



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
México • La Ciudad de la Esperanza



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE FORMACION DE RECURSOS HUMANOS
CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA

ESTUDIO SOBRE LAS POSIBLES MANIFESTACIONES
OCULARES EN PACIENTES CON VITILIGO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
TRANSVERSAL DESCRIPTIVO

PRESENTADO POR: DRA. ANGELA AQUINO RUIZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA



DIRECTOR: DR. FERMIN JURADO SANTA CRUZ

ASESORES DE TESIS: DR. FERMIN JURADO SANTA CRUZ
DR. ARTURO GUARNEROS CAMPOS

MÉXICO

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

**Estudio sobre las posibles manifestaciones oculares
en pacientes con vitiligo**

Dra. Angela Aquino Ruíz

Vo. Bo.

**Dra. Obdulia Rodríguez Rodríguez
Profesora Titular del Curso de Especialización
en Dermatología**

Vo. Bo.

**Dr. Antonio Fraga Mouret
Director de Educación e Investigación**

INDICE

| | |
|--|-----------|
| 1. Introducción..... | 3 |
| 2. Antecedentes | 5 |
| 2.1. Vitiligo, definición | 5 |
| 2.2 Historia | 5 |
| 2.3 Epidemiología | 6 |
| 2.4 Etiopatogenia | 7 |
| Teoría genética | 8 |
| Teoría autoinmune | 9 |
| Teoría neurotóxica | 10 |
| Teoría autocitotóxica | 11 |
| Factores precipitantes | 12 |
| 2.5 Manifestaciones clínicas | 12 |
| Clasificación | 12 |
| Cuadro clínico | 15 |
| 2.6 Asociaciones clínicas del vitiligo..... | 17 |
| Afección de órganos que contienen melanocitos | 17 |
| Manifestaciones Oculares | 18 |
| Vitiligo en el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada..... | 21 |
| Manifestaciones Auditivas | 28 |
| Enfermedades autoinmunes | 29 |
| 2.7 Histopatología | 30 |
| 2.8 Diagnóstico | 31 |
| 2.9 Diagnóstico Diferencial | 31 |
| 2.10 Tratamiento | 34 |
| • Médico | 35 |
| Corticoides | 35 |
| Fotoquimioterapia | 36 |
| Tacrolimus | 37 |
| Calcipotriol | 37 |
| Fenilalanina | 37 |

| | |
|---|----|
| Melagenina | 38 |
| • Quirúrgico | 39 |
| • Depigmentación | 40 |
| • Terapias adyuvantes | 40 |
| 2.11 Pronóstico | 41 |
| 3. Protocolo de estudio | |
| 3.1. Planteamiento del problema | 42 |
| 3.2. Justificación | 43 |
| 3.3. Objetivos | 44 |
| 3.4. Sujetos, Material y métodos..... | 45 |
| 3.5. Diseño de investigación | 45 |
| 3.6. Tamaño de muestra..... | 46 |
| 3.7. Población de estudio | 47 |
| 3.8. Descripción general del estudio..... | 48 |
| 3.9. Definición de Variables | 49 |
| 3.10. Aspectos éticos..... | 52 |
| 3.11. Organización del estudio | 52 |
| 4. Resultados | 53 |
| 5. Discusión..... | 68 |
| 6. Conclusiones | 70 |
| 7. Muestra iconográfica | 72 |
| 8. Anexos | 76 |
| Cédula de identificación del paciente | 76 |
| Cédula de evaluación clínica de signos y síntomas | 77 |
| Carta de consentimiento informado | 79 |
| 10. Bibliografía | 80 |

1. Introducción

El vitiligo es una enfermedad cutánea melanocitopénica adquirida, caracterizada por la pérdida de melanocitos epidérmicos, con distribución universal, de etiología desconocida, en cuya génesis se involucran factores genéticos, de autoinmunidad y psicológicos, entre otros.

Se caracteriza por la presencia de manchas hipocrómicas y acrómicas de tamaño y forma variable; puede afectar cualquier región corporal, generalmente es bilateral y con tendencia a la simetría.

Las personas de piel oscura se afectan con mayor frecuencia que las personas con piel clara. Al observarse más contraste entre las manchas blancas y la piel pigmentada vecina, el trastorno se hace más evidente y las complicaciones psicológicas y sociales son más significativas en un mundo donde la estética reviste gran importancia.

El curso y la severidad de la pérdida de pigmentación varía de una persona a otra. Los casos más severos pueden extenderse a casi toda la superficie cutánea, y no se puede predecir la evolución de la enfermedad en cada paciente.

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

El tratamiento del vitiligo es muy complejo y requiere que haya un muy buen entendimiento entre el médico y el paciente, teniendo en cuenta que hasta el 20% de los pacientes tiene repigmentación espontánea y que otros mejoran y recaen durante muchos años. Aunque no hay una opción terapéutica efectiva para todos los pacientes existe una variedad de terapias establecida, hoy en día se dispone de una amplia gama de tratamientos que va desde la aplicación de sustancias irritantes, esteroides tópicos, inmunosupresores, psoralenos

tópicos y sistémicos, métodos quirúrgicos como los implantes cutáneos o los controvertidos tatuajes.

Deberá avanzarse en el conocimiento de su etiología, sus factores desencadenantes y sus implicaciones, muchas de éstas aún siguen en hipótesis, para poder mejorar las opciones terapéuticas existentes y/o descubrir nuevas, el interés por la realización de éste trabajo surge por el desconocimiento acerca de las posibles alteraciones oculares en pacientes con vitiligo, ya que los trabajos hasta ahora publicados difieren entre sí, dependiendo del tipo de estudio y población.

Este trabajo incluye una breve revisión bibliográfica sobre el vitiligo, su etiopatogenia, clasificación, variedades clínicas y diversas formas de tratamiento.

En espera de que este trabajo sea de utilidad para el mejor conocimiento de esta entidad, al establecer si existen en ella alteraciones oculares y de corroborarse lo anterior, poder ofrecer una revisión periódica y oportuna a los pacientes con vitiligo, con el fin de prevenir el daño a largo plazo.

2. Antecedentes

Vitiligo

2.1 DEFINICIÓN

El vitiligo es una enfermedad cutánea melanocitopénica adquirida, frecuente, de probable etiología autoinmune, que resulta de la destrucción selectiva de los melanocitos en la piel. Se caracteriza clínicamente por máculas cutáneas acrómicas, de límites definidos. ^{1,2}

2.2 HISTORIA

El término vitiligo probablemente haya derivado de la palabra latina *vitium* que significa defecto, de *vitilus* que significa becerro o *vitelius* que significa parches blancos. Celso a principios de la era cristiana agrupa bajo el término de *vitiligo* a ciertos vocablos empleados por los griegos: “*leuce*” que hacía alusión a manchas blancas y “*alphos*” que se utilizaba para designar aquellos casos en que las manchas eran más extensas y se acompañaban de despigmentación del pelo. Plinio lo designó también como *vitiligo*, sin describir correctamente las características clínicas.

En el siglo XVI Mercuriali menciona un capítulo dedicado a las alteraciones de la coloración de la piel, incluyendo al vitiligo.

1877 Hafennefer , Turner y Lorry lo describen en su “Tractatus de morbis cutaneis” donde lo confunden con otras dermatosis.

1757-1812 William lo confunde con mastositis cutánea.

1816-1890 Cazenave lo confunde con alopecia areata, Wilson lo asocia con el lupus vulgar.

1833. Munch habla sobre el vitiligo endémico del Turquestán, describiéndolo como una discromía no contagiosa, caracterizada por la presencia de manchas blancas bilaterales.

Barenpung, Ardí, Bazin y diversos autores como Kaposi en la segunda mitad del siglo XIX agrupan el vitiligo entre las dermatosis discrómicas adquiridas.

1996. Le Poole I. en Ámsterdam realiza un estudio acerca de los factores inmunológicos que pueden actuar en la destrucción del melanocito.

1999. Ronald reporta elevados los anticuerpos contra melanocitos, investigó la presencia de anticuerpos antitirosinasa y encontró que son similares en individuos con y sin vitiligo, con lo que concluye que los anticuerpos no actúan directamente contra la tirosinasa. En ese mismo año Kim en Corea observó la asociación de vitiligo y anemia perniciosa, por lo que sugirió que los bajos niveles séricos de ácido fólico y vitamina B₁₂ pudieran estar relacionados con vitiligo.

Overwijk menciona el empleo de una vacuna viral recombinante inductora de antígenos que genera protección humoral contra melanoma e induce vitiligo.

Lazarova reporta la presencia de niveles elevados de neuropéptido en la piel afectada por vitiligo, lo que sustenta la teoría neural del vitiligo.

Actualmente el vitiligo se considera un síndrome, cuyo origen aún sigue en estudio.^{3,4,5}

2.3 EPIDEMIOLOGIA

En el mundo el vitiligo es una causa relativamente común de leucodermia; Se estima que afecta del 1 al 2% de la población mundial (0.14% al 8.8% demostrado en algunas series). Puede aparecer poco tiempo después del nacimiento o en la vejez, pero la mitad de los pacientes desarrollan la enfermedad antes de los 20 años y el 70-80% antes de los 30 años. El 25% se presenta en edad pediátrica.^{7, 8, 9}

Afecta ambos sexos, El predominio en el sexo femenino que se observa en algunos estudios puede atribuirse a su mayor tendencia a consultar por los problemas estéticos.

En México, Saúl menciona que el vitiligo ocupa entre el 3° y 5° lugar entre todas las dermatosis, con un 3 a 5% del total. Aunque afecta a todas las razas, es más frecuente en hispanos (32%), caucásicos (22%), africanos y norteamericanos (25%).^{1,2,6}

Su incidencia en el Centro Dermatológico Pascua en el año 2006 fue de 2.45% con una prevalencia de 2.7 por cada 100 pacientes de primera vez que corresponde a la 3ª causa de consulta en este instituto.

El vitiligo se observa con más frecuencia en las zonas del cuerpo expuestas al sol y en los fototipos cutáneos más oscuros. El fototipo IV es el que más predomina en los pacientes caucásicos con vitiligo atendidos en el Hospital General de Massachussets.⁸

2.4 ETIOPATOGENIA

Su etiopatogenia es desconocida, en los últimos años se han realizado considerables progresos en el conocimiento de la enfermedad; los avances en el estudio de la melanogénesis han aportado interesantes hechos como la identificación y caracterización de los antígenos de superficie y citoplasmáticos de los melanocitos normales, la identificación de factores que regulan las funciones de los melanocitos, el conocimiento de otras sustancias sintetizadas por el melanocito y la mejor comprensión de la interacción melanocito - queratinocito. Se sabe que el punto final en la patogenia del vitiligo es la desaparición del melanocito, pero se desconoce su origen.

Estudios recientes han puesto de manifiesto que la destrucción del melanocito es consecuencia de un factor intrínseco que afecta a su estructura y posiblemente, a la función del retículo endoplásmico rugoso mediado por apoptosis o por el desprendimiento crónico de las células pigmentarias, posiblemente relacionado con una mayor susceptibilidad a estrés mecánico o es secundaria a alteraciones de los elementos que forman el entorno como son los queratinocitos, las células de Langerhans y los elementos dérmicos.¹

En los queratinocitos que circundan el área del vitiligo se han señalado alteraciones morfológicas y bioquímicas, así como alteraciones funcionales de las células de Langerhans y se han postulado varias teorías además de los factores genéticos, que explicarían la pérdida de melanocitos epidérmicos en el vitiligo.^{1,9, 10, 11}

Teoría Genética.

Diferentes datos sugieren una base genética en el desarrollo del vitiligo, que se hereda de forma autosómica dominante, con penetrancia incompleta y expresión variable. Sin embargo, existen estudios de una serie grande de pacientes con vitiligo y sus familias concluyen que la enfermedad no es transmitida en forma autosómica dominante o recesiva.

El hallazgo de múltiples locus autosómicos sobre los glóbulos rojos tales como RH sobre el cromosoma 1, ACP 1 sobre el cromosoma 2 y MN sobre el cromosoma 4, que se sabe están asociados con enfermedades, sugieren un patrón genético multifactorial [3,4]. Hay una asociación fuerte con otras enfermedades autoinmunes, ésto ha sido relacionado a varios marcadores de antígenos leucocitarios humanos (HLA) según el grupo étnico analizado. Se considera que pueden estar involucrados más de cuatro locus génicos. Por lo tanto el patrón de herencia se considera poligénico multifactorial, teoría avalada por la agregación familiar y la asociación a distintos HLA.^{10, 11, 12}

Zhang y cols.¹³ Publicaron en el 2004 un riesgo relativo de aparición de vitiligo en familiares de primer grado de 3 a 13 veces mayor comparado con la población general y de 2 a 4 veces mayor en familiares de segundo grado, sin embargo no se encontró diferencia significativa entre familiares de tercer grado. El vitiligo segmentario no tiene carácter familiar.

El vitiligo se ha observado en gemelos monocigóticos; la edad de inicio, la extensión y la evolución pueden ser similares o no. Numerosos estudios han demostrado la presencia de ciertos marcadores HLA en grupos étnicos específicos y se han reportado varios locus genéticos de susceptibilidad en el vitiligo generalizado en individuos de raza blanca, como 1p31, 6p21, 7q, 8p, y 17p13. Diferencias en los locus encontrados en población china han llevado a la hipótesis de que el vitiligo, como un desorden poligénico, podría estar asociado con una gran heterogeneidad genética y que existen diferencias considerables entre las distintas poblaciones étnicas. ^{1, 13, 14}

Teoría autoinmune

La hipótesis autoinmune sugiere una aberración en la vigilancia inmune que causa la destrucción selectiva de los melanocitos . La ocasional asociación de vitiligo con otras enfermedades autoinmunes como los desórdenes tiroideos y diabetes, la detección de autoanticuerpos y la respuesta al tratamiento con agentes inmunomoduladores apoyan esta hipótesis [5]. El defecto puede originarse como una autoinmunización primaria con formación de autoanticuerpos contra un antígeno del sistema melanogénico, o el acontecimiento primario puede ser una lesión de los melanocitos con liberación de sustancia antigénica y autoinmunización consecutiva.

Se ha demostrado una alta prevalencia de HLA-DR4 y se sabe que los genes de la respuesta inmune se hallan en la región DR del complejo HLA. Se ha comunicado alteraciones de la inmunidad celular y humoral [6]. Se señalan una disminución del cociente T4/T8 a expensas de la disminución de T4, una alteración en la estructura del ritmo circadiano de los linfocitos T mayor en el vitiligo activo que en el estable y en las fases precoces del vitiligo. También se ha evidenciado un mayor número y actividad de las células "natural killer" en el periodo estático del vitiligo. Esto indicaría que las células T4 podrían desempeñar

algún papel en la patogenia de la enfermedad y las células "natural killer" en su mantenimiento ^{10,15, 16, 17} (Cuadro 1) ¹¹.

Cuadro 1 Bases de la teoría autoinmune

- Alta asociación con enfermedades autoinmunes.
- Alta prevalencia de HLA-DR4.
- Alteraciones de la inmunoregulación
- Presencia de anticuerpos órgano-específicos.
- Presencia de anticuerpos melanocitos.
- Respuesta al tratamiento con agentes inmunoreguladores.

Teoría neurotóxica

Planteada hace 40 años por Lerner un mediador neuroquímico destruiría los melanocitos o inhibiría su producción. Se postula que en la proximidad de las terminaciones nerviosas se libera un mediador neuroquímico (catecolaminas, neuropéptidos o sus metabolitos) que es tóxico para los melanocitos y que provocaría su destrucción o inhibición de la reacción tirosina – tirosinasa. Esta hipótesis se fundamenta en la observación clínica de lesiones de vitiligo en la piel neurológicamente comprometida, su relación posterior a estrés emocional y el patrón dermatomérico en el vitiligo segmentario, así como en el hecho de que la acetilcolina puede causar despigmentación inhibiendo la actividad de la dopaoxidasa de los melanocitos marginales en el vitiligo. ¹¹

Por lo tanto, se propone que la muerte de los melanocitos es causada directa o indirectamente por una reacción inapropiada de éstas células a mediadores neuroquímicos liberados de las terminaciones nerviosas vecinas, es decir, a un sistema simpático sobreactivo. ²

Teoría autocitotóxica

La teoría autocitotóxica se sustenta en la opinión de que la actividad incrementada del melanocito conduce a su propia destrucción. Ciertos análogos de la tirosina y varios de los precursores de la melanina son capaces de formar radicales libres lo cual resulta tóxico para los melanocitos. Se ha demostrado a la microscopía electrónica acúmulos de material granular y vacuolización de la capa basal de piel pigmentada en pacientes con enfermedad que progresa rápidamente, éstos poseen un mecanismo protector intrínseco que elimina los precursores tóxicos de la melanina.¹⁷

Se ha sugerido un defecto en tales mecanismos protectores y/o una falla en la regulación en el estado de óxido-reducción. La alteración de este proceso destructivo lábil, permitiría la acumulación de radicales libres destructivos para los melanocitos. La activación de los receptores de la hormona estimulante de los melanocitos ocasiona una alteración en la regulación de la melanogénesis dando como resultado la destrucción final de los melanocitos¹⁸.

Teoría Bioquímica:

Se ha propuesto que la epidermis tiene un defecto bioquímico en la actividad de la enzima 4-alfa-hidroxitetrahidrobiopterina deshidratasa que da por resultado vitiligo. Este factor es un inhibidor competitivo para la fenilalanina hidroxilasa. Su presencia excesiva en la epidermis bloquea la producción de L-tirosina desde la fenilalanina y también la transcripción del gen de la tirosinasa. Es también causante de la producción exagerada de catecolaminas por los queratinocitos. El hecho de que las catecolaminas estén presentes en cantidades aumentadas sugiere que podrían participar en el mecanismo de lesión de los melanocitos. Esta teoría sugiere que los melanocitos no son destruídos, sino que son funcionalmente inactivados.¹⁹

Se ha propuesto también una teoría unitaria que propone que el vitiligo se origina como una sucesión de fenómenos a partir de un factor precipitante sobre un individuo predispuesto genéticamente.¹¹

Factores Precipitantes.

Se sugiere que en el vitiligo intervienen factores predisponentes (genéticos) y factores precipitantes (medioambientales). Es común que los pacientes atribuyan en inicio de ésta enfermedad con alguna circunstancia específica de su vida, una crisis o cierta enfermedad sistémica grave. En algunos inicia luego de daños físicos como cortaduras o abrasiones lo cual está relacionado con el fenómeno de Koebner y caracteriza a por lo menos un tercio de los portadores de vitiligo. El bronceado gradual de la piel normal también pone de manifiesto las máculas de vitiligo preexistentes inaparentes, las cuales ya no se broncean¹.

2.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clasificación.

Existen numerosas clasificaciones de acuerdo a la extensión y distribución de las lesiones, de las cuales se mencionarán dos, la propuesta por la “Escuela Mexicana de Dermatología”, que se basa en la extensión de la dermatosis (cuadro 2) y la de Fitzpatrick, muy similar a la anterior, que incluye subgrupos de acuerdo al sitio de predominio (cuadro 3). La primera tiene la cualidad de ser más práctica para el ejercicio cotidiano.²⁰

En base a pruebas de estimulación a glándulas sudoríparas, Koga dividió el vitiligo en tipos A (No segmentario) y B (segmentario).

El patrón clínico del vitiligo segmentario difiere del vitiligo no segmentario; el primero es unilateral, aparece en la niñez o juventud y se extiende rápidamente

siguiendo un dermatoma definido. Tiende a estabilizarse dentro de uno a dos años y persiste estable durante toda la vida.

Su patogenia se atribuye a una disfunción del sistema nervioso simpático en los sitios de piel afectados.²¹

El vitiligo no segmentario (tipo A) aparece a cualquier edad y se mantiene activo durante la vida del paciente, con aparición de nuevas lesiones.

Su asociación a enfermedades autoinmunes y buena respuesta al tratamiento con esteroides, ha sugerido mecanismos inmunológicos implicados en su patogenia.²²

El vitiligo no segmentario fue subdividido en 2 formas clínicas: localizado y generalizado, con ciertos subgrupos de acuerdo a la distribución de las lesiones.¹⁸ (Cuadro 4).

Localizado:

Cuando la enfermedad queda limitada a una determinada región, puede ser focal, si son lesiones aisladas o varias manchas de tamaño y número reducido, que suelen responder bien al tratamiento y mucoso cuando solo afecta membranas mucosas.

Generalizado:

Es el tipo más común. Afecta varios territorios cutáneos y se caracteriza por manchas diseminadas, a menudo en forma simétrica, tiende a afectar las superficies extensoras. Puede ser acrofacial, vulgar o universal.

La clasificación antes mencionada tiene la particularidad de ser predictiva en cuanto al pronóstico evolutivo de ésta entidad.

Cuadro 2. Clasificación de la “Escuela Mexicana de Dermatología”.

| | |
|------------|-----------------------------|
| Localizado | Afecta un segmento corporal |
|------------|-----------------------------|

| | |
|--------------|---|
| Diseminado | Afecta dos o más segmentos, pero menos del 75% de superficie corporal |
| Generalizado | Afecta más del 75% del tegumento cutáneo |

Cuadro 3. Clasificación de Fitzpatrick.

| | |
|---------------|--|
| Localizado: | <p>a) Focal: Presenta una o más manchas en una sola área, pero no con distribución metamérica.</p> <p>b) Segmentario: Una o más manchas, que siguen una distribución metamérica</p> |
| Generalizado: | <p>a) Acrofacial: Afecta cara a nivel orificial con un patrón circunferencial, genitales y extremidades distales, cuando predomina en labios y dedos le denominan síndrome "Lip-tip"</p> <p>b) Vulgar: Manchas diseminadas con distribución simétrica o asimétrica</p> <p>c) Universal: Afecta toda la superficie corporal</p> |
| Mixto | Puede ser segmentario, vulgar y/o acrofacial. |

Cuadro 4. Clasificación de Koga

| | |
|----------------|--|
| Segmentario | Afecta un segmento corporal (Unilateral) |
| No segmentario | <p>Bilateral</p> <p>a) Localizado</p> <ul style="list-style-type: none"> • Focal • Mucoso <p>b) Generalizado</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acrofacial • Vulgar • Universal |
| Mixto | <p>Segmentario</p> <p>No segmentario</p> |

Cuadro clínico.-

El vitiligo inicia en forma de una o varias manchas acrómicas asintomáticas, de límites precisos, de distintos tamaños, sin cambios epidérmicos, que gradualmente aumentan de tamaño, de forma y distribución variada, con predominio en determinadas zonas: cara, cuello, axilas, dorso de las manos, alrededor de los orificios naturales como la boca, los ojos, los pezones, la nariz, el ombligo y los genitales. Generalmente las lesiones son simétricas y bilaterales, pero pueden seguir la distribución de una metámera y ser unilateral, como los caso de vitiligo segmentario. En esta enfermedad se produce el fenómeno de Koebner, lo que condiciona la localización de las lesiones sobre prominencias óseas, áreas periorificiales, alrededor de heridas traumáticas o quirúrgicas.

En cualquiera de las formas del vitiligo pueden afectarse los melanocitos del folículo pilosebáceo y dar poliosis, canicie precoz o leucotriquia difusa en las lesiones.^{17,18}

El nevo halo, nevo de Sutton o “vitiligo perinéxico”, es un nevo melanocítico que se rodea de un área despigmentada, fenómeno que con frecuencia se asocia a involución del nevo. Las lesiones pueden mostrar un halo hiperpigmentado alrededor y zonas pigmentadas puntiformes en su interior alrededor de los folículos pilosebáceos. Las mancha típica de vitiligo es de color blanco lechoso, redonda u oval; tiene límites desde levemente evanescentes hasta diferenciados en forma neta, con frecuencia festoneados y en general carece de otras manifestaciones epidérmicas.¹

Pueden aparecer una, varios o cientos de manchas de tamaño variable en un mismo paciente. La evolución es crónica e impredecible. Puede observarse repigmentación espontánea en algunos casos.^{17, 23, 24}

En ocasiones el límite puede tener un color intermedio, ser inflamatorio o hiperpigmentado, lo que determina diferentes variantes:

- El vitiligo tricrómico se caracteriza por la presencia de un color intermedio; es una coloración bronceada uniforme que aparece como una interfase estrecha o amplia entre la piel normalmente pigmentada y la mácula de vitiligo típica, dada por el diferente grado de pérdida de pigmento melánico. En forma ocasional las manchas típicas pueden tener desde un color hueso hasta el tostado; la lesión tricrómica evoluciona en forma natural hasta tomar el color blanco típico. Se considera una variante de vitiligo inestable.

1, 25

- El vitiligo tetracrómico se refiere al cuarto color que consiste en una mácula perifolicular o una hiperpigmentación marginal observadas en algunos casos de repigmentación. Las manchas hiperpigmentadas varían desde uno a varios milímetros de diámetro.
- También puede presentarse el vitiligo pentacrómico (blanco, tostado, repigmentación marrón, hiperpigmentación gris azulado y normal).

- El vitiligo inflamatorio presenta eritema y bordes elevados similares a los de la tiña versicolor. El eritema de las manchas del vitiligo aparece después de la exposición solar, aunque por si misma no tiene el aspecto de una dermatosis inflamatoria. ^{1, 21}

2.6 Asociaciones clínicas del vitiligo.

Principales asociaciones:

- a) Afección de órganos que contienen melanocitos
- b) Enfermedades autoinmunes

a) Afección de órganos que contienen melanocitos:

Aunque “se ha considerado al vitiligo como una entidad que afecta exclusivamente piel y anexos, el concepto se ha modificado en la actualidad, al ser cada vez mayores los casos que afectan otras áreas, no mencionadas en las descripciones tradicionales. Este hecho podría explicarse, si se considera que el origen del melanocito y el de esas otras estructuras afectadas es el mismo: la cresta neural o bien que al migrar a ese sitio, se establece una interacción funcional, de tal forma que al afectarse los melanocitos, secundariamente se altera esa interacción, ocasionando trastornos funcionales.” ²⁰

- **Manifestaciones oculares**

Se han descrito alteraciones del pigmento ocular en enfermos con vitiligo, en porcentajes variables según el estudio que se revise, tales hallazgos incluyen áreas de despigmentación del epitelio pigmentario retinal y coroides, lesiones que usualmente no interfieren con la visión, iritis, coriorretinitis y los llamados “halu nevus choroidal”, estos últimos en íntima relación con la presencia previa o posterior de melanoma maligno. ^{20,23,26,27}

Muchos autores han reportado cambios pigmentarios en el iris y uveítis. ²⁸

Cualquiera que sea la lesión primaria, ésta puede ser provocada por autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos de los melanocitos, que en última instancia son destructivos para los melanocitos y se han encontrado en pacientes con vitiligo. ^{[2],[3],[6],[15]} Así mismo la distribución de melanocitos no sólo en piel, sino en ojos, oídos y leptomeninges, sugiere que los mecanismos responsables de la destrucción de melanocitos en la piel afecta también a los melanocitos de otras localizaciones. ²⁸

Existen dos poblaciones de células pigmentarias: los melanocitos en la úvea que son morfológicamente similares a los melanocitos dérmicos y los del epitelio pigmentario retinal. La evidencia de la destrucción de melanocitos en la úvea y el epitelio pigmentario retinal fue descrita por Albert y cols. ²⁶ en 1979 quienes examinaron 120 pacientes con vitiligo en búsqueda de alteraciones oculares; en 44 de ellos se observaron áreas de hipopigmentación con otras áreas de hiperplasia pigmentaria localizadas en coroides y epitelio pigmentario retinal. Uveítis en 9 pacientes, ceguera nocturna en 12 e historia familiar de retinitis pigmentosa en 2 de ellos. ²⁶

Las áreas de hipopigmentación focal son sugestivas de coriorretinitis o atrofia del epitelio pigmentario. Es probable que la iritis en pacientes con vitiligo resulte de la destrucción de melanocitos en el ojo mediada por procesos inmunológicos o citotóxicos. ²⁹

En 1983 Wagoner et al.³⁰ encontraron hipopigmentación, atrofia del epitelio pigmentario retinal o ambos, no relacionadas a coriorretinitis previa o degeneración macular en 26.9% de 223 pacientes, comparado con un grupo control de 148 pacientes de los que se presentó en el 4%.

Cowan y cols.³¹ examinaron 156 pacientes con vitiligo en busca de alteraciones oculares, incluyó pacientes de raza blanca y negra en proporción 2:3.

El 40% de la población estudiada presentó algún grado de alteración en el pigmento: manchas hipopigmentadas focales y nevo coroidal; el hallazgo más común en éste estudio fue atrofia peripapilar (alrededor del nervio óptico en 7 pacientes) atrofia del epitelio pigmentario retinal en 2), El objetivo de éste estudio fue evaluar el papel racial con la presencia de alteraciones oculares y concluyó ser similar a las alteraciones encontradas en pacientes sin vitiligo.

Los pacientes con vitiligo generalmente no muestran cambios en el color del iris, incluso cuando la pérdida de pigmento cutáneo es extensa. En los pocos casos de pacientes con vitiligo en que ha ocurrido despigmentación del iris los cambios se han atribuido a inflamación. El iris puede presentar atrofia y necrosis como una secuela de uveítis y la pérdida de pigmento de las células del estroma y epitelio pigmentario retinal se manifiesta como palidez del mismo.

En una serie de casos, los pacientes fueron diagnosticados con melanoma, vitiligo, leucodermias e iritis antes de que desarrollaran heterocromía. La destrucción de las células pigmentarias de la retina, coroides e iris y sus secuelas pueden ser resultado de varios desórdenes, entre los más comunes: degeneración del epitelio pigmentario retinal y uveítis.

Cuando se demuestra enfermedad ocular en pacientes con melanoma debería considerarse como parte de un síndrome que se acompaña de leucodermia semejante al vitiligo por lo cual se debe realizar exploración ocular completa de rutina a pacientes con melanoma y leucodermia.³² Cuadro 5.

Cuadro 5. Alteraciones oculares en pacientes con vitiligo solo y pacientes con Leucodermia asociada a melanoma ³²

| | Vitiligo solo | Leucodermia asociada melanoma cutáneo |
|--|---|---|
| Hipopigmentación y/o atrofia de epitelio pigmentario retinal /coroidal | 44/112, 39% (Albert et al. 1979a) 60/223, 27% (Albert et al. 1983; Wagoner y cols. 1984) | 4/7 57% |
| Uveítis | 9/112, 8% (Albert et al. 1979a) | 5/27, 18.5% (Wagoner et al. 1984) 3/7, 43% |
| Coroiditis | 11/223, 4.5% (Albert et al. 1983, 1984) | 2/7, 29% |
| Heterocromía | 40/112, 36% (Albert et al. 1979a) | 2/7, 29% |
| Halo nevus | 2/112, 1.8% (Albert et al. 1979a) | 1/7, 14% |

Un estudio realizado en 2003 por G. Biswas y cols. mostró los siguientes hallazgos en una serie de 100 pacientes: 23% manchas hipopigmentadas en el iris, 18% pigmentación en la cámara anterior, 9% hipopigmentación en el epitelio pigmentario retinal, 5% uveítis, 11% tuvo degeneración coriorretinal y el 34% no presentó alteraciones. ³⁴

Bulbul y cols. ³⁵ en un estudio de 45 pacientes (sin grupo control) encontraron 10 (22.22%) con alteraciones oculares: iritis, atrofia peripapilar, atrofia del epitelio pigmentario retinal, manchas hipopigmentadas e hipopigmentación difusa. (algunos recibían PUVA o PUVB)

En asociación a patologías oculares, se observan alteraciones neurológicas en el síndrome de Alezzandrini y Vogt-Koyanagi-Harada. El primero se asocia a degeneración retiniana unilateral, vitiligo ipsilateral, poliosis y posiblemente anomalías en pabellones auriculares. Se piensa puede iniciarse por un proceso viral o autoinmunitario. El signo principal es pérdida gradual de la agudeza visual en un ojo. El vitiligo facial y poliosis de cejas y pestañas generalmente se desarrollan varios años después de la afectación ocular.³⁶

Vitiligo en el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

En 1906 Vogt presentó el caso de una iridociclitis crónica, bilateral no traumática asociada a poliosis, vitiligo y disacusia. Posteriormente Y. Koyanagi describió 6 casos más de pacientes con éstas manifestaciones, sordera y tinitus. E. Harada en 1926 describió el caso de un paciente con uveítis posterior y desprendimiento exudativo asociado a pleocitosis en líquido cerebroespinal. Posteriormente ésta rara enfermedad fue reportada en Japón por Salus, en Alemania (1939) y en Francia (1940).^{37,38}

El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) o síndrome uveomeningítico es un trastorno inflamatorio granulomatoso que afecta ojos, sistema auditivo, meninges y piel, se caracteriza por poliosis, uveítis crónica, alopecia, disacusia y signos de irritación meníngea.

Esta enfermedad ocurre en individuos entre los 10 y 63 años de edad, sin embargo la mayor frecuencia se observa entre la segunda y cuarta década de la vida, su curso es más agresivo en edades pediátricas, con alto riesgo de pérdida visual. El sexo femenino parece ser el mayor afectado y aunque no tiene predilección por alguna raza, tiende a afectar ciertas poblaciones, en especial mestizos, asiáticos y nativos americanos, excepto población de raza negra con ascendencia africana.^{23, 39, 40, 41} En México constituye el 9.35% de los casos de uveítis en un centro de referencia.⁴²

Se desconoce su etiología, por mucho tiempo se ha sospechado un origen viral, el genoma del virus de Epstein-Barr se ha demostrado mediante reacción en cadena de polimerasa en líquido cefalorraquídeo de pacientes con VKH, sin embargo Moorthy y cols.⁴³ solo encontraron esta evidencia en uno de ocho pacientes estudiados y sugieren que el papel de los virus es probablemente como facilitadores de una respuesta inmune del huésped contra tejidos específicos propios. Por histopatología se ha demostrado ausencia de melanocitos en la piel, en la coroides los melanocitos son escasos y existen áreas focales de infiltración linfocítica en la coroides y contacto directo entre melanocitos y linfocitos.

Se ha postulado que la afección a meninges y oído sugieren una etiología autoinmune contra melanocitos con sitios de determinantes antigénicos alterados en su superficie, éste mecanismo podría explicar las alteraciones oculares, del sistema nervioso central, oído y piel.

Se trata de una respuesta de hipersensibilidad celular frente a antígenos del melanocito, en personas genéticamente susceptibles.³⁹

La evidencia sugiere que existen procesos autoinmunes mediados por linfocitos-T contra antígenos aún no especificados dirigidos contra melanocitos: tirosinasa⁴⁵⁰⁻⁴⁶² y gp100⁴⁴⁻⁵⁹. Sin embargo los mecanismos por los cuales los linfocitos Th1 son sensibilizados por autoantígenos para desencadenar la respuesta inmune son aún desconocidos.

Se ha observado una mayor expresión porcentual de HLA-DR en linfocitos B, monocitos, macrófagos y linfocitos T en líquido cefalorraquídeo de pacientes con VKH en comparación con sangre periférica, así mismo se han observado ocasionalmente en queratinocitos, células endoteliales vasculares de la retina y úvea y células del epitelio pigmentario de la retina. Rao y cols.⁴⁴ consideran que “a nivel tisular existe evidencia de autoinmunidad en la patogénesis del síndrome de VKH. Los melanocitos coroides son el blanco de una cascada inflamatoria y

una respuesta inmune mediada por células sostiene y amplifica la respuesta inflamatoria que resulta finalmente en destrucción tisular”

Se ha sugerido una cierta predisposición genética en el síndrome de VKH ya que éste padecimiento presenta una distribución particular por ciertos grupos étnicos. En pacientes japoneses se ha demostrado que el antígeno HLA-DR4 se encuentra con mayor frecuencia comparado con individuos japoneses normales. En pacientes chinos el HLA-DR se identificó en el 75%, en éste estudio se propone que el DR4 tiene relación con la severidad ya que los pacientes positivos para éste marcador mostraron una mayor pérdida visual. Sin embargo un estudio realizado en población hispana demostró una debil asociación con DR4 y DR1.

En México un estudio⁴⁶ reportó el análisis inmunogenético en mestizo-mexicanos encontrando una fuerte asociación del antígeno HLA-DR4 con la enfermedad, con un riesgo relativo de 7.5, lo cual indica que un portador sano, tiene un riesgo de 7.5 veces más posibilidades de desarrollar la enfermedad que un individuo mestizo-mexicano negativo y no se observó ninguna correlación con severidad, evolución, hallazgos sistémicos o edad de inicio.

Ishikawa⁴⁷, Ito⁴⁸ y Rutzen⁴⁹ reportaron casos de VKH en gemelos homocigotos, todos ellos con presencia de DR4, lo que enfatiza el rol de la inmunogenética en la patogénesis del síndrome de VKH.

Su presentación clínica se ha dividido en 4 etapas:^{23, 38, 41} Prodrómica, uveítica, de convalecencia y de recurrencia.

La fase prodrómica se caracteriza por malestar general, seguido de irritación meníngea presente en el 90% de los casos y que puede preceder hasta un mes antes de las manifestaciones oculares siendo la cefalea bitemporal un síntoma frecuente durante ésta etapa, puede también acompañarse de náusea, vómito, fiebre, confusión; en ésta etapa existe pleocitosis del líquido cefalorraquídeo y puede manifestarse parálisis central del VII par craneal, paresia del VI par, hemiparesia corporal, rigidez de cuello, convulsiones y estado psicótico.⁵⁰

Durante el inicio del estadio meníngeo, la córnea, cámara anterior y el iris, intentan mantenerse normal; las pupilas pueden estar ligeramente dilatadas.

Después de 3 a 5 días de fase prodrómica sigue la etapa uveítica, la cual se caracteriza por alteraciones oftálmicas y auditivas, existe una pérdida aguda de la visión en ambos ojos entre el 70 y 91% de los casos, fotofobia y dolor ocular; en algunos pacientes en tiempo de inicio de la afección entre un ojo y otro puede variar de un día a dos semanas. En esta etapa las manifestaciones inflamatorias se hacen evidentes en el polo posterior. Pueden variar desde un desprendimiento seroso total de la retina a un leve engrosamiento coroideo con pliegues coriorretinianos, debidos al acúmulo de líquido subretiniano. La hiperemia de la papila y el edema papilar son hallazgos constantes. El segmento anterior se afecta en forma más tardía por el proceso inflamatorio.^{50, 51} En algunos pacientes se manifiesta por depósitos retroqueráticos en “grasa de carnero” y nódulos en la superficie y margen pupilar del iris; en México la mayoría de casos se presenta con inflamación leve a moderada (79.9%) y no se acompaña de cambios en la presión intraocular durante la fase uveítica.

Las manifestaciones auditivas generalmente se presentan al mismo tiempo que la inflamación ocular, a la que se agrega tinitus e hipoacusia sensorineural, sin embargo en algunos casos la pérdida de la capacidad auditiva puede ser el síntoma inicial de la enfermedad. La disacusia se presenta en el 75% de los casos y puede resolverse al cabo de varios meses o persistir por años.

Cuando el área cercana al disco óptico se ve afectada se presentan alteraciones mayores como aumento de la mancha ciega, si el fundus se ve afectado en la periferia, los campos visuales se estrechan en forma concéntrica, en ambos casos resulta clínicamente en disminución en la agudeza visual y ceguera nocturna.^{50, 51}

La etapa de convalecencia se presenta entre 4 y 6 semanas después del inicio de la fase uveítica, las manifestaciones cutáneas aparecen cuando la uveítis va en

remisión, el vitiligo se presenta en el 63% de pacientes, con predominio en áreas perioculares, cabeza y tronco, se acompaña de poliosis de pestañas, cejas y cabello en el 50% y generalmente coincide con el desarrollo de alopecia areata o difusa ^{23,41} así como con la despigmentación del fondo ocular, una característica de ésta fase es la despigmentación perilímbica conocida como signo de Sugiera, reportado hasta en el 95% de los pacientes japoneses.

La imagen característica del “fondo en atardecer” se torna dos a tres meses después como resultado de la despigmentación de la coroides, clínicamente se observa como un fondo ocular rojo-anaranjado brillante que contrasta con la palidez de la papila (común en pacientes orientales) en una serie de pacientes mestizo-mexicanos se presentó en el 97.7% de los casos. ⁴⁶ En pacientes hispanos se ha descrito éste fondo característico asociado a focos de hiperpigmentación debidos a la migración del epitelio pigmentario de la retina; otra característica de ésta etapa crónica es el desarrollo de nódulos blanco amarillentos múltiples predominantemente en la periferia inferior de la retina conocidos como nódulos de Dancan-Fuchs. ³⁸

El cuadro clínico es de inicio agudo y severo, pero su curso evolutivo es extremadamente insidioso, con recuperación espontánea en a partir de seis a doce meses. En la etapa de recurrencia se observa principalmente exacerbación de la inflamación en el segmento anterior, durante ésta etapa se presentan la mayoría de complicaciones de la inflamación crónica: la más frecuente fibrosis subretinal que puede contribuir a la pérdida permanente de la visión. Otras complicaciones que pueden ocurrir a largo plazo son aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo abierto o cerrado por sinequias posteriores y catarata subcapsular posterior. En niños las complicaciones suelen ser más severas y llevar a un rápido deterioro visual. ⁵²

Dado que no existen hasta la fecha pruebas diagnósticas específicas para enfermedad de Vogth-Koyanagi-Harada, el diagnóstico se basa en datos clínicos sugestivos y ciertos hallazgos en pruebas auxiliares, cuando otras causas de

uveítis ya han sido excluidas. La Sociedad Americana de Uveítis según el Consenso multidisciplinario realizado en 1999 recomienda ciertos criterios ⁴⁴ según el estadio de la enfermedad con la finalidad de realizar un diagnóstico temprano:

Enfermedad de Vogt-Koyanagi Harada (VKH) bien establecida:
(Presencia de 1 de 5 criterios)

1. Ausencia de traumatismo penetrante o cirugía durante al menos 3 meses previos, la aparición de uveítis.
2. Ausencia de alteraciones clínicas o de laboratorio sugestivas de enfermedad ocular.
3. Alteración ocular bilateral (a o b deben cumplirse, en función de la etapa de la enfermedad cuando el paciente es examinado).
4. Alteraciones neurológicas y auditivas. (Pueden haber resuelto al momento del examen)
 - Meningismo
 - Tinnitus
 - Pleocitosis en líquido cefalorraquídeo
5. Alteraciones cutáneas: vitiligo, alopecia o poliosis. (no anteriores al comienzo de la del sistema nervioso central o enfermedad ocular)

Manifestaciones tempranas de la enfermedad

- Evidencia de coroiditis difusa (con o sin uveítis anterior, reacción inflamatoria en vítreo o hiperemia del disco óptico).
- En la exploración de fondo de ojo deben estar presentes en ambos, los siguientes hallazgos:
 - Areas focales de retraso en la perfusión coroidea o en grandes placas, evidente en líquido subretiniano, nervio óptico demostrable por fluorangiografía.
 - Engrosamiento coroideo difuso, sin evidencia de escleritis posterior por ecografía.

Manifestaciones tardías de la enfermedad

Historia sugestiva de VKH previa a la presencia de hallazgos oculares

Despigmentación ocular

Cicatrices coriorretinales hipopigmentadas

Migración del epitelio pigmentado retinal

Uveítis anterior crónica o recurrente.

Enfermedad de Vogt-Koyanagi Harada incompleta:

(Presencia de 1 de 3 criterios o presencia de 4 ó 5)

1. Ausencia de traumatismo penetrante o cirugía durante al menos 3 meses previos, la aparición de uveítis.
2. Ausencia de alteraciones clínicas o de laboratorio sugestivas de enfermedad ocular.
3. Alteración ocular bilateral.

Enfermedad de Vogt-Koyanagi Harada probable:

(Enfermedad ocular aislada; presencia de 1 de 3 criterios)

1. Ausencia de traumatismo penetrante o cirugía durante al menos 3 meses previos, la aparición de uveítis.
2. Ausencia de alteraciones clínicas o de laboratorio sugestivas de enfermedad ocular.
3. Alteración ocular bilateral

El diagnóstico diferencial del síndrome de VKH incluye otras causas de uveítis posterior y panuveítis, particularmente enfermedades que producen lesiones blancas en la coroides y en el epitelio pigmentado de la retina: Oftalmia simpática, sarcoidosis, linfoma primario de células B intraocular, escleritis posterior, síndrome

de efusión uveal, epitelio patía pigmentaria placóide posterior multifocal aguda, síndrome de puntos blancos múltiples evanescentes y enfermedad de Lyme.

Los objetivos del tratamiento del síndrome de VKH, son los mismos que para otras uveítis: 1) Preservación de la visión y mejoría de los síntomas, 2) Prevención de complicaciones, 3) Prevención de complicaciones inherentes al tratamiento.

La terapia tradicionalmente empleada sigue siendo el uso de corticosteroides sistémicos como primera elección a dosis altas (Dosis inicial de prednisona 1-2 mg/Kg/día) posteriormente se disminuyen gradualmente en un periodo de 3-6 meses; el uso de inmunosupresores como ciclosporina u otros antimetabolitos (azatioprina, ciclofosfamida, metotrexate) pueden ser útiles en pacientes que no responden o no toleran la terapia esteroidea.⁴¹

Un reciente trabajo agrega el uso de inmunoglobulina endovenosa asociado a corticoides como otra posibilidad terapéutica. El tratamiento de este síndrome debe ser precoz y agresivo.^{39, 54}

El pronóstico para la capacidad visual es generalmente bueno con un diagnóstico y tratamiento temprano.⁵¹

- **Manifestaciones auditivas**

Los receptores auditivos o células ciliadas están presentes en el órgano de Corti, el cual está localizado en la membrana basilar de la cóclea, los melanocitos están situados en ésta región. Se considera que la función de los melanocitos del oído interno sería la de prevenir el daño de las células ciliadas, debido a agentes ambientales ototóxicos. Por consiguiente la alteración en las células pigmentarias podría generar hipoacusia.

Se han reportado en el 16 al 18% de los enfermos con vitiligo que la alteración más común es la hipoacusia sensorineural; Sharma L. y cols.⁵⁵ realizaron un estudio comparativo en 180 pacientes con vitiligo y 60 individuos sin vitiligo, 34 (18.89%) pacientes con vitiligo tuvieron hipoacusia comparado con 2 sujetos de un total de 60 en el grupo control (3.33%), la hipoacusia conductiva sólo se presentó en 3 pacientes con vitiligo (1.67%). El número de pacientes con hipoacusia fue significativamente mayor en pacientes con vitiligo generalizado que en el localizado. Esto indicaría que el efecto sobre los melanocitos no sólo es a nivel cutáneo. En general la hipoacusia suele ser de escasa repercusión clínica y al parecer está relacionada con los melanocitos del oído interno.^{2, 56, 57}

b) Enfermedades autoinmunes:

Los pacientes con vitiligo tienen un aumento en la incidencia de enfermedades autoinmunes, en especial enfermedad tiroidea (Cuadro 6). La que está más fuertemente relacionada es la tiroiditis de Hashimoto; el vitiligo de la infancia no segmentario también está asociado a tiroiditis autoinmune. La enfermedad de Addison se presenta en aproximadamente el 2 % de los pacientes con vitiligo. La anemia perniciosa, lupus eritematoso sistémico y enfermedad inflamatoria intestinal también están asociadas con el vitiligo.^{28, 58, 59}

El vitiligo también se observa como componente en poliendocrinopatías autoinmunes. El síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo I (APS-I), tiene una fuerte asociación, con 21 % de los pacientes con vitiligo. La triada clásica es candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo, e insuficiencia adrenocortical.²

Cuadro 6. Principales enfermedades autoinmunes asociadas a vitiligo²

| | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Tiroiditis autoinmune• DM tipo 1• Anemia perniciosa• Enfermedad de Addison• Alopecia areata• Hipoparatiroidismo autoinmune• Dermatitis herpetiforme• | <ul style="list-style-type: none">• LES• Hepatitis autoinmune• Miastenia gravis• Enf. Inflamatoria intestinal• Hipogonadismo autoinmune• Uveítis• Síndromes poliglandulares autoinmunes tipo I y II |
|---|---|

- Enfermedad tiroidea

La asociación más frecuente: 20-30%

Anticuerpos antitiroideos en 7 a 30%

- Diabetes mellitus tipo I (insulino dependiente)

Prevalencia variable en diferentes estudios.

- Anemia perniciosa

Pacientes con vitiligo: 1.6 a 10.6% (0.15% en la población general)

Anticuerpos anticélulas parietales: 9.8 a 35.5%

2.7 Histopatología

En las lesiones bien establecidas histológicamente se observa pérdida completa del pigmento melánico de la epidermis y ausencia de los melanocitos. Con tinciones de plata se evidencia la ausencia de los melanocitos. En las áreas limítrofes de avance de las lesiones, los melanocitos pueden estar aumentados de tamaño y con mayor número de dendritas alongadas, llenas con gránulos de melanina.

En los márgenes de las lesiones con crecimiento activo puede observarse un infiltrado de linfocitos con disposición generalmente perivascular superficial y ocasionalmente liquenoide.²

Por inmunohistoquímica se ha determinado la composición de los infiltrados, demostrando un incremento de CD8/CD4 en áreas perilesionales, lo que sugiere una reactividad inmunitaria local en la destrucción del melanocito. Las células de Langerhans pueden estar aumentadas, disminuídas o normales con función alterada en la piel afectada. En la vaina epitelial externa de los folículos pilosos normales y en los folículos de las manchas de vitiligo se ha demostrado la presencia de melanocitos inactivos, dopa negativos.^{3, 60}

2.8 Diagnóstico

Es generalmente clínico y puede complementarse con la luz de Wood que acentúa la diferencia con la piel sana. Sólo en situaciones que plantean dificultades diagnósticas puede ser necesario recurrir a la biopsia de piel .

2.9 Diagnóstico diferencial

En vitiligo generalizado debe tomarse en cuenta los siguientes padecimientos:

- Pitiriasis alba
- Hipomelanosis postinflamatorias
- Hipomelanosis guttata idiopática
- Leucodermia química
- Piebaldismo
- Síndrome de Waardenburg
- Esclerosis tuberosa
- Lepra, caso indeterminado
- Pitiriasis versicolor acromiante

- Leucomelanodermia sifilítica
- Leucomelanodermia asociada a melanoma
- Micosis fungoide
- Liquen escleroso

En vitiligo segmentario:

- Mosaicismos pigmentarios (Hipomelanosis de Ito, nevoacrómico)
- Nevo anémico
- Liquen estriado

Existen varias similitudes en la apariencia clínica de vitiligo y melanoma asociado a cambios de tipo vitiligo, piebaldismo de Waardenburg, esclerodermia difusa y esclerosis tuberosa.^{18, 20, 23, 36, 61} Para diagnosticar vitiligo, uno debe ser capaz de diferenciar entre una completa ausencia de pigmento, hipopigmentación, y piel normal. La luz de Wood puede ser útil.

El síndrome de Waardenburg es una enfermedad rara autosómica dominante asociada a piebaldismo. Los individuos afectados frecuentemente tienen manchas hipomelanóticas.

Estas deben diferenciarse de las presentes en vitiligo (varían desde amelanóticas hasta hiperpigmentadas), su distribución (típicamente respetan manos, pies, y áreas periorificiales), estabilidad y tendencia a ser congénitas. Los componentes sistémicos de éste síndrome incluyen sordera congénita, iris heterocromático, base nasal amplia.

La esclerosis tuberosa presenta las máculas despigmentadas características. Son generalmente hipomelanóticas y pueden tener una distribución segmentaria, son congénitas o se desarrollan en los primeros años de vida y permanecen estables. En la esclerosis tuberosa, existe formación de hamartomas en varios órganos,

resultando en numerosas anomalías sistémicas, incluyendo baja inteligencia, epilepsia, y alteración pituitaria y adrenal.

Algunas veces las enfermedades del colágeno y vasculares pueden asociarse con hipopigmentación.

La esclerodermia difusa puede manifestarse como áreas hiperpigmentadas o hipopigmentadas. La presencia de manchas con alguna variación de la pigmentación o con diferente pigmentación puede favorecer éste diagnóstico.

Los signos sistémicos de ésta enfermedad incluyen alteraciones vasomotoras, como el fenómeno de Raynaud, fibrosis, y anomalías pulmonares, renales, en aparato digestivo y corazón. Las placas de lupus eritematoso pueden manifestar ausencia de pigmentación, pero la atrofia es evidente.

Una forma de leucodermia similar al vitiligo se puede desarrollar en pacientes con melanoma. El mismo proceso, destrucción autoinmunitaria de melanocitos, se piensa como responsable de la despigmentación en ésta leucodermia asociada a melanoma como también en el vitiligo común.

Presentan histología característica. La mayor diferencia entre el vitiligo resultante de melanoma y el vitiligo común es la distribución. El primero inicia generalmente en regiones centrales, nariz, cuello y tronco y se extiende a la periferia.

Las lesiones de vitiligo generalizado generalmente inician distalmente, en manos y pies, posteriormente avanzan para involucrar el tronco. Los signos y síntomas sistémicos generalmente no son útiles para diferenciarlos. Tanto el vitiligo vulgar común como el melanoma asociado a vitiligo pueden tener uveítis y poliosis.³⁶

2.10 Tratamiento

Dado que se desconoce la causa del vitiligo, no existe un tratamiento específico o que se considere eficaz en todos los casos. El objetivo del tratamiento es estabilizar el proceso de despigmentación y recuperar el pigmento de las lesiones. La repigmentación ocurre a través de la migración de los melanocitos de los folículos pilosos, las áreas que mejor responden son la cara y en menor medida el tronco, mientras que las áreas acrales y las lesiones con leucotriquia son las que evidencian los menores índices de recuperación. El grado de repigmentación en promedio, teniendo en cuenta todas las áreas, es del 70-75%.

El vitiligo generalizado tiene mejor respuesta que el segmentario y en general los niños responden en forma más completa y permanente que los adultos.

En la selección del tratamiento se deberá tener en cuenta el tipo de vitiligo, su extensión, localización y tiempo de evolución, sin pasar por alto los efectos secundarios del tratamiento a nivel local o sistémico.

El tratamiento puede ser médico, quirúrgico o combinado y despigmentación en casos refractarios.

La mayoría de los tratamientos no quirúrgicos son de naturaleza inmunosupresora o inmunomoduladora y requieren de su empleo prolongado para alcanzar resultados razonables. En la actualidad, los corticoides tópicos y la fotoquimioterapia con psoralenos + UVA (PUVA) o la fototerapia con UVB de banda angosta son las opciones más ampliamente utilizadas y con las que se tiene mayor experiencia.^{2, 6, 63}

- **Tratamiento médico**

Corticoides tópicos:

Indicados en manchas pequeñas, localizadas, en especial de reciente inicio o como coadyuvante de otros tratamientos.

Existen diferentes esquemas de aplicación, generalmente se emplean corticoides de alta potencia, 1 o 2 veces por día por 1 o 2 meses, seguidos de uno de moderada potencia. Si hay respuesta se continua varios meses con controles mensuales, si no se observa mejoría en 3 meses de tratamiento se considera que ha fallado. Son frecuentes las recaídas al suspender el tratamiento.

Los principales efectos adversos son atrofia cutánea, telangiectasias estrías, acné, hipertrichosis y en raros casos síndrome de Cushing.

Corticoides intralesionales:

En general no recomendados por el alto riesgo de atrofia cutánea.

Corticoides sistémicos:

Pueden ser útiles en frenar un cuadro de rápida progresión, pero su uso es controvertido debido al riesgo potencial de efectos adversos.^{2, 10, 62}

Fotoquimioterapia:

PUVA sistémico:

Administración oral de un psoraleno (0.3-0.6 mg/kg de 8 metoxipsoraleno: 8-MOP) y exposición a UVA a las 2 hs. Se efectúan 2 a 3 sesiones semanales.

Indicado en vitiligo generalizado que afecta más del 20 % de la superficie corporal de localización central y vitiligo refractario. Contraindicado en menores de 12 años.

PUVA tópico:

Utiliza un psoraleno tópico en crema, solución, ungüento o baño, seguido de la exposición a luz UVA a los 30 minutos.

Indicado en vitiligo localizado focal, vitiligo generalizado vulgar que afecta menos del 20% de la superficie corporal y vitiligo generalizado acrofacial. Puede emplearse en niños de más de 10 años y en pacientes adultos con intolerancia o contraindicaciones para el psoraleno oral.

Se ha demostrado aparición de numerosas manchas perifoliculares de repigmentación y mejoría significativa a las 50 exposiciones en promedio y repigmentación total aproximadamente en 150. Repigmentación parcial o total en el 60-70% de los pacientes. El 30% de los pacientes no responden.^{2, 10, 23, 63, 64, 65,}

Tacrolimus.

Es un macrólido inmunosupresor, aprobado por la FDA para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a severa, en niños mayores de 2 años para la terapia a corto plazo o a largo plazo intermitente. Ha sido empleado como alternativa en otras dermatosis de mecanismo inmune, entre ellas el vitiligo. Se aplica 2 veces al día.

Existen estudios que reportan 89-90% de los pacientes con algún tipo de repigmentación, que empieza a observarse a partir de la tercera semana de tratamiento (87,88 de: Estrada R.I. Tratamiento del vitiligo con tacrolimus ungüento). La experiencia en población mexicana en un estudio comparado con placebo se observó una baja efectividad, siendo mayor la respuesta al placebo en una relación 2:1, con lo que se concluye que el tacrolimus no demostró un resultado favorable en el tratamiento del vitiligo. ^{2, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75}

Calcipotriol y UVA:

Actuaría como inmunomodulador y por acciones en la regulación del Calcio. Efecto sinergista asociado a radiación UVA, originando una repigmentación de inicio más rápido y de mayor grado, con menor dosis total de UVA. También se ha asociado calcipotriol con UVB de banda angosta.

No es clara su utilidad como monoterapia. ^{23, 67, 68, 76, 77}

Fenilalanina + UVA (FUVA):

La fenilalanina es un aminoácido esencial necesario en la melanogénesis cutánea, se metaboliza mediante hidroxilación a tirosina, que después de varios procesos metabólicos dá lugar a la melanina. No es fototóxica, se emplea a dosis de 50 a 100 mg/Kg vía oral por sesión, con exposición a UVA o sol 20 a 45 minutos después.

Puede provocar efectos secundarios sobre el sistema nervioso central. Su uso está contraindicado en pacientes con fenilcetonuria, disfunción hepática, enfermedad renal, enfermedades malignas, embarazo y durante la lactancia.

Escasos trabajos publicados, con resultados favorables en terapias prolongadas y porcentajes variables de recaída postratamiento (12 al 64%).^{78, 79}

Melagenina:

Es un extracto de placenta humana que podría tener un efecto repigmentante en el vitiligo. Su componente activo es un alfa lipoproteína de bajo peso molecular (1500-400 Daltons). Su función consiste en estimular las mitosis melanocíticas y la síntesis de melanina, acelerando a su vez la oxidación a LDOPA. Para que pueda ejercer su acción, es necesario la presencia de luz solar o artificial, dando como resultado final la conversión a melanina.

Su eficacia en producir repigmentación según estudios realizados en Cuba fue de 84% en 732 pacientes sometidos a radiación infrarroja, aunque no existen datos acerca del porcentaje de repigmentación total o parcial.⁸⁰ En México los resultados obtenidos en un estudio comparativo, abierto realizado por el Dr. Jurado en el Centro Dermatológico Pascua⁶ que incluyó 50 pacientes tratados con melagenina durante 6 meses y sometidos a radiación infrarroja, se observó repigmentación total en el 6% y repigmentación parcial en 22 % de pacientes, del grupo comparativo ninguno mostró repigmentación total y sólo el 8% cursó con repigmentación parcial. La eficacia fue significativamente menor a los estudios reportados en Cuba.

Concluye que la melagenina puede ser una opción de tratamiento, si se considera que su efecto repigmentante es superior al obtenido con los tratamientos convencionales, sin embargo no existen datos acerca del seguimiento a largo plazo, ni otras series confirmando éstos resultados para determinar si realmente es una buena opción de tratamiento.

Otros tratamientos médicos:

Pseudocatalasa + UVB, khellina + UVA, 5-fluoracilo, gel de prostaglandina E₂, de los que se tiene escasa experiencia y su empleo es limitado.²

- **Tratamiento Quirúrgico:**

Su objetivo es transplantar melanocitos autólogos de zonas pigmentadas de la piel a otras carentes de ellos, está indicada en vitiligo localizado o segmentario, estables (inmodificados por más de 1 año), resistente al tratamiento médico, contraindicado en pacientes con antecedente de queloides y cicatrices hipertróficas, se puede presentar fenómeno Köebner.

Los procedimientos consisten en injertos de piel de espesor total o parcial e injertos celulares de queratinocitos y/o melanocitos.

En el Centro Dermatológico Pascua se realizó un estudio que incluyó 32 pacientes con vitiligo estable, que no habían respondido a tratamientos convencionales, a los cuales se realizó miniinjertos cutáneos autólogos, la

respuesta fue buena en el 25% de éstos, sin embargo el 46.9% no presentó cambios o abandonó el tratamiento. Los resultados obtenidos no fueron los esperados ya que durante el periodo de seguimiento (180 días), ningún paciente presentó repigmentación total. Por lo tanto, la técnica de los miniinjertos de piel es un recurso eficaz en algunos pacientes con vitiligo estable a considerarse cuando otras modalidades terapéuticas útiles en el proceso de repigmentación fallan, pero en ningún caso las deberá reemplazar.^{5,81}

Despigmentación:

Para aquellos pacientes con vitiligo que afecta más del 50-80% de superficie cutánea y mala respuesta a los tratamientos médicos y/o quirúrgicos, una alternativa puede ser la despigmentación total en fases o bien sólo de algunas áreas, el agente de elección para estos enfermos es el éter monobencílico de hidroquinona (EMH) en concentraciones del 20 a 30%, que se aplica 2 veces por día en las áreas pigmentadas. el tratamiento dura 6 a 12 meses y produce una despigmentación permanente exitosa en el 75 a 90% de los casos.^{23, 82}

Para su empleo existen criterios de selección:

- a) Absolutos: Para quienes acepten lo irreversible del tratamiento y el uso por tiempo indefinido de fotoprotectores

- b) Relativos: Para enfermos mayores de 40 años de edad, con superficie afectada mayor del 40% y fototipos I y II.

Terapias adyuvantes

- **Aspectos cosméticos**

El recurso cosmético queda limitado al uso de maquillajes cobertores o tonalizadores, éstos son sustancias que actúan por tinción transitoria de la zona despigmentada, la 1-3 dihidroxipropanona o dihidroxiacetona es una de las sustancias más usadas; la coloración se percibe después de 3 a 6 horas de aplicación y ésta debe repetirse diariamente ya que la descamación fisiológica “barre” la coloración.

Los maquillajes con sistema de camuflaje solo ocultan las diferencias de color son de gran adherencia a la capa córnea, repelentes al agua y de larga duración.

- **Fotoprotección**

Se debe indicar pantallas solares de amplio espectro con protección UVB y UVA. Pueden ser extremadamente útiles en personas con pieles tipo I y II, ya que al minimizar el bronceado, limitan el contraste entre la piel normal y la despigmentada. Por otro lado reducen la susceptibilidad a quemaduras solares (que pueden generar fenómeno Köebner) y al fotodaño.

- **Psicoterapia.**

Resulta de utilidad para aquellos enfermos que han visto modificada su vida familiar, laboral o escolar, con un alto impacto en su entorno social.^{2, 20}

2.11 Pronóstico

El pronóstico es incierto, por ser una enfermedad con evolución impredecible, el curso natural es de progresión lenta, con períodos de estabilidad y exacerbación, se ha reportado la despigmentación total de pocos días a semanas, pero también existen reportes de pacientes que han repigmentado en forma espontánea en un 6-44% de los casos, este porcentaje de mejoría es mayor en la población infantil. En resumen, el pronóstico es bueno para la vida y la función, resulta fatal desde un punto de vista estético y psicológico.²⁰

3.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Al existir células pigmentarias en diversas estructuras oculares, desde 1979 se han realizado estudios que describen alteraciones del pigmento ocular en porcentajes variables, que crean controversia entre los mismos, tales hallazgos incluyen áreas de despigmentación del epitelio pigmentario retinal y coroides, sin embargo hasta el momento sólo sugieren una posible asociación pero no existen estudios controlados con grupos homogéneos y se desconoce si el vitiligo se presenta en forma previa o posterior al hallazgo ocular. (medscape desórdenes de la pigmentación).

El riesgo de presentar anomalías oculares, como iritis, hipopigmentaciones focales y difusas está aparentemente presente, pero aún por confirmar si tales alteraciones son consecuencia de la destrucción de melanocitos secundaria al vitiligo o son secuela de lesiones inflamatorias oculares como la relacionada con el Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada entre otros, que con mayor frecuencia son atendidos en centros de atención de oftalmología.

Dado que se desconoce con certeza la magnitud de asociación entre éstos hallazgos en pacientes con vitiligo, nos proponemos investigar:

De existir trastornos oculares asociados al vitiligo ¿Cuál es la frecuencia con que se presenta en pacientes de 10 a 70 años de edad con diagnóstico de vitiligo estudiados en el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua?

¿Hay una relación entre las alteraciones oculares anatómicas y la función visual?

3.2 JUSTIFICACION

Es importante describir y determinar si las alteraciones oculares encontradas en pacientes con vitiligo están relacionadas verdaderamente con la enfermedad. Existen pocas publicaciones en la literatura acerca de las alteraciones oculares en vitiligo^{29, 30, 31, 32, 34, 35} y su posible asociación aún no ha sido estudiada.

E. Bulbul y cols.³⁵ Realizaron un estudio que evaluó hallazgos oculares en pacientes con vitiligo así como las características clínicas que sugirieran una posible asociación ó factor de riesgo, de 45 pacientes estudiados, 10 presentaron los siguientes hallazgos: iritis, atrofia alrededor del nervio óptico, atrofia del epitelio pigmentario, así como hipopigmentaciones focales y difusas, sin embargo el número de pacientes fue reducido.

El reporte de casos con mayor número de pacientes fue el realizado por Wagoner y cols.³⁰ cuyo objetivo fue determinar la relación entre vitiligo y enfermedad ocular; éste incluyó 223 pacientes con vitiligo y enfermedad ocular y 154 pacientes con uveítis y vitiligo. De 129 pacientes con uveítis de causa desconocida 7 (5.4%) presentaban despigmentación cutánea, poliosis o encanecimiento temprano y su incidencia fue de 0.5% en la población general. 9 de 25 pacientes con uveítis de causa conocida tenían vitiligo, de los 223 pacientes con vitiligo sólo 11 (4.8%) tuvieron uveítis al momento del estudio o la tuvieron dentro de los 2 años previos al mismo; de 27 pacientes con vitiligo asociado a melanoma 5 de ellos tuvieron uveítis 2 años previos, en 3 de los cuales se presentó uveítis 1 mes antes de los cambios cutáneos.

La evidencia de cicatrices coriorretinales se presentó en 30.9% de pacientes (69 de 223) y sólo en 2 de los controles (148), otros hallazgos fueron hipopigmentación, atrofia del epitelio pigmentario retinal o ambos, presente en 60 de 223 pacientes y en solo 6 pacientes del grupo control, sin embargo el estudio fue realizado en un centro oftalmológico cuya causa de consulta fue la alteración ocular la cual sugiere presentarse después o poco antes de las manifestaciones cutáneas.

Es de gran interés definir la frecuencia de asociación entre los fenómenos estudiados para promover la realización de un exámen ocular al momento del diagnóstico de vitiligo en búsqueda de alteraciones estructurales y/o funcionales en población mexicana, su diagnóstico temprano nos llevaría a realizar acciones preventivas que evitaran la progresión de la enfermedad con el apoyo especializado oportuno.

3.3 OBJETIVO GENERAL

Determinar si existen diferencias oftalmológicas de tipo estructural o funcional significativas entre pacientes con y sin vitiligo, cuya edad oscila entre 10 y 70 años, que asisten al Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las principales características clínicas epidemiológicas de los grupos en estudio
- Describir las alteraciones estructurales y funcionales oculares en pacientes con y sin vitiligo (áreas de despigmentación del epitelio pigmentario retinal, atrofia del epitelio pigmentario retinal, coriorretinitis y uveítis)
- Explorar la asociación entre topografía, extensión y el desarrollo de las alteraciones oculares en pacientes con vitiligo.

3.4 Sujetos, material y métodos:

El estudio se llevó a cabo en el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la pascua, ubicado en Avenida Dr. Vertiz 464, Col. Buenos Aires, México D.F., que pertenece a los Servicios de Salud del Gobierno del Distrito Federal durante el periodo comprendido de agosto a noviembre del 2007. Se incluyeron 30 pacientes con vitiligo y 30 pacientes sin vitiligo, ambos grupos les fue realizada una exploración oftalmológica completa en busca de los siguientes hallazgos: áreas de despigmentación del epitelio pigmentario retinal, atrofia del epitelio pigmentario retinal, coriorretinitis y uveítis.

La exploración ocular consistió en la evaluación de agudeza visual, segmento anterior con la lámpara de hendidura, la presión intraocular fue medida con tonómetro de aplanación de Goldman y realización de campos visuales. El fondo ocular fue examinado en todos los pacientes por oftalmoscopia.

Se registró todo hallazgo observado en diversas partes del ojo incluida la conjuntiva, córnea, esclera, iris, cuerpo ciliar, cristalino, vítreo, retina y coroides. El mismo investigador llevó a cabo todos los exámenes.

3.5 DISEÑO DE INVESTIGACION_:

- El presente trabajo constituye un estudio transversal-comparativo en pacientes con y sin vitiligo

3.6 Tamaño de la muestra

Con el fin de calcular el número de sujetos necesarios por grupo para la comparación de dos muestras del mismo tamaño se empleó la siguiente fórmula de comparación de dos proporciones con variables cualitativas:

$$N = \frac{[Z\alpha\sqrt{2\cdot P\cdot(1-P)} + Z\beta\sqrt{[P1\cdot(1-P1) + P2\cdot(1-P2)]}]^2}{(P1-P2)^2}$$

Donde:

N: es el número de sujetos necesarios en cada uno de los grupos (con y sin vitiligo).

Z α : valor de Z correspondiente al riesgo α fijado (1,960*)

Z β : valor de Z correspondiente al riesgo β fijado (1,282**)

P1: valor de la proporción que se supone existe en el grupo de referencia (Frecuencia de uveítis en México: 16%)

P2: valor de la proporción que se supone existe en el grupo de estudio. (frecuencia de uveítis en pacientes con vitiligo 5.4%)

P2-P1: valor mínimo de la diferencia que se desea detectar (variable cualitativa)

P: media ponderada de las proporciones P1 y P2

*,**valores obtenidos de tablas 11.7 y 11.8 (Argimon P. Métodos de investigación clínica y epidemiológica, 2ª. Ed., Harcourt. Cap. 11; 110-112).

El resultado de este cálculo fue de 28 pacientes por grupo, con una potencia del 90% y una P : 0.05 bilateral.

MUESTREO:

El muestreo desarrollado en el presente estudio fue de tipo no probabilístico de casos consecutivos ya que cada unidad de estudio fue seleccionada en base a la presencia o ausencia del vitiligo, desconociéndose la probabilidad de cada individuo de ser incluido en la muestra, asumiendo que están libre de sesgos y son representativos de la población de referencia.

Dado que los pacientes seleccionados en este estudio cumplieron con los criterios de presencia-ausencia de vitiligo especificados en el protocolo de estudio se empleó el muestreo consecutivo reclutándolos conforme acudieron a consulta en el Centro Dermatológico Pascua, durante el periodo comprendido del 23 de agosto al 23 de septiembre del 2007.

3.7 POBLACION DE ESTUDIO:

Criterios de inclusión de los casos

- Pacientes de 10 a 70 años de edad, de cualquier sexo con diagnóstico clínico de vitiligo
- Sin importar tratamiento
- Firmar carta de consentimiento informado

Criterios de inclusión de los controles

- Sujetos sin vitiligo.
- Pacientes sin otra dermatosis que se acompañe de alteración oftalmológica.

Criterios de exclusión de casos y controles

- Pacientes con antecedente de cirugía ocular previa
- Pacientes que reciben fototerapia

Criterios de eliminación de casos y controles

- Pacientes en tratamiento con digitálicos, amiodarona, fenotiazinas, inhibidores de la MAO, corticosteroides, antipalúdicos, indometacina o agentes oftálmicos tópicos.

3. 8 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Posterior al registro del protocolo en el Centro Dermatológico Pascua, elección de la muestra de pacientes que cumplan con los criterios de selección y de su consentimiento informado para la realización del mismo así como del grupo control. Se les realizará registro y exploración oftalmológica minuciosa en cita única por un oftalmólogo y un residente de dermatología; se identificará si existen alteraciones oculares en ambos grupos de estudio para su posterior análisis estadístico.

3.9 DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLES CLINICAS:

| Variable | Definición conceptual | Definición Operacional | Tipo | Escala | Unidad de medida |
|-------------------------|---|---|--------------|---------------|---|
| Vitiligo | Enfermedad cutánea melanocitopénica adquirida, que resulta de la destrucción selectiva de los melanocitos en la piel. | Registro basado en la presencia de manchas acrómicas típicas de límites bien definidos. | Cualitativa | Nominal | Presente Ausente |
| Tipo de vitiligo | Descripción de las formas características de vitiligo. | Registro basado en la distribución de las lesiones | Cualitativa | Nominal | 1 Localizado 2 Diseminado 3 Generalizado |
| Evolución | Tiempo transcurrido desde la aparición de la dermatosis y la fecha en que el paciente es valorado por primera vez | Registro de la fecha probable de inicio hasta el momento del estudio | Cuantitativa | De razón | Años |
| Topografía | Descripción de la localización de las lesiones características de la enfermedad | Registro basado en el sitio corporal donde se encuentra la dermatosis | Cualitativa | Nominal | Periorifical Cara Cuello Tórax Abdomen Genital Falanges distales. Extremidades |

VARIABLES DEPENDIENTES

| Variable | Definición conceptual | Definición Operacional | Tipo | Escala | Unidad de medida |
|--|--|--|-------------|---------|-----------------------------|
| Hipopigmentación del Epitelio Pigmentario Retinal (EPR) | Áreas puntiformes blanco-amarillentas de bordes mal definidos, en las que se ha producido un adelgazamiento o del EPR por encima de una membrana de Bruch muy engrosada. | Registro basado en el examen de fondo de ojo en el que se observa un aspecto reticulado e irregular. | Cualitativa | Nominal | Presente No presente |
| Atrofia del epitelio pigmentario retinal | Zonas oscuras cuyos vasos coroideos subretinianos no se visualizan oftalmoscópicamente (Bird AC, 1995). | Registro basado en la exploración del fondo de ojo. La angiografía con fluoresceína produce un patrón de hiperfluorescencia difusa | Cualitativa | Nominal | Presente No presente |
| Uveítis | Inflamación intraocular que afecta la úvea. | Registro basado en la exploración del fondo de ojo. | Cualitativa | Nominal | Presente No presente |
| Coriorretinitis | Inflamación intraocular que afecta la coroides y la retina. | Registro basado en la exploración del fondo de ojo. | Cualitativa | Nominal | Presente No presente |
| Otras alteraciones | Hallazgos observados en conjuntiva, iris fondo de ojo y resto de la exploración ocular. | Registro basado en el examen de fondo de ojo, agudeza visual, presión intraocular y campos visuales | Cualitativa | Nominal | Presente No presente |

VARIABLES DEMOGRAFICAS:

| Variable | Definición conceptual | Definición Operacional | Tipo | Escala | Unidad de medida |
|--|---|--|--------------|----------|---|
| Edad | Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento | Edad en años al momento del estudio | Cuantitativa | De razón | Años |
| Sexo | Constitución orgánica que distingue al género masculino del femenino. | Registro basado en el sexo de asignación social | Cualitativa | Nominal | 1 Masculino 2 Femenino |
| Antecedentes personales patológicos | Existencia de enfermedad de cualquier naturaleza con aparición en fecha previa a su cita de estudio | Interrogatorio dirigido en busca de enfermedades previas a la cita de su estudio, remitidos ó actuales | Cualitativa | Nominal | Presencia o ausencia de cada enfermedad interrogada |

- **Calendarización**
- Captación de pacientes con vitiligo del 23 de agosto al 23 de septiembre 2007
- Realización de exploración oftálmica al grupo de pacientes con vitiligo del 26 de septiembre al 22 de octubre 2007
- Captación de pacientes sin vitiligo y realización de exploración oftálmica del 23 de octubre al 28 de noviembre 2007

3.10 ASPECTOS ÉTICOS

El estudio es factible en personas de acuerdo a la Ley General de Salud y no se hará ninguna intervención de cualquier índole hacia los sujetos de estudio.

Se requerirá el consentimiento del paciente previa información acerca del protocolo de estudio, el cual será obtenido por escrito por el investigador .

No existen implicaciones ya que al concluir el estudio se les dará a conocer los resultados y se informará de aquellos que requieran atención especializada.

3.11 ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO

Recursos Humanos:

- Un Dermatólogo
- Un Oftalmólogo
- Un Maestro en Ciencias
- Un Residente de dermatología

Recursos materiales:

- 1 computadora
- 1 impresora
- Papel, lápices, fotocopias

Financiamiento:

- No se requiere
- Gastos absorbidos por los investigadores

4. RESULTADOS

Se estudiaron 30 pacientes con Diagnóstico clínico de vitiligo y 30 pacientes sin vitiligo provenientes de la consulta externa del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”, que cumplieron con los criterios de inclusión, durante el periodo de estudio de octubre a noviembre 2007, a los que se realizó una exploración oftálmica completa en busca de los siguientes hallazgos: áreas de despigmentación del epitelio pigmentario retinal, atrofia del epitelio pigmentario retinal, coriorretinitis y uveítis.

Características clínico- epidemiológicas

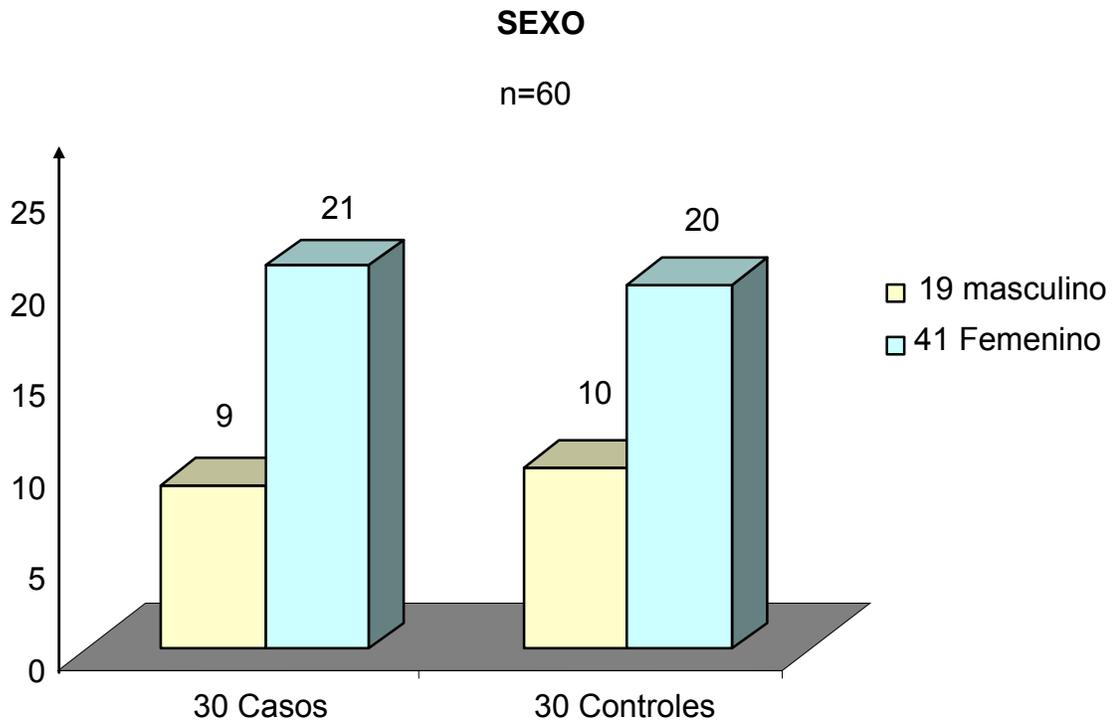
Sexo

En la población de estudio se incluyeron 41 mujeres y 19 hombres.

El sexo predominante en ambos grupos es el femenino, con una relación 2:1 siendo ambos grupos homogéneos entre sí.

Tabla 1. Distribución por sexo.

| Descripción | Pacientes con vitiligo n=30 | Pacientes sin vitiligo n=30 | Total n=60 |
|-------------|--------------------------------|--------------------------------|------------|
| Femenino | 21 | 20 | 41 |
| Masculino | 9 | 10 | 19 |
| R =F/M | 2:1 | 2:1 | |



Fuente: Consulta externa del CDP

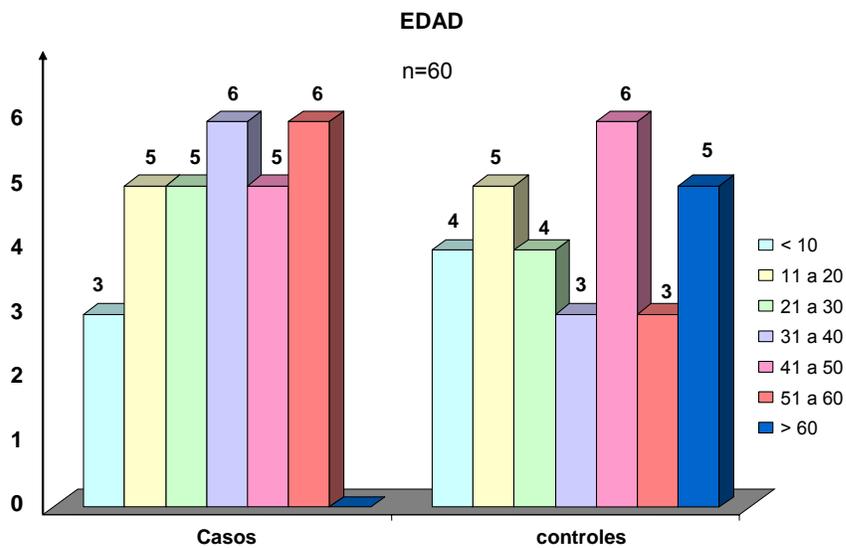
Gráfica 1

Edad

Los pacientes estudiados tienen un rango de edad de 10 a 70 años, la mayoría se encontró en la 4ª década de la vida con un promedio de 34 años en el grupo de pacientes con vitiligo y 36 años en el grupo de pacientes sin vitiligo. (tabla 2)

Tabla 2. Distribución por edad.

| Descripción | Pacientes con vitiligo | Pacientes sin vitiligo | Total |
|---------------------|------------------------|------------------------|-------|
| < 10 | 3 | 4 | 7 |
| 11 a 20 | 5 | 5 | 10 |
| 21 a 30 | 5 | 4 | 9 |
| 31 a 40 | 6 | 3 | 9 |
| 41 a 50 | 5 | 6 | 11 |
| 51 a 60 | 6 | 3 | 9 |
| > 60 | 0 | 5 | 5 |
| | 30 | 30 | 60 |
| Rango | 7-60 | 6-70 | |
| Promedio | 34 | 36 | |
| Desviación estándar | 16 | 21 | |



Fuente: Consulta externa del CDP

Gráfica 2

Antecedentes Personales Patológicos

En los sujetos estudiados con vitiligo sólo 4 presentaron las siguientes patologías: Hipertensión arterial en 2 pacientes, Enfermedad tiroidea en 1 paciente, alopecia areata 1 paciente, el resto de pacientes con vitiligo no tenían patologías agregadas.

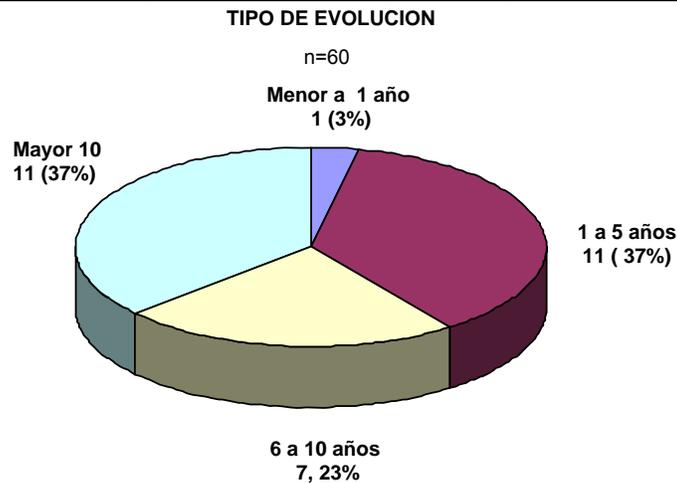
El grupo de pacientes sin vitiligo no presentó ningún antecedente personal patológico.

Tiempo de evolución

El 37% de pacientes tuvo una evolución de 1 a 5 años, el 23% una evolución entre 6 y 10 años, 37% más de 10 años al momento del estudio, mientras que sólo 1 (3%) presentó una evolución menor a 1 año (tabla 3)

Tabla 3. Tiempo de evolución

| Descripción | Pacientes con vitiligo n=30 | Pacientes con vitiligo % |
|--------------|--------------------------------|-----------------------------|
| < 1 año | 1 | 3 |
| 1 a 5 | 11 | 37 |
| 6 a 10 | 7 | 23 |
| > 10 | 11 | 37 |
| Rango (años) | 0.3 - 45 | |
| Promedio | 10.56 | |



Fuente: Consulta externa del GDP

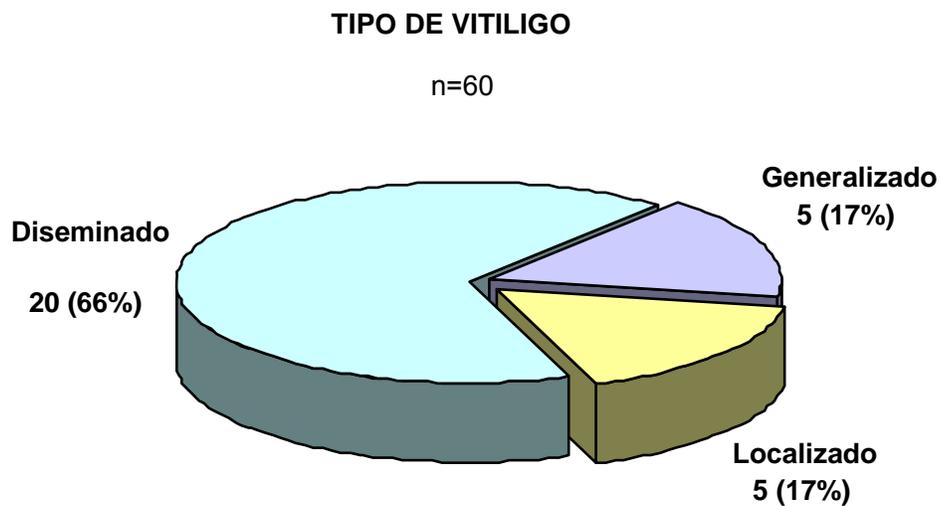
Gráfica 3

Tipo de vitiligo

La mayoría de pacientes (66%) presentaron vitiligo diseminado al momento del estudio, las formas localizadas y generalizadas se presentaron en igual proporción 17%.

Tabla 4. Clasificación

| Tipo de vitiligo | Pacientes con vitiligo n=30 | % |
|------------------|--------------------------------|-----|
| Localizado | 5 | 17 |
| Diseminado | 20 | 66 |
| Generalizado | 5 | 17 |
| Total | 30 | 100 |



Fuente: Consulta externa del CDP

Gráfica 4

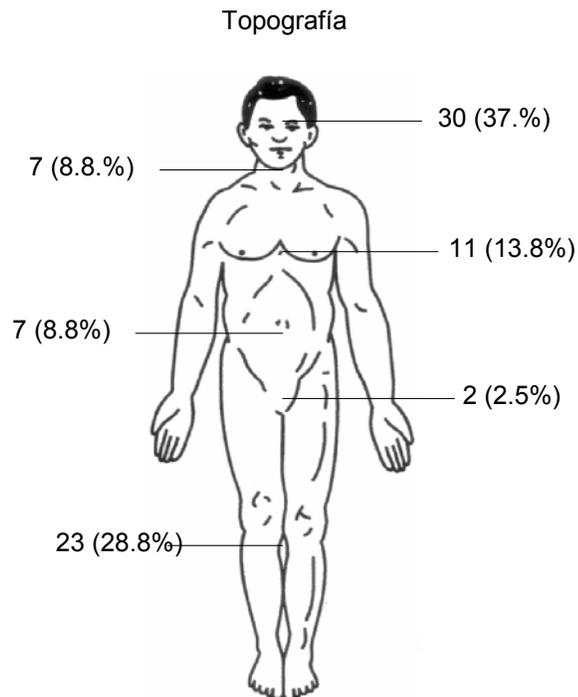
Topografía

La localización predominante fue cara (37%), seguido de extremidades, tórax, cuello y abdomen.

(Tabla 5)

Tabla 5. Topografía

| Descripción | Pacientes con vitiligo n=30 | % |
|-------------------|--------------------------------|------|
| Periorifical | 6 | 7.5 |
| Cara | 24 | 30.0 |
| Cuello | 7 | 8.8 |
| Tórax | 11 | 13.8 |
| Abdomen | 7 | 8.8 |
| Genital | 2 | 2.5 |
| Falanges distales | 3 | 3.8 |
| Extremidades | 20 | 25.0 |
| Total | 80 | 100 |



Gráfica 5

Disminución de Agudeza Visual

Al interrogar si los sujetos de estudio percibían disminución en su agudeza visual, fue afirmativo en 2 pacientes con vitiligo. Al realizar la medición objetiva de su agudeza visual, estuvo disminuida en 7 pacientes con vitiligo: 1 correspondió a hipermetropía, los 6 restantes a miopía.

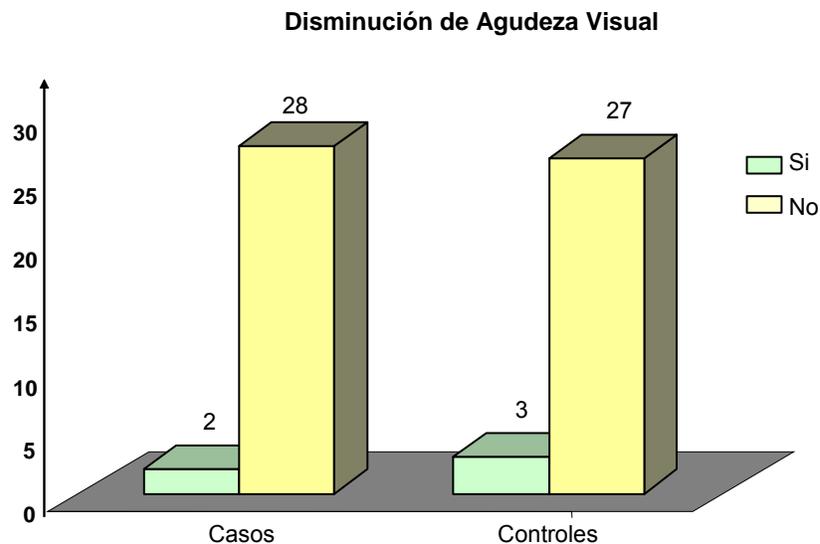
ambos (18 y 48 años de edad) y correspondió a miopía.

En el grupo control 3 individuos manifestaron disminución de la agudeza visual, de éste grupo se corroboró agudeza visual disminuída en 6 (edades entre 13 y 70 años de edad) y correspondió a un caso de catarata incipiente, miopía en 3 casos y presbicia en 2.

Tabla 6. Agudeza visual

| Descripción | Pacientes con vitiligo n=30 | Pacientes sin vitiligo n=30 | Total |
|-------------|--------------------------------|--------------------------------|-------|
| Si | 2 | 3 | 5 |
| No | 28 | 27 | 55 |

Riesgo O.R.= 0.6416, 95% IC (0.51 - 0.76)



Fuente: Consulta externa del CDP

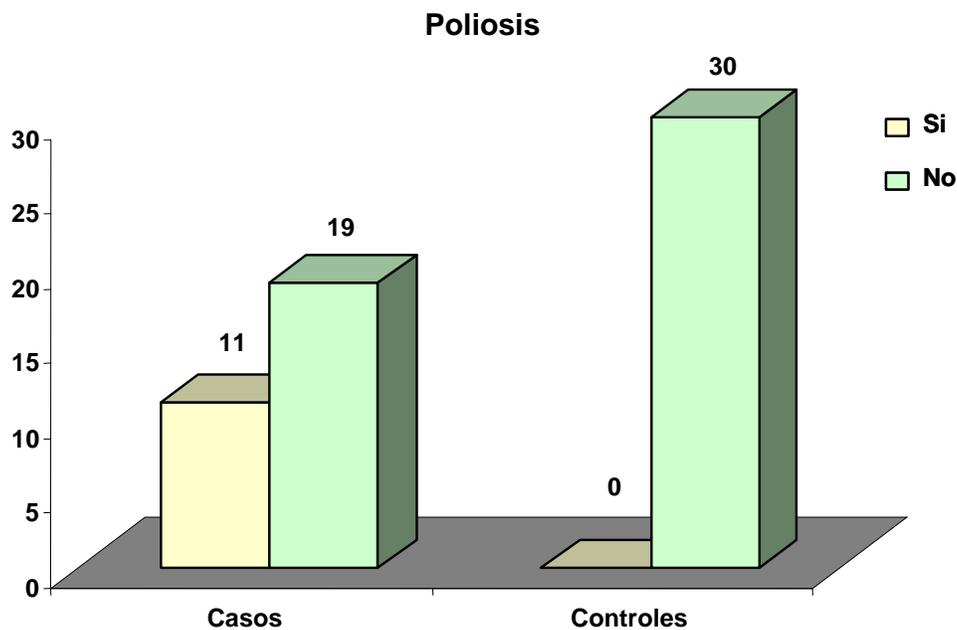
Gráfica 6

Poliosis

De los 30 pacientes con vitiligo 11 presentaron poliosis y aunque puede presentarse poliosis en sujetos sin vitiligo, no se encontró en ningún paciente del grupo sin vitiligo, lo cual indica una clara asociación entre la presencia de poliosis y vitiligo en nuestra población estudiada.

Tabla 7. Presencia de poliosis

| Descripción | Pacientes con vitiligo n=30 | Pacientes sin vitiligo n=30 | Total |
|-------------|--------------------------------|--------------------------------|-------|
| Si | 11 | 0 | 11 |
| No | 19 | 30 | 49 |



Fuente: Consulta externa del CDP

Gráfica 7

Fondo de ojo

La exploración de fondo de ojo fue la de mayor importancia en nuestro estudio ya que se buscó de forma intencionada: áreas de hipopigmentación del epitelio pigmentario retinal, atrofia del epitelio pigmentario retinal, coriorretinitis y uveítis.

Sólo se encontró atrofia del epitelio pigmentario retinal en un individuo sin vitiligo (cicatrices coriorretinales) similares a las observadas en pacientes con antecedente de uveítis por toxoplasmosis, el resto de alteraciones buscadas de forma intencionada no se encontraron en ningún sujeto de estudio.

Sin embargo se presentaron otras alteraciones en 16 pacientes con vitiligo (53%) y en 17 pacientes sin vitiligo (57%). Tabla 8.

Tabla 8 Alteraciones en fondo de ojo.

| Descripción | Pacientes con vitiligo n=30 | Pacientes sin vitiligo n=30 | P (70%) $\chi^2=0.11$ |
|---|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Con alteraciones | 16 (53%) | 17(57%) | 33 |
| Hipopigmentación Peripapilar | 12 | 16 | 28 |
| Estrechamiento cruces AV, angiotonía, angioesclerosis * | 1 | 0 | 1 |
| Atrofia de epitelio pigmentario (EPR), cicatrices coriorretinales probablemente secundario a toxoplasmosis. | 0 | 1 | 1 |
| Drussen macular | 2 | 0 | 2 |
| Papila oval ojo derecho | 1 | 0 | 1 |
| Sin alteraciones | 14 (47%) | 13(43%) | 27 |
| | | | |

* Antecedentes personales patológicos: Hipertensión arterial

En base a las frecuencias observadas entre los grupos con y sin vitiligo y alguna alteración ocular determinamos un índice $X^2 = 0.11$ que le corresponde una probabilidad de 70%, que es mayor al 0.05 de error, por lo tanto las frecuencias observadas no son estadísticamente significativas.

De los 16 pacientes con alteraciones oculares y vitiligo, se encontró hipopigmentación peripapilar en 12. De los cuales 3 pacientes fueron del sexo masculino y 9 del sexo femenino, con edades entre 11 y 59 años, el tiempo de evolución fue variable, entre 1 y 20 años, por lo que en el presente estudio ni la edad ni el tiempo de evolución se relacionó con el hallazgo de alteración ocular.

7 de los 12 pacientes presentaron manchasacrómicas en párpados, el resto tuvo manchasacrómicas en otra topografía (Ver tabla), sólo 6 presentaron poliosis, de modo que no hubo asociación entre el hallazgo de hipopigmentación peripapilar y la presencia de poliosis ni la topografía del vitiligo.

La presión intraocular fue normal en todos los pacientes estudiados, la agudeza visual estuvo disminuída en 7 pacientes con vitiligo, 3 de los cuales presentaron hipopigmentación peripapilar y correspondió a miopía en 2 de ellos e hipermetropía en uno, en el resto se documentó miopía.

En 3 de los 12 pacientes con vitiligo e hipopigmentación peripapilar, se encontró hiperemia conjuntival, 2 presentaron engrosamiento conjuntival integrándose el diagnóstico de conjuntivitis, blefaroconjuntivitis y pterigión nasal bilateral.

Se realizó exploración de campos visuales, la cual fue normal en ambos grupos, excepto en un sujeto con vitiligo que presentó defecto en coordenadas norte debido a blefarochalazío. (tabla 9)

Tabla 9. Alteraciones oculares encontrados en pacientes con vitiligo

| S/E | evol | TV | P | Párpado | Conjuntiva | Fondo de ojo | Dx |
|------|------|----|---|----------------------------|---|---|--|
| M/11 | 1.5 | 2 | P | Eritema y escama | Hiperemia conjuntival | ^ ^ ^ Hipopigmentación peripapilar | Blefarconjuntivitis |
| F/36 | 8 | 2 | P | Manchas acrómicas y escama | Hiperemia, hiperpigmentación en área expuesta | Hipopigmentación peripapilar | Blefarconjuntivitis seborréica |
| F/17 | 1 | 2 | P | Manchas acrómicas | Hiperemia moderada | Hipopigmentación peripapilar | Conjuntivitis irritativa |
| F/18 | 11 | 1 | A | Manchas acrómicas | | ** Hipopigmentación Peripapilar | Miopía |
| M/31 | 3 | 2 | P | Manchas acrómicas | Engrosamiento bilateral | Hipopigmentación peripapilar | Pterigión |
| F/17 | 13 | 2 | P | Manchas acrómicas | | Hipopigmentación peripapilar | Sin enfermedad ocular |
| F/22 | 5 | 2 | A | Manchas acrómicas | | Hipopigmentación peripapilar | Sin enfermedad ocular |
| F/24 | 10 | 3 | P | Manchas acrómicas | | Hipopigmentación peripapilar | Sin enfermedad ocular |
| F/59 | 20 | 2 | A | | | ** / ^ Hipopigmentación peripapilar | Hipermetropía |
| F/28 | 4 | 2 | A | | Engrosamiento leve | Hipopigmentación peripapilar | Pterigión incipiente |
| M/48 | 6 | 3 | A | | | ** / ^ ^ Hipopigmentación peripapilar | Miopía |
| F/54 | 3 | 2 | A | *** Blefarochalazío | | Hipopigmentación peripapilar | Blefarochalazío |
| F/15 | 15 | 2 | A | | | ** Drussen macular | Astigmatismo miópico |
| F/35 | 6 | 2 | A | | | ** Drussen macular | Sin enfermedad ocular |
| F/44 | 32 | 3 | A | | Engrosamiento | ** / ^ Estrechamiento cruces AV, angiotonía, angioesclerosis | Pterigión, anisometropía, datos de HAS |
| F/34 | 14 | 2 | A | | | ** Papila oval | Miopía |

S/E: Sexo/Edad

* Fondo de ojo: Hipopigmentación peripapilar

** agudeza visual disminuída

*** Campimetría alterada.

Antecedentes personales patológicos: ^ Hipertensión arterial

^^ Enfermedad tiroidea

^^^ Alopecia areata

T. vitiligo: 1 Localizado 2 Diseminado 3 generalizado

Poliosis: 1) Presente 2) Ausente

De los 17 pacientes sin vitiligo y alteraciones oculares, se encontró hipopigmentación peripapilar en 16.

De los cuales 6 pacientes fueron del sexo masculino y 10 del sexo femenino, con edades entre 6 y 70 años, la edad no se relacionó con el hallazgo de alteración ocular. La presión intraocular fue normal en todos los sujetos de estudio, la agudeza visual estuvo disminuída en 6 de ellos (edades entre 13 y 70 años de edad) y correspondió a un caso de catarata incipiente, miopía en 3 casos y presbicia en 2.

En 6 de los 11 pacientes sin vitiligo e hipopigmentación peripapilar, se encontró hiperemia conjuntival, 3 presentaron engrosamiento conjuntival integrándose el diagnóstico de conjuntivitis, blefaroconjuntivitis y pterigión nasal bilateral.

Dos pacientes con hipopigmentación peripapilar de éste grupo presentaron neoformación en párpado debido a fibroma y chalazión respectivamente.

Tabla 10. Alteraciones oculares encontrados en pacientes sin vitiligo

| Sexo | Edad | Párpado | Conjuntiva | *Fondo de ojo | Dx |
|------|------|------------------------------------|--|---------------|---|
| M | 68 | | | HP ** | conjuntivitis mixta, catarata incipiente |
| F | 12 | | hiperemia leve | HP | conjuntivitis solar |
| F | 42 | | engrosamiento leve Izq. | HP | Pterigión nasal O.I. |
| F | 42 | | hiperemia moderada | HP | conjuntivitis solar |
| F | 23 | | | HP ** | Miopía |
| F | 6 | | | HP | sin enfermedad ocular |
| M | 65 | fibroma | | HP ** | Miopía / fibroma blando |
| F | 70 | | | HP ** | Presbicia Queratoconjuntivitis seca |
| F | 55 | | hiperemia severa | HP | conjuntivitis solar |
| F | 47 | neoformación subcutánea en párpado | | HP | chalazión Ojo Izq. |
| M | 39 | | | HP | sin enfermedad ocular |
| M | 11 | | hiperemia leve | HP | conjuntivitis solar |
| M | 63 | | engrosamiento leve bilateral | HP ** | Presbicia /Pterigión bilateral |
| F | 41 | | hiperemia leve | HP | conjuntivitis solar |
| M | 25 | | hiperemia y engrosamiento leve bilateral | HP | conjuntivitis solar, pterigión bilateral |
| F | 13 | | | HP ** | Miopía |
| M | 53 | | | ** AEPR | Miopía, cicatrices coriorretinales sec. a toxoplasma |

* HP: Hipopigmentación peripapilar

AEPR: Atrofia epitelio pigmentario retinal, cicatrices coriorretinales

** Agudeza visual disminuída

*** Neoformación en párpado

Conjuntiva

El 36.7% de pacientes con vitiligo presentaron alguna alteración en conjuntiva y consistió en engrosamiento y algún grado de hiperemia, el grupo control tuvo alguna alteración en el 56.7% de los sujetos.

Tabla 11. Alteraciones en conjuntiva

| Descripción | Pacientes con vitiligo n=30 | Pacientes sin vitiligo n=30 | Total |
|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------|
| Alteración | 11 (36.7%) | 17 (56.7%) | 28 |
| hiperemia moderada, hiperpigmentación área expuesta | 1 | 0 | 1 |
| hiperemia y engrosamiento leve bilateral | 0 | 2 | 2 |
| hiperemia severa, hiperpigmentac. Zona exp. | 1 | 0 | 1 |
| hiperemia severa | 0 | 1 | 1 |
| hiperemia moderada | 1 | 1 | 2 |
| hiperemia leve | 3 | 8 | 11 |
| engrosamiento | 5 | 5 | 10 |
| Sin alteración | 19 (63.3%) | 13(43.3%) | 32 |

Los diagnósticos integrados en ambos grupos se enlistan en la tabla 12. No se encontró enfermedad ocular en 7 pacientes de ambos grupos. No hubo relación entre el diagnóstico ocular y vitiligo.

El hallazgo de hipopigmentación peripapilar no tuvo repercusión funcional en ninguno de los sujetos de estudio ni se relacionó con el diagnóstico integrado por oftalmología.

Tabla 12. Diagnóstico en ambos grupos de estudio.

| Descripción | Pacientes | | Total |
|--|--------------|------------------------|-------|
| | con vitiligo | Pacientes sin vitiligo | |
| Conjuntivitis solar crónica | 3 | 9 | 12 |
| Conjuntivitis solar, astigmatismo | 0 | 2 | 2 |
| Conjuntivitis solar, pterigión bilateral | 0 | 1 | 1 |
| Conjuntivitis irritativa | 1 | 0 | 1 |
| Fibroma blando | 0 | 1 | 1 |
| Hipermetropía | 1 | 0 | 1 |
| Hipermetropía-presbicia | 1 | 0 | 1 |
| Miopía | 5 | 1 | 6 |
| Miopía, atrofia del epitelio pigmentario retinal, cicatrices coriorretinales, sec. A | | | |
| Probable toxoplasmosis | 0 | 1 | 1 |
| Presbicia | 2 | 0 | 2 |
| Pterigión | 4 | 5 | 9 |
| Pterigión, anisometropía, datos de HAS | 1 | 0 | 1 |
| Pterigión, úlcera corneal | 0 | 1 | 1 |
| Queratoconjuntivitis seca | 0 | 1 | 1 |
| Blefarochalazío | 1 | 0 | 1 |
| Blefarconjuntivitis | 1 | 0 | 1 |
| Chalazión | 0 | 1 | 1 |
| sin enfermedad ocular | 7 | 7 | 14 |
| | 30 | 30 | 60 |

5. DISCUSION

Las características epidemiológicas y clínicas de nuestra población estudiada corresponden con las descritas en la literatura mundial para vitiligo.

Aunque el sexo femenino predominó en nuestra población estudiada (2:1) la presencia de hipopigmentación peripapilar se presentó 3 veces más en el sexo femenino del grupo de pacientes con vitiligo, también fue más frecuente la presencia de hipopigmentación peripapilar en mujeres del grupo de pacientes sin vitiligo aunque en una proporción menor (2:1).

Existe una clara asociación entre la presencia de poliosis y vitiligo en nuestra población estudiada.

La asociación de vitiligo con uveítis y oftalmia simpática está bien establecida en el Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada,³⁰ aunque varios autores^{26, 31, 34, 35} han publicado un aumento en la incidencia de uveítis activa y coriorretinitis en pacientes con vitiligo, la mayoría de estudios sólo reportan aumento en la prevalencia de hipopigmentación del epitelio pigmentario retinal, la cual resulta inespecífica y no traduce repercusión clínica, en algunos estudios se ha comparado con grupo control, de características no homogéneas (en número, raza género).

El término uveítis es difícil de definir ya que no involucra únicamente la inflamación del tracto uveal, incluye una condición inflamatoria que lo afecta por su proximidad con otras estructuras oculares o tejidos. Por esto el término uveítis se utiliza para nombrar cualquier inflamación intraocular. Las uveítis pueden causar daños severos en la visión debido a sus secuelas que incluyen, entre otras: catarata, glaucoma, queratopatía en banda, opacidades vítreas, cicatrices retinianas, desprendimiento de retina, anomalías vasculares retinianas, edema macular quístico y atrofia óptica.⁴²

Recientemente se publicó la presencia de hipopigmentación coroidal difusa en una paciente con vitiligo, se hace hincapié en el hecho de que al tratarse de una paciente hispana, de pigmentación oscura puede explicar el aumento del contraste entre las áreas de pigmentación coroidal normal y anormal que origina el aparente cambio de color observado en el fondo de ojo y concluye que debido a que los melanocitos cutáneos y aquellos localizados en la coroides derivan en común de las células de la cresta neural, los cambios cutáneos y en coroides observados en ese paciente podrían tener la misma etiología.⁸³

6. CONCLUSIONES

- No se encontró evidencia de los siguientes hallazgos: áreas de hipopigmentación del epitelio pigmentario retinal, atrofia del epitelio pigmentario papilar, coriorretinitis ni uveítis en la población estudiada bajo las características que se establecieron en este trabajo.
- Las otras alteraciones oculares observadas en pacientes con y sin vitiligo, no presentó en nuestro estudio una frecuencia estadísticamente significativa (índice $X^2 = 0.11$) por lo cual la probabilidad de encontrar éste tipo de hallazgos oculares es similar en ambos grupos.
- En el presente estudio la hipopigmentación peripapilar antes citada, corresponde a diferencia de las áreas focales de hipopigmentación descritas en otros estudios, a zonas de despigmentación en bandas alrededor de la emergencia del nervio óptico y fue observado en ambos grupos sin existir diferencias significativas, no estuvo relacionado con la edad, ni se demostró repercusión clínica funcional por lo cual fue considerado como una variante anatómica que puede estar presente en cualquier individuo, con lo cual se descarta asociación con vitiligo.
- Hasta el momento no existía un estudio clínico controlado con grupos homogéneos en los que se haya diagnosticado vitiligo de primera intención y se busquen alteraciones oculares en forma prospectiva ya que en el caso de atrofia del epitelio pigmentario retinal y cicatrices coriorretinales pudiera tratarse de secuelas de entidades inflamatorias intraoculares que el paciente presentó con anterioridad y no estar relacionado con la presencia de vitiligo.

- Aunque se puede sospechar que no existen alteraciones oculares en pacientes con vitiligo hacen falta más estudios epidemiológicos realizados con subgrupos de población que comparen características epidemiológicas específicas en población con y sin vitiligo que no provengan de centros oftalmológicos.

7. Muestra Iconográfica

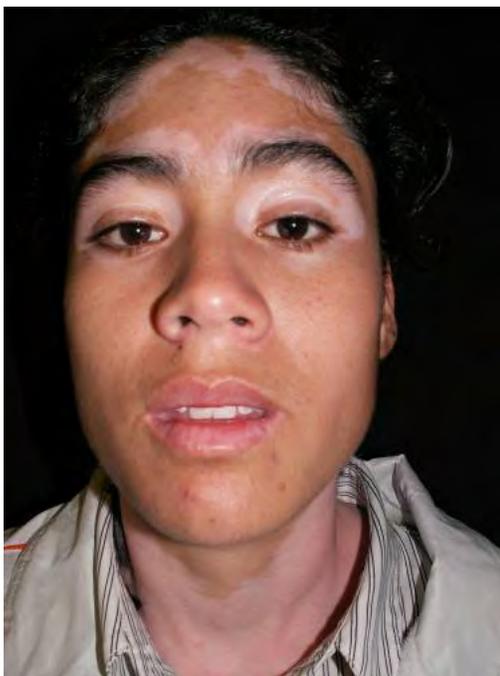


Fig. 1-2 Ejemplo de paciente con vitiligo diseminado, manchas acrómicas en párpado



Fig. 3-4 Ejemplo de paciente con vitiligo diseminado, manchas acrómicas en cara y poliosis.



Fig. 3-4 Ejemplo de paciente con vitiligo diseminado, manchas acrómicas en cara y poliosis.

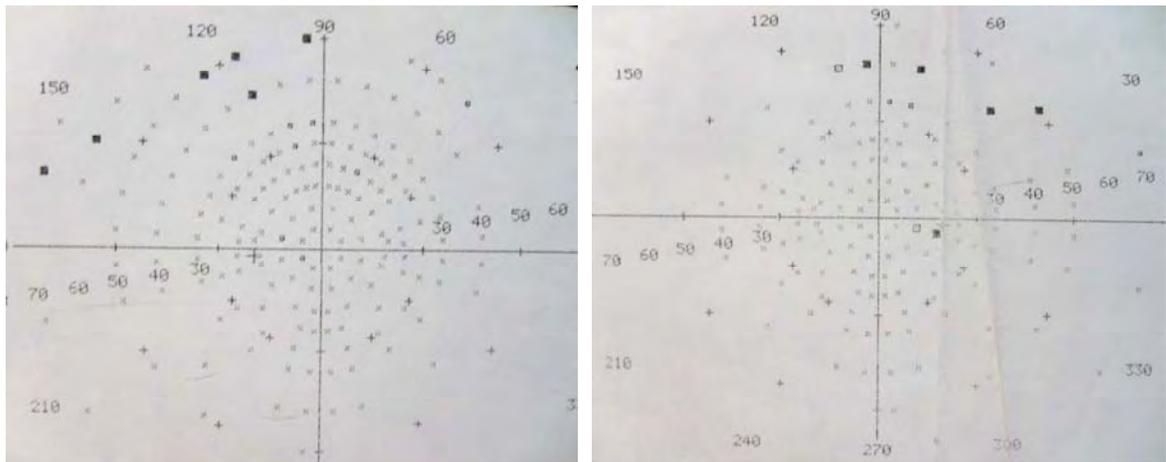


Fig. 5-6 Paciente con vitiligo y blefarochalazio bilateral que condiciona en la campimetría defecto en coordenadas norte.

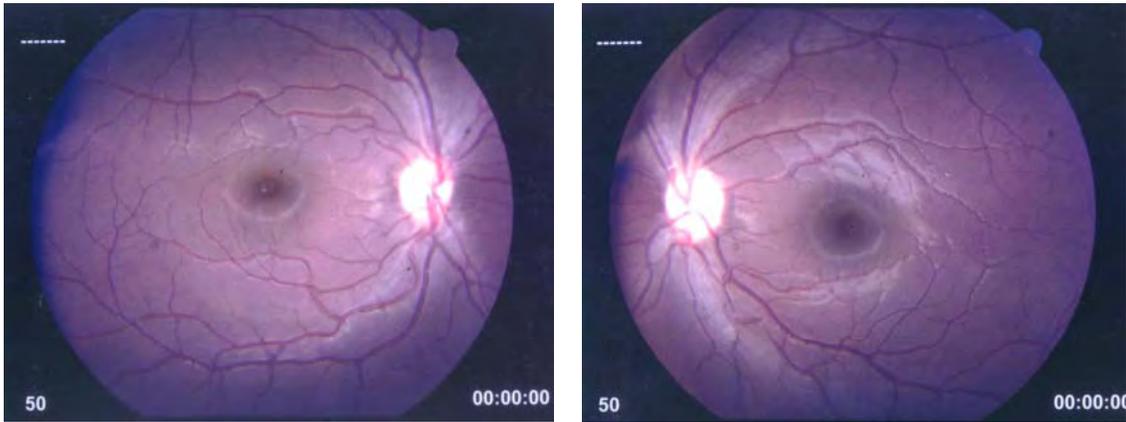


Fig. 7 Fondo de ojo Paciente con vitiligo. Se observa imagen de hipopigmentación peripapilar bilateral

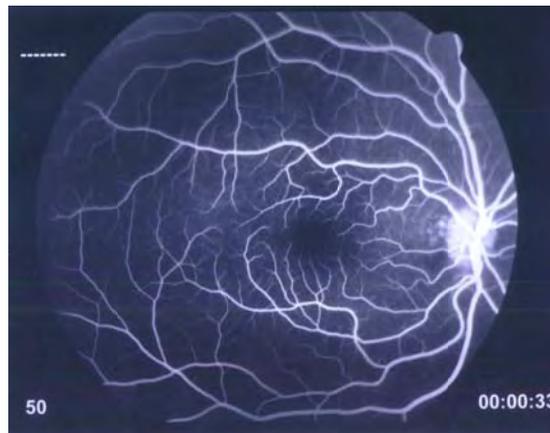


Fig. 8 Fluorangiografía: Paciente con vitiligo. No se observan alteraciones.

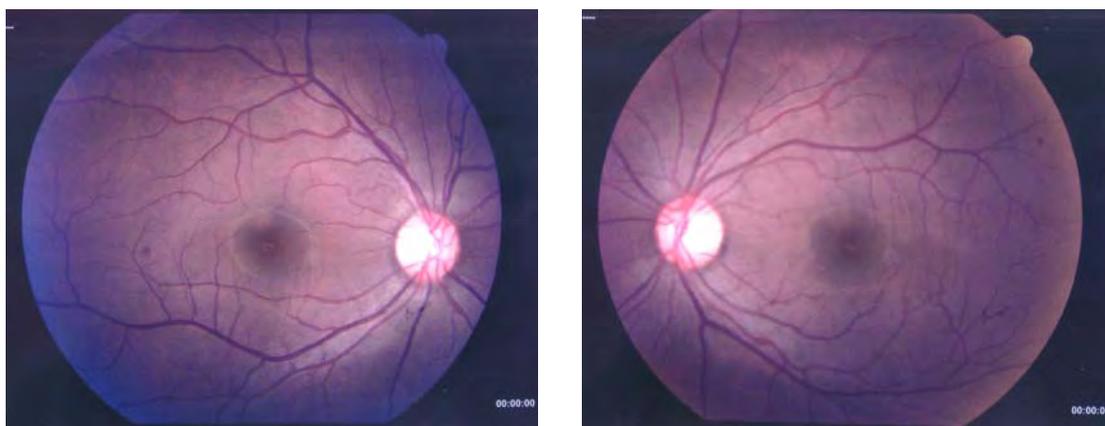


Fig. 9 Fondo de ojo Paciente sin vitiligo. Se observa imagen de discreta hipopigmentación peripapilar bilateral

8. ANEXOS

CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

MANIFESTACIONES OCULARES EN PACIENTES CON VITILIGO

CUESTIONARIO DE SELECCIÓN DE CASOS

Fecha:

Nombre:

Sexo:

Edad:

Domicilio:

Teléfono:

Ocupación:

Escolaridad:

1) Señale qué medicamentos toma actualmente el paciente:

- | | |
|-------------------------|------------------------------|
| • Digitálicos | • Corticoesteroides |
| • Amiodarona | • Antipalúdicos |
| • Fenotiacinas | • Indometacina |
| • Inhibidores de la MAO | • Agentes oftálmicos tópicos |

2) Señale si padece alguna de las siguientes enfermedades:

Diabetes mellitus
Hipertensión arterial

Enfermedad tiroidea
Otra enfermedad

3) Señale si el paciente se sabe portador de enfermedad ocular:
(Glaucoma, catarata, retinopatía diabética o hipertensiva)

4) ¿A qué edad inició con las primeras manifestaciones de vitiligo?

5) Tipo de vitiligo

1. Focal

3. Universal

2. Segmentario

4. Generalizado

6) Topografía

- | | |
|----------------------|-----------------|
| a) Periorifical | f) Abdomen |
| b) Falanges distales | g) Genital |
| c) Cara | h) Extremidades |
| d) Cuello | |
| e) Tórax | |

CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

MANIFESTACIONES OCULARES EN PACIENTES CON VITILIGO

EXPLORACION OFTALMICA

Nombre:

Sexo: **M** **F**

Edad:

Ocupación:

Teléfono:

Expediente:

Fecha:

¿Percibe cambios en su agudeza visual? Si No Tiempo de evol. ____

EXPLORACION FISICA

| Poliosis: | SI | NO |
|-----------------------|----|----|
| Párpado | | |
| Globo ocular | | |
| Conjuntiva | | |
| Córnea | | |
| Cámara anterior | | |
| Iris y porción ciliar | | |
| Angulo | | |
| Cristalino | | |
| Vítreo | | |
| Fondo de ojo | | |

EXPLORACION FUNCIONAL

| |
|------------------------------|
| Agudeza visual |
| Capacidad visual |
| Sensibilidad |
| <u>Movilidad ocular:</u> |
| Movimientos aislados |
| Movimientos conjugados |
| Investigación de la diplopia |
| Reflectividad pupilar |
| Tensión ocular |
| Sentido cromático |
| Refracción |

Campimetría:

DIAGNOSTICO OFTALMOLOGICO:

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
PROTOCOLO DE INVESTIGACION**

**MANIFESTACIONES OCULARES EN PACIENTES CON VITILIGO
ESTUDIADOS EN EL CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA**

México, D. F. _____ de _____ 2007

Nombre del paciente: _____

Nº de Expediente: _____

El vitiligo es un trastorno común, que se caracteriza por la presencia de manchas cutáneas blancas bien delimitadas que carecen de melanocitos. Existe la posibilidad en pacientes con vitiligo de desarrollar anomalías oculares, como iritis, uveítis e hipopigmentaciones focales y difusas. Dado que se desconoce con certeza la magnitud de asociación entre éstos hallazgos en pacientes con vitiligo, nos proponemos investigar la frecuencia con que éstos se presentan en pacientes estudiados en el Centro Dermatológico Pascua. Dicho estudio consiste en la realización de exploración física y funcional ocular. El estudio se realiza en el servicio de Oftalmología del Centro Dermatológico Pascua y tiene un costo de pesos, excepto personas que cuentan con gratuidad.

Yo _____ acepto voluntariamente participar en el estudio de identificación de alteraciones oculares en pacientes con vitiligo. Se me ha proporcionado amplia información verbal acerca de la utilidad de la exploración ocular.

Asimismo soy libre de decidir no participar en la realización del estudio en el momento que lo desee, así como también solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en el estudio. En caso que decida retirarme, la atención que como paciente recibo en ésta institución no se verá afectada.

Firma del paciente o de quien autoriza el procedimiento.

Testigo

BIBLIOGRAFÍA:

1. Fitzpatrick: Trastornos de los melanocitos en Dermatología en Medicina General. Ed. Panamericana 6ª. Ed. 2003; Vol.1:132-133
2. Larralde M, Abbruzzese M., Esteban F. Saraceno, Graciela E. A. Pizzariello, Mario A. Marini y cols. Consenso sobre vitiligo 2005 Sociedad Argentina de Dermatología.
3. Le Poole IC, Wijgaard RM, Westerhof W, Das PK. Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. Am J Pathol 1996;148:1219-28.
4. Kim SM, Kim YK, Hann SK. Serum levels of folic acid and vitamin B12 in Korean patients with vitiligo. Yonsei Med J 1999;40 (3):195-8
5. García V. Miniinjertos autólogos epidérmicos en pacientes con vitiligo estable. Tesis de posgrado en Dermatología, CDP México 2003
6. Jurado F. Melagenina: Una alternativa en el tratamiento del vitiligo. Centro Dermatológico Pascua. Tesis de posgrado en Dermatología, México 1988.
7. Handa S, Dogra S. Epidemiology of childhood vitiligo. A study of 625 patients from North India Pediatr Dermatol 2003;20:207-210.
8. Barona M I, Arrunategui A, Falabella R, Alzate A. An epidemiological case-control study in a population with vitiligo. J Am Acad Dermatol 1995;33:621-25.
9. Halder RM, Grimes PE, Cowan CA, et al. Childhood vitiligo. J Am Acad Dermatol 1987;16:948-54.
10. Malieni D. Manejo del vitiligo. Guía de Práctica Clínica. Evid. actual. práct. ambul. 2006 9(2) ;58-60.
11. Leonardo Sánchez Saldaña, Matilde Quincha Barzallo, María E. Delgado Quiroz, Vitiligo. Dermatología Peruana 2002;12(1) © Sociedad Peruana de Dermatología. Versión electrónica : 1609-7203
12. Huang CL, Nordlund JJ, Boissy R. Vitiligo: a manifestation of apoptosis? Am J Clin Dermatol 2002;3(5):301-8

13. Zhang X-J, Liu J-B, Gui J-P, Li M, Xiong Q-G, et. Al. Characteristics of genetic epidemiology and genetic models for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:383-390
14. Zhang XJ, Chen JJ, Liu JB. The genetic concept of vitiligo. *J Dermatol Sci.* 2005;39(3):137-46.
15. Gauthier Y, Cario Andre M, Taieb A. A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? *Pigment Cell Res.* 2003;16(4):322-32.
16. Hertz K. C., Gazze L. A., Kirkpatrick C. H., Katz S. I. [Autoimmune vitiligo: detection of antibodies to melanin-producing cells.](#) *N Engl J Med* 1977; 297:634-637.
17. Kovacs S.O. Continuing Medical Education. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:647-666.
18. Margasín S. Vitiligo. *Piel* 2001;14:32-37.
19. Nordlund JJ, Majunder PP. Investigaciones recientes sobre vitiligo vulgar. *Clínicas dermatológicas* 1997;1:71-80.
20. Jurado Santa Cruz F. Vitiligo *Rev Fac Med UNAM* 2003;46(4)
21. Hann S., Sungbin Im, Chung W., Kim D. Pigmentary Disorders in the South East. *Dermatologic Clinics* 2007; 25(3):149-156.
22. Koga, T. Tango Clinical features and course of type A and type B vitiligo *British Journal of Dermatology* 1988;118 (2):223–228
23. Grimes Pearl E. M.D. Disorders of Pigmentation: Disorders of Hypopigmentation. From [ACP Medicine Online MEDSCAPE](#), Posted 06/07/2006
24. Schwartz RA, Janniger CK. Vitiligo. *Pediatric Dermatology Cutis* 1997; 60: 239-243.
25. Hann SK, Kim YS, Yoo JH, Chun YS. Clinical and histological characteristic of trichrome vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:589-96
26. Albert DM, et al. Ocular abnormalities occurring with vitiligo. *Ophthalmology* 1979; 86: 1445-1458.

27. Albert D M, M D Wagoner, R C Pruett, J J Nordlund, and A B Lerner. Vitiligo and disorders of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol.* 1983;67(3): 153–156.
28. Gopal K., G. Raghu Rama Rao, Y. Hari Kishan Kumar et al. Vitiligo: A part of a systemic autoimmune process. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 2007;73(3):162-165
29. Lerner A. B., Nordlund J. J., Albert D. M. Pigment cells of the eyes in people with vitiligo. (letter) *N Engl J Med* 1977; 296:232.
30. Wagoner, M.D. et al. New observations on vitiligo and ocular disease. *Am J Ophthalmol* 1983; 96, 16-26
31. Cowan, C.L., Halder R, Grimes P, et al. Ocular disturbances in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 17-24.
32. Chang M.A., G. Fournier, H.K. Koh, A.J. Sober, H. Nakagawa, T.B. Fitzpatrick, and D.M. Albert. Ocular abnormalities associated with cutaneous melanoma and vitiligolike leukoderma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986; 224:529-535.
33. Milton G, Mc Carthy W, Carlton A. Malignant melanoma and vitiligo. *Aust J Derm* 1971;22:131-42.
34. Biswas G, JN Barbhuiya, MC Biswas, MN Islam, and S Dutta. Clinical pattern of ocular manifestations in vitiligo. *J Indian Med Assoc*, 2003; 101: 478-80.
35. Bulbul Baskan E, M Baykara, İ Ercan, S Tunali, A Yucel. Vitiligo and ocular findings: a study on possible associations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2006; 20(7) 829-830.
36. Huggins Richard H, Janusz Christopher A, Schwartz Robert A. Vitiligo: A sign of systemic disease. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 2006; 72(1): 68-71
37. Cordes FC., Harada's Disease Treated with Cortisone: Report of a Typical Case. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1954; 52: 79-104.
38. Arellanes_García L., Recillas_Gispert C., Síndrome de Vogt Koyanagi Harada. *Rev Mex Oftalmol*; 1998;72(2):59-74.

39. Thomas J. Liesegang, Md, Oculodermal Diseases Ophthalmology Clinics of North America Guest Editor Vol. 5 Num. 2 June 1992
40. Federman D.G. MD; Jeffrey D. Kravetz, MD; Christopher B. y cols. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome and Ulcerative Colitis. South Med J 1997(2):169-171, 2004. © 2004 Lippincott Williams & Wilkins
41. Anna Choczaj-Kukula, MD, PhD, Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, emedicine from webMD, December 6, 2006.
42. Stephanie Voorduin, Benjamín Zagorín. Frecuencia y causa de las uveítis en el Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana. Rev Mex Oftalmol. 2005; 79(4): 193-196
43. Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Surv Ophthalmol 1995;39:265-292.
44. Russell W. Read MD, Gary N Holland MD, Narsing A Rao MD et al. Revised Diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: Report of an Internacional Commettee on Nomenclatura. Perspective Am J Ophthalmology 2001;131:647-652
45. Sunao Sugita, Hiroshi Takase, Chikako Taguchi, et. Al Ocular Infiltrating CD4+ T Cells from Patients with Vogt-Koyanagi-Harada Disease Recognize Human Melanocyte Antigens. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2006;47:2547-2554
46. Mora, P.; Bautista, N.; Arellanes, G; Gorodesky C.: HLA associations and clinical features in mexican mestizos whith VKH disease. Invest Ophthalmol. 1996; (suppl):S363
47. Ishikawa A, Shiono T., Uchida S. Vogt-Koyanagi-Harada Disease in identical twins. Retina 1994;14:435-437.
48. Ito S., Kurimoto S., Kuono T., Vogt-Koyanagi-Harada Disease Developer in monozygotic twins. J Clin Ophthalmol 1989;43:125-128.
49. Rutzen A., Ortega Larrocea G. et al. Simultaneous onset of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in monozygotic twins. Am J Ophthalmol 1995;119:239-240.

50. Tenorio Guajardo G., Arellanes_García L., Recillas_Gispert C. y cols. Las inflamaciones oculares y la Revista Mexicana de Oftalmología. Rev Mex Oftalmol; 1998;72(1):249-255.
51. Francisco Max Damico et al. Vogt-Koyanagi-Harada Disease JEADV 2003;17:251
52. Irene C. Kuo y cols Subretinal fibrosis in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. Ophthalmology 2000;107(9):1721-1728.
53. Gass JD. Vitiliginous chorioretinitis. Arch Ophthalmol 1981; 99:1778-1787.
54. Honeyman J. MD, Vitíligo en el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Rev. Chilena Dermatol. 2005; 21(1):60-65
55. Sharma L, Bhawan R, Jain RK. Hypoacusis in vitiligo. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2004;70:162-4
56. Tosti A, Bardazzi F, Tosti G, Monti L. Audiologic abnormalities in cases of vitiligo. J Am Acad Dermatol 1987;17:230-3.
57. Orecchia G, Marelli MA, Fresa D, Robiolio L, Audiologic disturbances in vitiligo. Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol 20, 799-803, Copyright © 1981 by Association for Research in Vision and Ophthalmology
58. Huggins Richard H, Janusz Christopher et al. VITILIGO: Un signo de enfermedad sistémica. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2006;72 (1):68-71.
59. Egli F., Walter R. Vitiligo and Pernicious Anemia. N Engl J Med 2004; 350 (26):2698
60. Montes L., Abulafia j, Wilborn W, Hyde B, Montes C. Value of hystopathology in vitiligo. Int J Dermatol. 2003; 42 (1):57-61.
61. Peyrí J., Alteraciones de la pigmentación cutánea en: Protocolos diagnósticos y terapéuticos en dermatología pediátrica. Salvat Editores SA. Barcelona,1988:103-111
62. Whitton ME, Ashcroft DM, Barrett C W, Gonzalez U. Intervenciones para el vitiligo (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 4, 2007. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

63. Alarcón H y cols. Vitiligo. Actualidades en el tratamiento Rev Cent Dermatol Pascua 2000;9(3):177-188.
64. Morison WL; Baughman RD; Day RM; Forbes D; et al. Consensus workshop on the toxic effects long-term PUVA therapy. Arch Dermatol 1998; 134:595-598.
65. Scherschum L, Kim JJ, Lim HW. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well- tolerated treatment for vitiligo. J Am Acad Dermatol. 2001;44(6):999-1003.
66. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L, Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. Arch Dermatol 1997; 133: 1525-8.
67. Falabella R. What's new in the treatment of vitiligo. JEADV 2001;15:287-289.
68. Grimes PE. New insights and new therapies in vitiligo. JAMA 2005;293:730-735.
69. Kostovic K, Pasic A. New treatment modalities for vitiligo. Focus on topical immunomodulators. Drugs 2005;65(4):447-459.
70. Plettenberg H, Assenann T, Ruzicka T. Childhood vitiligo and tacrolimus. Immunomodulating treatment for autoimmune disease. Arch Dermatol 2003;139:651-654
71. K Sardana, P Bhushan, and V Kumar Garg. Effect of tacrolimus on vitiligo in absence of UV radiation exposure. Arch Dermatol, 2007; 143: 119
72. Lepe V., Moncada B, Castañedo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz C, Torres-Ruvalcaba A. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus VS. 0.05% clobetasol for treatment of childhood vitiligo. Arch Dermatol 2003; 139:581-85.
73. Grimes P, Morris R, Avaniss-Aghajani E et al. Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expresi.n of proinflammatory cytokines. J Am Acad Dermatol 2004;51:52-61
74. Travis L, Weinberg J, Silverberg N. Succesful treatment of vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment promotes repigmentación of vitiligo in children: A review of 57 cases. J Am Dermatol 2004;51:760-6.

75. Estrada R.I. Tratamiento del vitiligo con tacrolimus ungüento al 0.3% en pacientes de 2 a 15 años de edad. Estudio comparativo. Centro Dermatológico Pascua. Tesis de postgrado en dermatología -2007; 36-38.
76. Parsad D, Saini R, Verma N. Combination of PUVA and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatology* 1998;197(2):167-70
77. Yalcin B, Sahin S, Bukulmez G, Karaduman A, Atakan N, Akan T, Kolemen F. Experience with calcipotriol as adjunctive treatment for vitiligo in patients who do not respond to PUVA alone: a preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(4):634-7
78. Antoniou C, Schulpis H, Michas J y cols. Vitiligo therapy with oral and topical phenylalanina, and UVA exposure. *Int J Dermatol* 1989;28:545-547
79. Burkhart GC and Burkhart CN. Phenylalanine with UVA for the treatment of vitiligo needs more testing for possible side effects. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(6 Pt 1):1015.
80. Hollonas Barca I, Miyares Cao C, Domínguez Pérez C. Demostración experimental de la actividad melanogénica de Melagenina Forte. *Med Cut.n Iber Lat Am* 1999;27:129-136
81. Falabella R. Repigmentation of stable leukoderma by autologous minigrafting. *J Dermatol Surg Oncol* 1986; 12: 172-179.
82. Lerner AB. Depigmentation. National Vitiligo Foundation. <http://www.nvfi.org>.
83. Ciardella AP, MB Horsley, M Horsley, and DM Brown. Hypopigmentary fundus changes seen with cutaneous vitiligo. Case reports. *Arch Ophthalmol*, 2007; 125: 576.