalencia del sexo femenino.
- b). Correlación con un HLA específico.
- c). Infiltración linfoplasmocitaria.
- d). Asociación con otras enfermedades autoinmunes.
- e). Aumento de gammaglobulinas plasmáticas.
- f). Demostración de autoanticuerpos.
- g). Reproducción de la enfermedad en animales.
- h). Formación de anticuerpos en animales de laboratorio, inducidos por el antígeno involucrado.
- i).- Respuesta a la terapia con corticoesteroides.

1.8.1 PREVALENCIA DEL SEXO FEMENINO

El predominio femenino en la mayoría de las series se atribuye a la mayor preocupación por el defecto cosmético en las mujeres con respecto a los hombres. Para algunos^{67,70}, la incidencia sería casi igual.

1.8.2 CORRELACION CON UN HLA ESPECIFICO

Se han llevado a cabo varios estudios que tienen por objetivo determinar el HLA en los pacientes con vitiligo, en estos trabajos no se ha encontrado un HLA específico común a todos los casos, no obstante, los que se han asociado en forma más frecuente son el HLA A12 en pacientes con vitiligo que habían iniciado su enfermedad antes de los 25 años y el HLA A13 en sujetos con vitiligo y enfermedad tiroidea^{67,70,71}.

1.8.3 INFILTRACION LINFOPLASMOCITARIA

Los hallazgos histológicos del vitiligo ya fueron revisados en otro apartado de este trabajo, pero cabe mencionar que si bien, algunos autores no mencionan la presencia de un infiltrado o es escaso en las lesiones acrómicas de la enfermedad que nos ocupa^[1,2,3], otros^[4,7,8] dicen que el infiltrado se encuentra presente y en forma intensa.

1.8.4 ASOCIACION CON OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

La lista de estas enfermedades es larga y será motivo de la revisión del siguiente capítulo de este trabajo.

Peña y col.^[7,8] señalan que 20 a 30% de los pacientes con vitiligo tienen asociada una o más enfermedades autoinmunes.

Algunas de las más frecuentes son:

a) Hiper o hipotiroidismo.

b) Anemia perniciosa.

- c) Diabetes mellitus.
- d) Halo nevo.
- e) Enfermedad de Addison.
- f) Melanoma maligno.
- g) Alopecia areata, etc.

1.8.5 AUMENTO DE GAMMAGLOBULINAS PLASMATICAS

En algunos pacientes se ha demostrado aumento de IgG, IgA e IgM⁷⁴³, sin embargo, otros investigadores mencionan que la IgA está disminuida^{74.75.76.77} y en la mayoría de los casos no se encuentran cambios en la cuantificación de ninguna de estas inmunoglobulinas⁷⁴³.

1.8.6 DEMOSTRACION DE AUTOANTICUERPOS

Este ha sido uno de los hallazgos que junto con la presencia de enfermedades autoinmunes vincula al vitiligo con una etiología inmunológica, por otro lado, no hay que olvidar que los autoanticuerpos órgano-específicos pueden estar presentes aún en ausencia de manifestaciones clínicas de enfermedad autoinmune^[74].

La frecuencia con la cual se encuentran anticuerpos órgano-específicos en el vitiligo es variable, existen comunicaciones de un 18, 34.6 y 40%^[75,76,77,80], mientras que Harsoulis y col.^[60] no menciona si los autoanticuerpos estaban presentes en pacientes con vitiligo y enfermedad autoinmune asociada o sin ella; Grimes y col.^[79] encontraron en su estudio de 70 pacientes negros con vitiligo, una mayor frecuencia de autoanticuerpos, sobre todo en aquellos que tenían además una enfermedad autoinmune -62% de los pacientes con autoanticuerpos padecían una enfermedad autoinmune asociada, contra un 30% de pacientes que presentaban autoanticuerpos sin que tuvieran otra patología concomitante-.

Con respecto al tipo de vitiligo que se ha correlacionado con la presencia de autoanticuerpos, en el trabajo antes señalado, no se encontraron diferencias significativas; en cambio

en el realizado por Morgan y col.^[17], el 77% de los pacientes con vitiligo y autoanticuerpos, presentaban vitiligo generalizado.

Los autoanticuerpos que en forma más constante se encuentran en los pacientes con vitiligo son:

a) Antitiroides: son los que están presentes en la mayoría de los casos, su frecuencia se señala entre un 20 a un 66.6%^[17, 18] y se menciona que pueden ser tanto coloidales como citoplasmáticos^[19].

b) Contra células parietales: La frecuencia es de un 13.7%^[19].

c) Contra células pancreáticas: estos anticuerpos se encuentran en el 7.2% de los pacientes^[19].

d) Contra células de la corteza suprarrenal: están presentes en cerca del 4% de los casos^[19].

1.8.6.1 ANTICUERPOS CONTRA MELANOCITOS

Por otra parte, uno de los criterios fundamentales para considerar al vitiligo como una enfermedad inmunológica es la presencia de autoanticuerpos contra los melanocitos, en virtud de lo cual los estudiaremos a continuación.

Los primeros en demostrarlos fueron Von Langhof y col. en 1965¹⁵⁰, en el suero de 22 pacientes (84.6%) de 26 estudiados.

En 1973, Copeman y col.¹⁵¹, utilizan la técnica de inmunofluorescencia y encuentran anticuerpos anticitoplasmáticos dirigidos contra células de melanoma maligno en 15 pacientes con halo nevo; de éstos, 11 tenían además vitiligo, pero no se hallaron en 47 pacientes que solamente padecían vitiligo. Más aún, Mitchell y col.¹⁵² confirman este dato al informar que en su estudio con 21 pacientes con vitiligo y 7 con halo nevo, encontraron respuesta contra las células LeCa-194 de melanoma en los casos con halo nevo, pero no en los de vitiligo. Otros autores que tampoco encuentran anticuerpos antimelanocito -usando como antígeno melano proteína de células de melanoma maligno, de léntigo solar y de nevo azul-, en 20 pacientes con vitiligo, son Woolfason y col.¹⁵³, quienes además, agregan que si un proceso inmune está implicado en el vitiligo, probablemente está confinado a la piel y no se refleja sistémicamente.

En 1977 Hertz y col.^[97] encuentran anticuerpos antimelanocito en 2 pacientes con vitiligo, alopecia areata universal, candidiasis mucocutánea e insuficiencia endócrina múltiple; la técnica utilizada fue la de fijación de complemento por inmunofluorescencia y el anticuerpo fue identificado como una IgG. Dos años después, Betterle y col.^[98] estudian a 2 pacientes con vitiligo y poliendocrinopatías, uno de los cuales padecía enfermedad poliglandular autoinmune tipo I -hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea y otras enfermedades endócrinas-, en ellos encuentran por el método de inmunofluorescencia indirecta con fijación de complemento, anticuerpos contra melanocito. A partir de esta fecha son varios los investigadores^[91,92,93] que señalan la presencia de anticuerpos antimelanocito en pacientes con vitiligo y candidiasis mucocutánea; los pacientes con candidiasis tienen además insuficiencia endócrina múltiple^[92]. Howanitz y col.^[93] en un estudio con 69 pacientes, encontraron sólo en 5 casos anticuerpos antimelanocito; todos los pacientes tenían candidiasis mucocutánea crónica, 2 de los cuales padecían vitiligo y endocrinopatías múltiples. La técnica que se utilizó para la determinación de los anticuerpos fue la de inmunofluorescencia con fijación de complemento. Lo anterior, hace que los autores señalen que los anticuerpos antimelanocito detectados no se asocian con el vitiligo común y que estos anticuerpos se correlacionan más con la candidiasis mucocutánea crónica que con el vitiligo, y que posiblemente el vitiligo que

desarrollan algunos pacientes con esta entidad se deba a una reacción cruzada entre Candida albicans y Los melanocitos, ya que, ambos poseen antígenos comunes.

En los últimos años, Naughton y col.^[74, 75] y Moellman y col.^[76] publican que han encontrado anticuerpos antimelanocito en pacientes con vitiligo vulgar que no padecen enfermedades autoinmunes y/o candidiasis mucocutánea crónica. En 1983^[74], se estudian 120 pacientes, 61 de los cuales tenían vitiligo activo -14 con vitiligo vulgar sin enfermedad autoinmune y/o candidiasis mucocutánea crónica, 42 con vitiligo y enfermedad autoinmune y 5 con vitiligo y candidiasis mucocutánea crónica-, 32 con dermatosis no pigmentarias, 24 con melanoma maligno y 3 candidiasis mucocutánea crónica sin vitiligo. En el suero de estos pacientes buscaron anticuerpos antimelanocito mediante la técnica de inmunoprecipitación, y encontraron anticuerpos en el 82% de los pacientes con vitiligo activo, de los cuales 14 pacientes presentaban vitiligo sin asociación, en los 5 que tenían vitiligo y candidiasis y 74% de los pacientes con vitiligo y enfermedad autoinmune. Por el contrario, no se apreciaron anticuerpos antimelanocito en los 32 pacientes sin enfermedad pigmentaria y tampoco en los 3 que padecían candidiasis. Tres de los 24 pacientes con melanoma maligno tenían anticuerpos antimelanocito, pero su actividad fue menor que la observada en los pacientes con vitiligo.

Un año más tarde, Los mismos autores^[75], utilizan la técnica de inmunofluorescencia para detectar anticuerpos antimelanocito en el suero de 15 pacientes con vitiligo y encontraron que existe un patrón granular, hecho que no se observó en el suero de los 12 pacientes sanos del grupo control.

En 1985, Moellman y col.^[76] utilizan el método de hemadsorción para estudiar el suero de 71 pacientes con vitiligo y 25 individuos sanos, buscando la presencia de inmunoglobulinas contra los melanocitos, sus hallazgos son interesantes, ya que mencionan que en general, los pacientes que tenían un vitiligo más extenso fueron los que mostraron los títulos más altos de anticuerpos, situación también apreciada en aquellos que no respondieron al tratamiento con PUVA, en comparación con los que presentaban repigmentación.

La mayoría de los autores resumen que el antígeno contra el que están dirigidos estos anticuerpos IgG fijadores de complemento, está localizado a nivel intracelular más que extracelular^[77], lo que hace que uno se plantee la interrogante de si los anticuerpos son funcionalmente activos in vivo o representan un epifenómeno secundario a la lesión del melanocito^[78].

Moellman y col.^[76] señalan por otro lado, que se han identificado dos sitios intracelulares contra los cuales reaccionan los anticuerpos, estos son:

a) Algunos melanosomas de melanocitos y queratinocitos.

b) El contenido del reticulo endoplásmico y la envoltura nuclear de algunos queratinocitos basales.

Naughton y col.^[44] sugieren que el antígeno de los melanocitos tiene un peso molecular aproximado de 75 000 daltons, este dato es obtenido mediante el análisis de inmunoprecipitación.

Quizá la razón por la que no se encuentran frecuentemente anticuerpos antimelanocito en el vitiligo se debe a dos circunstancias:

a) Los métodos de inmunodifusión e inmunofluorescencia no son lo suficientemente precisos para detectar mínimas concentraciones de anticuerpos circulantes.

b) Que el mecanismo fisiopatológico implicado es celular y no humoral.

Debido a este último inciso, revisaremos en forma sucinta cuáles son los hallazgos publicados que involucran a la inmunidad celular con el vitiligo.

Como primer punto habrá que considerar las alteraciones con respecto al número total de linfocitos. Los primeros en mencionar esta alteración son Brown y col. en 1977^[77], ellos informan que en sus 24 pacientes con alopecia areata, síndrome de Down y vitiligo, los linfocitos T estaban disminuidos significativamente ($1089.5/mm^3$) en comparación con el grupo control ($1460.7/mm^3$). Este dato es rebatido por Vignale y col.^[78], ya que en 8 pacientes con vitiligo sin asociación con enfermedad autoinmune, no encontraron diferencias estadísticamente significativas, cuando se compara la cantidad de linfocitos T circulantes con la del grupo control.

Si lo que se determina es el fenotipo de los linfocitos circulantes, el dato más notable es la disminución de linfocitos T cooperadores^[79, 100]. Los autores señalan que en su trabajo con 10 pacientes con vitiligo, se apreció en 5 casos, una media de CD4 de 28 ± 6 y de 27 ± 6 para los CD8, en comparación con un 60 ± 3 y 33 ± 4 para el grupo control; cabe mencionar que el 20% de estos pacientes tenían alguna enfermedad autoinmune asociada y el 40% presentaban anticuerpos órgano-específicos.

Halder y col.^[101] indicaron que los niveles más bajos de CD4 se encontraron en pacientes con vitiligo de corta duración.

A partir de 1989, Mozzanica y col.^[101, 102] llaman la atención sobre los cambios cronobiológicos del perfil de linfocitos e indican que hay una disminución de los CD4 sin que

se aprecien diferencias con respecto a los CD8, la disminución es más intensa sobre las 12 a 18 horas, tanto en el vitiligo activo como en el estable, pero este descenso se correlaciona con la extensión de la enfermedad.

Son también Halder y col.^[97] los que mencionan un incremento en el número de células natural killer en sangre periférica de pacientes con vitiligo, al utilizar anticuerpos monoclonales Leu-7, sin embargo, existen discrepancias con respecto a la actividad de estas células, ya que mientras Ghoneum y col.^[97] encontraron una disminución significativa, Mozzanica y col.^[102] señalan un aumento, más notable si el vitiligo está activo, y sobre todo si la determinación se hacía entre las 6 y 18 horas; afirman que las células natural killer pueden jugar un rol en el mantenimiento de la enfermedad, más que en su iniciación.

Uno de los trabajos más trascendentales para entender cuál es el papel de la citotoxicidad celular, es el de Norris y col.^[103], quienes estudian 11 casos con vitiligo progresivo sin enfermedad autoinmune o candidiasis mucocutánea, y mediante la técnica de bromo-etidium naranja acridina, determinan la citotoxicidad sobre los melanocitos. Los autores indican que la citotoxicidad es significativamente mayor (un 95% más) en los pacientes con vitiligo que en el grupo control.

Para Vignale y col.¹⁹⁶³ debe estar involucrado en la etiopatogenia del vitiligo un fenómeno de citotoxicidad, mediada por anticuerpos fijadores de complemento o activadores de células portadoras de receptores Fc; lo anterior es avalado por el aumento de células natural killer y porque los anticuerpos contra melanocito han sido identificados como IgG que son capaces de actuar en este tipo de reacciones, no obstante, aún no se ha podido establecer si la respuesta inmunológica es un suceso primario en la destrucción melanocítica.

1.8.7 REPRODUCCION DE LA ENFERMEDAD EN ANIMALES. FORMACION DE ANTICUERPOS EN ANIMALES DE LABORATORIO, INDUCIDOS POR EL ANTIGENO INVOLUCRADO

Debido a que no se han aislado él o los antígenos responsables, no se han podido llevar a cabo los estudios encaminados a la reproducción del vitiligo en animales.

1.8.8 RESPUESTA A LA TERAPIA CON CORTICOESTEROIDES

El tratamiento del vitiligo es insatisfactorio, ya que los resultados son variables para las múltiples modalidades terapéuticas que se han utilizado. En algunos casos, los preparados de corticoides tópicos potentes -valerato de betametasona al 0.1% o propionato de clobetasol al 0.05%-, son efectivos en algunos casos, para producir la repigmentación en las zonas acrómicas. Se piensa que el posible mecanismo de acción sea a través de la disminución de las células de Langerhans.

1.9 COROLARIO

En conclusión, podemos resumir los acontecimientos más importantes en la etiopatogenia de la enfermedad y esquematizar cuáles pueden ser los pasos sucesivos que llevarán a la destrucción de los melanocitos, de la manera siguiente:

- 1.- Es factor indispensable un melanocito predispuesto genéticamente.

2.- El vitiligo tiene predilección por las áreas más pigmentadas, que son las que tienen mayor actividad en la síntesis de melanina.

3.- El aumento de la actividad de la tirosinasa puede deberse a un estímulo aumentado de la MSH y/o interleucina 1.

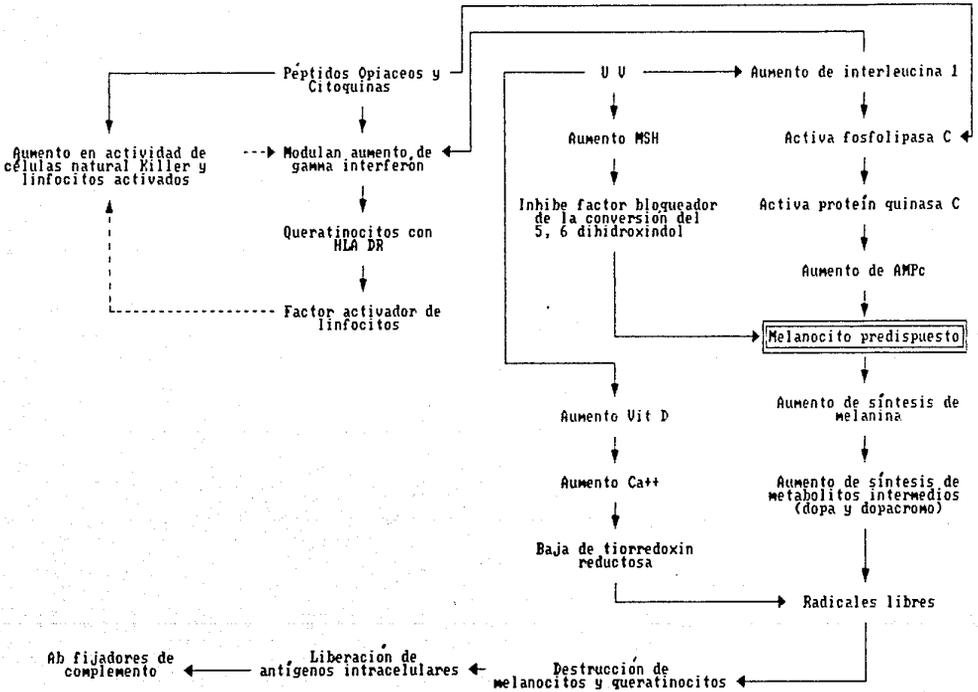
4.- El aumento de la actividad de la síntesis de melanina conlleva al incremento en la producción de metabolitos intermedios citotóxicos.

5.- Los metabolitos intermedios darán origen a radicales libres que no pueden ser eliminados al estar disminuida la tioredoxin reductasa y ésto dará lugar a destrucción celular.

6.- La destrucción celular permitirá la exposición de los antígenos involucrados en la formación de anticuerpos.

7.- La MSH además, activará a las células natural killer que producirán gamma interferón, ocasionando la expresión del HLA-DR en los queratinocitos y la producción de interleucina 1 que perpetuará la enfermedad.

FISIOPATOLOGIA DEL VITILIGO



2. EL VITILIGO EN EL CONTEXTO DE LA MEDICINA INTERNA

El vitiligo se ha asociado a múltiples padecimientos, por lo que Fernández de Codes y col.¹⁹⁷³, proponen que debe ser considerado como " un complejo sintomático de diversas entidades " y " debe tenerse en cuenta que puede ser la manifestación temprana de una enfermedad sistémica". Como lo demuestra el estudio de 408 pacientes con vitiligo, realizado por Koga y col.¹⁹⁶³, en el cual encuentra una incidencia de enfermedades asociadas, mayor y estadísticamente significativa , en el grupo con vitiligo de comienzo incidioso, con una edad de inicio frecuentemente antes de los 30 años y no segmentario, en comparación con el grupo de pacientes con vitiligo zosteriforme, con una evolución más corta, que progresa rápidamente al inicio y cesa por lo general al año.

A continuación haremos una revisión somera de las enfermedades con las que se ha relacionado el vitiligo, en un intento de esclarecer si estas entidades lo acompañan en forma casual o no.

2.1 VITILIGO Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

2.1.1 ENFERMEDAD TIROIDEA

La coexistencia de vitiligo y enfermedad tiroidea es comunicada por primera vez por Haberman en 1933, y es hasta 1959 con los estudios de Lerner^[187, 190] cuando se inician las investigaciones sobre la relación exacta que existe entre estas entidades.

Las afecciones tiroideas comunicadas, son tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo, dentro de éstas, las enfermedades que más frecuentemente se asocian son la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto.

La frecuencia de enfermedad tiroidea y vitiligo varía entre 1.28 y 71.4%^[6, 70, 73, 74, 77, 80, 100, 107].

Se menciona que la enfermedad tiroidea predomina en el sexo femenino, como lo reportan Ochi y col.^[62], quienes señalan que de sus 6 casos de vitiligo y enfermedad de Graves, el 83.3% eran mujeres, datos similares obtienen Fernández de Codes y Cunliffe^[74, 111]. El tipo de vitiligo que presentan estos pacientes es variable; el Mofty y col.^[63] encuentran predominio

del vitiligo progresivo, mientras que otros autores mencionan una mayor afección de palmas y plantas^[112], y algunos otros no refieren diferencias significativas^[113].

Para algunos autores^[114], el vitiligo precede a la afección tiroidea hasta por 40 años en el 83% de los pacientes. Un gran porcentaje de estos tienen anticuerpos antitiroideos, pero no todos presentan evidencia clínica u hormonal de la enfermedad.

Grimes y col.^[79] encontraron 8 pacientes con vitiligo y anticuerpos contra tiroides en 70 casos estudiados, de ellos sólo 2 tenían enfermedad tiroidea demostrada por determinación de T3, T4 y TSH, mediante radioinmunoensayo. Habrá que mencionar además, que 5 casos más -de los 70 estudiados- padecían enfermedad tiroidea sin tener anticuerpos antitiroideos. Peracchi y col.^[115] señalan que el 53.3% de sus 30 casos, presentaban anticuerpos antitiroglobulina y 76.7% anticuerpos antimicrosomales, pero sólo 4 tenían enfermedad tiroidea -3 hipertiroidismo y uno hipotiroidismo-.

No obstante, Mosher^[116] dice que el 94% de sus 18 casos con vitiligo tenían niveles normales de tiroxina, pero, cuando se realizó determinación de TSH y TRH encontraron un paciente con mixedema, uno con tirotoxicosis y 5 con hipotiroidismo subclínico; por lo que señalan que la determinación de tiroxina no es la prueba idónea para descartar enfermedad tiroidea y que en los pacientes con vitiligo de más de 50 años, habrá que realizar cuantificación de TSH.

Kumer y col.^[112] dicen que todos sus 22 pacientes con vitiligo eran clínicamente eutiroides, pero que cuando les realizaron gammagrafía tiroidea con I 131, encontraron disminución de la captación en 17 casos, lo que indica una tendencia al hipotiroidismo.

2.1.2 DIABETES MELLITUS

Desde 1968, se ha hecho hincapié en la asociación existente entre el vitiligo y la diabetes mellitus (DM); así pues, Cunliffe^[113] encontró que la frecuencia de la diabetes mellitus en 56 pacientes con vitiligo fue del 7.1% en comparación con el 0.8% de la población general. En 1968^[114, 115], en un estudio realizado con 520 diabéticos comunicó que el 4.8% tenía vitiligo, comparado con el 0.7% de los 443 sujetos no diabéticos tomados como grupo control, cabe aclarar que solamente el 24% de los pacientes iniciaron el vitiligo después de los 40 años de edad. Existen publicaciones de la asociación entre vitiligo y diabetes mellitus en la población adulta y la mayoría es portadora de diabetes mellitus no insulino dependiente. En un estudio con 33 pacientes con vitiligo entre los 4 y 19 años de edad, se observó en 5 de ellos diabetes mellitus y los autores concluyen que el predominio de vitiligo en sus pacientes es del 1.6%, en comparación con el 0.7% de la población general y que el vitiligo

precedió a la diabetes entre medio a 5 años^[75]. No obstante, otros autores señalan que en su trabajo con 503 pacientes diabéticos -276 con DM insulino dependiente y 227 con DM no insulino dependiente- encontraron 10 casos con vitiligo en los pacientes con DM insulino dependiente, mientras que sólo un sujeto con DM no insulino dependiente tuvo vitiligo ($p < 0.05$)^[116,117].

El Mofty y col.^[63] estudian 780 pacientes egipcios con vitiligo progresivo y comunican que el 34.1% tenía antecedentes familiares de DM, de los cuales el 3.5% padecía diabetes; este grupo fue comparado con 41 pacientes con vitiligo dermatomérico en los que no se encontraron antecedentes familiares ni personales de DM.

En 1986 Fernández de Codes^[74] informa que el 31.6% de sus 60 pacientes con vitiligo, entre los 18 meses y 15 años de edad, tenía antecedentes familiares de diabetes mellitus; a 43 pacientes se les realizaron glicemias, siendo normales en 42 sujetos y sólo un paciente tuvo cifras elevadas, sin que fuera concluyente de DM. La gran mayoría de los autores coinciden en que el vitiligo puede ser considerado como una manifestación de una enfermedad sistémica como la diabetes mellitus.

2.1.3 ANEMIA PERNICIOSA

En 1955, Allison y Curtis^[197, 198, 199], señalan por primera vez la coexistencia de vitiligo y anemia perniciosa. En su estudio de 801,670 pacientes del Hospital Universitario de Michigan, vistos entre 1934 a 1954, encontraron 1380 casos de anemia perniciosa (0.17%) y 531 pacientes con vitiligo (0.06%); indican, además, que en 22 encontraron ambas enfermedades, de tal forma que el 1.6% de los pacientes con anemia perniciosa tenía vitiligo y 4.1% de los casos con vitiligo padecía anemia perniciosa.

La incidencia de anemia perniciosa en la población general es de 0.5%, según Mosbach^[111], mientras que en los pacientes con vitiligo ésta se ha comunicado en las cifras que a continuación señalamos: 3.7^[120], 4.3^[121], 5.3^[111], 8.8^[121, 122] y 22.5%^[117]. Feiwel y col.^[117] dicen que 13 de sus 14 pacientes con vitiligo y anemia perniciosa eran mujeres.

Con respecto a la edad de presentación del vitiligo, Dawber^[121] indica que él encontró que el 72.7% de sus 11 casos lo iniciaron antes de los 40 años.

Es de interés señalar que algunos pacientes con anemia perniciosa y vitiligo tienen anticuerpos anticélulas parietales^[117] pero no todos los casos comparten este hallazgo.

Se han encontrado anticuerpos contra células parietales en pacientes con vitiligo que presentaban cambios histológicos en la mucosa gástrica -12 de 26 casos-, pero que la presencia de anticuerpos contra factor intrínseco, sólo fueron demostrados en los pacientes que tenían anemia perniciosa; y se concluye en el estudio, que los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica que conducen a una gastritis atrófica crónica ocurren en grado mayor y más precozmente en los pacientes con vitiligo que en la población general, por lo tanto, es necesario evitar que los pacientes con vitiligo desarrollen una avitaminosis B12.

Más aún, se han llevado a cabo publicaciones^[123,124], donde refieren que las concentraciones séricas de gastrina están elevadas sólo en pacientes de vitiligo con aclorhidria o hipoclorhidria y que son estos pacientes los que tienen riesgo de desarrollar anemia perniciosa.

Por último diremos que a pesar de no conocer aún la causa de dicha asociación, ha quedado obsoleta la hipótesis de Parrada^[111] elaborada en 1967 y que señalaba que el vitiligo y la anemia perniciosa eran debidas a que la aclorhidria gástrica causaba un defecto en la síntesis de la melanina, es decir, que una deficiente conversión de pepsinógeno a pepsina, en presencia de aclorhidria, interferiría en la liberación de la L-tirosina y de la L-fenilalanina de las proteínas; ya que los pacientes con hipertiroidismo tienen niveles plasmáticos elevados de tirosinasa y también llegan a tener vitiligo.

2.1.4 MELANOMA MALIGNO

Kohn y col. en 1983^[125] comunican que hasta ese momento habían sido publicados 46 casos de melanoma maligno (MM) y vitiligo, que añadidos a los 8 de ellos daba un total de 54 casos.

Lerner y col.^[126] y El Mofty y col.^[6] señalan que la incidencia de vitiligo en pacientes con melanoma es de más del 20%; no obstante, Nordlund^[127] dice que sólo encontró esta asociación en 4.5% de 1130 pacientes con MM.

En los pacientes de Kohn^[125], el MM precedió al vitiligo en 7 casos y el tiempo entre la presentación de ambas enfermedades varía de 15 meses a 8 años; en 1 caso las dos entidades se iniciaron al mismo tiempo. Este mismo acontecimiento es confirmado por Nudenberg^[128], quien informó de una mujer de 33 años que desarrolló un halo nevo en un MM a la vez que presentaba lesiones acrómicas a distancia. Cabe mencionar que las lesiones acrómicas que acompañan al MM pueden ser del tipo halo nevo o a distancia; más aún, 7 de los 8 casos de Kohn^[125] presentaban alteraciones pigmentarias oculares -halo nevo de coroides e hipopigmentación retiniana- además de lesiones acrómicas a distancia del MM.

Para Lerner⁽¹²⁷⁾, la frecuencia de vitiligo se incrementa cuando el intervalo entre la excisión del MM primario y la aparición de las lesiones metastásicas se prolonga.

Para algunos autores^(125, 127) la supervivencia a 5 años de los pacientes con MM estadio I y vitiligo, es del 86% en comparación con un riesgo calculado del 75%, lo que sugiere que esta asociación mejora el pronóstico del MM. Tal es así que Smith y Stehlin^(126, 129) publicaron 9 casos de regresión espontánea del MM primario, algunos de los cuales tenían metástasis regionales - todos los casos presentaban fenómenos vitiligoides-.

Hay quienes⁽¹²⁷⁾ afirman que el vitiligo y las lesiones acrómicas que en ocasiones acompañan al MM, no son la misma entidad, no obstante, se han llevado a cabo estudios de microscopía electrónica en 4 casos con MM y manchas acrómicas y los hallazgos fueron similares a los observados en el vitiligo clásico y fueron: ausencia de melanocitos, macromelanosomas en la piel sana y degeneración de los queratinocitos y autofagocitosis de melanosomas.

Nordlund⁽¹²⁷⁾ sugiere que un defecto genético puede predisponer al desarrollo de MM y vitiligo, esta hipótesis se basa en la observación de que el halo nevo se encuentra comunmente en los parientes de primero y segundo grados de los

pacientes con MM, pero como el nevo de Sutton es común en la población general, persiste todavía el enigma que rodea a estos dos padecimientos.

2.1.5 HALO NEVO

El término halo nevo fue utilizado por primera vez por Weber^[1913], para designar a un nevo que presentaba una zona acrómica en su periferia, se conoce también con el nombre de Leucodermia adquisitium centrifugum^[1928, 1953] y con el de nevo de Sutton.

Nordlund^[1953] señala que el halo nevo es especialmente común en pacientes con vitiligo. Por su parte, Fernández de Codes, en su estudio de 60 pacientes con vitiligo, encontró que el 8.3% tenía halo nevo. Mientras que Koga y col.^[1963] dicen que su frecuencia para la asociación de estas dos entidades fue del 63%.

En los sujetos con halo nevo se ha demostrado la presencia de linfocitos que reaccionan contra melanocitos alógenos de MM^[1943]. Han encontrado también^[1953], en la orina de pacientes con halo nevo y vitiligo, una proteína específica de melanoma, principalmente cuando las lesiones del halo nevo están activas.

Los estudios ultraestructurales del halo nevo coinciden con las del vitiligo, al mostrar que existe un aumento de las células indeterminadas, en relación inversa a la disminución de los melanocitos⁴¹³³³; sin embargo, los hallazgos histopatológicos varían dependiendo del tipo de nevo que acompañe a la lesión acrómica. Hamada y col.⁴¹³⁶³, en su estudio encuentran lo siguiente:

a) Tres casos con vitiligo y halo nevo -el nevo era un nevo nevomelanocítico congénito-.

b) Siete casos con vitiligo y halo nevo -los nevos eran nevos nevomelanocíticos adquiridos-.

c) Tres pacientes con vitiligo y halo nevo -las lesiones pigmentadas eran manchas mongólicas-.

d) Nueve pacientes con halo nevo sin vitiligo.

En el grupo d), se observó una severa disminución y degeneración de las células névicas y un marcado infiltrado linfocitario. En los grupos a), b) y c), las células névicas de la dermis disminuyeron ligeramente y sólo se apreció un escaso infiltrado, así como una mínima degeneración de las células névicas, pero los cambios en estos últimos tres grupos fueron diferentes dependiendo del tipo de nevo. En el a), las células névicas tipo A y B de la dermis superior, disminuyeron

notablemente, así como los gránulos de melanina; pero las células tipo C no se modificaron. En los casos del grupo b), hubo una desaparición completa de melanocitos dopa positivos epidérmicos, pero las células névicas de la dermis sólo disminuyeron ligeramente y se vio poco infiltrado y escasa degeneración de las células névicas. En el grupo c), no se apreciaron cambios en los melanocitos de la dermis, pero sí ausencia de los melanocitos epidérmicos.

Los datos anteriores sugieren que el daño melanocítico es más severo cuando el halo nevo no se acompaña de vitiligo.

2.1.6 PSORIASIS

La asociación fue descrita en 1890 por Neuman¹⁷²³. Para Koransky y Roegnik¹⁷²⁴, no existe relación entre el vitiligo y la psoriasis; piensan que son dos enfermedades muy frecuentes que pueden ocurrir simultáneamente en un mismo paciente. Consideran

que en la población general, existe una incidencia del 1% de pacientes con vitiligo, mientras que la psoriasis es del 2%, en tanto que la posibilidad de la coexistencia es del 0.02%.

En contrapartida a lo anterior, en un estudio de 4296 pacientes con psoriasis y 717 con vitiligo, vistos en la Clínica Mayo, entre 1976 y 1981, se encontraron 29 pacientes con ambas entidades, es decir, el 4.04% de los pacientes con vitiligo tenía psoriasis y el 0.67% de los casos con psoriasis padecía vitiligo; de lo anterior se desprende que el riesgo de que un paciente con vitiligo desarrolle psoriasis es mayor que el de la población general, situación que no ocurre en el caso contrario. En este mismo trabajo se señala que en 14 casos, el vitiligo precedió a la psoriasis, en 11 casos ocurrió en forma inversa, un paciente presentó las 2 enfermedades simultáneamente y en 3 no estaba consignado^[137].

Se ha notificado que las lesiones de psoriasis se presentan sólo en el área en que están localizadas las del vitiligo^[138, 139], pero junto a estos casos, están descritos otros en los cuales la psoriasis y el vitiligo se desarrollaron en zonas distantes entre sí^[73, 140, 141].

Un dato importante que mencionar es el consistente en que cuando estas dos enfermedades se presentan juntas, es más frecuente encontrar otras enfermedades asociadas; así se informa que estos pacientes tienen más probabilidad de tener artritis

psoriásica (33%) y enfermedades autoinmunes (50%), como enfermedad tiroidea, diabetes mellitus, alopecia areata y anemia perniciosaf 73.1973.

Mancuso y Gaspani^[11*2] realizan la tipificación del HLA en una familia en la cual uno de los miembros tenía vitiligo y psoriasis, 2 más vitiligo, otros 2 psoriasis y 5 más eran sanos. Encuentran que los pacientes que tienen el haplotipo A10-B13, presentaban ya fuera psoriasis o vitiligo, mientras que los sanos no lo tenían. Los citados autores consideran que el haplotipo A10-B13 representa un marcador genético común que predispone al padecimiento de ambas enfermedades.

Otras teorías que intentan explicar dicha asociación son las siguientes:

De Morgan y col.^[13*2] postulan que los melanocitos son capaces de regular de alguna manera el crecimiento epidérmico. Quizá una de las más aceptadas sea la de Menter y col.^[14*2], quienes dicen que posiblemente exista un marcador de superficie común, que cuando se expresa produce vitiligo como resultado de la destrucción melanocítica y psoriasis como consecuencia del estímulo celular, creen que este fenómeno puede estar mediado por linfoquinas producidas por los queratinocitos.

2.1.7 ALOPECIA AREATA

Otra de las entidades que se ha relacionado con el vitiligo es la alopecia areata. La frecuencia con la que estas dos enfermedades se presentan juntas es variable y se señalan cifras como 1.5, 5, 7 y 23.3%^[6,74,77,110].

Al igual que en otras de las enfermedades que acompañan al vitiligo, la mayoría de los pacientes son mujeres^[74].

Se han realizado estudios de microscopía electrónica en las placas alopécicas y se ha encontrado que comparte cambios celulares con el vitiligo, tales como melanosomas elipsoidales con una apariencia abigarrada, hipertrofia del aparato de Golgi, aumento en el número de células de Langerhans y macrófagos abundantes. Estos cambios pueden explicar la leucotriquia en la alopecia areata^[140].

2.1.8 NEOPLASIAS NO MELANOMA

El primer caso de vitiligo y neoplasia fue descrito en 1910 por Wright y col.^[110], en un paciente con enfermedad tiroidea, anemia perniciosa y cáncer de estomago.

A partir de esta fecha han aparecido pocos artículos que mencionan dicha asociación. A continuación revisaremos estas publicaciones y consideramos conveniente separar las neoplasias en las que son cáncer de piel y en neoplasias viscerales.

Por lo que respecta a las primeras, se puede señalar que a la fecha se han informado 5 casos. Lasseu^[145] y Ortonne y col.^[146], son los autores de estos artículos y mencionan que el 60% eran mujeres, la edad de las pacientes fluctuaba entre 51 y 79 años, con una media de 64.6 años. En todos los casos el vitiligo precedió a la neoplasia, el tiempo transcurrido entre ambos fue en 3 casos de dos años, en uno de 3 años y el restante de 43 años. Cuatro pacientes tuvieron carcinoma epidermoide y uno carcinoma basocelular. En tres de los casos estudiados no se menciona si las tumoraciones aparecieron en la piel normal pigmentada o en las manchas acrómicas, situación que ocurrió en 2 de los pacientes.

Son también Lasseu y col.^[147], quienes notifican 8 casos de neoplasias viscerales, los pacientes tenían entre 25 y 81 años -media de 61.1 años-. En 7 casos el vitiligo apareció antes que el cáncer y el lapso fue entre unos cuantos meses hasta 61 años. La localización de la neoplasia fue el tubo digestivo -colon 4, vesícula biliar 1-, le siguió en frecuencia el cerebro con 2 casos, otro ocurrió en el pulmón y uno más a nivel uterino. En

relación con la estirpe histológica los hallazgos fueron los siguientes: 6 adenocarcinomas (75%), uno un oligodendroglioma y el restante fue un glioblastoma múltiple.

Por otro lado, hay que mencionar que Alcalay y col. ¹¹⁷ comunicaron un caso de Síndrome de Sezary que fue precedido por vitiligo.

Es necesario señalar que de los 14 casos mencionados, en 10 el vitiligo se inició después de los 40 años y en los otros 3 antes de los 20 años. En general, el inicio del vitiligo en la vejez es raro, ya que de acuerdo con Lerner^{114, 53} el vitiligo que se inicia después de los 40 años se presenta en el 5%; a pesar de lo anterior, hay que recordar que las neoplasias son comunes en las personas ancianas, y que el cáncer de piel ocurre en zonas expuestas a las radiaciones solares; localización también frecuente del vitiligo.

Será fundamental realizar estudios mas amplios analizando la frecuencia con la que cada una de las neoplasias asociadas se presentan, tanto en la población general como en los sujetos con vitiligo, para poder establecer si la asociación es casual o no.

2.1.9 ENFERMEDAD DE ADDISON

Uno de los primeros pacientes con insuficiencia suprarrenal descrito por Addison, padecía vitiligo^[146], pero es Lerner, quien en 1959^[107] vuelve a hacer hincapié en esta asociación.

La incidencia de vitiligo en los pacientes con enfermedad de Addison es del 15%^[73]. Para algunos autores^[147] estas dos entidades se ven acompañando a otras endocrinopatías, así como a la candidiasis mucocutánea crónica.

2.1.10 INSUFICIENCIA GLANDULAR MULTIPLE

En el capítulo anterior se hizo mención sobre la coexistencia de poliendocrinopatías y vitiligo. Mc Key en 1967^[107], indica por primera vez dicha asociación. Las endocrinopatías que con mayor frecuencia se comunican son la diabetes mellitus, la anemia perniciosa y el hipoparatiroidismo; estos casos pueden tener además alopecia areata y/o candidiasis mucocutánea crónica^[107,150].

2.1.11 ALTERACIONES OCULARES

Al haber destrucción melanocítica en el vitiligo, es de esperar que este fenómeno no sólo ocurra en la piel, sino que se vean afectados los melanocitos presentes en la capa pigmentada del ojo.

Albert y col. en 1979^[151], informan la existencia de anomalías oculares y vitiligo, que incluyen: uveítis, hipopigmentación del epitelio pigmentado de la retina y cicatrices corioretinianas. Uria^[152], en su tesis, encuentra que el 44% de sus 50 pacientes con vitiligo entre los 6 y 59 años, tienen algún daño ocular, que puede ser corioretinitis, despigmentación del borde papilar y nevos.

Tosti y col.^[72], encuentran múltiples puntos de hipopigmentación en la periferia de la retina en el 42% de sus 19 pacientes estudiados.

Wagoner y col.^[153] enfatizan la asociación de vitiligo y uveítis. Ellos mencionan que de los 25 pacientes con uveítis de causa desconocida -se estudiaron 154- ninguno tenía vitiligo y/o poliosis, pero de los 129 que cursaron con uveítis idiopática, 5 (3.8%) tenían vitiligo con o sin poliosis y, en todos los casos, excepto en uno, el vitiligo precedió a la uveítis entre 6 a 36 años. Además, se observó despigmentación tanto de la

coroides como de la retina en el 30.9% de 223 pacientes con vitiligo; sin embargo, Halder y col.^[15] en su trabajo con 31 niños con vitiligo no encontraron ningún caso con uveítis, a pesar de que sí aprecian otras anomalías -un caso con un nevo en coroides y 3 con hipopigmentación a nivel de la retina-.

2.1.12 ALTERACIONES AUDITIVAS

Los melanocitos están también presentes a nivel del conducto auditivo y están expuestos a la degeneración, lo que puede estar involucrado en la génesis de las alteraciones auditivas observadas en algunos pacientes con vitiligo.

Tosti y col.^[20], en su trabajo de 50 pacientes con vitiligo y 40 sanos -no mayores de 40 años y sin antecedentes de enfermedades vasculares, nasales, de infecciones recurrentes, de traumatismos cefálicos, de sordera en la infancia ni de uso de medicamentos ototóxicos-, realizan exámenes audiológicos, tanto de conducción ósea como aérea. Mencionan que en 8 casos (16%), todos con vitiligo generalizado, se apreció hipoacusia sensorial.

2.1.13 ENFERMEDADES INTESTINALES INMUNOLOGICAS

Existen informes de la existencia de vitiligo y enfermedades intestinales autoinmunes, tales como la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn. En este apartado se incluye también a la dermatitis herpetiforme por cursar con afección intestinal.

La colitis ulcerativa se asocia con otras dermatosis además del vitiligo, como lo menciona Tan en 1974^[154], al comunicar la coexistencia de liquen plano, alopecia areata, vitiligo y colitis ulcerativa. En ese mismo año, Thompson^[154] publica un caso con alopecia areata, esclerodermia, vitiligo y colitis ulcerativa.

En cuanto a la enfermedad de Crohn, Mc Poland y col.^[155] señalan el caso de una mujer de 30 años de edad con enfermedad de Crohn y vitiligo; exacerbándose este último al momento de aparecer un pioderma gangrenoso. En 1968 Mc Cullen^[72] encontró en 138 casos de enfermedad de Crohn, 3 pacientes que tenían también vitiligo.

Ortonne y col.^[156] publican un caso de dermatitis herpetiforme en 100 pacientes con vitiligo. Hogan y col.^[156] y Allende y Reed^[157] dicen que existen, además del caso anteriormente mencionado, 5 casos más de esta asociación.

Hay que mencionar que la mayoría de los casos de vitiligo y enfermedad autoinmune intestinal, tienen antecedentes familiares de alguna endocrinopatía, tales como diabetes mellitus o enfermedad tiroidea^[77, 154, 155, 156].

2.1.14 LUPUS ERITEMATOSO

La primera descripción fue hecha por Tamime y Tramier en 1961^[150, 157]. De entonces a la fecha se ha informado de 20 casos más^[150, 157, 160].

Callen^[160] menciona que sólo encontró un caso de vitiligo y lupus eritematoso en su estudio de 20 pacientes con lupus (20%).

Para algunos^[157], es difícil discernir si las lesiones acrómicas no son más que una forma exagerada de las manchas hipopigmentadas que pueden acompañar al lupus, o si bien es vitiligo; no obstante, en todos los casos se ha evidenciado por microscopía la ausencia de melanocitos, lo que confirma que las lesiones acrómicas observadas sí son de vitiligo y no de hipopigmentación residual, ya que en este caso, lo que se habría encontrado sería atrofia e incontinencia del pigmento^[150].

Cuando estas dos enfermedades se asocian, presentan características clínicas especiales¹¹⁵⁰⁷ como son: Las lesiones del lupus eritematoso se encuentran solamente en las áreas del vitiligo, tanto en zonas expuestas como en las no expuestas y, con excepción de dos casos, el vitiligo siempre precedió al lupus.

2.1.15 MISCELANEAS

Existen artículos aislados que señalan la asociación del vitiligo con otras enfermedades, sin que se pueda establecer una relación causal.

2.1.15.1 LEPROMATOSA

Jopling en 1978^[141] comunica 8 casos de vitiligo en 114 pacientes con lepra lepromatosa, lo que indica una frecuencia del 7%, cifra mayor a la que presenta la población general. Menciona también que ningún paciente no lepromatoso presentaba vitiligo. No obstante, el número de pacientes estudiados no es muy grande como para poder establecer si la asociación es al azar o no.

2.1.15.2 SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

Duvin y col. en 1987^[142] informan de 4 pacientes con SIDA y vitiligo en su estudio de 1000 casos de SIDA.

2.1.15.3 OTRAS ENFERMEDADES

De las siguientes entidades, existe solamente un caso publicado en la literatura y muy probablemente sea una asociación fortuita. Se enlistan a continuación:

a) Miastenia gravis^[143].

- b) Artritis reumatoide¹⁷⁷⁷.
- c) Trombocitopenia¹⁶⁶⁷.
- d) Dermatitis senescente¹⁶⁶⁷.
- e) Fascitis eosinofílica¹⁶⁶⁷.
- f) Pseudoxantoma elástico¹⁶⁷⁷.
- g) Neurofibromatosis¹⁶⁶⁷.
- h) Síndrome de Mach¹⁶⁷⁷.
- i) Pénfigo vulgar¹⁷³⁷.

2.1.16 COROLARIO

Por último, se debe recordar que si bien, la gran mayoría de los pacientes con vitiligo no tienen ninguna otra enfermedad, es necesaria la realización de una historia clínica detallada en estos pacientes, ya que como dijo Lerner¹⁵³ "El vitiligo es una enfermedad sistémica en la cual las células que producen pigmento

de cualquier parte del cuerpo son destruidas. Se presenta en muchas formas clínicas y puede asociarse con enfermedades autoinmunes o sin otra enfermedad aparente".

3. VITILIGO Y DIABETES MELLITUS EN PACIENTES DEL CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA

En este capítulo desarrollaremos el trabajo de investigación que dió origen a esta tesis y en primer término estableceremos cuáles fueron los lineamientos que se siguieron durante su elaboración.

3.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica e inmunológica que se ha asociado al vitiligo, por lo que surge la interrogante: ¿es más frecuente la diabetes mellitus en los pacientes con vitiligo que en aquellos que no la padecen?

3.2 HIPOTESIS

La diabetes mellitus es más frecuente en los pacientes con vitiligo que en los pacientes sin vitiligo.

3.3 OBJETIVOS

1.- Establecer si existen diferencias significativas con respecto a la frecuencia de diabetes mellitus entre los pacientes con vitiligo y los que no lo padecen.

2.- Identificar si existe relación entre la frecuencia de diabetes mellitus con respecto al tipo de vitiligo, al tiempo de evolución y edad de inicio del mismo, grado de obesidad y antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus.

3.4 JUSTIFICACION

Dado que la diabetes mellitus es un trastorno metabólico crónico que afecta múltiples funciones del organismo, es conveniente detectar en etapa temprana dicha entidad; por lo tanto, consideramos pertinente buscar su asociación en los pacientes con vitiligo. Por otro lado, de ser cierta la hipótesis, sería conveniente realizar un interrogatorio más exhaustivo a estos pacientes para descartar dicha patología.

3.5 DISEÑO

3.5.1 TIPO DE ESTUDIO:

Es un estudio prospectivo, transversal y controlado.

3.5.2 GRUPO DE ESTUDIO:

a) TAMANO: se incluirán 105 pacientes con vitiligo.

b) CRITERIOS DE INCLUSION: se considerarán pacientes con vitiligo entre los 35 y 65 años, los cuales se dividirán en 2 grupos, de cada grupo el 50% tendrá antecedentes familiares de diabetes mellitus y el restante 50% no los tendrá.

c) CRITERIOS DE EXCLUSION: se excluirán pacientes con antecedentes de uso de esteroides sistémicos en los últimos 3 meses, así como las pacientes embarazadas.

3.5.3 GRUPO TESTIGO:

a) TAMANO: se estudiarán 105 pacientes sin vitiligo.

b) CRITERIOS DE INCLUSION: se incluirán pacientes sin vitiligo entre los 35 y 65 años de edad, los cuales serán divididos en 2 grupos, de cada grupo la mitad tendrá antecedentes familiares de diabetes mellitus y la otra mitad no los tendrá.

c) CRITERIOS DE EXCLUSION: se excluirán los pacientes con antecedentes de uso de esteroides sistémicos en los últimos 3 meses, las pacientes embarazadas y los pacientes que padezcan psoriasis, alopecia areata y liquen plano.

3.5.4 VARIABLES:

a) Sexo.

b) Edad.

c) Tipo de vitiligo.

d) Edad de inicio del vitiligo.

e) Tiempo de evolución del vitiligo.

f) Grado de obesidad.

g) Antecedentes familiares de diabetes mellitus.

3.5.5 MATERIAL Y METODOS

Una vez seleccionados los pacientes y realizado el interrogatorio, señalado en la cédula de recolección de datos, se dividieron los pacientes en 8 grupos, a saber: el grupo A comprendió 28 pacientes con vitiligo y antecedentes familiares de DM entre los 35 y 49 años, el grupo B tenía 26 sujetos con vitiligo sin antecedentes familiares de DM entre los 35 y 49 años, el grupo C contaba con 25 pacientes con vitiligo y antecedentes familiares de DM entre los 50 y 65 años, el grupo D estaba formado por 26 personas con vitiligo sin antecedentes familiares de DM entre los 50 y 65 años, al grupo E lo constituían 25 pacientes sin vitiligo con antecedentes familiares de DM entre los 35 y 49 años, el grupo F tenía 26 personas sin vitiligo, sin antecedentes familiares de DM entre los 35 y 49 años, al grupo G lo formaban 25 pacientes sin vitiligo con antecedentes familiares de DM entre los 50 y 65 años, por último, el grupo H contaba con 28 sujetos sin vitiligo y sin antecedentes familiares de DM entre los 50 y 65 años. Después de esta selección se procedió a llevar a cabo una determinación de glucemia en ayuno; de ser esta normal o salir elevada, se realizó nuevamente una segunda determinación, si durante estas dos determinaciones las cifras resultaron dentro de la normalidad y si el paciente no tenía antecedentes familiares de diabetes mellitus, no era obeso, no estaba tomando medicamentos hipoglucemiantes y no poseía antecedentes previos de diabetes mellitus, se consideró como no diabético. Ahora bien, si durante

Las dos determinaciones de glucemia no se pudo decidir si el sujeto era o no diabético, se realizó una curva de tolerancia a la glucosa, si no era diagnóstica ésta, se llevó a cabo otra curva de tolerancia a la glucosa. A los pacientes con antecedentes familiares de diabetes mellitus y obesidad, a pesar de que en las dos determinaciones de glucemia en ayuno hayan obtenido cifras dentro de límites normales, se les realizó curva de tolerancia a la glucosa.

Todas las determinaciones fueron procesadas en el laboratorio clínico del Centro Dermatológico Pascua; la técnica utilizada fue la de orto-toluidina, cuyo valor máximo normal es de 115mg/100ml de glucosa.

Los criterios establecidos para el diagnóstico de diabetes mellitus fueron cualquiera de los siguientes⁽¹⁶⁷⁾:

a) Glucosa plasmática en ayunas igual o superior a 140mg/100ml por lo menos en dos ocasiones distintas.

b) Glucosa plasmática en ayunas inferior a 140mg/100ml pero con niveles de glucosa mantenidos por encima de los límites normales y con 2 curvas de tolerancia a la glucosa en las que la glucemia a las 2 horas deberá ser igual o superior a 200mg/100ml y al menos una determinación más, entre 0 y 120 minutos, deberá también, alcanzar o exceder dicha cifra.

Los criterios del diagnóstico de intolerancia a los carbohidratos debieron incluir todos los siguientes hallazgos:

a) Glucosa plasmática en ayunas inferior a 140mg/100ml pero por arriba de los valores normales.

b) Glucosa plasmática a los 120 minutos entre 140 y 200mg/100ml, y un valor de glucosa plasmática a los 30, 60 y 90 minutos que iguale o exceda los 200mg/100ml.

3.6 ANALISIS DE DATOS

Se correlacionaron el porcentaje de pacientes diabéticos y no diabéticos en los grupos de pacientes con vitiligo (grupos A, B, C y D) y en el control (grupos E, F, G y H). Además, de la edad de inicio, tiempo de evolución y tipo de vitiligo entre los pacientes con y sin diabetes. La relación existente entre el porcentaje de pacientes con y sin antecedentes familiares de diabetes mellitus, la obesidad o la ausencia de ella y el diagnóstico de diabetes mellitus en cada uno de los grupos.

3.7 METODO MATEMATICO PARA EL ANALISIS DE DATOS

El método fue la prueba de "T" apareada para la comparación de muestras relacionadas.

3.8 RESULTADOS

Los resultados de los 210 pacientes que estudiamos se muestran en las tablas 1 a 8, las cuales aparecen al final de este trabajo, destacándose los siguientes:

Del grupo de pacientes con vitiligo se encontraron 13 casos con diabetes mellitus (grupos A, B, C y D) y uno con intolerancia a los carbohidratos (grupo A); mientras que en el control hubo 11 con diabetes mellitus (grupos E, G y H) y uno con intolerancia a los carbohidratos (grupo G) (tabla 9). Cuando los promedios de las muestras fueron analizados mediante la prueba de "T" apareada para la comparación de muestras relacionadas, no se apreciaron diferencias significativas ($p > 0.05$), lo que se interpreta en el sentido de que los promedios poblacionales pueden ser iguales.

De los pacientes con vitiligo, 11 (84.6%) tenían entre 50 y 65 años, una situación similar se observó en el grupo control, donde 10 pacientes estaban entre estas edades (90.9%).

El 57.1% (8 casos), se sabía ya con diabetes antes de realizar el estudio; en el 50% de estos pacientes, el vitiligo precedió a la diabetes mellitus entre 2 a 43 años (media de 15.1 años), en el restante 50% la situación se presentó a la inversa, encontrándose un rango de 2 a 12 años (media de 8.1 años).

De los 14 casos con vitiligo que presentaban alguna alteración en el metabolismo de los carbohidratos, 11 tenían antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus (78.5%), y en el grupo control sólo 6 poseían este antecedente.

Cuando comparamos los pacientes con vitiligo que fueron diabéticos con los que no resultaron serlo, encontramos lo siguiente:

a) En ambos grupos predominaron las mujeres, pero en los pacientes con diabetes mellitus la relación mujer/hombre fue de 3.6:1, contra un 2.3:1 en los sujetos que no tenían asociada esta entidad (gráfica 1).

b) Con respecto al tipo de vitiligo, podemos señalar que el 92.8% de los pacientes con diabetes mellitus presentaban la forma vulgar, mientras que en el grupo sin diabetes mellitus, sólo lo tenía el 63.7% (gráfica 2).

c) No se observaron diferencias notables en el tiempo de evolución del vitiligo, ya que los pacientes con diabetes mellitus tenían un rango entre 9 meses a 53 años y los que no padecían diabetes mellitus presentaban una evolución de 2 meses a 60 años (tabla 10).

d) La edad de inicio del vitiligo para más del 80% de los pacientes de ambos grupos, fue después de los 20 años, pero en los pacientes con vitiligo y diabetes mellitus éste comenzó más tardíamente, ya que el 57% presentó las manifestaciones iniciales de su enfermedad entre los 41 a 60 años y en el grupo sin diabetes mellitus esto ocurrió entre los 31 a 50 años (gráfica 3).

e) En relación con el grado de obesidad, si hubo diferencias, puesto que si bien en ambos grupos, los pacientes en su mayoría no eran obesos (79.9 contra 50% para los pacientes sin diabetes mellitus y los que padecían diabetes mellitus, respectivamente), en el grupo con diabetes mellitus apreciamos que el 42.8% tenía obesidad grado I o II (gráfica 4).

3.9 CONCLUSIONES

1.- Los promedios poblacionales entre los pacientes con vitiligo y diabetes mellitus y el grupo con otras dermatosis y diabetes mellitus, de nuestro estudio, son iguales, por lo que el paciente con vitiligo no tiene un riesgo mayor que el de la población normal de padecer diabetes mellitus.

2.- Cuando un paciente con vitiligo presenta diabetes mellitus, generalmente tendrá un vitiligo vulgar o acrofacial.

3.- La asociación de vitiligo y diabetes mellitus con mayor frecuencia se presenta en pacientes mayores de 40 años.

4.- Los pacientes con vitiligo que además tienen diabetes mellitus, con más frecuencia son aquellos mayores de 40 años, obesos y con antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus; pero estos factores también aumentan el riesgo de padecer diabetes mellitus en la población sin vitiligo.

5.- Los pacientes con vitiligo de inicio después de los 40 años, deberán ser sometidos a un protocolo de estudio, encaminado a detectar una enfermedad subyacente.

3.10 COMENTARIOS

La diabetes mellitus es la mas común de las enfermedades metabólicas graves. La frecuencia verdadera es difícil de determinar debido a las diferentes normas utilizadas para el diagnóstico, pero es probable que esta frecuencia sea entre un 1 a 2.5%^[170, 171]. No obstante, en nuestro estudio, a pesar de que el examen estadístico mostró que no hay diferencias significativas entre los pacientes con vitiligo y el grupo control, la frecuencia es mucho más alta (14 contra 13.3%); pero hay que recordar, que las cifras que muestra la literatura, son en su mayoría, de poblaciones sajonas y será necesario realizar estudios en la población mexicana para contar con estadísticas confiables.

Un dato que llama la atención es el relativo al inicio tardío del vitiligo en los pacientes estudiados en este trabajo, puesto que mientras que en la mayoría de las publicaciones se menciona que sólo el 5% de los pacientes con vitiligo comienzan su enfermedad después de los 20 años, nuestro estudio mostró que el 85.4% de los pacientes con diabetes mellitus y el 84.2% de los que no tenían diabetes mellitus, iniciaron con manchas acrómicas después de los 20 años de edad.

A pesar de que la hipótesis no fue corroborada, consideramos que es pertinente realizar un interrogatorio exhaustivo a los pacientes con vitiligo, sobre todo en aquellos con más de 40 años, para descartar cualquier otra patología que pueda acompañarlo, ya que si bien, en la mayoría de los casos el vitiligo no traduce ninguna otra alteración, en algunas ocasiones puede ser una manifestación más de una enfermedad sistémica.

PACIENTES CON VITILIGO CON ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES MELLITUS
ENTRE LOS 35 Y 49 AÑOS.

TABLA 1

EDAD	SEXO	VITILIGO		DIAGNOSTICO PREVIÓ DM		ANTECEDENTE HIPERGLICEMIA		USO HIPOGLUCEMIANTES		ANTECEDENTE PRBB MAC		POLIFAGIA		POLIUFIA		POLIDIPSIA		NO OBESO	OBESIDAD 1º GRADO	OBESIDAD 2º GRADO	OBESIDAD 3º GRADO	VITILIGO FOCAL		
		TIEMPO DE EVOLUCION	EDAD DE INICIO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO						SI	NO
46	M	1 AÑO	47 AÑOS		Y		Y		X	-	-		Y		Y		X							
40	F	3 AÑOS	39 AÑOS		X		Y		X		X		Y		X		Y							
49	F	12 AÑOS	27 AÑOS		X		Y		X		X		X		X									
35	F	10 AÑOS	25 AÑOS		X		X		Y		X		X	Y						X				
41	M	3 AÑOS	35 AÑOS		Y		X		Y	-	-		Y		X		X							
25	M	4 AÑOS	31 AÑOS		X		Y		Y	-	-		Y		X		Y							
49	F	8 AÑOS	41 AÑOS		X		X		X		X		X		X		Y							
46	F	35 AÑOS	12 AÑOS		X		X		Y		X		X		X		X							
46	F	16 AÑOS	30 AÑOS		Y		X		Y		X		Y		Y		X							
43	F	2 MESES	43 AÑOS		X		X		X		X		X		X		X			X				
37	F	12 AÑOS	25 AÑOS		Y		X		X		X		Y		X		Y							
43	F	11 AÑOS	31 AÑOS		X		X		Y		X		Y		X		X			X				
37	M	9 MESES	37 AÑOS		Y		X		X	-	-		X		X		X							
49	F	20 AÑOS	29 AÑOS		X		Y		Y		X		X		X		X							
37	F	1 AÑO	36 AÑOS		Y		Y		Y		X		Y		X		X							
35	F	5 MESES	34 AÑOS		X		X		X		X		X		X		X							
35	F	3 AÑOS	31 AÑOS		X		X		Y	X			X	X			Y							
48	M	20 AÑOS	28 AÑOS		Y		X		X		X		X		X		X							
44	F	5 AÑOS	39 AÑOS		X		X		X		X		X		X		X			X				
35	F	5 AÑOS	30 AÑOS		X		X		X		X		X		X		X				X			
48	M	1 AÑO	47 AÑOS		X		X		X	-	-		X		X		X							
42	F	7 AÑOS	35 AÑOS		X		X		X		X		X		X		X							
40	F	4 AÑOS	36 AÑOS	X		X		X					X		X	X		X						
44	F	15 AÑOS	29 AÑOS		X		X		X	X			X		X		Y					X		
41	F	3 MESES	41 AÑOS		X		X		X		X		X		X		Y			X		X		
38	F	4 AÑOS	34 AÑOS		X		X		X	X			X		X		Y	X						
48	F	5 AÑOS	43 AÑOS		X		X		X		X		X		X		X				X			
35	F	26 AÑOS	8 AÑOS		X		X		X	X			X		X		X							

VITILIGO	VITILIGO	PRIMERA GLUCERIA	SEGUNDA GLUCERIA	PRIMERA CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA					SEGUNDA CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA					NO		INTOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS			
UNIVERSAL	MIXTO	mg/100g	mg/100g	AYUNO	30'	60'	90'	120'	180'	AYUNO	30'	60'	90'	120'	180'	DIABETICO	DIABETICO		
		78	91	NO						NO							X		
		90	95	NO						NO							X		
		88	81	117	101	182	130	100	93	NO							X		
		110	132	102	145	226	210	200	140	110	171	225	204	173	137			X	
		74	71	NO						NO							X		
	X	83	128	100	170	135	115	100	88	NO							X		
		80	104	NO						NO							X		
		67	67	NO						NO							X		
		85	82	NO						NO							X		
		66	90	93	133	158	129	80	77	NO							X		
		121	89	116	195	167	132	118	118	NO							X		
		93	103	NO						NO							X		
		60	76	NO						NO							X		
		83	107	NO						NO							X		
		86	78	NO						NO							X		
		67	70	NO						NO							X		
		79	79	81	104	110	75	82	90	NO							X		
		63	84	NO						NO							X		
		85	82	NO						NO							X		
		89	139	126	135	151	107	100	93	110	140	161	136	107	118		X		
		89	72	NO						NO							X		
		100	80	NO						NO							X		
		180	140	NO						NO								X	
		83	93	90	130	142	159	126	97	NO							X		
		68	78	NO						NO							X		
		109	111	100	160	193	167	161	115	NO							X		
		93	78	120	200	250	183	155	80	NO							X		
		85	80	97	146	129	97	83	80	NO							X		

PACIENTES CON VITILIGO SIN ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES MELLITUS
ENTRE LOS 35 Y 49 AÑOS.

TABLA 2

EDAD	SEXO	VITILIGO		DIAGNOSTICO PREMIO DM		ANTECEDENTE HIPERLIPIDEMIA		USO HIPOGLUCEMIANTES		ANTECEDENTE PPDP MAC		POLIFAGIA		POLIURI		POLIDIPESIA		NO OBESO	OBESIDAD 1ER GRADO	OBESIDAD 2DO GRADO	OBESIDAD 3ER GRADO	VITILIGO FOCAL
		TIEMPO DE EVOLUCION	EDAD DE INICIO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO					
42	F	4 AÑOS	38 AÑOS		X		X		X		Y		X		X		Y	X				
40	M	2 AÑOS	38 AÑOS		X		X		Y		-		X		Y		X	X				
48	F	2 AÑOS	46 AÑOS		X		X		Y		X		X		X		X	X				
44	F	38 AÑOS	6 AÑOS		Y		Y		X		X		X		X		X	X				
46	F	35 AÑOS	13 AÑOS		X		X		X		X		X		Y		X	X				
38	F	2 AÑOS	34 AÑOS		X		X		X		X		Y		X		X	X				
43	M	4 MESES	43 AÑOS		Y		X		X		-		X		Y		Y	X				X
45	M	5 AÑOS	40 AÑOS		X		X		X		-		X		X		X	X				
49	F	20 AÑOS	29 AÑOS		X		Y		X		X		X		X		X	X				
40	F	25 AÑOS	15 AÑOS		X		X		X		X		X		X		X	X				
42	F	2 AÑOS	40 AÑOS		Y		X		X		X		X		X		X	X				
36	M	9 AÑOS	25 AÑOS		Y		X		X		-		X		X		X	X				
44	F	5 AÑOS	39 AÑOS		X		X		X		X		X		X		X			X		X
47	M	1 AÑO	46 AÑOS		X		X		X		-		X		X		X	X				X
43	F	32 AÑOS	9 AÑOS		X		X		X		X		X		X		X			X		
44	F	36 AÑOS	8 AÑOS		X		X		X		X		X		X		X				X	
46	F	5 AÑOS	49 AÑOS		X		X		X		X		X		X		X	X				
41	M	1 AÑO	40 AÑOS		X		X		X		-		X		X		X	X				
48	F	34 AÑOS	14 AÑOS		X		X		X		X		X		X		X			X		
44	F	7 MESES	44 AÑOS		X		X		X		X		X		X		X	X				
36	M	28 AÑOS	8 AÑOS		X		X		X		-		X		X		X	X				
47	F	25 AÑOS	22 AÑOS		X		X		X		X		X		X		X	X				
44	F	2 AÑOS	42 AÑOS		X		X		X		X		X		X		X	X				X
45	F	7 AÑOS	38 AÑOS		X		X		X		X		X		X		X			X		
41	F	6 MESES	41 AÑOS		X		X		X		X		X		X		X	X				X
43	M	7 AÑOS	36 AÑOS		X		X		X		-		X		X		X			X		X

CON VITILIGO SIN ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES MELLITUS
ENTRE LOS 35 Y 49 AÑOS.

TABLA 2

POLIPIPIPIA	NO	OBESIDAD	OBESIDAD	OBESIDAD	VITILIGO	VITILIGO	VITILIGO	VITILIGO	VITILIGO	VITILIGO	PRIMERA	SEGUNDA	PRIMERA CURVA DE TOLERANCIA					SEGUNDA CURVA DE TOLERANCIA							
													GLUCEMIA	GLUCEMIA	A	LA	GLUCOSA	A	LA	GLUCOSA					
SI	NO	OBESO	1ER GRADO	2DO GRADO	3ER GRADO	FOCAL	SEGMENT	APPL FACIAL	VULGAR	UNIVERSAL	MIXTO	mg/100ml	mg/100ml	AYUNO	30'	60'	90'	120'	180'	AYUNO	30'	60'	90'	120'	
X	X								X			83	82	NO						NO					
X	Y							X				80	75	NO						NO					
X	X							Y				81	79	NO						NO					
X	X								X			90	83	NO						NO					
X	X								X			85	100	NO						NO					
X	X								X			90	107	NO						NO					
X	X					X						87	88	NO						NO					
X	X								X			92	96	NO						NO					
X	X								X			84	83	NO						NO					
X	X								X			87	99	NO						NO					
X	X								X			92	100	NO						NO					
Y	X								Y			93	84	NO						NO					
X			X			X						81	110	107	166	132	107	94	72	NO					
X	X					X						94	100	NO						NO					
X			X						X			173	149	NO						NO					
X					X				X			100	100	91	137	149	125	90	75	NO					
X	X								X			82	110	NO						NO					
X	X							X				80	80	NO						NO					
X			X						X			68	304	71	162	172	125	90	66	NO					
X	X								X			74	89	NO						NO					
X	X								X			64	78	NO						NO					
X	X								X			96	100	NO						NO					
X	X					X						83	74	NO						NO					
X		X							X			90	99	NO						NO					
X	X					X			X			94	75	NO						NO					
X			X			X						131	117	117	180	190	150	125	96	NO					

VITILIGO VULGAR	VITILIGO UNIVERSAL	VITILIGOS MIXTO	PRIMERA	SEGUNDA	PRIMERA CURVA DE TOLERANCIA					SEGUNDA CURVA DE TOLERANCIA					NO DIABETICO	DIABETICO	INTOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATO		
			GLUCERIA	GLUCERIA	A LA GLUCOSA					A LA GLUCOSA									
			mg/100ml	mg/100ml	AYUNO	30'	60'	90'	120'	180'	AYUNO	30'	60'	90'	120'	180'			
X			83	82	NO						NO						X		
			80	75	NO						NO						X		
			81	79	NO						NO						X		
X			90	83	NO						NO						X		
X			86	100	NO						NO						X		
X			90	107	NO						NO						X		
			87	85	NO						NO						X		
X			93	96	NO						NO						X		
X			84	82	NO						NO						X		
X			87	99	NO						NO						X		
X			93	100	NO						NO						X		
X			93	84	NO						NO						X		
			81	110	107	166	132	107	94	72	NO						X		
			94	100	NO						NO						X		
X			173	149	NO						NO							X	
X			100	100	91	137	149	125	90	75	NO						X		
X			82	110	NO						NO						X		
			80	80	NO						NO						X		
X			68	304	71	162	172	125	90	66	NO						X		
X			74	89	NO						NO						X		
X			64	76	NO						NO						X		
X			96	100	NO						NO						X		
			83	74	NO						NO						X		
X			90	99	NO						NO						X		
			94	75	NO						NO						X		
			131	117	117	180	190	150	125	96	NO						X		

PACIENTES CON VITILIGO SIN ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES MELLITUS
ENTRE LOS 50 Y 65 AÑOS

TABLA 2

EDAD	SEXO	A T I L I G O		DIABETES PREVI O PA		ANTECEDENTE HIPERGLUCEMIA		USO HIPOGLUCEMIANTES		ANTECEDENTE PADR MAC		POLIFAGIA		POLIURI A		LIDIPISIA		NO	OBESIDAD	OBESIDAD	OBESIDAD	VITILIGO
		TIEMPO DE EVOLUCION	EDAD DE INICIO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	OBESO	1ER GRADO	2 GRADO	3 GRADO	FOCAL
50	F	3 AÑOS	47 AÑOS	X		X		Y			X		X		X		X					
50	F	4 AÑOS	50 AÑOS			Y		X			X		Y		Y		X					
50	F	11 AÑOS	44 AÑOS			X		Y			Y		X		Y		Y					
52	F	1 AÑO	51 AÑOS			Y		Y		X		X		X		X						
54	M	20 AÑOS	49 AÑOS			X		Y		-	-		X		Y		X					
59	M	4 AÑOS	55 AÑOS			Y		Y			-	-	X		Y		Y		X			
59	F	2 AÑOS	48 AÑOS			Y		X		Y		Y		X		X		X				
56	M	15 AÑOS	43 AÑOS			Y		X		Y		-	-	X		X		X				
56	M	10 AÑOS	42 AÑOS			Y		X		X		-	-	X		X		X				
59	F	2 AÑOS	57 AÑOS			Y		X		Y		Y		Y		Y		Y				
51	M	15 AÑOS	38 AÑOS			X		X		Y		-	-	X		X		X		X		
55	M	23 AÑOS	32 AÑOS			X		X		X		-	-	X		X		X		X		
55	F	45 AÑOS	12 AÑOS			X		X		X		X		X		X		X		X		
45	F	60 AÑOS	5 AÑOS			Y		X		X		X		X		X		X		X		
61	F	1 AÑO	60 AÑOS			X		X		X		X		X		X		X		X		
55	M	9 AÑOS	46 AÑOS			X		X		X		-	-	X		X		X		X		
63	F	10 AÑOS	53 AÑOS			X		X		X		X		X		X		X		X		
62	M	4 AÑOS	58 AÑOS			X		X		X		-	-	X		X		X		X		X
51	M	30 AÑOS	21 AÑOS			X		X		X		-	-	X		X		X		X		
50	F	15 AÑOS	35 AÑOS			X		X		X		X		X		X		X		X		
52	F	1 AÑO	51 AÑOS			X		X		X		X		X		X		X		X		
60	F	4 AÑOS	56 AÑOS			X		X		X		X		X		X		X		X		
52	F	1 AÑO	51 AÑOS			X		X		X		X		X		X		X		X		
65	M	1 AÑO	64 AÑOS			X		X		X		-	-	X		X		X		X		
60	M	10 AÑOS	50 AÑOS			X		X		X		-	-	X		X		X		X		
57	F	20 AÑOS	37 AÑOS			X		X		X		X		X		X		X		X		

VITILIGO BIBERICAL	VITILIGO MIXTO	PRIMERA GLUCEMIA mg/100ml	SEGUNDA GLUCEMIA mg/100ml	PRIMERA CUPA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA					SEGUNDA CUPA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA					NO DIABETICO	DIABETICO	INTOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS	
				AYUNO	30'	60'	90'	120'	180'	AYUNO	30'	60'	90'				120'
		248	187	NO						NO							X
		168	93	NO						NO							X
		72	72	NO						NO							X
		87	97	107	140	130	98	89	93	NO							X
		104	108	NO						NO							X
		93	83	NO						NO							X
		89	97	84	120	114	96	93	89	NO							X
		77	107	NO						NO							X
		102	98	NO						NO							X
		75	81	96	175	139	147	147	130	NO							X
		81	87	NO						NO							X
		96	102	NO						NO							X
		88	92	NO						NO							X
		74	81	NO						NO							X
		66	98	NO						NO							X
		97	107	NO						NO							X
		84	74	NO						NO							X
		100	105	NO						NO							X
		111	103	107	174	150	122	105	97	NO							X
		79	76	NO						NO							X
		97	84	NO						NO							X
		82	62	68	137	150	115	94	82	NO							X
		79	76	NO						NO							X
		102	105	NO						NO							X
		320	180	NO						NO							X
X		87	90	NO						NO							X

PACIENTES CON VITILIGO CON ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES MELLITUS ENTRE LOS 50 Y 65 AÑOS

TABLA 4

EDAD	SEXO	VITILIGO		DIABETES MELLITUS		HIPERTENSION		LIPIDEMIAS		DISLIPIDEMIAS		DISLIPIDEMIAS		OBESIDAD	OBESIDAD	OBESIDAD	OBESIDAD	VITIL.
		SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO					
57	F	3 AÑOS	51 AÑOS															
58	F	16 AÑOS	50 AÑOS															
64	F	1 AÑO	63 AÑOS															
59	F	11 AÑOS	57 AÑOS															
60	F	4 AÑOS	50 AÑOS															
51	F	1 AÑO	50 AÑOS															
71	F	10 AÑOS	10 AÑOS															
51	F	1 AÑO	51 AÑOS															
54	F	4 MESES	53 AÑOS															
59	F	1 AÑO	41 AÑOS															
58	F	50 AÑOS	4 AÑOS															
51	F	10 AÑOS	55 AÑOS															
54	F	2.6 MESES	54 AÑOS															
52	F	10 AÑOS	57 AÑOS															
53	F	50 AÑOS	11 AÑOS															
50	F	20 AÑOS	11 AÑOS															
57	F	15 AÑOS	40 AÑOS															
54	F	3 AÑOS	61 AÑOS															
60	F	3 AÑOS	60 AÑOS															
55	F	6 MESES	50 AÑOS															
62	F	50 AÑOS	10 AÑOS															
61	M	25 AÑOS	36 AÑOS															
60	M	10 AÑOS	50 AÑOS															
65	M	5 AÑOS	60 AÑOS															
50	F	2 AÑOS	48 AÑOS															

LIGADO CON ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES MELLITUS
ENTRE LOS 50 Y 65 AÑOS

TABLA 4

IDIPICIA		NO	OBESIDAD	OBESIDAD	OBESIDAD	VITILIGO	VITILIGO	VITILIGO	VITILIGO	VITILIGO	VITILIGO	PRIMERA	SEGUNDA	PRIMERA CURVA DE TOLERANCIA						SEGUNDA CURVA DE TOLERANCIA					
NO	OPESO	1ER GRADO	2 GRADO	3 GRADO	FOCAL	SEGMENT	ACRO FACIAL	VULGAR	UNIVERSAL	MIXTO	mg/100ml	mg/100ml	AYUNO	30'	60'	90'	120'	180'	AYUNO	30'	60'	90'	120'	180'	
X	Y							X			76	81	75	135	122	115	110	92	NO						
X	Y							X			67	89	85	85	74	73	72	60	NO						
X	X						X				73	77	NO						NO						
X		X					X				106	94	135	175	150	136	124	117	NO						
X	Y							X			241	165	NO						NO						
Y		X						Y			225	155	NO						NO						
Y	Y							Y			83	74	NO						NO						
X				X	X						110	82	94	132	157	162	163	74	NO						
X		X							X		143	165	NO						NO						
Y				Y					X		147	162	NO						NO						
X	X									X	52	96	NO						NO						
Y	X								X		122	105	100	150	164	119	130	67	NO						
X		X						X			110	62	NO						NO						
X			X						X		83	93	89	160	155	151	142	124	NO						
X	X				X						99	93	NO						NO						
Y	X							X			74	89	NO						NO						
X	X								X		74	115	96	92	106	92	95	95	NO						
X	X								X		115	126	123	177	214	246	214	167	122	202	238	198	115	120	
X		X							X		180	144	NO						NO						
X	X				X						70	76	90	122	95	83	93	83	NO						
X			X						X		240	178	NO						NO						
X	X								X		236	132	NO						NO						
X	X								X		95	115	97	160	160	130	104	54	NO						
X	X								X		330	278	NO						NO						
X			X						X		65	70	83	133	113	98	95	95	NO						

PACIENTES SIN VITILIGO CON ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES MELLITUS
ENTRE LOS 35 Y 49 AÑOS

TABLA B

EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO PREVILO JM		ANTECEDENTE HIPERGLUCEMIA		USO HIPOGLOCUCIANTE		ANTECEDENTE PROB MAC		POLIFAGIA		POLIURIA		POLIPIPSIA		NO OBESO	OBESIDAD 1ER GRADO	OBESIDAD 2 GRADOS	OBESIDAD 3 GRADO	PRIMERA GLUCEMIA *g/100ml	SEGUNDA GLUCEMIA mg/100ml	PRIMERA A LA	CURVA DE TO G L U C			
		SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO											
49	F		X		X		X		X		X		X		X					66	75	78	120	170	174	
37	F	X		X		X		X		X		X		X		X				93	107	NO				
38	F		X		X		X		X		X		X		X					60	80	NO				
37	M		X		X		X	-	-		X		X		X					100	87	NO				
42	M		X		X		X	-	-		X		X		X					105	100	NO				
40	F		X		X		X		X		X		X		X					90	84	NO				
47	F		X		X		X		X		X		X		X					90	90	NO				
45	F		X		X		X		X		X		X		X					107	104	NO				
41	F		X		X		X		X		X		X		X					64	65	NO				
41	F		X		X		X		X		X		X		X					97	107	NO				
35	F		X		X		X		X		X		X		X					100	107	NO				
42	F		X		X		X		X		X		X		X					64	78	NO				
38	F		X		X		X		X		X		X		X					65	90	NO				
42	F		X		X		X	X			X		X		X					90	91	87	190	140	136	
45	F		X		X		X		X		X		X		X					70	89	NO				
44	M		X		X		X	-	-		X		X		X					143	170	NO				
49	F		X		X		X		X		X		X		X					90	74	NO				
45	F		X		X		X		X		X		X		X					64	63	NO				
47	F		X		X		X		X		X		X		X					X	96	100	100	150	152	132
40	F		X		X		X		X		X		X		X					77	82	NO				
36	F		X		X		X	X			X		X		X					70	102	90	94	90	90	
45	F		X		X		X		X		X		X		X					84	80	NO				
40	M		X		X		X	-	-		X		X		X					70	90	NO				
41	F		X		X		X		X		X		X		X					70	83	NO				
40	F		X		X		X		X		X		X		X					83	75	NO				

ANTES FAMILIARES DE DIABETES MELLITUS
65 Y 69 AÑOS

EDAD	OBESIDAD	PRIMERA GLUCEMIA		PRIMERA CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA						SEGUNDA CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA					NO DIABETICO	DIABETICO	INTOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS	
		mg/100ml	mg/100ml	AVUND	30'	60'	90'	120'	180'	AVUND	30'	60'	90'	120'				180'
X		86	75	78	120	170	174	135	85	NO						X		
		93	107	NO						NO						X		
		80	80	NO						NO						X		
		100	87	NO						NO						X		
		105	100	NO						NO						X		
		92	84	NO						NO						X		
		94	90	NO						NO						X		
		107	104	NO						NO						X		
		84	65	NO						NO						X		
		97	107	NO						NO						X		
		104	107	NO						NO						X		
		84	78	NO						NO						X		
		85	90	NO						NO						X		
X		92	91	87	190	146	136	124	113	NO						X		
		79	89	NO						NO						X		
		142	170	NO						NO							X	
		90	74	NO						NO						X		
		84	63	NO						NO						X		
	X	96	106	106	156	152	132	112	109	NO						X		
		77	82	NO						NO						X		
		70	102	96	94	90	90	92	95	91	64	100	78	74	85	X		
		84	88	NO						NO						X		
		78	98	NO						NO						X		
		76	83	NO						NO						X		
		83	75	NO						NO						X		

PACIENTES SIN VITILIGO SIN ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES MELLITUS
ENTRE LOS 35 Y 49 AÑOS

TABLA 4

EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO PREVIO DM		ANTECEDENTE HIPOGLUCEMIA		USO HIPOLUCEMIANTES		ANTECEDENTE PROD. IAC		POLIFAGIA		POLIURI		POLIDIPSIA		NO OPESES	OSESIDAD 1ER GRADO	OSESIDAD 2 GRADO	OSESIDAD 3 GRADO	PRIMERA GLUCEMIA #g/100ml	SEGUNDA GLUCEMIA #g/100ml	CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA					
		SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO							AYUNO	30'	60'	90'	I.	
43	F		X	X		X				X		X		X	X					70	93	NO					
37	M		X	X		X		-	-	X		X		X	Y					92	79	NO					
46	F		X	X		X			X	X		X		X	X					98	109	NO					
47	F		X	X		X			X	X		X		X	X					100	97	NO					
39	M		X	X		X		-	-	X		Y		X	X					77	90	NO					
44	M		X	X		X		-	-	X		X		X	X		X			110	111	NO					
39	M		X	X		X		-	-	X		X		X	X					79	84	NO					
44	F		X	X		X			X	X		X		X	X					75	93	NO					
47	F		X	X		X			X	X		X		X	Y					83	90	NO					
39	F		X	X		X			X	X		X		X	X					87	97	NO					
45	F		X	X		X			X	X		X		X	X					90	84	NO					
45	M		X	X		X		-	-	X		X		X	X					80	89	NO					
35	F		X	X		X			X	X		X		X	X					75	75	NO					
46	F		X	X		X			X	X		X		X			X			80	73	88	135	128	91	85	
47	F		X	X		X			X	X		X		X	X					81	92	NO					
45	M		X	X		X		-	-	X		X		X	X					86	93	NO					
46	M		X	X		X		-	-	X		X		X	X		X			93	97	94	129	111	90	74	
37	F		X	X		X			X	X		X		X	X					74	74	NO					
35	M		X	X		X		-	-	X		X		X	X					97	111	111	152	173	138	60	
42	F		X	X		X			X	X		X		X	X					84	93	NO					
38	M		X	X		X		-	-	X		X		X	X					89	86	NO					
43	M		X	X		X		-	-	X		X		X	X					57	79	NO					
45	F		X	X		X			X	X		X		X	X					66	100	NO					
47	M		X	X		X		-	-	X		X		X	X					87	83	NO					
38	F		X	X		X			X	X		X		X	X					87	107	NO					
38	F		X	X		X			X	X		X		X	X					93	92	NO					

EN ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES MELLITUS
ENTRE LOS 35 Y 49 AÑOS

TABLA 4

ESIDAD 1 GRADO	OBESIDAD 2 GRADO	OBESIDAD 3 GRADO	PRIMERA GLUCEMIA mg/100ml	SEGUNDA GLUCEMIA mg/100ml	PRIMERA CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA						SEGUNDA CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA						NO DIABETICO	DIABETICO	INTOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS	
					AYUNO	30'	60'	90'	120'	180'	AYUNO	30'	60'	90'	120'	180'				
			70	93	NO							NO							X	
			92	79	NO							NO							X	
			98	109	NO							NO							X	
			100	97	NO							NO							X	
			77	98	NO							NO							X	
X			110	111	NO							NO							X	
			79	84	NO							NO							X	
			75	93	NO							NO							X	
			83	98	NO							NO							X	
			87	97	NO							NO							X	
			90	84	NO							NO							X	
			80	89	NO							NO							X	
			75	75	NO							NO							X	
	X		80	73	88	135	128	91	65	86	NO								X	
			81	92	NO							NO							X	
			86	93	NO							NO							X	
	X		93	97	94	129	111	90	74	90	NO								X	
			74	74	NO							NO							X	
			97	111	111	152	173	136	68	62	NO								X	
			84	93	NO							NO							X	
			69	86	NO							NO							X	
			57	79	NO							NO							X	
			66	100	NO							NO							X	
			87	83	NO							NO							X	
			87	107	NO							NO							X	
			93	92	NO							NO							X	

PACIENTES SIN VITILIGO CON ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES MELLITUS
ENTRE LOS 50 Y 65 AÑOS

TABLA 7

EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO PREVIO DM		ANTECEDENTE HIPOGLUCEMIA		USO HIPOGLUCEMIANTES		ANTECEDENTE PADR MAC		POLIFAGIA		POLIURIA		POLIDIPSIA		NO OBESO	OBESIDAD 1º GRADO	OBESIDAD 2º GRADO	OBESIDAD 3º GRADO	PRIMERA GLUCEMIA kg/100ml	SEGUNDA GLUCEMIA kg/100ml	PRIMERA A LA CURVA DE TOLERANCIA GLUCOS	50'	60'	90'	11'
		SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO											
50	F	X		X		X		X			X		X		X					110	96	NO				
55	F	X		X		X		X			X	X		Y	Y					153	160	NO				
51	F		X		X		X		X		X		Y	Y	Y					94	92	NO				
52	M		X		X		X	-	-		X		Y	X			X			120	77	111	176	190	168	113
53	M		X		X		X	-	-		X		Y	Y	Y					100	76	NO				
53	F		X		X		X		X		X		X	X	Y					87	90	NO				
52	F		X		X		X		X		X		Y	X	X					67	105	NO				
51	M	Y		X		X		-	-	X			Y	Y			X			240	167	NO				
56	F		X		X		X		X		X		Y	X	X					74	73	NO				
57	M		X		X		X	-	-		X		X	X			X			90	90	NO				
57	F		X		X		Y		X		X		Y	X	X					85	85	NO				
54	F		X		X		Y		Y		X		Y	X	X					93	66	NO				
53	F		X		X		X		X		X		X	X	Y					97	81	NO				
56	F		X		X		X		X		X		X	X	Y					97	107	NO				
52	F		X		X		X		X		X		X	X	X					76	79	NO				
53	F		X		X		X		X		X		X	Y	X					97	81	NO				
56	F		X		X		X		Y		X		X	X	X		X			113	113	111	178	160	130	118
54	M		Y		X		X	-	-		X		X	X	X					88	90	NO				
62	F		X		X		X		X		X		X	X			X			90	85	NO				
57	F		X		X		X		X		X		X	X	X					98	83	NO				
53	M		X		X		X	-	-		X		X	X			X			101	100	NO				
58	M		X		X		X	-	-		X		X	X	X		X			78	85	NO				
56	F		X		X		X		X		X		X	X	X			X		119	97	86	127	163	163	123
51	F	X		X		X					X		X	X	X					80	85	NO				
55	F		X		X		X		X		X		X	X				X		85	76	97	122	169	182	124

CON ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES MELLITUS
ENTRE LOS 54 Y 65 AÑOS

TABLA 7

OBESIDAD 1ER GRADO	OBESIDAD 2 GRADO	OBESIDAD 3 GRADO	PRIMERA GLUCEMIA mg/100ml	SEGUNDA GLUCEMIA mg/100ml	PRIMERA CUERVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA						SEGUNDA CUERVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA					NO DIABETICO	DIABETICO	INTOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS	
					AYUNO	30'	60'	90'	120'	150'	AYUNO	30'	60'	90'	120'				150'
			110	96	NO							NO							X
			153	160	NO							NO							X
			94	92	NO							NO							X
X			120	77	111	176	190	168	124	97		NO							X
			100	78	NO							NO							X
			87	90	NO							NO							X
			87	108	NO							NO							X
X			240	167	NO							NO							X
			74	73	NO							NO							X
X			90	90	NO							NO							X
			88	85	NO							NO							X
			93	66	NO							NO							X
			97	81	NO							NO							X
			97	107	NO							NO							X
			76	79	NO							NO							X
			97	81	NO							NO							X
X			113	113	111	176	160	130	118	83		NO							X
			88	90	NO							NO							X
X			90	85	NO							NO							X
			96	83	NO							NO							X
X			101	108	NO							NO							X
X			78	85	NO							NO							X
	X		119	97	86	127	163	163	163	120	117	217	224	174	152	117			X
			80	85	NO							NO							X
	X		85	76	97	122	169	182	124	106	NO								X

PACIENTES SIN VITILIGO SIN ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES MELLITUS
ENTRE LOS 50 Y 65 AÑOS

TABLA 6

EDAD	SEVO	DIAGNOSTICO PREVIO DM		ANTECEDENTE HIPERGLUCEMIA		USO HIPOLUCEMIANTES		ANTECEDENTE PADR MAC		POLIFAGIA		POLIURI		POLIDIPSIA		NO ORESO	OBESIDAD 1ER GRADO	OBESIDAD 2 GRADO	OBESIDAD 3 GRADO	PRIMERA GLUCEMIA #g/100ml	SEGUNDA GLUCEMIA #g/100ml	PRIMERA CURVA DE TOLUC			
		SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO							AVUNO	30'	60'	90'
53	F		X		X		X		X		X		X		X		X			97	106	NO			
58	F		X		X		X		X		X		X		X		X			107	93	NO			
55	F		X		X		X		X		X		X		X		X			150	142	NO			
54	M		X		X		X		-		X		X		X		X			70	94	NO			
52	F		X		X		X		X		X		X		X		X			103	92	NO			
53	M		X		X		X		-		X		X		X				X	119	107	104	156	147	114
59	F		X		X		X		X		X		X		X		X			74	79	NO			
57	F		X		X		X		-		X		X		X		X			93	85	NO			
53	F		X		X		X		X		X		X		X		X			77	94	NO			
59	F		X		X		X		X		X		X		X		X			100	96	90	136	117	100
53	F		X		X		X		X		X		X		X		X			110	103	111	156	174	147
50	M		X		X		X		-		X		X		X		X			90	87	NO			
54	F		X		X		X		X		X		X		X		X			100	100	NO			
65	F		X	X			X		X		X		X		X		X			152	107	112	149	232	239
58	M		X		X		X		-		X		X		X		X			90	80	NO			
57	F		X		X		X		X		X		X		X		X			90	95	NO			
64	M		X		X		X		-		X		X		X		X			106	87	NO			
56	F		X		X		X		X		X		X		X		X			52	77	NO			
52	F	X		X			X		X		X		X	X		X				240	200	NO			
62	M		X		X		X		-		X		X		X		X			87	80	NO			
52	M		X		X		X		-		X		X		X		X			76	80	NO			
61	F	X		X		X		X		X		X		X					X	155	210	NO			
58	F		X		X		X		X		X		X		X		X			119	124	132	180	173	149
59	F		X		X		X		X		X		X		X		X			120	113	130	200	160	110
52	M	X		X		X		-			X		X		X		X			70	90	NO			
56	F		X		X		X		X		X		X		X		X			100	93	NO			
63	M		X		X		X		-		X		X		X		X			151	140	NO			
60	M		X		X		X		-		X		X		X		X			97	99	NO			
60	F		X		X		X		X		X		X		X		X			75	80	NO			

CEPENTES FAMILIARES DE DIABETES MELLITUS
65 A Y 65 AÑOS

TABLA B

OBESIDAD	OBESIDAD	PRIMERA GLUCEMIA #g/100ml	SEGUNDA GLUCEMIA #g/100ml	PRIMERA CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA					SEGUNDA CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA					Nº DIABETICO	DIABETICO	INTOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS	
				AVUNO	30'	60'	90'	120'	180'	AVUNO	30'	60'	90'				120'
		97	106	NO												X	
		107	93	NO												X	
		150	142	NO													X
		70	94	NO												X	
		103	92	NO												X	
	X	119	107	104	156	147	114	103	97	NO						X	
		74	79	NO												X	
		93	85	NO												X	
		77	94	NO												X	
		100	96	98	136	117	100	98	86	NO						X	
		116	103	111	156	174	147	128	104	NO						X	
		96	87	NO												X	
		100	100	NO												X	
		152	107	112	149	232	239	220	197	NO							X
		90	80	NO												X	
		98	95	NO												X	
		106	87	NO												X	
		52	77	NO												X	
		240	200	NO													X
		87	80	NO												X	
		76	80	NO												X	
	X	155	210	NO													X
	X	119	124	132	100	173	149	120	117	NO						X	
		120	113	130	200	160	118	87	71	NO						X	
		70	90	NO													X
		100	93	NO												X	
		151	140	NO													X
		97	99	NO													X
		75	80	NO													X

PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

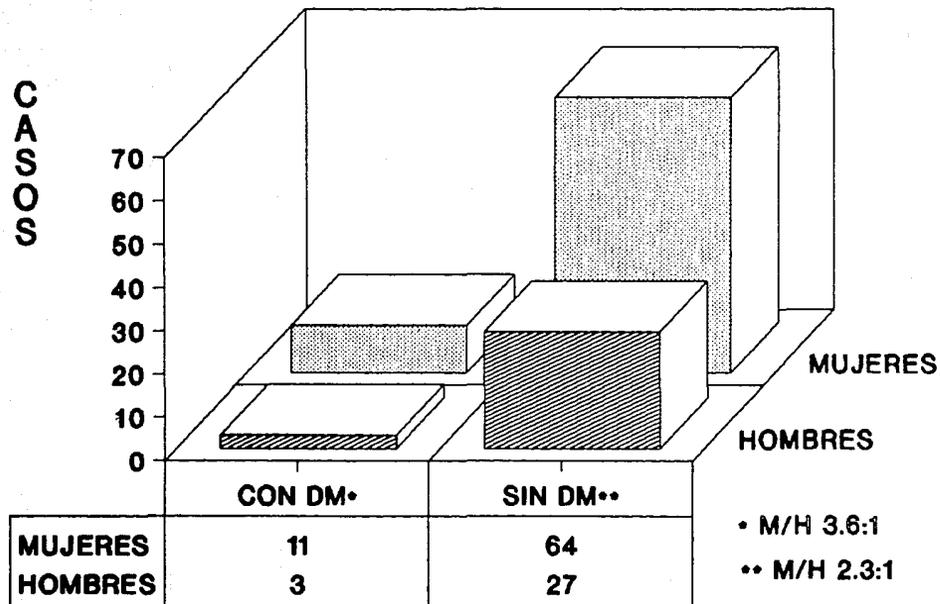
	<u>CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
CON VITILIGO (n=105)	14*	13.3
SIN VITILIGO (n=105)	12*	11.4

• 1 CASO CON INTOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS
PRUEBA DE T APAREADA $p < 0.05$

TABLA 9

PACIENTES CON VITILIGO (n=105)

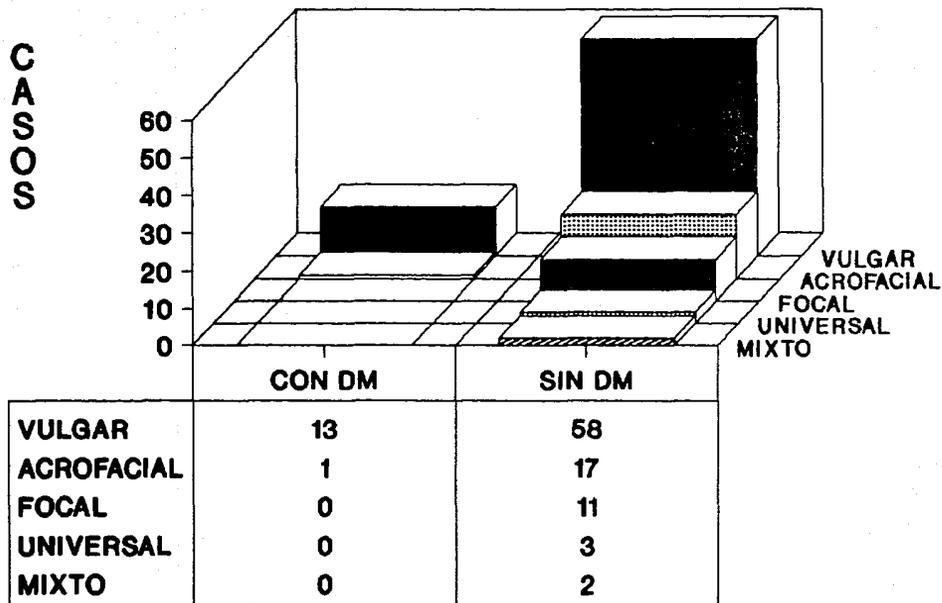
DISTRIBUCION POR SEXO



GRAFICA 1

PACIENTES CON VITILIGO (n=105)

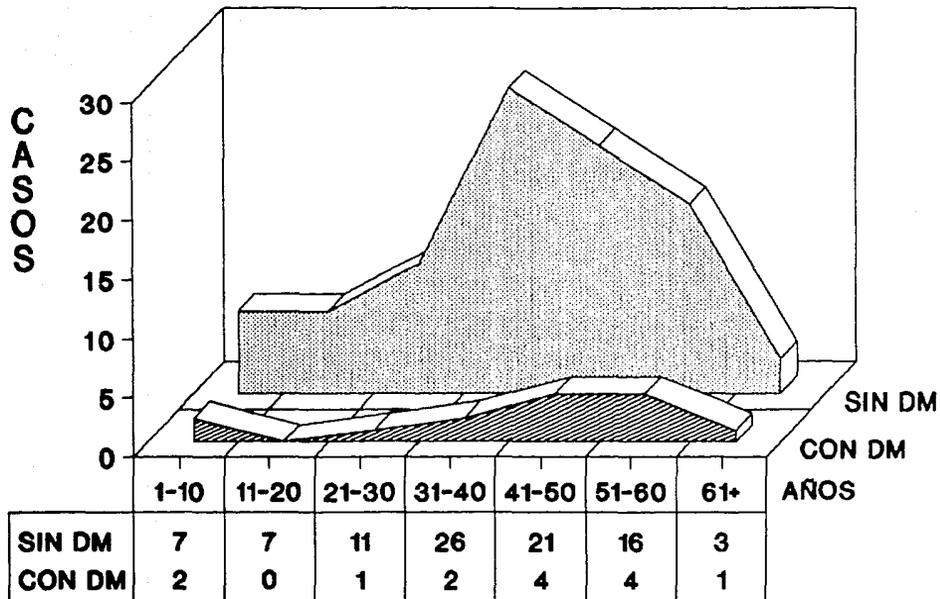
TIPO DE VITILIGO



GRAFICA 2

PACIENTES CON VITILIGO (n=105)

EDAD DE INICIO DEL VITILIGO



GRAFICA 3

PACIENTES CON VITILIGO

TIEMPO DE EVOLUCION DEL VITILIGO (n=105)

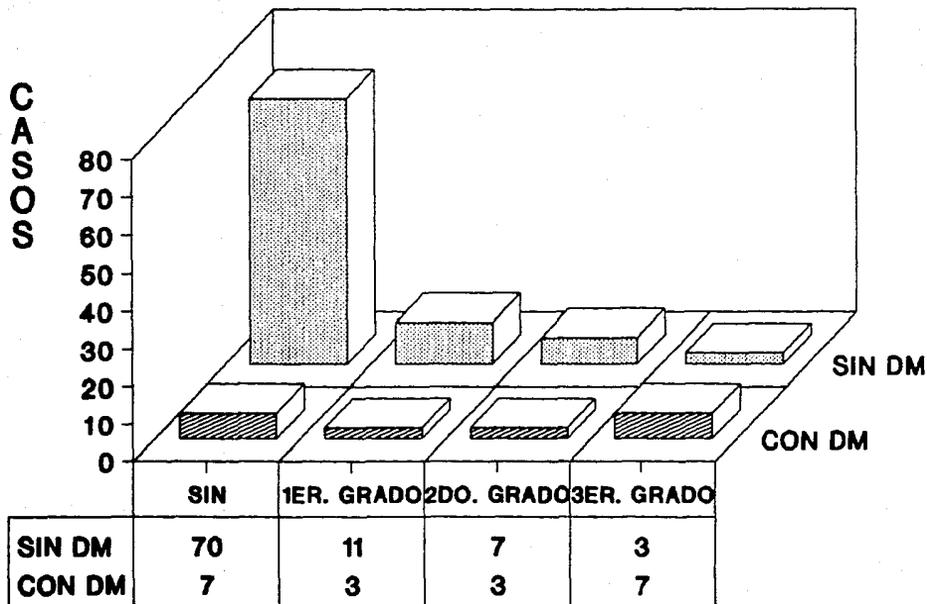
	<u>AÑOS-</u>
CON DM (n=14)	12.5
SIN DM (n=91)	12

• **MEDIA ESTADISTICA**

TABLA 10

PACIENTES CON VITILIGO (n=105)

GRADO DE OBESIDAD



GRAFICA 4

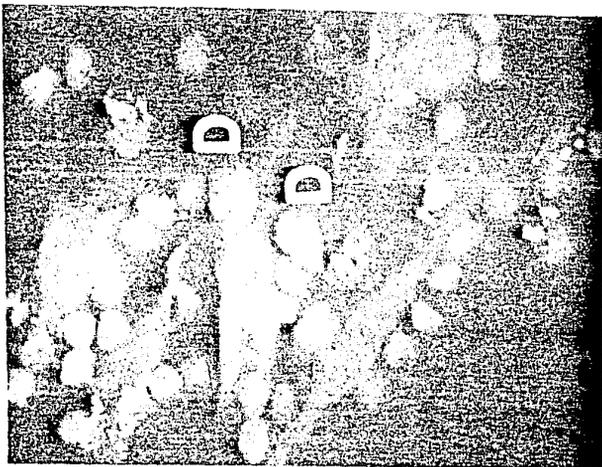


FOTO 1

La fotografía muestra a las células mononucleares en el momento que atacan a los melanocitos. Se evidencia la actividad de las células mononucleares ya que se aprecian gránulos color naranja en su interior. (tomada del D Invest Dermatol. 1960; 78: 766)

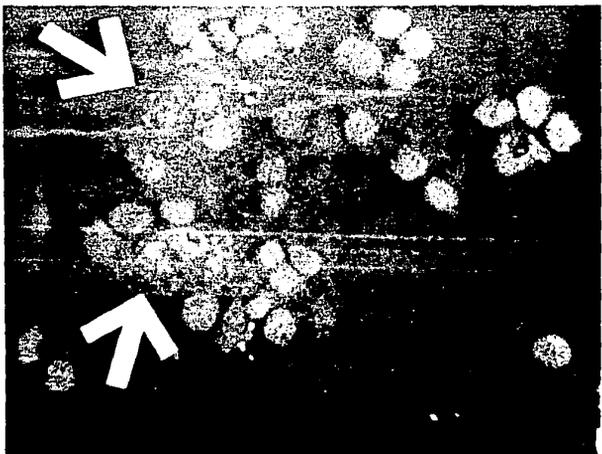


FOTO 2

Las flechas señalan los núcleos teñidos de color naranja de los melanocitos muertos. (tomada del D Invest Dermatol. 1960; 78: 766)

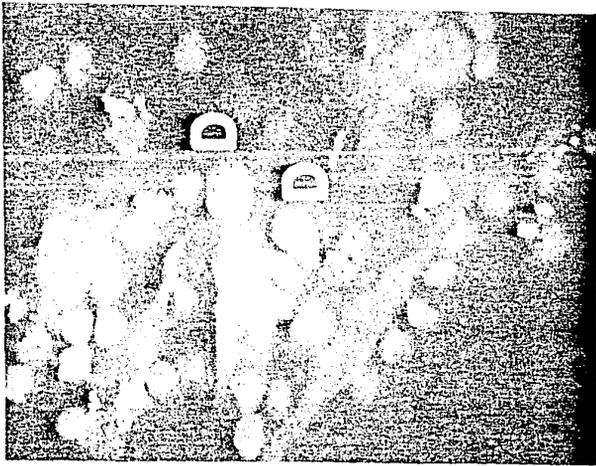


FOTO 1

La fotografía muestra a las células mononucleares en el momento que atacan a los melanocitos. Se evidencia la actividad de las células mononucleares ya que se aprecian gránulos color naranja en su interior. (tema de 3 Invest Dermatol. 1980; 90: 766)

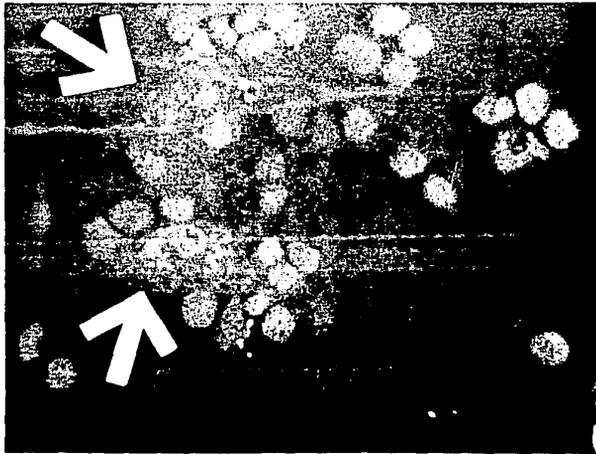
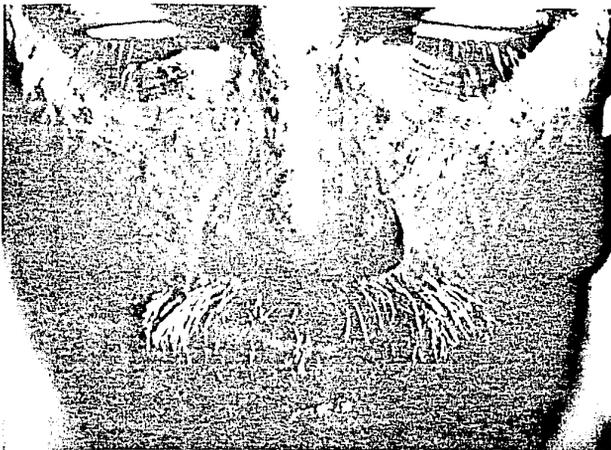


FOTO 2

Las flechas señalan los núcleos teñidos de color naranja de los melanocitos muertos. (tema de 3 Invest Dermatol. 1980; 90: 766)



FOTOS 3 Y 4

Paciente masculino de 28 años de edad que padece vitiligo tipo Safu y presenta lesiones en zonas fotoexpuestas de Lupus Eritematoso Cutáneo.





FOTO 5

Mujer en la que coinciden lesiones de vitiligo segmentario y esclerodermia lineal. (cortesía Dr. Fermín Suárez)



FOTO 6

La paciente presenta un fenómeno de halo nevo sobre un nevo azul celular. (cortesía Dra. Angélica Brito)

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Breathnach A, Bor S, Wyllie J. Electron Microscopy of Peripheral Nerve Terminals and Marginal Melanocytes in Vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1966; 47: 125-140.
- 2.- Breathnach A. Ultrastructural features of vitiliginous skin. *G Ital Dermatol.* 1975; 110: 116-120.
- 3.- Morohashi M et al. Ultrastructural Studies of Vitiligo, Vogt-Koyanagi Syndrome, and Incontinentia Pigmenti Achromians. *Arch Dermatol.* 1977; 113: 755-766.
- 4.- Carretero G, Rodríguez T, Herrera E. Estudio histológico y ultraestructural de lesión central, borde periférico y piel perilesional de mácula acrómica de vitiligo. *Actas Dermo Sif.* 1989; 80: 379-385.
- 5.- Nordlund J et al. Proceedings of the First International Workshop in Vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1978; 71: 165-166.
- 6.- Gokhale B, Mehta L. Histopathology of Vitiliginous Skin. *Int J Dermatol.* 1983; 22: 477-480.
- 7.- Moellmann G et al. Extracellular Granular Material and Degeneration of Keratinocytes in the Normally Pigmented Epidermis of Patients with Vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1982; 79: 321-330.
- 8.- Breathnach A. A new concept of the relation between the Langerhans cell and the Melanocyte. *J Invest Dermatol.* 1963; 40: 279-281.
- 9.- Brown J, Winkelemann R, Wolff K. Langerhans Cells in Vitiligo: A Quantitative Study. *J Invest Dermatol.* 1967; 49: 386-390.
- 10.- Claudy A, Rouchouse B. Langerhans Cell and Vitiligo: Quantitative Study of T6 and HLA-DR Antigen-expressing Cells. *Acta Derm Venereol.* 1964; : 334-336.
- 11.- Kano Y, Shiohara T, Nagashima M. Epidermal Langerhans Cells in Various Skin Diseases (2). Langerhans Cells in Vitiligo. *J Dermatol.* 1984; 11: 103-110.
- 12.- Kao Ch, Yu H. Depletion and Repopulation of Langerhans Cells in Nonsegmental Type Vitiligo. *J Dermatol.* 1990; 17: 287-296.
- 13.- Breathnach S. The Langerhans Cells. *Br J Dermatol.* 1988; 119: 463-469.

- 13'.- Miyauchi Sh, Hashimoto K. Thy-1+ dendritic Epidermal Cells Undergo Mitosis in Vivo. J Invest Dermatol. 1989; 93: 429-431.
- 14.- Moncada B et al. Increased Numbers of Langerhans' Cells in Vitiligo. Arch Dermatol. 1987; 123: 1267-1268.
- 15.- Vehara M, Miyauchi H, Tanaka S. Diminished Contact Sensitivity Response in Vitiliginous Skin. Arch Dermatol. 1984; 120: 195-198.
- 16.- Hatchome N et al. Possible Functional Impairment of Langerhans' Cells in Vitiliginous Skin. Arch Dermatol. 1987; 123: 51-54.
- 17.- Levai M. The Relationship of pruritus and Local Skin Conditions to the Development of Vitiligo. Arch Dermatol. 1958; 78: 372-377.
- 18.- Gopinathan T. A Study of the Lesion of Vitiligo. Arch Dermatol. 1965; 91: 397-404.
- 19.- Laties A, Lerner A. Iris colour and relationship of tyrosinase activity to adrenergic innervation. Nature. 1975; 225: 152-153.
- 20.- Fine R. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Interactions with the Immune System. Int J Dermatol. 1987; 26: 88-89.
- 21.- Chanco-Turner M, Lerner A. Physiologic Changes in Vitiligo. Arch Dermatol. 1965; 91: 390-396.
- 22.- Shaffer b. The effect of Copper in Vitiligo. J Invest Dermatol. 1938; I: 225-234.
- 23.- Fraker P, Jardieu P, Cook J. Zinc Deficiency and Immune function. Arch Dermatol. 1987; 123: 1699-1701.
- 24.- Molokhia M, Portnoy B. Neutron activation analysis of trace elements in skin. Manganese in psoriasis, vitiligo and other dermatoses. Br J Dermatol. 1973; 88: 273-278.
- 25.- Molokhia M, Portnoy B. Neutron activation analysis of trace elements in skin. Copper and zinc in vitiligo, moles and seborrhoeic warts. Br J Dermatol. 1973; 88: 347-353.
- 26.- Aubock J, Romani N, Grubauer G, Fritsch P. HLA-DR expression on Keratinocytes is a common feature of diseased skin. Br J dermatol. 1986; 114: 465-472.
- 27.- Corrales H, Caras S. Asociación entre HLA y enfermedad. Estado actual y perspectivas. Med Cut ILA. 1986; 14: 27-41.

- 28.- Niedecken H et al. Differential expression of mayor histocompatibility complex class II antigens on human keratinocytes. JAAD. 1988; 19: 1030-1036.
- 29.- Suitters A, Lampert I. Expression of Ia Antigen on Epidermal Keratinocytes is a Consequence of Cellular Immunity. Br J Exp Path. 1982; 63:207-213.
- 30.- Barker J et al. Products of class II mayor histocompatibility complex gene subregions are differentially expressed on Keratinocytes in cutaneous diseases. JAAD. 1988; 19: 667-672.
- 31.- Stephen M et al. Immunologic Aspects of Acute Cutaneous Graft-Versus-Host-disease. Decreased Density and antigen Presenting function of Ia+ Langerhans Cells and Absent Antigen-Presenting Capacity of Ia+ keratinocytes. J Invest dermatol. 1986; 86: 226-234.
- 32.- Basham T, Nickoloff B, Merigan T, Morhenn V. Recombinant Gamma Interferon Induces HLA-DR Expression on Cultured Human Keratinocytes. J Invest dermatol. 1984; 82: 88-90.
- 33.- Barker J, Mc Donald D. In vivo effects of interferon-gamma on normal human skin. Br J Dermatol. 1989; 120: 301-302.
- 34.- Barker J, Allen M, Mc Donald. Alterations induced in normal human skin by in vivo interferon-gamma. Br J dermatol. 1990; 122: 451-458.
- 35.- Staquet M, Dezutter C, Zambruno G, Schmitt D. Human epidermal basal Keratinocytes express CDW29 antigens. Br J Dermatol. 1989; 121: 577-585.
- 36.- WyLoran J. Enkephalins and endorphins as modifieirs of the immune system: present and future. Federation Proceedings. 1985; 44: 92-94.
- 37.- Smith E, Morrill A, Meyer W, Blalock E. Corticotropin releasing factor induction of leucocyte-derived immunoreactive ACTH and endorphins. Nature. 1986; 321: 881-882.
- 38.- Brown S, Van Epps D. Opioid Peptides Modulate Production of Interferon gamma by Human Mononuclear Cells. Cellular Immunol. 1986; 103: 19-26.
- 39.- Nickoloff B et al. Inhibitory Effect of Gamma Interferon on Cultured Human Keratinocyte Thrombospondin Production, Distribution, and Biologic Activities. J Invest Dermatol. 1988; 91: 213-218.
- 40.- Riley P. Mechanism of Oigment-Cell Toxicity Produced by Hydroxyanisole. J Path. 1970; 101: 163-169.

- 41.- Lerner A. On the Etiology of Vitiligo and Gray Hair. *Am J Med.* 1971; 51: 141-147.
- 42.- Koranne R, Sachdeva K. Vitiligo. *Int J Dermatol.* 1988; 27: 676-680.
- 43.- Bologna J, Pawelek J. Biology of hypopigmentation. *JAAD.* 1988; 19: 217-255.
- 44.- Pawelek J, Korner A, Bergstrom A, Bologna J. New regulators of melanin biosynthesis and the autodestruction of melanosoma cells. *Nature.* 1980; 286: 617-619.
- 45.- Nordlund J. The pigmentary system: New interpretations of old data. *J Dermatol.* 1985; 12: 105-116.
- 46.- Pawelek J, Lerner A. 5-6 Dihydroxyindole is a melanin precursor showing potent cytotoxicity. *Nature.* 1978; 276: 627-628.
- 47.- Bologna J, Murray M, Pawelek J. UVB-Induced Melanogenesis May Be Mediated Through the MSH-Receptor System. *J Invest Dermatol.* 1989; 92: 651-656.
- 48.- Buffey J, Bleehen S, Mc Neil S. Evidence for a calcium/calmodulin inhibitory control of melanogenesis in vitro. *Br J Dermatol.* 1990; 122: 266.
- 49.- Friedmann P, Wren F, Buffey J, Mc Neil S. Alfa-MSH causes a rise in cyclic AMP in human melanocytes with no effect on basal or ultraviolet-induced melanogenesis. *Br J Dermatol.* 1990; 122: 266.
- 50.- Pawelek J. Is Human Melanogenesis Stimulated by Cyclic AMP? *J Invest Dermatol.* 1990; 94: 499-450.
- 51.- Iwata M et al. The Relationship Between Tyrosinase Activity and Skin Color in Human Foreskins. *J Invest Dermatol.* 1990; 95: 9-15.
- 52.- Burchill S, Virden R, Thody A. Regulation of Tyrosinase Synthesis and its Processing in the Hair Follicular Melanocytes of the Mouse During Eumelanogenesis and Pheomelanogenesis. *J Invest Dermatol.* 1989; 93: 236-240.
- 53.- Morelli J et al. Leukotrienes C4 and D4 As Potent Mitogens for Cultured Human Neonatal Melanocytes. *J Invest Dermatol.* 1989; 93: 719-722.
- 54.- Gordon P, Gilchrist B. Human Melanogenesis is Stimulated by Diacylglycerol. *J Invest Dermatol.* 1989; 93: 700-702.
- 55.- Ortonne J. Vitiligo, Still an Enigma! *Dermatologica.* 1987; 174: 261-265.

- 56.- Azizi E et al. Skin type, hair color, and freckles are predictors of decreased minimal erythema ultraviolet radiation dose. *JRAD*. 1988; 19: 32-38.
- 57.- Mc Cord J. Oxygen-Derived Free Radicals in Postischemic Tissue Injury. *The New England J Med*. 1985; 312: 159-163.
- 58.- Carrero C, Pathak M. Characterization of Superoxide Dismutase From Mammalian Skin Epidermis. *J Invest Dermatol*. 1988; 90: 31-36.
- 59.- Bromberg Y, Pick E. Unsaturated Fatty Acids as Second Messengers of Superoxide Generation by Macrophages. *Cell Immunol*. 1983; 79: 240-252.
- 60.- Sawamura D et al. Effect of Cepharanthin on Superoxide Anion (O₂⁻) Production by Macrophages. *J Dermatol*. 1988; 15: 304-307.
- 61.- Morison W. What is the Function of Melanin? *Arch Dermatol*. 1985; 121: 1160-1163.
- 62.- Stierner U, Rosdahl I, Augustsson A, Kagedal B. UVB Irradiation Induces Melanocyte Increase in Both Exposed and Shielded Human Skins. *J Invest Dermatol*. 1989; 92: 561-564.
- 63.- Menon A, Persad S, Renadive N, Haberman H. Effects of Ultraviolet-visible Irradiation in the Presence of Melanin Isolated from Human Black or Red Hair upon Ehrlich Ascitis Carcinoma Cells. *Cancer Research*. 1983; 43: 3165-3169.
- 64.- Szabo G, Blog F, Kornahouser A. Toxic Effect of Ultraviolet Light on Melanocytes: Use of Animal Models in Pigment Research. *JNCI*. 1982; 69: 245-247.
- 65.- Schallreuter K, Pittelkow M, Wood J. Free Radical Reduction by Thioredoxin Reductase at the Surface of Normal and Vitiliginous Human Keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 1986; 87: 728-732.
- 66.- Ranson M, Posen S, Mason R. Human Melanocytes as a Target Tissue for Hormones: In vitro Studies with 1 alpha-25, Dihydroxy-vitamin D₃, alpha-melanocyte Stimulating Hormone, and Beta-estradiol. *J Invest Dermatol*. 1988; 91: 593-598.
- 67.- Tomita Y, Torinuki W, Tagami H. Stimulation of Human Melanocytes by Vitamin D₃ Possibly Mediates Skin Pigmentation After Sun Exposure. *J Invest Dermatol*. 1988; 90: 882-884.
- 68.- Hernández é. Autoinmunidad. Verdades y exageraciones. *Dermatologia Rev Mex*. 1967; : 318.
- 69.- Peserico A et al. Vitiligo e autoimmunita. *G Ital Derm Vener*. 1980; 115: 329-334.

- 70.- Retornaz G, Betuel H, Ortonne J, Thivolet J. HLA-antigens and vitiligo. *Br J Dermatol.* 1976; 95: 173-175.
- 71.- Barsky S et al. Vitiligo in a Black Population. *Arch Dermatol.* 1979; 115: 225.
- 72.- Monroe E. Vitiligo Associated with Regional Enteritis. *Arch Dermatol.* 1976; 112: 833-834.
- 73.- Peña M, López B, García A. Vitiligo familiar con múltiple afectación autoinmune asociado a psoriasis. *Actas Dermo Sif.* 1986; 77: 105-108.
- 74.- Fernández de Codes V, Sosnowski M. Vitiligo Infantil-Patologías Asociadas. *rev Arg Derm.* 1986; 67: 106-112.
- 75.- Summerlin W. The skin as a "Mirror of Immune Phenomena. *Cutis.* 1973; 11: 831-834.
- 76.- Macaron Ch et al. Vitiligo and Juvenile Diabetes Mellitus. *Arch Dermatol.* 1977; 113: 1515-1517.
- 77.- Morgan M, Castells A, Ramírez á. Autoanticuerpos en vitiligo. Significado clínico. *Med Cut ILA.* 1986; 14: 139-142.
- 78.- Tosti A et al. Audiologic abnormalities in cases of vitiligo. *JAAD.* 1987; 17: 230-233.
- 79.- Grimes P et al. Autoantibodies and Their Clinical Significance in a Black Vitiligo Population. *Arch Dermatol.* 1983; 119: 300-303.
- 80.- Harsoulis P et al. Autoimmunity and Vitiligo. *Arch Dermatol.* 1978; 114: 1554.
- 81.- Betterle C et al. Autoantibodies in Vitiligo. *Arch Dermatol.* 1976; 112: 1328.
- 82.- Ochi Y, De Groot L. Vitiligo in Grave's Disease. *Annals Inter Med.* 1969; 71: 935-940.
- 83.- Brostoff J. Autoantibodies in Patients with Vitiligo. *Lancet.* 1969; 26: 177-178.
- 84.- Langhof V, Fewerstein M, Schabinski G. Malaninantikörperbildung bei Vitiligo. *Der Hautarzt.* 1965; 16: 209-212.
- 85.- Copeman P et al. immunological associations of the halo naevus with cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol.* 1973; 88: 127-137.

- 86.- Mitchell M et al. Comparison of Cell-mediated Immunity to Melanoma Cells in Patients with Vitiligo, Halo Nevi or Melanoma. *J Invest Dermatol.* 1980; 75: 144-147.
- 87.- Woolfson H et al. Serum anti-tumour antibodies and auto-antibodies in vitiligo. *Br J Dermatol.* 1975; 92: 395-400.
- 88.- Vignale R, Lasalvia E, Borres A, Anticuerpos antimelanina en el vitiligo. *Med Cut ILA.* 1983; 11: 271-276.
- 89.- Heretz K, Gazze L, Kirkpatrick Ch, Katz S. Autoimmune Vitiligo. Detection of Antibodies to Melanin-Producing Cells. *New Engl J Med.* 1977; 297: 634-637.
- 90.- Betterle C, Peserico A, Bersani G. Vitiligo and Autoimmune Polyendocrine Deficiencies with Autoantibodies to Melanin-Producing Cells. *Arch dermatol.* 1979; 115: 364.
- 91.- Peserico A et al. Vitiligo and Polyglandular Autoimmune Disease with Autoantibodies to Melanin-Producing Cells. A New Syndrome? *Arch Dermatol.* 1981; 117: 751-752.
- 92.- Nordlund J, Howanitz N, Byshyn J, Forget B, Lerner A. Anti-Pigment-Cell Factors and Mucocutaneous Candidiasis. *Arch Dermatol.* 1981; 117: 210-212.
- 93.- Howanitz N et al. Antibodies to Melanocytes. Occurrence in Patients with Vitiligo and Chronic Mucocutaneous Candidiasis. *Arch Dermatol.* 1981; 117: 705-708.
- 94.- Naughton G, Eisinger M, Bystry J. Antibodies to Normal Human Melanocytes in Vitiligo. *J Exp Med.* 1983; 158: 246-251.
- 95.- Naughton G et al. Expression of Vitiligo Antigen on a Revertant Line of Hamster Melanoma Cells. *J Invest Dermatol.* 1984; 83: 317-319.
- 96.- Moellmann G, Krauss P, Halaban R, Kuklinska E, Lerner A. On the Subject of Serum Antibodies to Melanocytes in Vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1985; 84: 333-334.
- 97.- Brown A, Otkowski Z, Mc Laren J, Kutner M. Alopecia Areata and Vitiligo Associated with Down's Syndrome. *Arch Dermatol.* 1977; 113: 1296.
- 98.- Vignale R, Paciel J, Calandria J. Alteraciones inmunológicas en el vitiligo vulgar. *Med Cut ILA.* 1988; 16: 343-347.
- 99.- Ghoneum M et al. Natural cell-mediated cytotoxicity in vitiligo. *JAAD.* 1987; 17: 600-605.
- 100.- Grimes P, Ghoneum M, Payne C, Kelley A, Alfred L. T Cell Profiles in Vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1985; 84: 333.

- 101.- Mozzanica N et al. T cell Subpopulations in vitiligo. JAAD. 1990; 22: 223-230.
- 102.- Mozzanica N et al. Circadian rhythm of natural killer cell activity in vitiligo. JAAD. 1989; 20: 591-596.
- 103.- Norris D et al. Evidence for Immunologic Mechanisms in Human Vitiligo: Patients' Sera Induce Damage to Human Melanocytes In Vitro by Complement-Mediated Damage and Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity. J Invest Dermatol. 1988; 90: 783-789.
- 104.- Hatta K, Mishima Y, Ichishashi M, Ito S. Melanin Monomers within Coated Vesicles and Premelanosomes in Melanin Synthesizing Cells. J Invest Dermatol. 1988; 91: 181-184.
- 105.- Mc Burney E. Vitiligo. Clinical Picture and Pathogenesis. Arch Intern Med. 1979; 139: 1295-1297.
- 106.- Koga M, Tango T. Clinical features and course of type A and type B vitiligo. Br J Dermatol. 1988; 118: 223-228.
- 107.- Pelfini C, Bobba P. Vitiligine estesa associata a sindrome di Mach. Giorn It Derm Vener. 1970; 111: 488-491.
- 108.- Dawber R. Vitiligo in Mature-Onset Diabetes Mellitus. Br J Dermatol. 1968; 80: 275-278.
- 109.- Mc Gregor b, Katz H. Doe R. Vitiligo and Multiple Glandular Insufficiencias. JAMA. 1972; 219: 724-725.
- 110.- Viglioglia P, Russo J. El tratamiento del vitiligo por el 4,5,8-Trimetilpsoraleno. Rev Arg Dermatol. 1973; 57: 168-171.
- 111.- Cunliffe W, Hall R, Newell D, Stevenson C. Vitiligo, Thyroid Disease and Autoimmunity. Br J dermatol. 1968; 80: 135-139.
- 112.- Kumar V et al. Radio-Active Iodine Uptake in Vitiligo. J Dermatol. 1990; 17: 41-43.
- 113.- Peracchi M, Cavagnini F, Ghislanzoni G. Anticorpi antitiroidei e malattie autoimmuni in pazienti con vitiligine. G Ital Dermat. 1971; 46: 487-491.
- 114.- Mosher D. Thyroid ill: Seen in Older Vitiligo Patients. Skin y Allergy News. 24-25.
- 115.- Dawber R, Bleehe S, Vallance-Owen J. Vitiligo and Diabetes Mellitus. Br J Derm atol. 1971; 84: 600.
- 116.- Gould I et al. vitiligo in diabetes mellitus. Br J Dermatol. 1985; 113: 153-155.

- 117.- Gould I et al. Vitiligo au cours du diabète sucré. *Annal Dermatologie Venereologie*. 1986; : 391-392.
- 118.- Allison J, Curtis A. Vitiligo and Pernicious Anemia. *Arch Dermatol*. 1955; 72: 407-408.
- 119.- Feiwel S, Chanarin I. Vitiligo and its aetiological relationship to organ-specific-autoimmune disease. *Br J Dermatol*. 1969; 81: 83-88.
- 120.- Grunnet I et al. Vitiligo and Pernicious Anemia. *Arch Dermatol*. 1970; 101: 82-85.
- 121.- Dawber R. Integumentary Associations of Pernicious Anemia. *Br J Dermatol*. 1970; 82: 221-223.
- 122.- Pottgen W et al. Anemia perniciosa asociada a vitiligo. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1971; 96: 1793.
- 123.- Howanitz J, Rehfeld J. Serum-Gastrin in Vitiligo. *The Lancet*. 1974; 4: 831-833.
- 124.- Farini R et al. Studio dell'immunità umorale e della funzione gastrica in soggetti con vitiligine. *G Ital Dermat*. 1976; 5: 271-278.
- 125.- Koh H et al. Malignant melanoma and vitiligo-like leukoderma: An electron microscopic study. *JAAD*. 1983; 9: 696-707.
- 126.- Lerner A, Nordlund J. Vitiligo: The Loss of Pigment in Skin, Hair and Eyes. *J Dermatol*. 1978; 5: 1-8.
- 127.- Nordlund J. Hypopigmentation, Vitiligo, and Melanoma. *Arch Dermatol*. 1987; 123: 1005-1008.
- 128.- Nudenberg B. Halo Nevos y fenómenos vitiligoides en un melanoma. *Med Cut ILA*. 1979; 7: 45-50.
- 129.- Lerner A, Nordlund J. Should vitiligo be induced in patients after resection of primary melanoma? *Arch Dermatol*. 1977; 113: 421.
- 130.- Takematsu H. An Amelanotic Melanoma Transformed into Melanotic Melanoma with Development of Vitiligo. *J Dermatol*. 1981; 8: 431-438.
- 131.- Stegmaier O. Transplantation of Melanocytic Nevi into Vitiliginous Skin. *J Invest Dermatol*. : 47-54.
- 132.- Perlman H. 1. Vitiligo. 2. Leukoderma Acquisitium Centrifugum. 3. Nevus Pilosus. 4. Premature Graying. *Arch Dermatol*. 1970; 101: 123-124.

- 133.- Hashimoto K. A case of Halo Nevus with Effete Melanocytes. *Acta Dermato Vener.* 1975; 55: 87-95.
- 134.- Nordlund J et al. Halo Nevi and the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Arch Dermatol.* 1980; 116: 690-692.
- 135.- Cooke K, Bennett C, Staughton R. Melanoma specific protein: occurrence in the urine of patients with halo naevus and vitiligo. *Br J Dermatol.* 1978; 98: 663-668.
- 136.- Hamada T, Sakurane H, Saito T. Behavior of Pigment Cells on Lesions of the Pigmented Nevus with Vitiligo. *J Dermatol.* 1979; 6: 143-152.
- 137.- Powell F, Dicken Ch. Psoriasis and Vitiligo. *Actas Dermatovener.* 1983; 63: 246-251.
- 138.- Chapman R. Coincident Vitiligo and Psoriasis in the Same Individual. *Arch Dermatol.* 1973; 107: 776.
- 139.- De Moragas J et al. Psoriasis and Vitiligo. *Arch Dermatol.* 1970; 101: 235-237.
- 140.- Ormea F. Vitiligine e psoriasi. *Giorn Derm Vener.* 1976; 111: 505-508.
- 141.- Menter A, Boyd A, Silverman A. Guttate psoriasis and vitiligo: Anatomic cohabitation. *JAAD.* 1989; 20: 698-700.
- 142.- Mancuso G, Gaspari A. Associazione vitiligine-psoriasis. Studio genetico e immunologico. *Giorn It Derm Vener.* 1983; 118: 369-372.
- 143.- Fenton D, Tobin D, Black M, Kenda M. Incomplete melanogenesis with melanocyte abnormalities in acute alopecia areata. *Br J Dermatol.* 1990; 123: 34.
- 144.- Calanchini E, Frenk E. Long-Term Actinic Damage in Sun-Exposed Vitiligo and Normally Pigmented Skin. *Dermatologica.* 1987; 174: 226-271.
- 145.- Lassuse A, Apajalahti A, Blomquist K, Mustakallio M, Kiistala V. Vitiligo and Neoplasms. *Acta Dermatovener.* 1972; 52: 229-232.
- 146.- Ortonne J et al. Vitiligo et Epithéliomas Cutanés. *Ann Dermatol Venereol.* 1978; 105: 1063-1064.
- 147.- Alcalay J et al. Generalized vitiligo following Sézary syndrome. *Br J Dermatol.* 1987; 116: 851-855.
- 148.- Mosher D et al. Alteraciones de Los melanocitos. In Fitzpatrick T. *Dermatología en Medicina Interna.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1987: 951.

- 149.- Fisher M, Fitzpatrick T. Candidiasis, vitiligo, addison's Disease and Hypoparathyroidism. Arch Dermatol. 1970; 102: 110-111.
- 150.- Fields J, Fragola L, Hadley T. Hypoparathyroidism, Candidiasis, Alopecia and Vitiligo. Arch Dermatol. 1971; 103: 687-689.
- 151.- Halder R et al. Childhood vitiligo. JAAD. 1987; 16: 948-954.
- 152.- uria M. Alteraciones oculares en pacientes con vitiligo. Rev Mex Dermatol. 1984; 28:: 246.
- 153.- Wagener M et al. New Observations on Vitiligo and Ocular Disease. Am J Ophtalmol. 1983; 96: 16-26.
- 154.- Thompson d, Robinson T y Lennard-Jones J. Alopecia Areata, Vitiligo, Scleroderma and Ulcerative Colitis. Proc roy Soc Med. 1974; 67; 1010-1012.
- 155.- Mc Poland P, Moss R. Cutaneous Crohn's disease and progressive vitiligo. JAAD. 1988; 19: 421-425.
- 156.- Hogan D et al. Dermatitis Herpetiformis and Vitiligo. Cutis. 1986; 38: 195-197.
- 157.- Allende M, Reed E. Dermatitis Herpetiformis and Vitiligo. 156.
- 158.- Forestier J et al. Lupus Erythémateux at Vitiligo. Ann Dermatol Venereol. 1981; 108: 33-38.
- 159.- Passarini B, Milinari M, Varotti C. Insorganza di vitiligine in paziente con eritematode discoide cronico. G Ital Derm Vener. 1985; 120: 425-427.
- 160.- Callen J. Discoid Lupus Erythematosus in a Patient with Vitiligo and Autoimmune Thyroiditis. Int J Dermatol. 1984; 23: 203-204.
- 161.- Jopling W. Vitiligo and Leprosy. Br J Dermatol. 1978; 99: 112.
- 162.- Duvic M et al. Human immunodeficiency virus-associated vitiligo: Expression of autoimmunity with immunodeficiency? JAAD. 1987; 17: 656-662.
- 163.- Lamartine J et al. Vitiligo, hipertireodismo, paralisia periódica e miastenia grave. Med Cut ILA. 1983; 11: 195-200.
- 164.- Walters T et al. Vitiligo, Chronic Thrombocytopenia, and Autoimmune Hemolytic Anemia. Arch Dermatol. 1978; 114: 1366-1367.

165.- Henderson D, Tschen J, Schaefer D. Simultaneously Active Lesions of Vitiligo and Erythema Dischromicum Perstans. Arch Dermatol. 1988; 124: 1258-1260.

166.- Viraben R, Dupré A. Eosinophilic Fasciitis (Shulman Syndrome) in Association with Morphea, Immunological Disturbance and Profuse Achromia. Dermatologica. 1987; 174: 93-95.

167.- Reiter G. Pseudoxanthoma Elasticum with Alopecia Areata and Vitiligo. Arch Dermatol. 1976; 112: 890.

168.- Heid E et al. Neurofibromes poliose et vitiligo. Ann Dermatol Venereol. 1978; 105: 645-646.