



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



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

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN

DERMATOLOGÍA

**PREVALENCE OF FAMILY CLUSTERING IN VITILIGO: META-ANALYSIS AND
CRITICAL APPRAISAL.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

BIBLIOGRÁFICA

PRESENTADO POR

DRA. BRENDA MARIEL PORRAS ZAMORA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

DERMATOLOGÍA

DIRECTOR DE TESIS

DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ



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.

Prevalence of family clustering in vitiligo: Meta-analysis and critical appraisal

Abstract

Antecedentes

La heredabilidad del vitiligo proveniente principalmente de variantes genómicas comunes (57%) y en menor proporción de variantes genómicas raras (23%) y factores medioambientales (20%). El riesgo de desarrollar vitiligo es poligénico, con mayor riesgo aditivo en familias de vitiligo multiplex que en casos simplex.

Objetivo

Estimar la prevalencia de agregación familiar en vitiligo reportada en los últimos 20 años a nivel mundial.

Métodos

El acrónimo CoCoPop se usó para elaborar la pregunta de investigación. Condition (Co): Family clustering; Context (Co): base poblacional, base hospitalaria; Population (Pop): niños, adolescentes y adultos con diagnóstico clínico de vitiligo incluyendo todos los tipos de vitiligo, todos los fototipos, razas y áreas geográficas. De enero 2000 a diciembre 2020, por idioma inglés y español. Criterios de elegibilidad: censos, estudios transversales descriptivos, prospectivos o retrospectivos con tamaño de muestra de al menos 100 personas. Se excluyeron: estudios de factores genéticos específicos y análisis genéticos complejos, estudios comparativos y reporte de casos. El riesgo de sesgo se evaluó con Checklist for prevalence studies The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools. Registro en The International Prospective Register of Systematic Reviews (CRD42020167847)

Resultados

El metanálisis incorporó la información de 16 países, derivada de 30 estudios de investigación, con un total de 31,424 pacientes con vitiligo de los cuales 8,370

tenían al menos un familiar afectado, en promedio el género femenino fue 53%. La prevalencia global de agregación familiar de vitiligo (n=30) fue 21% (IC_{95%} 17% a 25%). El número de estudio por país fue: India (n=6) China (n=5) Arabia (n=4) Egipto (n=2) Francia (n=2) con un estudio están Benín, Irán, Tanzania, Bélgica, Japón, Brasil, Canadá, Turkia, Corea, EU y Gran Bretaña.

Conclusiones

La agregación familiar de vitiligo es diferente entre países en general puede variar de 17 a 25%. Arabia y Francia presentan la mayor prevalencia.

Antecedentes

Vitiligo is an acquired, slowly progressive dermatological disorder characterized by white patches of skin, overlying hair and mucosal, the result of loss of melanocytes from involved areas.¹ The country with the highest prevalence is India with 8.8%, followed by Mexico and Japan.² In China, a population-based study reported a prevalence of 0.7% (95% CI .59-.84) [men 0.95 95% CI .76-1.19 and women 0.50 95% CI .37-.65) ($p > 0.01$)]³ Familial aggregation of cases is not uncommon. Se han identificado más de 50 loci de susceptibilidad al vitiligo, definiendo un modelo de autoinmunidad dirigida contra los melanocitos. La heredabilidad del vitiligo proviene principalmente de variantes genómicas comunes (57%) y en menor proporción de variantes genómicas raras (23%) y factores medioambientales (20%). El riesgo de desarrollar vitiligo es poligénico, con mayor riesgo aditivo en familias de vitiligo multiplex que en casos simplex.⁴

En vitiligo de inicio temprano un haplotipo potenciador del MHC confiere un riesgo extremo de vitiligo (OR 8.1) lo que aumenta la expresión de ARNm de HLA-DQB1 y proteína HLA-DQ por lo que, quizás facilite la presentación de antígenos y funciones como factor desencadenante. Un retraso en la edad de aparición del vitiligo entre 1973 a 2004, sugiere que la exposición o respuesta a un desencadenante ambiental clave del vitiligo disminuyó durante este período.^(4,5)

En 1985 se realizó en Calcutta, India un extenso estudio de base poblacional incluyendo 15,685 personas de las cuales se identificaron 72 con vitiligo (prevalencia de 0.459) y de los servicios de atención médica se analizaron 293 pedigrees aportando 3960 personas de las cuales 82 tenían vitiligo. Se estimó una prevalencia de agregación familiar de 2.07 (4.5 veces mayor que la prevalencia del vitiligo simple en la población)⁽⁶⁾

Los estudios epidemiológicos descriptivos pueden aportar evidencia geográfica y temporal que permita identificar si hay variación de factores ambientales y genéticos en la ocurrencia o comportamiento de las enfermedades. Los estudios de epidemiología genética permiten establecer los riesgos de recurrencia, agregación familiar y la influencia de consanguinidad.⁽⁷⁾

El objetivo de esta investigación fue estimar la prevalencia de agregación familiar en vitiligo reportada en los últimos 20 años a nivel mundial.

Métodos:

El acrónimo CoCoPop (Condition, Context, Population) se usó para elaborar la pregunta de investigación.⁽⁸⁾ Condition: Family clustering. Context: base poblacional, base hospitalaria. Population: niños adolescentes y adultos con diagnóstico clínico de vitiligo incluyendo todos los tipos de vitiligo, todos los fototipos, razas y áreas geográficas. Se limitó por tiempo, de enero 2000 a diciembre 2020 (actualizada a 31 marzo 2021), por idioma inglés y español. Criterios de elegibilidad: censos, estudios transversales descriptivos, prospectivos o retrospectivos con tamaño de muestra de al menos 100 personas. Se excluyeron: estudios de factores genéticos específicos y análisis genéticos complejos, estudios comparativos y reporte de casos. La búsqueda se realizó en las bibliotecas electrónicas PubMed, OVIDE, CINAHL, ScienceDirect, Scopus, Springer Link, WEB OF SCIENCE, en literatura gris a través de Open Gray y búsqueda manual en referencias bibliográficas de los artículos incluidos. Palabras clave: vitiligo and (families, family clustering, clinical profiles, epidemiological study, epidemiological pattern, clinic-epidemiological profile, characteristic, cross-sectional study). Se siguió la metodología Cochrane para Revisiones Sistemáticas ⁽⁹⁾ y para el reporte, se siguió el manual y diagrama de flujo de PRISMA statement. ⁽¹⁰⁾ El material elegible se identificó en dos rondas (MP and PP-ML) en la primera por título y en la segunda con revisión del resumen o texto completo, los desacuerdos se resolvieron por un tercer revisor (FJS). El riesgo de sesgo se evaluó con Checklist for prevalence studies The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools ⁽⁸⁾ por dos revisores independientes (ACA, PP-ML) los desacuerdos se resolvieron por un tercer revisor (MAMS). La extracción de datos se realizó también en forma independiente por (MP, MLPP) revisó la consistencia y calidad de los datos (ACA). Se realizó un resumen cuantitativo de la prevalencia de agrupación familiar previa evaluación de la heterogeneidad (MAMS). Análisis de subgrupos por país y por año de inicio de reclutamiento. El protocolo de investigación se registró en The International Prospective Register of Systematic Reviews (CRD42020167847). (Julio 2020)

Resultados:

Figura 1 shows the flow chart of the included studies. De 69 estudios elegibles 29 cumplieron con los criterios de inclusión. Se hizo una excepción con el estudio de Sarma et al., pues, aunque el diseño fue casos y controles incluye pacientes de 30 centros de 21 estados de la India incluyendo la totalidad de pacientes con vitiligo de manera independiente de los controles, ⁽¹¹⁾ dando un total de 30 estudios incluidos para la revisión. ⁽¹²⁻⁴⁰⁾ Fueron prospectivos 21 ^(1,3,11,13,17,18,19,20,21,22,23,25,27,28,29,30,31,33,35,36,37,38) y 9 retrospectivos, ^(12,14,15,16,24,26,32,34) solo uno de base poblacional. ^(1,30) Estudios de agregación familiar fueron 5 ^(1,3,17,19,25) y el resto epidemiología descriptiva. El reclutamiento de pacientes se refirió desde 1988 hasta 2020. (Tabla 1)

La síntesis cuantitativa incorporó la información de 16 países, derivada de 30 estudios de investigación, con un total de 31,424 pacientes con vitiligo de los cuales 8,370 tenían al menos un familiar afectado, en promedio el género femenino fue 53%. Incluyeron niños, adolescentes y adultos en 23, no se reportó claramente en 6 y se omitió en uno. (Archivo suplementario S1 tabla de excel).

Se realizaron 8 metanálisis, en todos los casos la heterogeneidad fue alta, por lo cual se utilizó el modelo de efectos aleatorios. La prevalencia global de agregación familiar de vitiligo (n=30) fue 21% (IC95% 17 a 25%). (Fig 2) Considerando los estudios que iniciaron reclutamiento de pacientes de 1988 a 2008 (n=18) la prevalencia fue 25% (IC95% 19-31%) en cambio en los estudios más recientes (inicio de reclutamiento posterior a 2008, n= 12) fue 15% (IC95% 12-18%). (fig. 3,4) Por países India (n=6) 15% (IC95% 12-19%), China (n=5) 14% (IC95% 12-16%), Arabia (n=4) 36% (IC95% 22-51%), Egipto (n=2) 19% (IC95% 16-22%), Francia (n=2) 29% (IC95% 22-36%). (fig 5, 6, 7, 8, 9) Con un estudio están Benín, Irán, Tanzania, Bélgica, Japón, Brasil, Canadá, Turkia, Corea, EU y Gran Bretaña. (Tabla 1)

En la figura 10 se presenta el Funnel plot con resultados tendientes a la simetría. En el mapa se puede observar los países que han reportado la agrupación familiar en pacientes con vitiligo en el contexto del total de países. (fig 11)

En la figura 12 se observa que el marco muestral fue apropiado en menos del 40% de los estudios, en ninguno se ofreció suficiente información para determinar si los pacientes estudiados pasaron por filtros de referencia que pudieran afectar la representatividad, frecuentemente faltó información sobre la tasa de no respuesta y su manejo. El diagnóstico de vitiligo fue realizado por dermatólogos y la agregación familiar se preguntó al paciente y en algunos casos se ratificó con un familiar. Frecuentemente se omitió el intervalo de confianza o se presentó inconsistencia en los datos.

Discusión:

Como resultado del metanálisis se obtuvo una estimación global de la agregación familiar de vitiligo que puede variar de 17 a 25%. Sin embargo, es interesante que analizando por separado los estudios con base en el año de inicio del reclutamiento de los pacientes, parece que la prevalencia ha disminuido a través del tiempo ya que en los estudios más recientes la estimación de prevalencia es menor (15% vs. 25%), además disminuye la heterogeneidad y aumenta importantemente la precisión. Es probable que esto se explique porque en el metanálisis de los estudios que iniciaron reclutamiento a partir del año 2008 o antes, se incluyeron mayor número de estudios (18 contra 12) mayor número de pacientes (22,802 contra 8,622) mayor número de países (13 contra 8), sin embargo queda la interrogante si pueda deberse a cambios en heredabilidad y factores ambientales de exposición a través del tiempo o diferencias entre los países que participan. (Figura 3 y 4)

En el metanálisis por país se observa una alta prevalencia de agregación familiar en Arabia (36%) con participación de 4,721 pacientes, en los mismos estudios se hace referencia de consanguinidad y endogamia como posible explicación. Es probable que los datos de este país también contribuyan a que se observe una disminución en la prevalencia a través del tiempo pues de los 4 estudios incluidos solo uno es reciente. En orden descendente está Francia con prevalencia de agrupación familiar de vitiligo de 29% que reporta 2 estudios con un total de 1,115 participantes. En Egipto, India y china la prevalencia es baja. Egipto con 584 participantes y 2 estudios con inicio de reclutamiento reciente expresa una prevalencia de 19%; India con 6 estudios 3 de ellos recientes, un total de 8,263

participantes una prevalencia de 15%, por último China con 5 estudios 2 de ellos recientes de 14%. (Figura 5).

Aunque el NSV predominó en los estudios, se incluyeron diferentes proporciones de SV lo que también puede ser fuente de heterogeneidad ya que existe evidencia de un comportamiento diferente de estos fenotipos. (Tabla 1)⁵

Con respecto a los 5 estudios de epidemiología genética^{1,3,5,6,7} dejan claro que el riesgo de recurrencia familiar es mayor en padres, hijos o hermanos. Alzolibani et al., y Sun et al., reportan riesgo no incrementado en familiares de tercer grado;^{3,6} inclusive Xue-Jun Zhang et al en 2004 calcula que el riesgo para familiares de primer grado es 3 a 13 veces mayor que la población general, para segundo grado el riesgo se eleva 2 a 4 veces en comparación de población general sin incremento significativo en familiares de tercer grado. La evidencia es controvertida con respecto al fenotipo, edad de inicio del vitiligo y heredabilidad; Zhang et al en 2004 reportó que la edad de inicio es más temprana y la heredabilidad entre familiares de primer y segundo grado es menor ($h^2=.25$) en el VS comparado con el VNS⁵.

La agregación familiar de una enfermedad se da cuando al menos en parte la susceptibilidad esta genéticamente determinada. Pero, la agregación también puede darse porque los factores de riesgo no genético se agrupan entre los parientes. En el caso del vitiligo cada día se documenta mejor la susceptibilidad genética pero no se ha avanzado en factores ambientales, siendo la proporción de casos en su mayoría esporádicos.

Limitantes y fortalezas:

La principal limitante es el posible sesgo de selección pues solo un estudio fue de base poblacional, en el mismo sentido destaca que la mayoría de los estudios no utilizaron muestreo aleatorio, aunque parcialmente se mejora la representatividad con muestras grandes de pacientes y estudios en que se incluyó toda la población. Entre las fortalezas del estudio se encuentra la exhaustividad de la búsqueda bibliográfica con gran cantidad de bibliotecas electrónicas y un periodo largo de tiempo, se incluyó numeroso material procedente de diferentes países con grandes tamaños de muestra lo cual se reflejó en la precisión de las estimaciones. Se utilizó

un instrumento validado para calificar el riesgo de sesgo, el cual se consideró en el metanálisis.

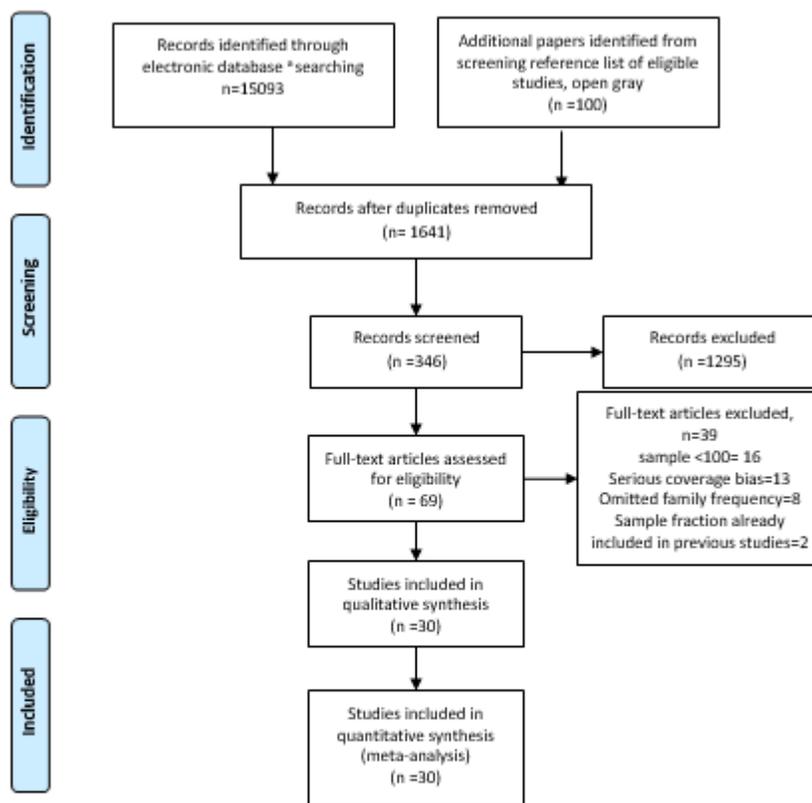


Figure 1: Flow chart of the selection of studies for inclusion in the meta-analysis
 PubMed, OVIDE, CINAHL, Science Direct, Scopus, Springer Link, WEB OF SCIENCE

Figura 1. Diagrama PRISMA

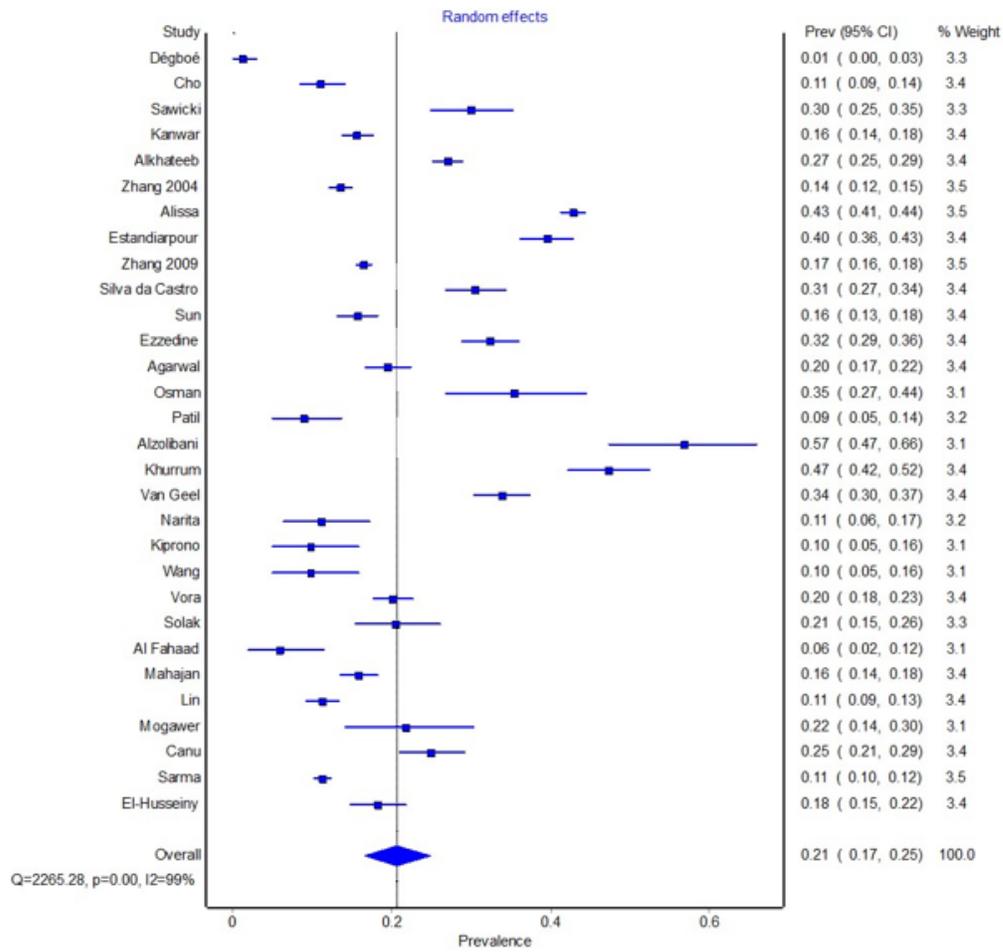


Figure 2. Prevalence of familial aggregation in patients with vitiligo (n = 30)

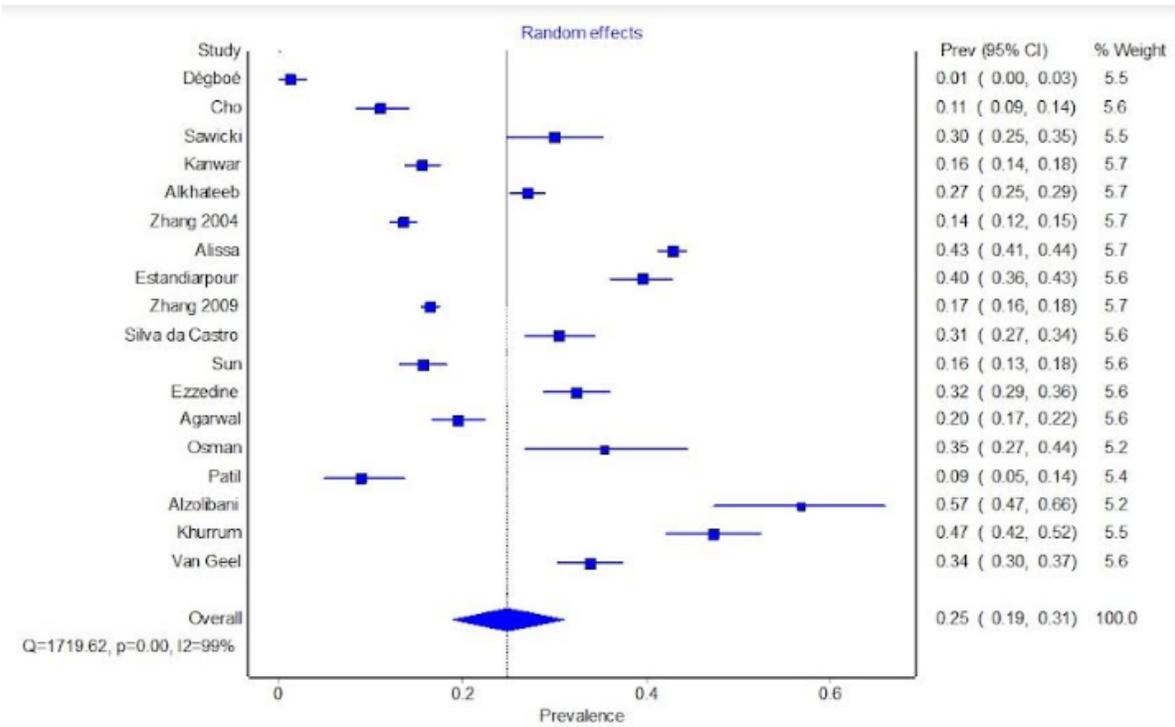


Figure 3. Vitiligo familial cluster prevalence in studies that began patient enrollment from 1988 to 2008 (n = 18)

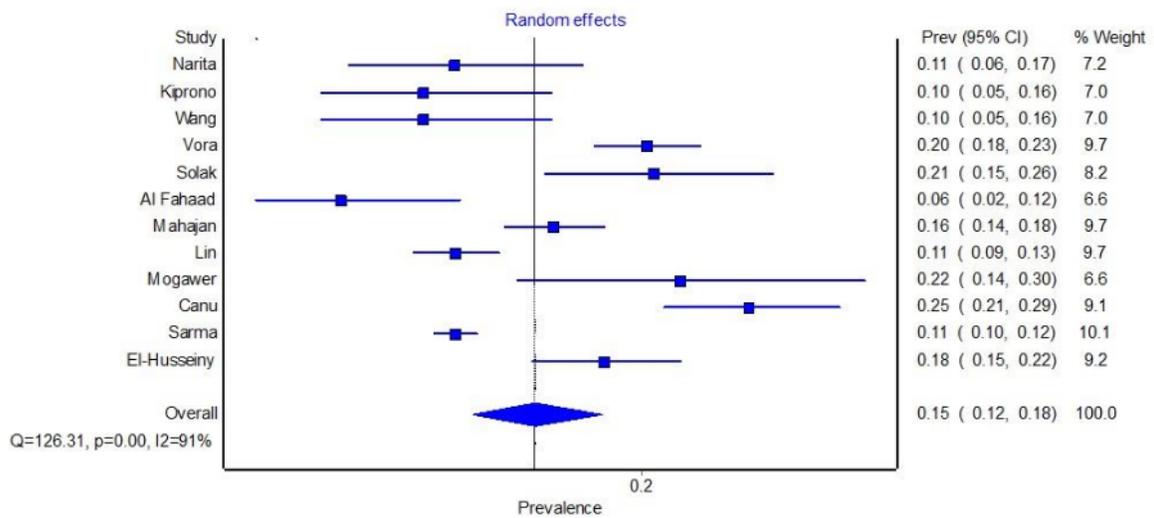


Figura 4. Vitiligo Family Cluster Prevalence in studies that initiated patient recruitment after 2008 (n = 12)

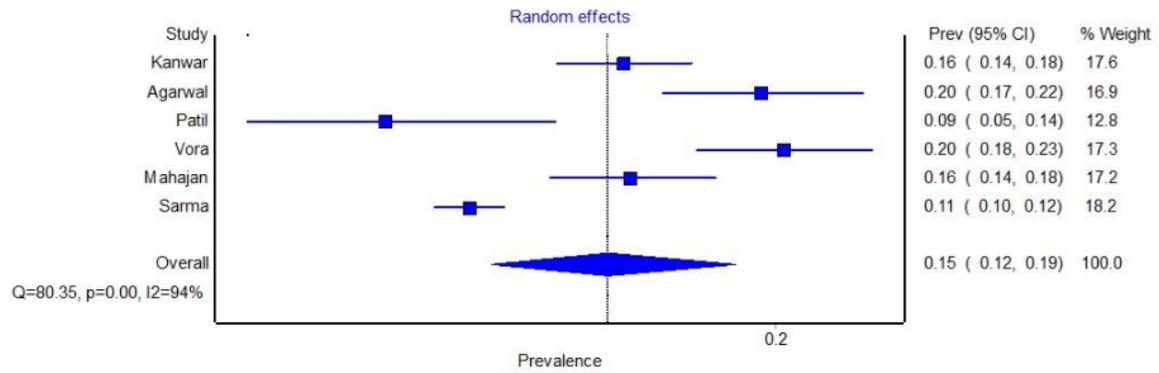


Figure 5. Prevalence of vitiligo familial clustering in studies conducted in India.

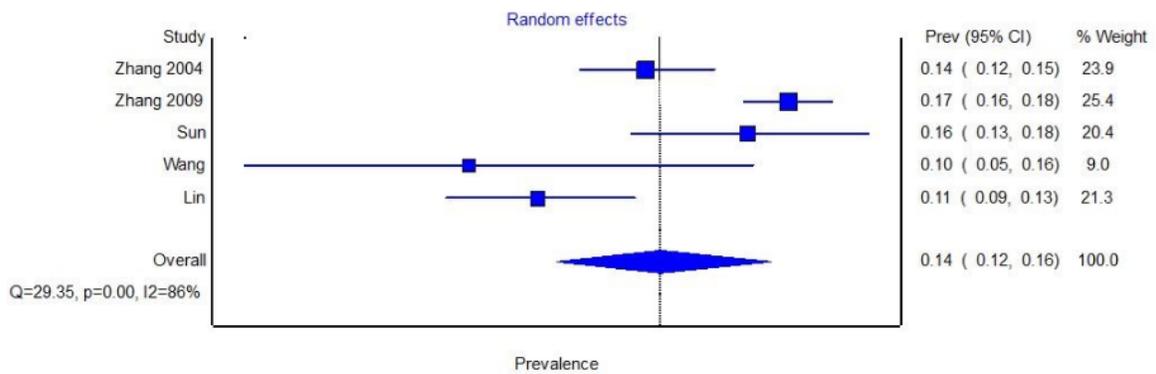


Figure 6. Prevalence of vitiligo familial clustering in studies conducted in China.

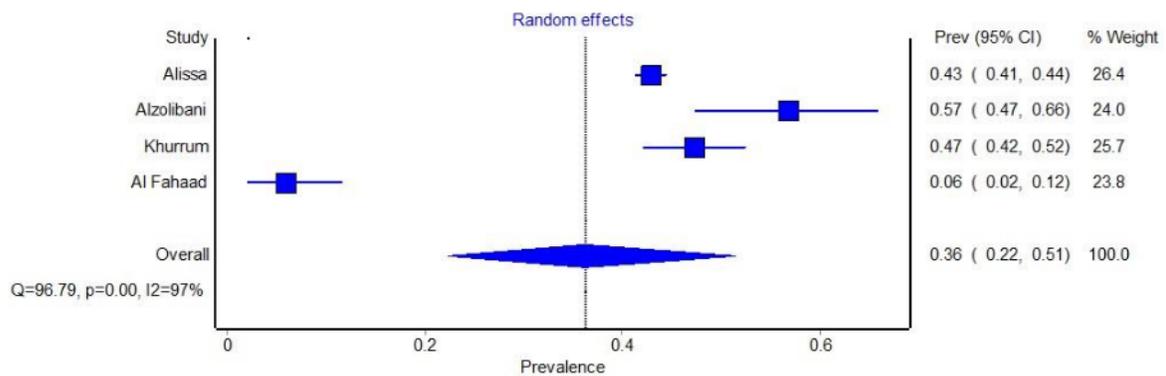


Figure 7. Prevalence of vitiligo familial clustering in studies conducted in Arabia

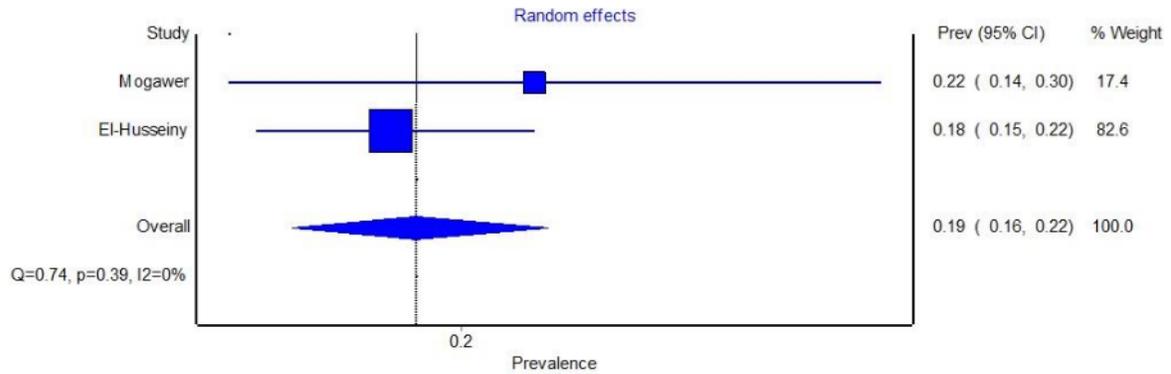


Figure 8. Prevalence of vitiligo familial clustering in studies conducted in Egipto.

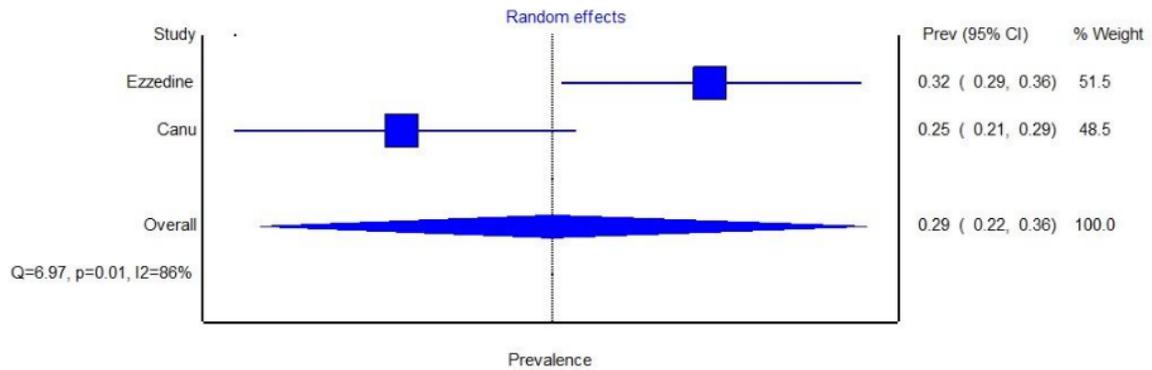


Figure 9. Prevalence of vitiligo familial clustering in studies conducted in Francia

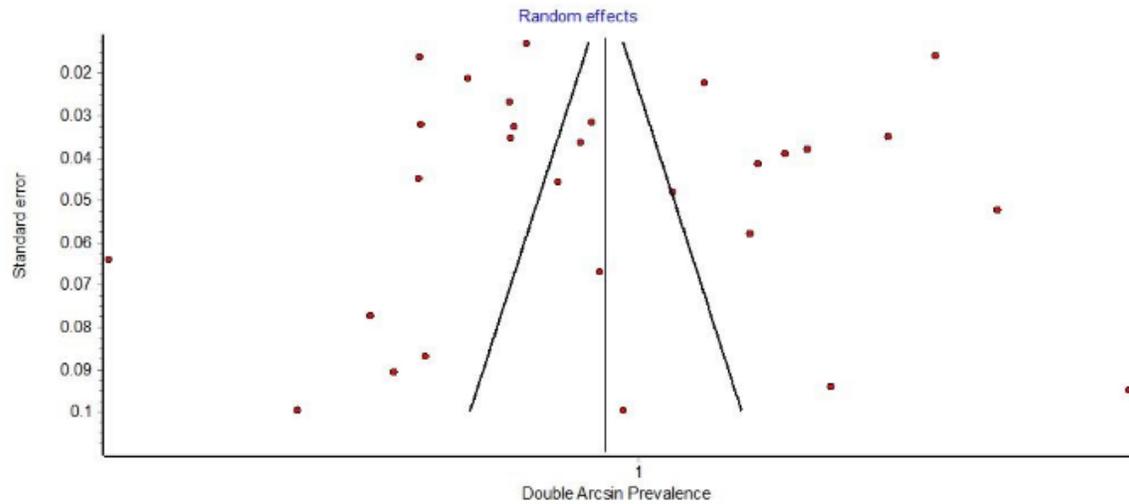


Figure 10. Funnel plot including studies submitted to meta-analysis (n = 30)

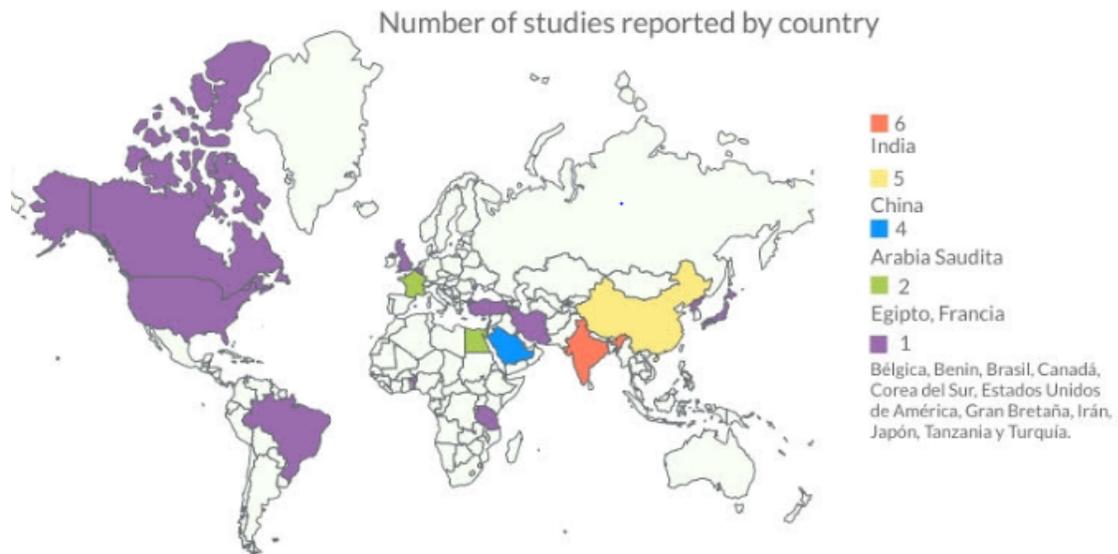


Figure 11. Geographical location of the countries of origin of the studies included in the meta-analysis

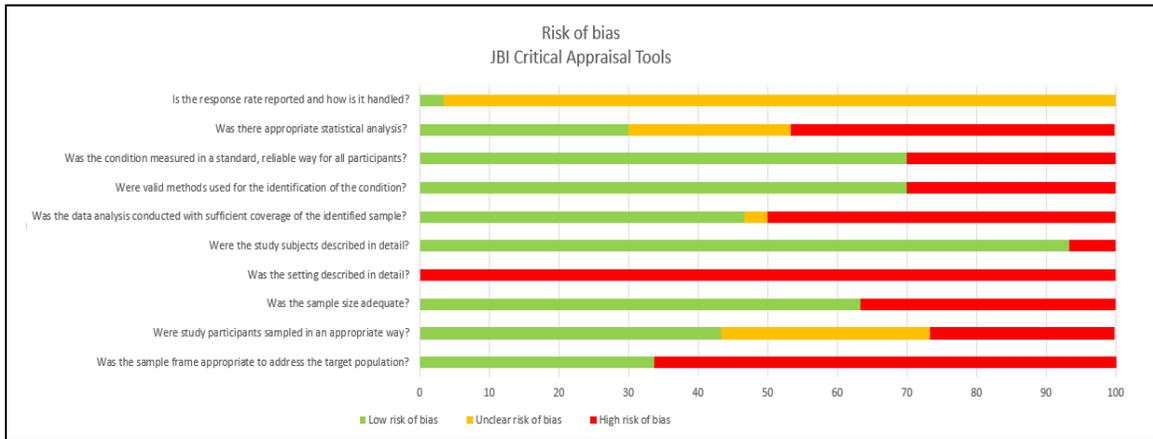


Figure 12. Evaluation of the studies included in the meta-analysis (= 30) with the Checklist for prevalence studies, The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools.

Table1. Characteristics of the studies included in the meta-analysis ordered according to the year of initiation of patient recruitment.

Author	Country	TS	YR	Female (%)	NSV(%)	Phenotypes SV(%)	Others(%)	Sample size	FVP (%)	Sampling
Degobe ⁽¹²⁾	Benin	GE	1988 - 2008	46.7	54	9.8	36.2	246	1.2	All patients
Cho ⁽¹³⁾	Corea	DE	1999	59.5	83.9	16.1	NR	502	13.8	Unclear
Sawicki ⁽¹⁴⁾	Canada	DE	2000-2009	53	38.3	2	45.9	300	30	Random
Kanwar ⁽¹⁵⁾	India	DE	2001-2010	42.3	78.1	7.2	15	1416	15.8	All patients
Alissa ⁽¹⁶⁾	Arabia	DE	2002-2006	53	36.4	2.2	61.4	4134	42.8	Not probabilistic
Alkhateeb ⁽¹⁾	US/CAN/ UK	GE	2002?	70	100?	0	0	2078	27	Not probabilistic
Zhang ⁽¹⁷⁾	China	GE	2002	50	59.8	14.2	26	2247	13.6	Not probabilistic
Esfandiarpour ⁽¹⁸⁾	Iran	DE	2003-2006	62.9	65.8	7.2	23.8	825	39.5	Not probabilistic
Zhang ⁽¹⁹⁾	China	GE	2003-2007	47	64	9.6	26.7	6199	16.6	Not probabilistic
Silva de Castro ⁽²⁰⁾	Brasil	DE	2004-2007	58	85.3	14.7	0	586	30.5	Unclear
Sun ⁽³⁾	China	GE	2005?	50	NR	NR	NR	815	15.7	Unclear
Agarwal ⁽²¹⁾	India	DE	2006 - 2010	48.7	77	9.4	13.6	762	19.6	Not probabilistic
Ezzedine ⁽²²⁾	Francia	DE	2006-2011	64.8	100	0	0	679	32.3	All patients
Osman ⁽²³⁾	Sudan	DE	2007	53	94.6	2.7	2.7	113	35	All patients
Patil ⁽²⁴⁾	India	DE **	2007-2009	50	38.5	4.5	57	166	9	Unclear
Alzolibani ⁽²⁵⁾	Arabia	GE	2008	45	67.6	0	32.4	111	56.8	Random
N van Geel ⁽²⁶⁾	Bélgica	DE	2008-2011	52.4	100	0	0	690	34.3	Not probabilistic
Khurram ⁽²⁷⁾	Arabia	DE	2008-2012	38.7	59.7	2.2	38	370	47.2	Not probabilistic
Narita ⁽²⁸⁾	Japón	DE	2010	57	100	0	0	133	11.3	Not probabilistic
Kiprono ⁽²⁹⁾	Tanzania	DE	2011?	63.9	67	0	33.6	122	8.8	Not probabilistic
Wang ⁽³⁰⁾	China	DE	2011?	38.5	61.4	2.5	54.1	122	9.8	Random
Vora ⁽³¹⁾	India	DE	2011-2012	57.3	91.6	6.9	8.4	1010	20.4	All patients
Solak ⁽³²⁾	Turquia	DE	2011-2015	51.3	NR	NR	NR	224	20.5	Unclear
Al Fahaad ⁽³³⁾	Arabia Saudita	DE	2012	42.6	48.5	1	5	101	5.9	All patients
Mahajan ⁽³⁴⁾	India	DE	2013-2017	52.5	97	3	0	945	15.9	All patients
Lin ⁽³⁵⁾	China	DE	2015-2016	61.3	78	3	19	150	24.7	Not probabilistic
Mogawer ⁽³⁶⁾	Egipto	DE	2016	51.5	100	0	0	101	21.8	Not probabilistic
Canu ⁽³⁷⁾	Francia	DE	2017-2020	64	100	0	0	436	25	Unclear
Sarma ⁽¹¹⁾	India	DE	2018	51.6	67.8	6.4	24.6	3962	11.3	All patient
El-Husseiny ⁽³⁸⁾	Egipto	DE	2018-2019	62.1	92.5	8	0	483	18.2	Unclear

Type of study (TS); Year of recruitment (YR); Non-segmental vitiligo (NSV); Segmental vitiligo (SV); Familial vitiligo prevalence (FVP); Descriptive epidemiology (DE); Genetic epidemiology (GE); ** Análisis secundario de datos.

Referencias

1. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res.* 2003 Jun;16(3):208-14.
2. Krüger C, Schallreuter KU. Report A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children / adolescents and adults. *Int J Dermatol.* 2012;51:1206-1212
3. Sun X, Xu A, Wei X, Ouyang J, Lu L, Chen M, Zhang D. Genetic epidemiology of vitiligo: a study of 815 probands and their families from south China. *Int J Dermatol.* 2006 Oct;45(10):1176-81.
4. Roberts GHL, Santorico SA, Spritz RA. The genetic architecture of vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2020 Jan;33(1):8-15.
5. Jin Y, Roberts GHL, Ferrara TM, Ben S, van Geel N, Wolkerstorfer A, Ezzedine K, Siebert J, Neff CP, Palmer BE, Santorico SA, Spritz RA. Early-onset autoimmune vitiligo associated with an enhancer variant haplotype that upregulates class II HLA expression. *Nat Commun.* 2019 Jan 23;10(1):391.
6. Das SK, Majumder PP, Chakraborty R, Majumdar TK, Haldar B. Studies on vitiligo. I. Epidemiological profile in Calcutta, India. *Genet Epidemiol.* 1985;2(1):71-8.
7. Greenberg RS, Daniels SR, Flanders WD, Eley WJ Boring JR. *Epidemiología Médica. Capítulo 11, Estudios Epidemiológicos de genética pp:183-197 editorial Manual Moderno ISBN 968-426-780-0 año 1998*
8. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and incidence data. *Int J Evid Based Healthc.* 2015;13(3):147–153.
9. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.*
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic Reviews* 2021;10:89

11. Sarma N, Chakraborty S, Poojary S, Shashi Kumar BM, Gupta LK, Budamakuntla L, Kumrah L, Das S, Ovhal AG, Mandal NK, Mukherjee S, Anoop TV, Thakur BK, Eswari L, Samson JF, Patel KB, Rajagopalan R, Gupta S, Kaur T. A Nationwide, Multicentric Case-Control Study on Vitiligo (MEDEC-V) to Elicit the Magnitude and Correlates. *Indian J Dermatol*. 2020 Nov-Dec;65(6):473-482.
12. Dégboé B, Atadokpède F, Saka B, Adégbidi H, Koudoukpo C, Yédomon H, do Ango-Padonou F. Vitiligo on black skin: epidemiological and clinical aspects in dermatology, Cotonou (Benin). *Int J Dermatol*. 2017 Jan;56(1):92-96.
13. Cho S, Kang HC, Hahm JH. Characteristics of vitiligo in Korean children. *Pediatr Dermatol*. 2000 May-Jun;17(3):189-93.
14. Sawicki J, Siddha S, Rosen C. Vitiligo and associated autoimmune disease: retrospective review of 300 patients. *J Cutan Med Surg*. 2012 Jul-Aug;16(4):261-6.
15. Kanwar AJ, Mahajan R, Parsad D. Effect of age at onset on disease characteristics in vitiligo. *J Cutan Med Surg*. 2013 Jul-Aug;17(4):253-8.
16. Alissa A, Al Eisa A, Huma R, Mulekar S. Vitiligo-epidemiological study of 4134 patients at the National Center for Vitiligo and Psoriasis in Central Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2011 Dec;32(12):1291-6.
17. Zhang XJ, Liu JB, Gui JP, Li M, Xiong QG, Wu HB, Li JX, Yang S, Wang HY, Gao M, Yang J, Yang Q. Characteristics of genetic epidemiology and genetic models for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Sep;51(3):383-90.
18. Esfandiarpour, Iraj & Farajzadeh, Saeedeh. (2012). Clinical characteristics of late-onset vitiligo in an Iranian population. *Dermatologica Sinica*. 30. 43–46. 10.1016/j.dsi.2012.03.005.
19. Zhang Z, Xu SX, Zhang FY, Yin XY, Yang S, Xiao FL, Du WH, Wang JF, Lv YM, Tang HY, Zhang XJ. The analysis of genetics and associated autoimmune diseases in Chinese vitiligo patients. *Arch Dermatol Res*. 2009 Feb;301(2):167-73.
20. Silva de Castro CC, do Nascimento LM, Olandoski M, Mira MT. A pattern of

- association between clinical form of vitiligo and disease-related variables in a Brazilian population. *J Dermatol Sci*. 2012 Jan;65(1):63-7.
21. Agarwal S, Gupta S, Ojha A, Sinha R. Childhood vitiligo: clinicoepidemiologic profile of 268 children from the Kumaun region of Uttarakhand, India. *Pediatr Dermatol*. 2013 May-Jun;30(3):348-53.
 22. Ezzedine K, Diallo A, Léauté-Labrèze C, Seneschal J, Boniface K, Cario-André M, Prey S, Ballanger F, Boralevi F, Jouary T, Mossalayi D, Taieb A. Pre- vs. post-pubertal onset of vitiligo: multivariate analysis indicates atopic diathesis association in pre-pubertal onset vitiligo. *Br J Dermatol*. 2012 Sep;167(3):490-5.
 23. Ali M. Osman ,Yousef El Kordufani ,Mahmoud A. Abdalla , The socio-demography and clinical profile of vitiligo in Sudan, *Sudan J. Med. Sci*. 2008; 3 (4): 301-307
 24. Patil S, Gautam M, Nadkarni N, Saboo N, Godse K, Setia MS. Gender differences in clinicoepidemiological features of vitiligo: a cross-sectional analysis. *ISRN Dermatol*. 2014 Feb 13;2014:186197.
 25. Alzolibani A. Genetic epidemiology and heritability of vitiligo in the Qassim region of Saudi Arabia. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2009 Sep;18(3):119-25.
 26. van Geel N, Speeckaert M, Brochez L, Lambert J, Speeckaert R. Clinical profile of generalized vitiligo patients with associated autoimmune/autoinflammatory diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Jun;28(6):741-6.
 27. Khurram H, AlGhamdi KM. Prepubertal and postpubertal vitiligo: a multivariate comparative study in 375 patients. *An Bras Dermatol*. 2017 Nov-Dec;92(6):811-815.
 28. Narita T, Oiso N, Fukai K, Kabashima K, Kawada A, Suzuki T. Generalized vitiligo and associated autoimmune diseases in Japanese patients and their families. *Allergol Int*. 2011 Dec;60(4):505-8.
 29. Kiprono S, Chaula B. CLINICAL EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF VITILIGO. *East Afr Med J*. 2012 Aug;89(8):278-81.

30. Wang X, Du J, Wang T, Zhou C, Shen Y, Ding X, Tian S, Liu Y, Peng G, Xue S, Zhou J, Wang R, Meng X, Pei G, Bai Y, Liu Q, Li H, Zhang J. Prevalence and clinical profile of vitiligo in China: a community-based study in six cities. *Acta Derm Venereol.* 2013 Jan;93(1):62-5.
31. Vora RV, Patel BB, Chaudhary AH, Mehta MJ, Pilani AP. A Clinical Study of Vitiligo in a Rural Set up of Gujarat. *Indian J Community Med.* 2014 Jul;39(3):143-6.
32. Solak B, Dikicier BS, Cosansu NC, Erdem T. Effects of age of onset on disease characteristics in non-segmental vitiligo. *Int J Dermatol.* 2017 Mar;56(3):341-345.
33. Alfahaad, Hamad. (2015). Clinico-epidemiological profile of vitiligo patients in Najran Region, Saudi Arabia. *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery.* 19. 31-35. 10.1016/j.jdds.2014.05.001.
34. Mahajan VK, Vashist S, Chauhan PS, Mehta KIS, Sharma V, Sharma A. Clinico-Epidemiological Profile of Patients with Vitiligo: A Retrospective Study from a Tertiary Care Center of North India. *Indian Dermatol Online J.* 2019 Jan-Feb;10(1):38-44.
35. Lin Z, Tian Y, Bai B, Liu M, Wu Y, Xiao B, Gao XH, Chen HD. Comprehensive survey of vitiligo patients in the northeast of China using a predesigned questionnaire. *J Dermatol.* 2018 Jan;45(1):39-45.
36. Mogawer RM, Elmasry MF, Mostafa WZ. New insights into leukotrichia in nonsegmental vitiligo: A cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019 Jul-Aug;85(4):374-379.
37. Canu, D., Shourick, J., Andreu, N., Gey, A., Ballanger-Désolneux, F., Barailler, H. et al (2021), Demographic and clinical characteristics of patients with both psoriasis and vitiligo in a cohort of vitiligo patients: a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*
38. El-Husseiny R, Abd-Elhaleem A, Salah El-Din W, Abdallah M. Childhood vitiligo in Egypt: Clinico-epidemiologic Profile of 483 patients. *J Cosmet Dermatol.* 2021 Jan;20(1):237-242.