

# Fototerapia y otras alternativas terapéuticas para el manejo del vitiligo, diez años de experiencia en el Servicio de Fototerapia del Centro Dermatológico de la Universidad CES

*Phototherapy and other therapeutic alternatives for vitiligo treatment, ten years of experience in Phototherapy Service of the Dermatology Center of Universidad CES.*

**Natalia Vélez<sup>1</sup>, Tatiana González<sup>1</sup>, Liliana Bohórquez<sup>1</sup>, Ana Milena Montes<sup>2</sup>, Claudia Andrea Hernández<sup>2</sup>, Sol Beatriz Jiménez<sup>3</sup>.**

1. Médica residente, Programa de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia.

2. Médica residente, Programa de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

3. Coordinadora de investigación, Programa de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia.

## Correspondencia:

Natalia Vélez.

Email: nvelez78@yahoo.com

Recibido: 14 de mayo de 2010.

Aceptado: 10 de julio de 2010.

No se reportan conflictos de intereses.

## Resumen

El vitiligo es un trastorno adquirido del pigmento de etiología desconocida, que se caracteriza clínicamente por máculas acrómicas de distribución variable, secundarias a la pérdida de melanocitos funcionales en la epidermis. Existen múltiples opciones de tratamiento, con el fin de lograr la mejor respuesta clínica con mínimos efectos secundarios.

En la actualidad, los estudios han demostrado que la fototerapia con radiación ultravioleta de tipo B de banda estrecha es el tratamiento de elección en pacientes con vitiligo moderado a grave.

En esta revisión abordaremos las diferentes opciones terapéuticas para el vitiligo basados en la información disponible, haciendo énfasis en el uso de la fototerapia.

**PALABRAS CLAVE:** vitiligo, tratamiento, fototerapia.

## Summary

Vitiligo is an acquired pigmentary disorder of unknown etiology clinically characterized by a variable distribution pattern of achromatic macules that are due to the absence of functional melanocytes in the epidermis. There are multiple therapeutic options and the goal is to achieve the best clinical outcome with the least adverse effects.

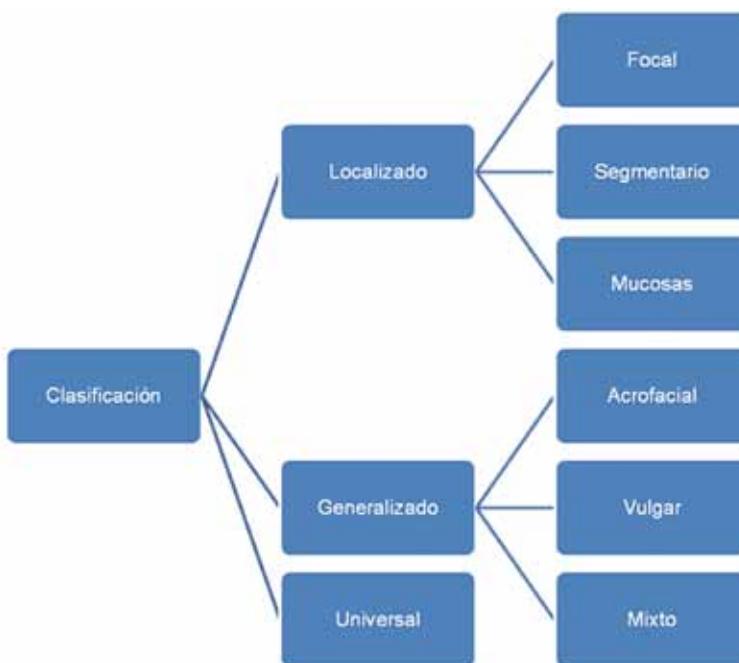
Nowadays, evidence points out that narrow band UVB phototherapy is the treatment of choice in patients with moderate to severe vitiligo. In this review we will discuss the different treatment options in vitiligo based in the best evidence with special attention on phototherapy.

**KEY WORDS:** vitiligo, treatment, phototherapy.

## Introducción

El vitiligo es un trastorno pigmentario adquirido, de etiología desconocida que afecta a todas las razas y los grupos etarios por igual, con un pico de inicio entre los

10 y los 30 años. Se ha documentado más en mujeres, debido a las implicaciones estéticas de la enfermedad. Se calcula que la prevalencia es de 0,1% a 2% de la población mundial y 20% de los pacientes tienen, al menos, un familiar afectado en primer grado de consanguinidad<sup>1,2</sup>.



**FIGURA 1.** Clasificación del vitiligo, según Nordlund.

Se caracteriza clínicamente por máculas acrómicas con una distribución variable, secundarias a la pérdida de melanocitos funcionales en la epidermis, y en la histología por ausencia de melanocitos y melanina en las lesiones y un infiltrado de linfocitos y células mononucleares en los márgenes del vitiligo. Las tinciones como S-100, vimentina, Fontana y dopa, son negativas por la ausencia de melanocitos<sup>1,2</sup>.

Según Koga, existen dos variedades: no segmentaria (tipo A) y segmentaria (tipo B). El vitiligo no segmentario es el más común (85% a 90%) con tendencia a ser de larga duración, o de por vida, y se asocia con el fenómeno de Koebner y enfermedades autoinmunes como el nevus de Sutton, los trastornos tiroideos, la diabetes mellitus juvenil, la anemia perniciosa y la enfermedad de Addison. El vitiligo segmentario es el más raro (30%), tiene una distribución dermatómica, su inicio es temprano y su evolución es rápida, con posterior estabilización. Son lesiones bien definidas y homogéneas mientras que las del no segmentario son irregulares y menos uniformes. Generalmente, la pérdida del pigmento del pelo (leucometria) se observa en los estadios tardíos<sup>3-6</sup>.

Existe otra clasificación, según Nordlund (**FIGURA 1**):

**Focal:** uno o más parches menores de 15 cm<sup>2</sup> en un área, pero no en patrón segmentario. **Segmentario:** una o más máculas en distribución dermatómica. **Mucosas:** más comúnmente visto en pacientes de raza negra. **Acrofacial:** en cara y extremidades. **Vulgar:** distribución simétrica de las lesiones en localizaciones típicas (dedos, muñecas, axilas, ingles, boca, ojos y genitales). Es la variedad

más común. **Mixto:** combinación de segmentaria mas no segmentaria (vulgar o acrofacial). Si esta asociación ocurre es más difícil que las lesiones segmentarias respondan al tratamiento. **Universal:** compromete más del 80% del cuerpo<sup>7,8</sup>.

El curso natural del vitiligo es generalmente impredecible, pero frecuentemente tiene un curso progresivo. Del 10% al 20% de los pacientes experimenta algún grado de repigmentación espontánea en un patrón folicular y perifolicular, aunque generalmente los resultados cosméticos son inaceptables<sup>7,8</sup>.

## Patogénesis

Existen cuatro teorías:

1. **Hipótesis autoinmune:** sugiere la presencia de anticuerpos contra los antígenos del melanocito y se asocia con otras enfermedades autoinmunes.
2. **Hipótesis neural:** los mediadores químicos liberados en las terminales nerviosas disminuyen la melanogénesis.
3. **Autodestructiva:** hay una alteración de los mecanismos protectores de los melanocitos, con acumulación de radicales libres melanotóxicos que los destruyen.
4. **Bioquímica:** se presenta un exceso de producción de catecolaminas que conlleva un exceso de especies reactivas de oxígeno<sup>3,4</sup>.

Se cree que el vitiligo no segmentario es causado por las

tres primeras hipótesis y el segmentario por la hipótesis neural y factores genéticos como los mosaicismos<sup>5,6</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico es clínico y no es necesaria la biopsia, excepto en las presentaciones atípicas. La historia clínica debe ser completa, que incluya evolución de la enfermedad, el nivel de actividad, las repigmentaciones y tratamientos previos y el impacto de la enfermedad en la calidad de vida del paciente. Son de importancia los antecedentes personales y familiares de enfermedades autoinmunes (enfermedad tiroidea, alopecia areata, artritis reumatoidea, diabetes mellitus y anemia perniciosa) ya que el vitíligo se ha relacionado con éstas<sup>5,6</sup>.

El examen físico debe ser completo determinando el fototipo de piel, la distribución de las lesiones y el porcentaje del área de superficie corporal comprometida. La luz de Wood puede ser útil para definir la extensión de la enfermedad en pacientes con fototipo I y II, ya que algunas lesiones pueden pasar inadvertidas en ellos. Se recomienda evaluar la presencia de halo nevus, puesto que son 8 a 10 veces más comunes en pacientes con vitíligo, que en la población general<sup>5,6,9,10</sup>. Algunos autores sugieren hacer seguimiento fotográfico para vigilar la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento<sup>11,12</sup>.

Por la alta prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune en los pacientes con vitíligo, se recomienda evaluar la función tiroidea en estos pacientes al momento del diagnóstico (grado de recomendación D, nivel de evidencia 3) y repetirlo anualmente. Los pacientes con antecedentes personales o familiares de enfermedades autoinmunes o con cualquier signo o síntoma sugestivo de ellas, requiere un estudio adicional para estas patologías<sup>5,11,12</sup>.

## Tratamiento

Existen diferentes opciones terapéuticas para los pacientes con vitíligo, la mayoría están orientadas a estabilizar la enfermedad y restaurar la pigmentación de la piel. La terapia debe individualizarse según cada caso, de acuerdo con la extensión de las lesiones, la edad y la disponibilidad de tratamientos. La prioridad en el tratamiento es lograr el mejor efecto terapéutico posible con mínimos efectos secundarios.

Se considera una buena respuesta terapéutica cuando se logra una repigmentación mayor del 50% al 75%, aunque esta evaluación aun no está estandarizada. Por esta razón, se recomienda una escala cuantitativa objetiva, el VASI (*Vitiligo Area Score Index*), el cual se basa en la puntuación del PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) para la psoriasis. Es una herramienta cuantitativa que puede utilizarse para evaluar la extensión del vitíligo

con base en la estimación de la superficie global y de los parches despigmentados en el momento basal y el grado de repigmentación macular dentro de estos. El VETF (*Vitiligo European Task Force*) evalúa el vitíligo y los resultados del tratamiento mediante un sistema que combina el análisis de la extensión, el estadio de la enfermedad y la progresión de la misma. La extensión es evaluada por la regla de los nueve; el estadio se basa en la pigmentación del pelo y de la piel y la progresión, al examen con luz de Wood<sup>11,12</sup>.

## Esteroides tópicos

Están indicados en adultos y en niños con vitíligo localizado con compromiso menor del 10% de la superficie corporal total. Algunos autores sugieren no usar tratamiento inicialmente en pacientes con fototipo I y II, sino empezar con maquillaje de camuflaje y preparaciones antisolares<sup>11-14</sup>.

Los esteroides clase I y II (hidrocortisona y desonida) se utilizan para las lesiones en cara y en pliegues, mientras que para el resto del cuerpo se prefieren los esteroides clase III (betametasona) y IV (clobetasol). Se aplican dos veces al día por 2 a 4 meses, con excepción de los esteroides potentes y muy potentes, cuyo uso no debe exceder los 2 meses. Si no hay mejoría en 3 meses, se deben suspender para evitar los efectos secundarios entre los que se encuentran: atrofia, fragilidad capilar, pápulas acneiformes, telangiectasias, eritema local, hipertricosis y dermatitis de contacto<sup>3,4,13,14</sup>.

Las ventajas de esta modalidad terapéutica son el bajo costo, la disponibilidad, la facilidad de aplicación y la posibilidad de aplicarlo en casa<sup>13,14</sup>.

Comparado con otros tratamientos tópicos, los esteroides de alta potencia muestran superioridad moderada frente a los análogos de la vitamina D, pero tienen un efecto inferior a los inhibidores de la calcineurina. La asociación con la fototerapia de radiación ultravioleta de tipo A con psoralenos (PUVA) ha mostrado buenos resultados<sup>9,10</sup>.

No se recomiendan los esteroides intralesionales por el alto riesgo de efectos secundarios y los resultados inconsistentes en varios estudios<sup>13,14</sup>.

## Inhibidores de la calcineurina

Los inhibidores de la calcineurina, como el tacrolimus y el pimecrolimus, actúan sobre la expresión genética, suprimen la expresión de citocinas proinflamatorias y favorecen el crecimiento y la migración de los melanocitos<sup>9,10</sup>.

En un estudio realizado por Lepe *et al.* en el 2003, en 20 pacientes menores de 18 años con vitíligo, se comparó la

eficacia del tacrolimus en ungüento al 0,1%, aplicado dos veces al día contra el propionato de clobetasol al 0,05%, dos veces al día por 2 meses, y se encontró que 90% de todos los pacientes presentaba repigmentación mayor del 75% con eficacia similar pero con menor evidencia de atrofia y telangiectasias en el grupo del tacrolimus.

Al comparar los inhibidores de la calcineurina con los esteroides tópicos en vitíligo, se halló que los primeros tienen más ventajas ya que pueden utilizarse como ahorreadores de esteroides y en áreas corporales como la cara, sin los efectos secundarios de los segundos<sup>15,16</sup>.

En nuestro medio se dispone de tacrolimus al 0,03 y al 0,1% y se aplica 2 veces al día. En un estudio realizado por Grimes *et al.* en el 2004, con tacrolimus al 0,1% en ungüento por 24 semanas en 34 pacientes, se encontró una repigmentación en 68% de los pacientes, buena tolerancia y ausencia de efectos secundarios. Su asociación con otras terapias ha demostrado tener una efectividad superior a la monoterapia<sup>9,10</sup>.

## Fototerapia de radiación ultravioleta de tipo B de banda ancha (*broadband UVB*, BB-UVB, 290 a 320 nm)

Se utilizó por primera vez en 1990 para el tratamiento del vitíligo generalizado. Su uso no ha mostrado ventajas sobre la radiación ultravioleta de tipo B (UVB) de banda estrecha (*narrow band UVB*, NB-UVB) y, por el contrario, tiene mayores efectos secundarios, razón por la cual su uso se ha limitado<sup>17,18</sup>.

Comparado con PUVA, genera efectos terapéuticos similares, pero produce eritema más rápidamente y no se han documentado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a efectividad entre ambas<sup>13,14</sup>.

## Fototerapia de radiación ultravioleta de tipo B de banda estrecha (NB-UVB, 311±2 nm)

El tratamiento del vitíligo con radiación ultravioleta de tipo B (UVB) de banda estrecha fue inicialmente descrito en 1997 por Westerhof *et al.* Desde entonces, se han realizado múltiples estudios que hablan de su seguridad y eficacia como monoterapia y en combinación con otras terapias, convirtiéndose en el tratamiento de elección para el vitíligo moderado o grave. Los ensayos clínicos demuestran que la fototerapia con NB-UVB (311±2 nm) es superior a otras opciones de tratamiento, con una efectividad del 50% al 70% después de 6 a 12 meses<sup>19-22</sup>.

La radiación con UVB permite la repigmentación y

## NB-UVB



FIGURA 2. Factores pronósticos para respuesta al tratamiento.

la estabilización de las lesiones por sus efectos inmuno-moduladores ya que detiene la muerte de los melanocitos, aumenta su número y ayuda a la activación de las células T reguladoras, lo cual permite la restauración de la pigmentación y previene el desarrollo de enfermedades autoinmunes por supresión de células autorreactivas<sup>23,24</sup>. Además, estimula los melanocitos residuales, principalmente a nivel de los folículos pilosos, los bordes de piel alrededor de la lesión y de las lesiones mismas, no sólo al activar los melanocitos diferenciados, sino también la población de células madre residentes en el folículo piloso y en la epidermis interfolicular<sup>13,14</sup>.

Es considerado el tratamiento de elección en el vitíligo generalizado y en pacientes con lesiones localizadas con un alto impacto en la calidad de vida y en aquellos que no pueden ser tratados adecuadamente con terapias más conservadoras. Existen factores que mejoran el pronóstico o lo empeoran (FIGURA 2)<sup>11-14</sup>.

El compromiso localizado o generalizado, el sexo, la historia familiar de vitíligo, la presencia de enfermedad tiroidea o el vitíligo progresivo no modifican la respuesta al tratamiento<sup>13,14,25,26</sup>.

En la actualidad, no hay un consenso sobre la dosis de inicio o la de mantenimiento. En los últimos dos años se han publicado varios estudios en los cuales se recomendaron dosis de inicio de 0,075 y 0,25 J/cm<sup>2</sup>, con incrementos sucesivos del 20% de la dosis inicial en cada sesión hasta alcanzar un eritema grado II, con una frecuencia de dos a tres veces por semana y nunca en días consecutivos. En ninguno de los estudios clínicos recientes se empleó la dosis mínima de eritema para iniciar la fototerapia con UVB de banda estrecha<sup>15-16</sup>. Tampoco existe consenso sobre la frecuencia de las sesiones y la duración del tratamiento. No está claro en la literatura si deben hacer dos o tres sesiones por semana o si se

debe limitar el número de sesiones. La experiencia en el Servicio de Fototerapia del Centro Dermatológico CES Sabaneta es limitar su uso a dos veces por semana, ya que estos pacientes se queman fácilmente.

Según las guías británicas de 2008 para el diagnóstico y el manejo del vitíligo, el límite de sesiones de fototerapia con NB-UVB para pacientes con fototipos I-III son 200 sesiones y para fototipos IV-VI no hay evidencia que defina el límite superior de sesiones. En ninguna de las bibliografías revisadas se reportaba la dosis máxima de milijulios que debe acumular un paciente con vitíligo en tratamiento con NB-UVB.

Se necesitan 3 meses, como mínimo, para definir si existe falla al tratamiento, al no obtenerse respuesta, y de 9 meses para lograr una repigmentación máxima. No se administra terapia de mantenimiento y el paciente suspende la fototerapia al obtenerse la repigmentación. Las recaídas ocurren en dos terceras partes de los pacientes, generalmente, durante el primer año<sup>5,6,27-32</sup>.

Con base en el protocolo de fototerapia de nuestro servicio, las contraindicaciones absolutas del uso de NB-UVB son: efectos secundarios serios en tratamientos previos con fototerapia, dermatosis fotoinducidas o fotoaggravadas, como xeroderma pigmentoso, lupus eritematoso sistémico, o pacientes que solo tengan anti-Ro positivo sin otras manifestaciones de lupus, protoporfiria y claustrofobia.

Y contraindicaciones relativas son: antecedente de carcinomas cutáneos, pénfigo y penfigoide, uso de medicamentos fotosensibilizadores, inmunosupresión, daño actínico extenso y bajo coeficiente intelectual.

Los efectos secundarios de esta terapia a corto plazo son: eritema, quemaduras, hiperpigmentación, xerosis, prurito y fotoenvejecimiento; a largo plazo preocupa el riesgo de carcinogénesis, aunque faltan estudios que establezcan cuál es el número máximo de sesiones al que un paciente puede exponerse antes de desarrollar cáncer de piel<sup>29,30</sup>.

Diversos estudios han demostrado su superioridad frente al PUVA, ya que evita los efectos secundarios del psoraleno, reduce la dosis acumulada de radiación, se puede utilizar durante el embarazo y en niños, tiene menos efectos fototóxicos o atrofia epidérmica, y produce menos eritema al compararlo con otros tratamientos<sup>9-12</sup>.

## Microfototerapia con NB-UVB (311 nm)

Es una variante de la UVB de banda estrecha con una radiación de 311 nm que se conoce como *bioskin*. Irradia selectivamente las áreas de vitíligo, disminuyendo la dosis de radiación y los efectos secundarios de la fotote-

rapia convencional. Además, tiene la ventaja de poder administrar dosis diferentes de radiación UV según las necesidades y el área afectada.

El tratamiento completo puede durar entre 2 meses y 2 años. Usualmente los primeros signos de repigmentación aparecen entre la tercera y la sexta sesión. Es particularmente útil en el tratamiento de vitíligo localizado, segmentario y bilateral simétrico con compromiso menor del 20%<sup>3,4</sup>.

## Fototerapia PUVA (320-400 nm)

Se introdujo en 1948 y se consideraba el pilar del tratamiento. Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado que la NB-UVB es superior a esta terapia, razón por la cual cada día es menos utilizada en vitíligo<sup>7,8,27,28</sup>.

Su utilidad se basa en la capacidad para activar los melanocitos del folículo piloso, favoreciendo así la repigmentación de las zonas de la piel afectadas. Las áreas con baja densidad de pelo, o sin éstos, como manos, pies o áreas periungulares, alcanzan un menor grado de pigmentación o no se repigmentan<sup>33,34</sup>.

La radiación UVA puede usarse combinada con psoralenos tópicos u orales. Los psoralenos tópicos pueden usarse en las formas localizadas de la enfermedad y como alternativa al PUVA sistémico en pacientes que sufren disfunción hepática o trastornos gástricos. La loción de psoralenos se aplica sobre el área comprometida 15 a 30 minutos antes de la exposición a los rayos UVA y su principal beneficio es la disminución de los efectos secundarios de la terapia sistémica, con ventajas en enfermedades cutáneas localizadas<sup>23,24,35-38</sup>.

En nuestro servicio se emplea solamente en vitíligo 'acral' (manos y pies) con lámpara pequeña de UVA y se diluyen 10 tabletas de 8-metoxipsoraleno en 100 ml de agua para obtener mejores resultados y evitar quemaduras en el paciente. Los psoralenos orales (8-metoxipsoraleno, 5-metoxipsoraleno y trimetilpsoraleno) combinados con UVA están indicados en el vitíligo generalizado.

La dosis de 8-metoxipsoraleno es de 0,5 mg/kg y se debe ingerir 1,5 horas antes de la exposición a la lámpara de UVA. Se recomienda evitar comidas por 1 hora antes y 1 hora después ya que la comida disminuye la absorción del medicamento.

Las dosis iniciales de 1-2 J/cm<sup>2</sup> deben ser aumentadas 0,5 J/cm<sup>2</sup> por sesión, la cual se ordena 2 o 3 veces por semana hasta lograr eritema persistente asintomático o grado II.

Sus principales efectos secundarios incluyen molestias gastrointestinales (náuseas, vómito, anorexia), toxicidad hepática, mareo, cefalea, depresión, insomnio, convulsiones, broncoconstricción y cataratas, si no se hace pro-

tección ocular por 12 a 24 horas después de la ingestión del psoraleno oral. Su uso está contraindicado en niños menores de 12 años, en pacientes con enfermedades renales o hepáticas graves, pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales, mujeres en embarazo o lactancia<sup>3,4,37,38</sup>.

Tanto el PUVA tópico como el oral han mostrado tener igual eficacia, aunque tienen efectos terapéuticos limitados en el manejo de pacientes con vitíligo. Las tasas de repigmentación varían dependiendo del sitio anatómico comprometido, la cara tiene la mayor tasa de respuesta, el tronco y la parte proximal de las extremidades son intermedias, y los labios y la parte distal de los dedos son las áreas más resistentes, ya que están desprovistas de pelo, por lo que requieren más de 1 a 1,5 años de tratamiento<sup>23,24,35,36</sup>.

La radiación UVA puede utilizarse en combinación con esteroides tópicos de mediana potencia, con lo que se logran mejores efectos que con la monoterapia, por una sinergia entre el efecto inmunosupresor y estimulante de los melanocitos<sup>23,24</sup>.

## Puvasol

Requiere el uso de fotosensibilizadores tópicos u orales (trisoraleno o 5-metoxiporaleno) 2 a 4 horas antes de la exposición a la luz solar, la cual se hace de manera gradual y con protección ocular. El mejor momento para la exposición es entre las 10 a.m. y 3 p.m. No es una terapia usada hoy en día por la falta de control de la dosis de irradiación, aunque puede ser una alternativa en aquellos pacientes que no tienen acceso a una cámara de fototerapia, pero siempre debe estar bajo control del médico dermatólogo<sup>37,38,40,41</sup>.

## Terapias combinadas

### Análogos de la vitamina D3 más NB-UVB

Los fármacos análogos de la vitamina D3 estimulan la producción de melanina mediante la activación de melanocitos y queratinocitos o de un efecto inmunomodulador ya que inhiben la activación de las células T. El calcipotriol es una análogo sintético de la 1,25-dihidroxivitamina D3 que se une a los receptores de vitamina D3 presentes en los queratinocitos, melanocitos, fibroblastos y células del sistema inmune de la piel<sup>42,43</sup>.

Lotti *et al.*, en su última revisión de tratamiento de vitíligo, publicada en el 2009, afirman que la terapia combinada con análogos de la vitamina D3 mas NB-UVB, PUVA y láser excimer de 308 nm tiene mejor respuesta que la terapia con NB-UVB como monoterapia. Además, Goktas *et al.* compararon en el 2006 la eficacia de NB-

UVB sola Vs. NB-UVB más calcipotriol en 24 pacientes, y encontraron repigmentación del 39% y del 51%, respectivamente<sup>42-45</sup>, pero otros autores han concluido que esta combinación es igual de efectiva al uso de NB-UVB como monoterapia<sup>46,47</sup>.

La literatura revisada coincide en que el calcipotriol tópico al 0,05% no es efectivo como monoterapia<sup>42-45</sup>.

Se ha visto que el calcipotriol tiene un efecto protector cuando la piel es expuesta a bajas dosis de NB-UVB (20-40 mJ/cm<sup>2</sup> y 50-100 mJ/cm<sup>2</sup>)<sup>22</sup>. También, que si se combina con UVA, debe administrarse en la noche ya que puede inactivarse con la luz<sup>48</sup>.

## Inhibidores de la calcineurina más NB-UVB

Un estudio publicado por Fai *et al.* en el 2007, demostró que la aplicación en la cara una vez al día de tacrolimus al 0,03% en ungüento y al 0,1% en áreas diferentes, concordantemente con la fototerapia NB-UVB administrada 2 veces por semana, tenía una respuesta más rápida, y era más efectiva en la cara, seguida por las extremidades y, finalmente, el tronco y los genitales, pero no se conocen datos de su seguridad a largo plazo<sup>15,16</sup>.

El tacrolimus tópico comparado con los esteroides tópicos tiene más ventajas ya que no produce los efectos secundarios propios de este grupo de medicamentos, induce una supresión local de citocinas y favorece el crecimiento y migración de melanocitos. Además, previene el eritema inducido por UVB gracias a que inhibe la fase inflamatoria inicial<sup>15,16</sup>.

Como monoterapia no tiene capacidad para inducir una repigmentación cosméticamente aceptable (>75%) y, por esta razón, es necesaria la estimulación con UVB, o su uso bajo oclusión para inducir o potenciar sus efectos<sup>5,15</sup>.

## Láser excimer

El láser excimer tiene una longitud de onda de 308 nm y emite micropulsos que se acumulan en el área tratada. Su efectividad es similar al tratamiento clásico con NB-UVB, pero su gran diferencia radica en que se pueden tratar áreas localizadas, lo que lo hace efectivo para el tratamiento del vitíligo segmentario o localizado, especialmente en la cara, cuando se usa combinado con inmunomoduladores<sup>9,10</sup>.

Se han reportado pocos efectos secundarios, principalmente, eritema localizado. Las sesiones se realizan una vez al mes, durante un período de 2 meses a 2 años, y se logra una pigmentación folicular e interfolicular después de 6 sesiones en el 63% de los casos<sup>15,16</sup>.

Comparado con la UVB, tiene mejores resultados después de 10 sesiones, pero si se compara con los esteroides más UVB, es menos efectivo<sup>15,16</sup>.

## Pulsos de esteroides sistémicos

Debido a que las reacciones autoinmunes son la posible etiología del vitíligo, se ha usado terapia inmunosupresora con esteroides, ciclosporina y ciclofosfamida. Los esteroides sistémicos se consideran útiles para frenar la progresión de la enfermedad e inducir repigmentación<sup>17,18,49,50</sup>.

Se han hecho estudios con minipulsos de esteroides orales con dosis diarias de prednisona entre 0,3 y 1,5 mg/kg, en la mañana, dos días consecutivos por semana durante 2 meses, y luego desmontando gradualmente. Se logró repigmentación satisfactoria en el estudio de Banerjee *et al.* mientras que no se evidenció respuesta en las guías británicas de 2008<sup>6,7,49,50</sup>.

Un estudio realizado por Rath *et al.* en 86 pacientes de India con edades entre los 10 y los 50 años y con vitíligo progresivo que comprometía entre el 25% y el 50% de la superficie corporal, comparó la efectividad y tolerancia de los esteroides orales en pulsos, como monoterapia o combinados con PUVA, NB-UVB y UVB de banda ancha, y concluyó que:<sup>51,52</sup>

1. Los pulsos de esteroides orales, como monoterapia, no tienen valor para el tratamiento del vitíligo.
2. El uso de esteroides, combinados con fototerapia, no tienen eficacia significativa para inducir la repigmentación, pero sí tienen valor para evitar que la enfermedad progrese.
3. Su uso se limita por sus efectos secundarios.

Por otra parte, Lee *et al.* realizaron un estudio de 36 pacientes en los que buscaban evaluar la eficacia y seguridad de la terapia combinada usando esteroides sistémicos (metilprednisolona, 25 mg/kg al día) con PUVA, y encontraron que el uso de esteroides intravenosos en pulsos por 3 días consecutivos seguido de fototerapia con PUVA a las 2 semanas, producía una repigmentación satisfactoria; pero, igualmente, su uso es limitado por sus efectos secundarios. Por ahora, no hay estudios que comparen esta terapia con la de NB-UVB<sup>33,34,51,52</sup>.

## Terapias quirúrgicas

Se han implementado varias técnicas quirúrgicas y de trasplantes en los últimos años, como microinjertos con sacabocados, injerto de espesor total y parcial, suspensión de células epidérmicas autólogas y equivalentes de piel autóloga, entre otras<sup>11,12</sup>.

De estas técnicas, los microinjertos con sacabocado son el método más fácil, rápido y menos costoso. Se toman melanocitos de piel sana y se usan como injertos en la piel afectada para lograr una repigmentación directa. Es recomendable hacer un test previo para evaluar la respuesta positiva y la presencia del fenómeno de Koebner

en el sitio donante después de 2 a 3 meses. La repigmentación se logra en 70% de los pacientes, la cual permanece estable por 9 a 45 meses<sup>7,8</sup>. El principal inconveniente de esta técnica es que puede producir fenómeno de Koebner en el área donante y, en ocasiones, pobres resultados cosméticos. Por tal razón, recientemente se ha recomendado el injerto de piel de espesor parcial como la mejor opción, ya que produce mejor repigmentación cosmética, tiene bajos costos y no requiere tecnología avanzada<sup>11,12</sup>.

Varios estudios han demostrado que la combinación de microinjertos y fototerapia con PUVA es efectiva para lograr la repigmentación, pero tiene más riesgo de neoplasias malignas que si se combina con UVB de banda estrecha, la cual tiene efectos secundarios mejor tolerados (eritema y prurito). También, se ha visto que la adición de esteroides sistémicos antes de la terapia de microinjertos y UVB, es más benéfico que los microinjertos solos con UVB<sup>52</sup>. La repigmentación posterior a los injertos se considera permanente, si persiste, al menos, por 6 meses. El fenómeno de repigmentación espontánea en el vitíligo en las áreas en donde no se realizó sacabocado parece que corresponde a un fenómeno de Koebner en reversa<sup>3,4</sup>.

Según las últimas guías del manejo del vitíligo del *British Journal of Dermatology* de 2008, la suspensión de células epidérmicas autólogas, previa abrasión con laser del área que se va a tratar, y seguida de fototerapia con NB-UVB o PUVA, es el mejor procedimiento de trasplante quirúrgico, pero su uso se limita porque se requieren instalaciones especiales<sup>11,12</sup>.

Antes de realizar cualquier procedimiento quirúrgico, el paciente debe haber tenido un vitíligo estable (al menos, por 2 años) y que no haya presentado fenómeno de Koebner. Estos procedimientos se reservan para los sitios estéticamente sensibles, con una mejor respuesta quirúrgica en el vitíligo segmentario o focal<sup>54,55</sup>.

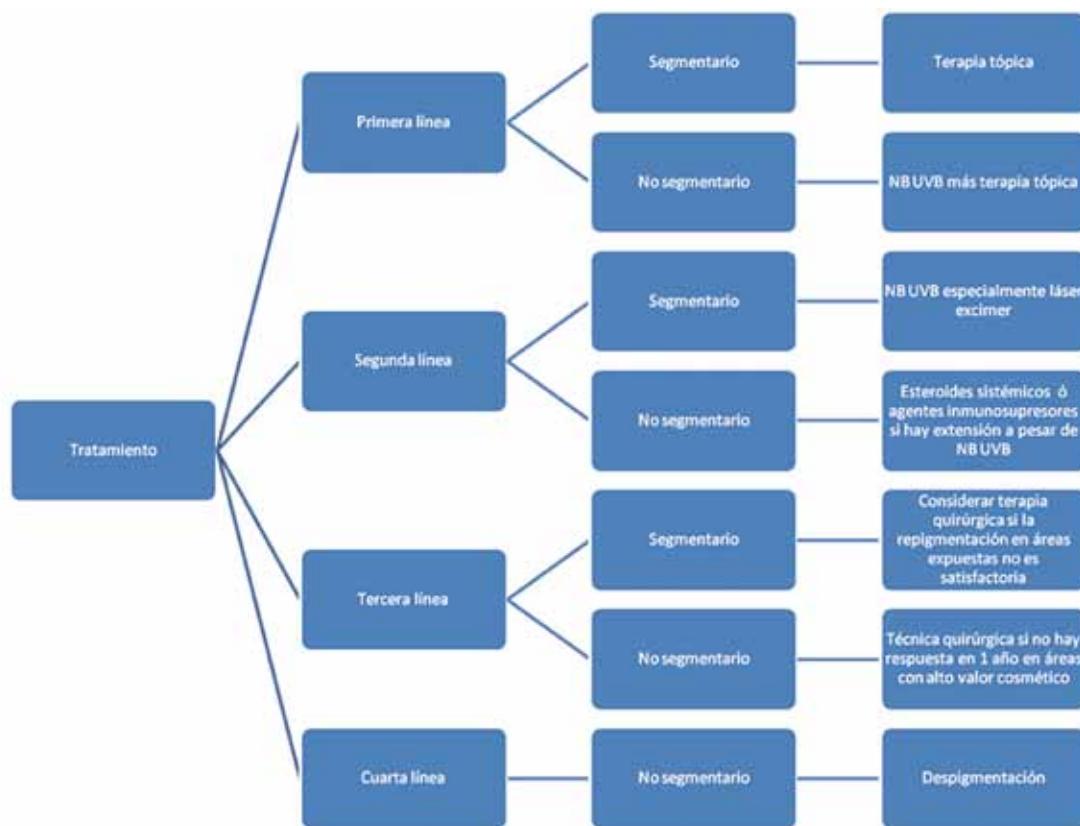
## Otras terapias

### Kelina

La kelina, una furocromona natural aislada de las semillas de *Ammi visnaga*, ha sido recientemente utilizada como una alternativa para el manejo del vitíligo. Tiene una estructura química similar a la de los psoralenos, con propiedades fotobiológicas y fototerapéuticas que, al combinarse con la luz UVA, repigmenta la piel afectada por el vitíligo en forma similar al PUVA, pero sin los efectos fototóxicos o carcinogénicos. Parece ser que la kelina combinada con UVA (KUVA) no induce hiperpigmentación en la piel adyacente sin vitíligo.

Se puede usar en forma tópica con un vehículo u oral. Los efectos secundarios del tratamiento sistémico con kelina son náuseas y elevación de las transaminasas.

Un estudio publicado en el *British Journal of Dermatol-*

**FIGURA 3.** Algoritmo de tratamiento.

tology en el 2003, demostró que la kelina activada por UVA actúa directamente sobre los melanocitos estimulando la proliferación y la melanogénesis *in vitro*, y en forma paracrina estimula los queratinocitos para secretar factores de crecimiento<sup>56,57</sup>.

### *Cucumis melo (avitil y vitisses)*

Es un extracto vegetal, obtenido de *Cucumis melo*, que ha demostrado tener propiedades antioxidantes, en asociación con UVB de banda estrecha, con excelentes resultados<sup>3,4</sup>.

### Vitaminas e integrantes nutricionales

Se ha propuesto una hipótesis en la que una deficiencia nutricional podría contribuir en la patogénesis de la despigmentación del vitíligo, por lo cual se han realizado diferentes estudios en los que se intentó demostrar si el reemplazo de vitaminas para el metabolismo celular era necesario para la repigmentación. El déficit de las vitaminas que no pueden ser sintetizadas por el organismo humano y, por lo tanto, deben ser ingeridas (vitamina B12, ácido fólico, ácido ascórbico, tocoferol y metabolitos de la vitamina D3) parece desempeñar un papel eficaz en la patogénesis del vitíligo. De hecho, la vitamina B12 y

el ácido fólico en asociación con la fototerapia aumentan las concentraciones de tirosina facilitando la repigmentación<sup>19,20</sup>.

La administración de suplementos orales de vitamina B12 y ácido fólico, seguido por helioterapia o exposición a UVB, mostró resultados alentadores en pacientes con vitíligo, mucho mejor que los obtenidos con fototerapia o vitaminas por sí solas. Se recomienda el uso de 5 g de vitamina B12 al día, por vía oral o intramuscular, y 10 mg de ácido fólico por vía oral, durante 1 a 2 años<sup>19,20</sup>.

### Antioxidantes

Se ha visto que los pacientes con vitíligo tienen disminución de antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos en la epidermis, con una disminución en la melanogénesis. La terapia con pseudocatalasa en crema permite la recuperación de la actividad enzimática de estos pacientes y se ha visto que frena el vitíligo e induce su repigmentación<sup>44</sup>.

El suplemento con 2 tabletas de antioxidantes que contengan ácido  $\alpha$ -lipoico, vitaminas C y E y ácidos grasos poliinsaturados, iniciándolas 2 meses antes de empezar la terapia con NB-UVB y durante 6 meses más, presentan una mejoría significativa de la repigmentación mayor

del 75%. *Polypodium leucotomos* (presente en el té verde y en cápsulas de 250 mg) actúa como un antioxidante e immunomodulador mejorando la pigmentación en los pacientes con vitíligo.

Los antioxidantes previenen la progresión de la enfermedad, aumentan la eficacia de la NB-UVB y actúan regulando la inmunosupresión de los melanocitos y estimulando su replicación y proliferación<sup>44,58,59</sup>.

## Antisolares y cosméticos de camuflaje

Los antisolares previenen las quemaduras solares en las zonas susceptibles y la inducción del fenómeno de Koebner. Minimizan el bronceado de la piel no comprometida y, por lo tanto, disminuyen el contraste de la piel acrómica con la piel sana, lo que puede mejorar la apariencia cosmética. Se recomienda el uso de prendas con protección solar así como sombreros de ala ancha. Los cosméticos de camuflaje permiten disimular las lesiones de vitíligo que no han logrado una repigmentación adecuada y son especialmente útiles cuando generan estigma social<sup>19,20</sup>.

## Terapia de despigmentación

Se utiliza en pacientes con fototipos oscuros, vitíligo grave, diseminado, con una extensión de la enfermedad mayor del 50% de la superficie corporal, o extenso compromiso de manos y cara, y en casos de resistencia al tratamiento o en los que el paciente no pueda o no desee buscar repigmentación<sup>11,12</sup>.

La técnica más común se basa en la aplicación de monobencílo éter de hidroquinona al 20% (MBEH), en crema, en las áreas con pigmentación residual y su uso puede asociarse a irritación local. La despigmentación se produce 4 a 12 meses después del iniciar el tratamiento y, en algunos casos, ocurre reaparición de pigmento. Hay debate sobre el posible potencial carcinogénico del MBEH y no se recomienda en niños<sup>11,12,19,20</sup>.

Otras terapias disponibles son el 4-metoxifenol, la crioterapia y el láser Q switched ruby<sup>44</sup>.

## Soporte psicológico

Debe ofrecerse con el fin de ayudar al paciente y a su familia a aceptar la enfermedad, manejar la ansiedad y promover mecanismos de adaptación<sup>11,12</sup>. El Centro Dermatológico de la Universidad CES cuenta con un programa de apoyo psicológico, tanto individual como grupal, manejado por un grupo de psicólogos expertos, para los pacientes que padecen vitíligo. Esto les permite mejorar sus condiciones y calidad de vida. De ser necesario los pacientes son remitidos a psiquiatría para el manejo de patologías específicas, como depresión, intento de suicidio, etc. En un estudio realizado en el servicio,

en el que se le dio al paciente apoyo psicológico más fototerapia, se concluyó que el vitíligo se estabilizaba más rápidamente y la repigmentación era más temprana en aquellos que recibían soporte psicológico.

## Conclusión

El vitíligo es una enfermedad que no pone en riesgo la vida del paciente, pero que sí afecta considerablemente su calidad de vida; por lo tanto, al momento de tratar a un paciente con esta patología siempre hay que tener en cuenta sus expectativas, enfermedades concomitantes, edad y gravedad de la enfermedad. Es prioritaria la estabilidad de las lesiones para evitar que el paciente continúe despigmentándose, e instalar terapias que lleven a la repigmentación parcial o total. No existen protocolos establecidos para el manejo del vitíligo y, por lo tanto, la experiencia local y el fototipo de piel cumplen un papel fundamental a la hora de elegir la terapia individual. El Centro Dermatológico CES Sabaneta atiende diariamente un promedio de 30 pacientes con vitíligo, los cuales se encuentran en fototerapia, por lo que la alta incidencia de esta patología nos ha llevado a la realización de una revisión exhaustiva de la literatura y a promover guías de manejo.

## Referencias

1. Halder RM, Taliaferro SJ. Vitíligo. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Seventh edition. New York: McGraw Hill; 2008. p. 616-22.
2. Spritz RA, Gowan K, Bennett DC, Fain PR. Novel vitíligo susceptibility loci on chromosomes 7 (AIS2) and 8 (AIS3), confirmation of SLEV1 on chromosome 17, and their roles in an autoimmune diathesis. Am J Hum Genet. 2004;74:188-91.
3. Lotti T, Gori A, Zanieri F, Colucci R, Moretti S. Vitíligo: new and emerging treatments. Dermatol Ther. 2008;21:110-7.
4. Le Poole IC, Luiten RM. Autoimmune etiology of generalized vitíligo. Curr Dir Autoimmun. 2008;10:227-43.
5. Taïeb A, Picardo M. Vitíligo. N Engl J Med 2009;360:160-9.
6. Taïeb A, Picardo M. The definition and assessment of vitíligo: a consensus report of the Vitíligo European Task Force. Pigment Cell Res. 2007;20:27-35.
7. Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D, De D. Psoralen and ultraviolet A and narrow-band ultraviolet B in inducing stability in vitíligo, assessed by vitíligo disease activity score: an open prospective comparative study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21:1381-5.
8. Njoo MD, Das PK, Bos JD, Westerhof W. Association of the Köbner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitíligo vulgaris. Arch Dermatol. 1999;135:407-13.

9. Forschner T, Buchholtz S, Stockfleth E. Current state of vitiligo therapy – evidence-based analysis of the literature. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5:467-75.
10. Kostovic K, Pasic A. New treatment modalities for vitiligo: focus on topical immunomodulators. *Drugs.* 2005;65:447-59.
11. Gawkrodger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton ME, Watts MJ, et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2008;159:1051-76.
12. Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H. Parametric modelling of narrow band UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool. *Arch Dermatol.* 2004;140:677-83.
13. Brazzelli V, Antoninetti M, Palazzini S, Barbagallo T, De Silvestri A, Borroni G. Critical evaluation of the variants influencing the clinical response of vitiligo: study of 60 cases treated with ultraviolet B narrowband phototherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:1369-74.
14. Njoo MD, Westerhof W. Vitiligo. Pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2:167-81.
15. Fai D, Cassano N, Vena GA. Narrow-band UVB phototherapy combined with tacrolimus ointment in vitiligo: a review of 110 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:916-20.
16. Firooz A, Bouzari N, Fallah N, Ghazisaidi B, Firoozabadi MR, Dowlati Y. What patients with vitiligo believe about their condition. *Int J Dermatol.* 2004;43:811-4.
17. Kist JM, van Voorhees AS. Narrowband ultraviolet B therapy for psoriasis and other skin disorders. *Adv Dermatol.* 2005;21:235-50.
18. Mason CP, Gawkrodger DJ. Vitiligo presentation in adults. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30:344-5.
19. Sitek JC, Loeb M, Ronnevig JR. Narrowband UVB therapy for vitiligo: does the repigmentation last? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:891-6.
20. Parsad D, Kanwar AJ, Kumar B. Psoralen-ultraviolet A vs. narrow-band ultraviolet B phototherapy for the treatment of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:175-7.
21. Kanwar AJ, Dogra S, Parsad D, Kumar B. Narrow-band UVB for the treatment of vitiligo: an emerging effective and well-tolerated therapy. *Int J Dermatol.* 2005;44:57-60.
22. Dogra S, Parsad D. Combination of narrowband UV-B and topical calcipotriene in vitiligo. *Arch Dermatol.* 2003;139:393.
23. Hercogová J, Buggiani G, Prignano F, Lotti T. A rational approach to the treatment of vitiligo and other hypomelanoses. *Dermatol Clin.* 2007;25:383-92.
24. Koca R, Armutcu F, Altinyazar HC, Gürel A. Oxidant-antioxidant enzymes and lipid peroxidation in generalized vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:406-9.
25. Nicolaïdou E, Antoniou C, Stratigos AJ, Stefanaki C, Katsambas AD. Efficacy, predictors of response, and long-term follow up in patients with vitiligo treated with narrowband UVB phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:274-8.
26. El Mofty M, Mostafa W, Esmat S, Youssef R, Azzam O, Hunter N, El Hanafi G, Fawzi M. Narrow band ultraviolet B 311 nm in the treatment of vitiligo: two right-left comparison studies. *Photodermat Photoimmunol Photomed.* 2006;22:6-11.
27. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JL. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband-UV-B therapy. *Arch Dermatol.* 2007;143:578-84.
28. Leone G, Pacifico A, Iacovelli P, Paro VA, Picardo M. Tacalcitol and narrow-band phototherapy in patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31:200-5.
29. Diffey BL. Factors affecting the choice of a ceiling on the number of exposures with TL-01 ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol.* 2003;149:428-30.
30. Steele MC, Diffey BL. A disposable face mask for PUVA and ultraviolet phototherapy. *Br J Dermatol.* 1997;137:151-2.
31. Dogra S, Kanwar AJ. Narrowband UVB phototherapy in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2004;70:205-9.
32. Tjioe M, Gerritsen MJ, Juhlin L, van de Kerkhof PC. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow band UVB (311 nm) for one year and the effect of addition of folic acid and vitamin B12. *Acta Derm Venereol.* 2002;82:369-72.
33. Lee Y, Seo YJ, Lee JH, Park JK. High-dose prednisolone and psoralen ultraviolet A combination therapy in 36 patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:499-501.
34. Radakovic-Fijan S, Fürnsinn-Friedl AM, Höningmann H, Tanew A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:814-7.
35. Adisen E, Karaca F, Oztas M, Gürer MA. Efficacy of local psoralen ultraviolet A treatments in psoriasis, vitiligo and eczema. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33:344-5.
36. Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, Jansen T, Altmeyer P, von Kobyletzki G. Localized vitiligo successfully treated with cream psoralen + ultraviolet A. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:357-8.
37. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo treatment options: An evolving scenario. *J Dermatolog Treat.* 2006;17:262-75.
38. Tjioe M, Otero ME, van de Kerkhof PC, Gerritsen MJ. Quality of life in vitiligo patients after treatment with long-term narrowband ultraviolet B phototherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:56-60.
39. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *Am Acad Dermatol.* 2010;62:114-35.
40. Herr H, Cho HJ, Yu S. Burns caused by accidental overdose of photochemotherapy (PUVA). *Burns.* 2007;33:372-5.
41. Voss A, Leverkus M, Bröcker EB, Goebeler M. Topical psoralen photochemotherapy with lethal outcome. *Arch Dermatol.* 2001;137:383.
42. Goktas EO, Aydin F, Senturk N, Canturk MT, Turanli AY. Combination of narrow band UVB and topical calcipotriol for the treatment of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:553-7.
43. Yalçın B, Sahin S, Bükkümmez G, Karaduman A, Atakan N, Akan T, et al. 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;44:634-7.

44. Lotti T, Berti S, Moretti S. Vitiligo therapy. Expert Opin Pharmacother. 2009;10:2779-85.
45. Leone G, Pacifico A, Iacovelli P, Paro Vidolin A, Picardo M. I. Tacalcitol and narrow-band phototherapy in patients with vitiligo. Clin Exp Dermatol. 2006;31:200-5.
46. Arca E, Tastan HB, Erbil AH, Sezer E, Koç E, Kurumlu Z. Narrow-band ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo. J Dermatol. 2006;33:338-43.
47. Baysal V, Yildirim M, Erel A, Kesici D. Is the combination of calcipotriol and PUVA effective in vitiligo? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003;17:299-302.
48. Aristizábal AM, Echeverri MA, Zuluaga A, Jiménez SB, Manrique-Hernández RD. Comparación de calcitriol más PUVA con respecto a la monoterapia con PUVA en pacientes con psoriasis. Rev CES Med. 2009; 23 (1) (Supl.): 87-96
49. Banerjee K, Barbhuiya JN, Ghosh AP, Dey SK, Karmakar PR. The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patient. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2003;69:135-7.
50. Kanwar AJ, Dhar S, Dawn G. Oral minipulse therapy in vitiligo. Dermatology. 1995;190:251-2.
51. Rath N, Kar HK, Sabhnani S. An open labeled, comparative clinical study on efficacy and tolerability of oral minipulse of steroid (OMP) alone, OMP with PUVA and broad/narrow band UVB phototherapy in progressive vitiligo. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2008;74:357-60.
52. Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PM. Non-surgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. Arch Dermatol. 1998;134:1532-40.
53. Lee KJ, Choi YL, Kim JA, Kim MG, Lee JH, Yang JM, Lee DY. Combination therapy of epidermal graft and systemic corticosteroid for vitiligo. Dermatol Surg. 2007;33:1002-3
54. Lahiri K, Malakar S, Sarma N, Banerjee U. Repigmentation of vitiligo with punch grafting and narrow-band UV-B (311 nm) –a prospective study. Int J Dermatol. 2006;45:649-55.
55. Lahiri K, Malakar S, Sarma N, Banerjee U. Inducing repigmentation by regrafting and phototherapy (311 nm) in punch grafting failure cases of lip vitiligo: a pilot study. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2004;70:156-8.
56. Carlie G, Ntusi NB, Hulley PA, Kidson SH. KUVA (khellin plus ultraviolet A) stimulates proliferation and melanogenesis in normal human melanocytes and melanoma cells in vitro. Br J Dermatol. 2003;149:707-17.
57. Marconi B, Mancini F, Colombo P, Allegra F, Giordano F, Gazzaniga A, et al. Distribution of khellin in excised human skin following iontophoresis and passive dermal transport. J Control Release. 1999;60:261-8.
58. Dell'Anna ML, Mastrofrancesco A, Sala R, Venturini M, Ottaviani M, Vidolin AP, et al. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. Clin Exp Dermatol. 2007;32:631-6.
59. Akyol M, Celik VK, Ozcelik S, Polat M, Marufihah M, Atalay A. The effects of vitamin E on the skin lipid peroxidation and the clinical improvement in vitiligo patients treated with PUVA. Eur J Dermatol. 2002;12:24-6.