

Primjena fototerapije u bolesnika s generaliziranim vitiligom – prikaz slučaja

Phototherapy in the treatment of generalized vitiligo – a case report

Tina Guina^{1*}, Marija Kaštelan¹, Ines Brajac¹

SAŽETAK. Cilj: Cilj rada je prikaz slučaja bolesnika s generaliziranim oblikom vitiliga koji je liječen lokalnim kortikosteroidima i uskospektralnom UVB fototerapijom, kao i pregled novih oblika liječenja vitiliga. **Prikaz slučaja:** Četrdesetdvođodišnji bolesnik zaprimljen je zbog generalizirane pojave vitiliga. Kliničkim pregledom uočene su depigmentirane mliječnobijele makule simetrično raspoređene po koži lateralnih strana trupa, gornjih i donjih ekstremiteta, kao i vratu te periorbitalno na desnoj strani lica. U terapiju je uvedena kortikosteroidna krema, mometazon furoat, a potom i uskospektralna UVB fototerapija koja se provodila tri puta tjedno uz povećanje doze za 20% prilikom svakog obasjavanja do pojave blagog eritema. Ukupna primljena doza iznosila je 69.213 J/cm². Liječenje je dovelo do poboljšanja u smislu mjestimične repigmentacije vitiliginoznih lezija, zaustavljena je progresija postojećih, kao i nastajanje novih lezija. **Rasprava i zaključak:** Iako postoje brojne dostupne metode liječenja, ne postoji univerzalna terapija koja bi bila učinkovita u svih bolesnika s vitiligom. Raznolikost kliničke slike vitiliga posljedica je različitih patogenetskih mehanizama, stoga zahtijeva i različite pristupe u liječenju. Nova istraživanja na polju etiopatogeneze vitiliga omogućit će razvoj novih učinkovitijih modaliteta liječenja koji bi doveli do trajnog izlječenja bolesti.

Ključne riječi: liječenje, UVB fototerapija, vitiligo

ABSTRACT. Aim: To present a patient with generalized vitiligo who was treated with topical corticosteroids and narrow band ultraviolet B phototherapy and to give an overview of treatment modalities for vitiligo. **Case report:** A 42 year-old men was admitted because of generalized vitiligo. Clinical examination revealed depigmented milky-white macules distributed symmetrically on lateral sides of trunk, upper and lower extremities, neck and periorbital region of the right facial side. A topical corticosteroid, *mometazon furoat*, was prescribed once a day and narrow band UVB phototherapy was initiated. Phototherapy was administered three times a week with the initial dose of 0.3 J/cm² and dose increment at the rate of 20% of the previous dose until the formation of a mild erythema. Total dose received was 69.213 J/cm². After received therapy, repigmentation was partially achieved, and the progression, as well as the appearance of the new vitiliginous lesions, were stopped. **Discussion and conclusion:** Various modalities of treatment are used in therapy of vitiligo, but there is still no universal therapy that could be effective in all vitiligo patients. Different clinical manifestations of vitiligo are the result of different pathogenetic mechanisms and require different treatment approaches. Therefore, future research is needed in order to clarify the etiopathogenetic mechanisms and provide new, more effective therapeutic opportunities.

Key words: treatment, UVB phototherapy, vitiligo

¹ Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka i Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Primljeno: 30. 6. 2008.
Prihvaćeno: 15. 10. 2008.

Adresa za dopisivanje:
* Dr. Tina Guina,
Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka,
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka
e-mail: tinag2902@yahoo.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Vitiligo je najčešći stečeni poremećaj pigmentacije koji nastaje kao rezultat gubitka melanocita iz epidermisa¹. Zahvaća između 0.1 i 2% opće populacije, bez obzira na spol i rasu. Otprilike u 50% bolesnika pojavi se prije dvadesete godine života^{2,3}.

Patogeneza vitiliga vrlo je složena i nije u potpunosti razjašnjena. Postoje različite teorije kojima se objašnjava destrukcija epidermalnih melanoci-

Vitiligo je najčešći stečeni poremećaj pigmentacije koji nastaje kao rezultat gubitka melanocita iz epidermisa. Zahvaća između 0.1 i 2% opće populacije, bez obzira na spol i rasu. Tipične lezije su mliječnobijele makule koje se postepeno šire i spajaju, a mogu se pojaviti bilo gdje na koži tijela, uključujući i sluznicu.

ta, uključujući citotoksičnu, biokemijsku, oksidacijsku i neuralnu teoriju. Danas se, međutim, smatra da u razvoju bolesti ključnu ulogu imaju autoimuni mehanizmi⁴⁻⁶. U prilog toj teoriji govori i povezanost vitiliga s različitim autoimunim bolestima, kao i učinkovitost imunomodulatorne terapije u liječenju bolesti⁷⁻⁹. Novije studije također ukazuju na različite genetske modele nasljeđivanja bolesti, odnosno na genetske čimbenike kao ključne u nastanku procesa depigmentacije^{3,10}.

Koža zahvaćena vitiligom sadrži manju količinu melanina ili uopće nema pigmenta. Tipična lezija je jedna ili više mliječnobijelih makula koje se postepeno centrifugalno šire i konfluiraju, a mogu se pojaviti bilo gdje na koži tijela, uključujući i sluznicu. Opisane lezije su najčešće smještene na dijelovima kože koji inače sadrži više pigmenta, poput lica, vrata, pazušnih jama, preponske i genitalne regije. Također je uočeno da su dijelovi kože izloženiji trenju i traumi, primjerice laktovi, dorzalne strane šaka, stopala, gležnjevi i koljena češće zahvaćeni promjenama¹¹.

Klinički se vitiligo može podijeliti u dva oblika: nesegmentalni (tip A) i segmentalni (tip B). U nesegmentalnog vitiliga lezije su obično simetrične raspodijeljene, tijekom bolesti može doći do pojave

novih lezija, a pojavljuje se kao fokalni ili generalizirani oblik. Segmentalni vitiligo tipično počinje u vrlo ranoj životnoj dobi, brzo se širi, a lezije su raspoređene unilateralno i to najčešće unutar jednog ili više dermatoma^{3,11}. Tijek bolesti je nepredvidiv, često progresivan i samo je rijetko za bolesnike kozmetički prihvatljiv. Spontane repigmentacije su rijetke i opažaju se u samo 10-20% bolesnika⁸.

Postoje različite terapijske mogućnosti liječenja vitiliga, a većini je zajednički cilj vraćanje izgubljenog pigmenta. Svi terapijski pristupi imaju određene prednosti i nedostatke, no nijedan nije prikladan za sve oboljele. Stoga pristup liječenju bolesnika mora biti individualan. Općenito se liječenje može podijeliti na lokalno liječenje, liječenje fizikalnim metodama, sustavno i kirurško liječenje. Kao terapija izbora preporuča se lokalna primjena imunomodulatornih lijekova, kao što su kortikosteroidi i inhibitori kalcineurina, a od fizikalnih metoda fotokemoterapija i fototerapija¹¹. U radu prikazujemo slučaj bolesnika s generaliziranim oblikom vitiliga, koji je liječen lokalnim kortikosteroidima i uskospektralnom UVB fototerapijom, NB-UVB (prema engl. *Narrow band ultraviolet B*) te dajemo pregled novih oblika liječenja vitiliga.

PRIKAZ SLUČAJA

U studenom 2007. godine na Kliniku za dermatovenerologiju Kliničkog bolničkog centra u Rijeci zaprimljen je zbog generalizirane pojave vitiliga četrdesetdvogodišnji bolesnik. Kliničkim pregledom uočene su depigmentirane mliječnobijele makule simetrično raspoređene po koži lateralnih strana trupa, gornjih i donjih ekstremiteta, kao i vratu te periorbitalno na desnoj strani lica (slika 1, 2). Bolesnik navodi da su se prve promjene pojavile unazad tri godine po koži gornjih ekstremiteta, a zatim su se nakon otprilike sedam dana proširile po cijelom tijelu. U proljeće 2007. godine nastupilo je pogoršanje bolesti. U posljednjih šest tjedana postojeće lezije su se širile, odnosno nastajale su nove, te je određen stupanj aktivnosti bolesti tzv. *Vitiligo Disease Activity (VIDA) score* koji je iznosio +4¹².

Prilikom prvog pregleda u studenom 2007. godine u terapiju je uvedena kortikosteroidna krema,



Slika 1. Vitiliginozne lezije prije liječenja

Figure 1. Vitiliginous lesions before treatment

mometazon furoat (Elocom®) jedanput na dan. U prosincu 2007. započeta je fototerapija NB-UVB s početnom dozom od 0.3 J/cm². Fototerapija se provodila tri puta tjedno uz povećanje doze za 20% prilikom svakog obasjavanja do pojave blagog eritema. Terapija je završena u travnju 2008. godine uz ukupno primljenu dozu od 69.213 J/cm². Nakon završetka liječenja došlo je do poboljšanja u smislu mjestimične repigmentacije vitiliginoznih lezija, zaustavljena je progresija postojećih, kao i nastajanje novih lezija (slika 3). Prilikom po-

sljednog pregleda u lipnju 2008. klinički nalaz ostao je nepromijenjen.

Posljednjih 13 godina bolesnik boluje od seronegativnog artritisa te je stoga u nekoliko navrata bio liječen sustavnim kortikosteroidima i protuupalnim nesteroidnim antireumaticima. Godine 1999. HLA tipizacijom utvrđeni su antigeni HLA-DR7 i HLA-B13. Rendgenskom snimkom kralježnice tada je postavljena dijagnoza obostranog sakroileitisa. Iz obiteljske anamneze dobiven je podatak da je bolesnikov otac u djetinjstvu imao



Slika 2. Vitiliginozne lezije prije liječenja

Figure 2. Vitiliginous lesions before treatment



Slika 3. Mjestimična repigmentacija lezija nakon provedenog liječenja

Figure 3. Partially repigmentation of vitiliginous lesions after treatment

slične promjene u smislu depigmentacije kože. Bolesnik također navodi da mu sestra boluje od psorijaze.

RASPRAVA

Vitiligo je poremećaj pigmentacije kože obilježen pojavom depigmentiranih makula kao posljedice kroničnog i progresivnog gubitka melanocita iz

Unatoč dostupnosti različitih terapijskih mogućnosti liječenja vitiliga kojima je zajednički cilj vraćanje izgubljenog pigmenta, ne postoji univerzalna terapija koja bi bila učinkovita u svih bolesnika s vitiligom. Ova činjenica upućuje na zaključak da je raznolikost kliničke slike bolesti posljedica različitih patogenetskih mehanizama, stoga zahtijeva i različite pristupe u liječenju.

epidermisa⁸. Etiologija bolesti još uvijek nije dovoljno istražena. Najprihvatljivija i najviše istražena teorija je autoimuna hipoteza koja se temelji na nekoliko činjenica. Prva činjenica je istovremena pojava različitih autoimunih bolesti u bolesnika koji boluju od vitiliga⁷⁻⁹. To se prvenstveno odnosi na nesegmentalni oblik bolesti³. Vitiligo je u odraslih osoba udružen s različitim autoimunim bolestima, među ostalim sa šećernom bolesti,

pernicioznom anemijom, Addisonovom bolesti, Hashimotovim tireoiditisom, sustavnim eritemskim lupusom, a u djece je najčešće povezan s autoimunim tireoiditisom^{3,7-9}. Navedene autoimune bolesti također su s povećanom učestalošću nađene u rođaka prvog koljena oboljelih od vitiliga, odnosno pokazalo se da u određenim obiteljima postoji češća povezanost vitiliga s različitim autoimunim bolestima. Na temelju tih podataka neki autori smatraju da su bolesnici s vitiligom već genetički podložniji specifičnoj grupi autoimunih bolesti, među kojima uključuju i generalizirani vitiligo⁸. Nasuprot tome, segmentalni oblik bolesti rijetko se povezuje s autoimunim bolestima³. U našem slučaju nazočnost psorijaze u obiteljskoj anamnezi, kao i seronegativni artritis od kojeg boluje bolesnik, upućuju na autoimuni mehanizam kao mogući uzrok vitiliga.

U prilog autoimunoj bolesti, nadalje, govori i činjenica da su u bolesnika s aktivnom fazom bolesti često nazočne povišene serumske vrijednosti protutijela prema melanocitima, napose prema melanosomalnim proteinima, kao što je obitelj enzima tirozinaza¹⁰⁻¹³. Povezanost molekula razreda II glavnog kompleksa tkivne podudarnosti (MHC, prema engl. *Major histocompatibility complex*), napose HLA-DR4 s vitiligom, također upućuje na autoimuni mehanizam bolesti sličan

onom u Hashimotove bolesti, šećerne bolesti tipa I i Addisonove bolesti^{8,10}. U našeg bolesnika nađena je ekspresija molekule HLA-DR7 razreda II MHC. Također, repigmentacija lezija, koja se postigne nakon liječenja oboljelih areala kože imunomodulatorima, fotokemoterapijom i citotoksičnim lijekovima neizravno podržava autoimunu patogenezu bolesti⁸.

Na temelju predloženih hipoteza razvijene su različite strategije liječenja vitiliga kojima se nastoji održati funkcionalni integritet epidermisa i melanocita, putem reaktivacije rezidualnih melanocita, stimuliranjem melanocita iz susjednog dijela kože ili pak imunosupresijom. Konzervativno liječenje vitiliga uključuje fotokemoterapiju, fototerapiju s UVB ili NB-UVB i lokalnu primjenu kortikosteroida, a samo u rijetkim slučajevima sustavne kortikosteroide¹³.

Fotokemoterapija koja se sastoji od kombinacije topičkih ili sustavno primijenjenih fotostimulatora psoralena i UVA zračenja – PUVA česta je metoda liječenja nesegmentalnog tipa vitiliga. Ova se terapija, međutim, pokazala srednje učinkovitom metodom s čestim relapsima i brojnim nuspojavama³. Gotovo jednaku učinkovitost pokazala je i kombinacija UVA zračenja s fotostimulatorima kelinima – KUVA^{1,3,13}.

Fototerapija se, uskospektralna NB-UVB (311-313 nm) ili širokospektralna BB-UVB (prema engl. *Broad band ultraviolet B*; 290-320 nm), u većini studija pokazala učinkovitijim oblikom liječenja s puno boljom podnošljivošću i s manje nuspojava u usporedbi s PUVA terapijom¹⁴⁻¹⁶. Fototerapijom se inhibira lučenje upalnih citokina te potiče migracija inaktiviranih melanocita s rezidualnih mjesta kože, kao što su folikuli dlaka i granice kožnih lezija, u vitiliginozna područja^{1,10}. Liječenje NB-UVB-om smatra se terapijom izbora za bolesnike s aktivnim generaliziranim vitiligom^{1,3,10-13,17}. U našeg je bolesnika, nakon završene NB-UVB terapije u trajanju od četiri i pol mjeseca, došlo do mjestimične repigmentacije lezija. Bolest je iz aktivne faze, s VIDA scorom od +4 prilikom prvog pregleda, prešla u stabilnu fazu, odnosno nije bilo širenja postojećih niti nastajanja novih depigmentiranih lezija.

U novije se vrijeme naročito učinkovitim pokazalo liječenje ciljanom fototerapijom, tzv. ekscimer la-

serom, s valnom duljinom od 308nm, koji se u dermatologiji prvobitno koristio u liječenju psorijaze^{1,3,11,13,18}. Prema podacima raznih studija, ovim su oblikom liječenja dobiveni nešto bolji rezultati u usporedbi s NB-UVB fototerapijom, no samo u bolesnika s fokalnim vitiligom. Stoga je u generaliziranog oblika bolesti NB-UVB još uvijek terapija izbora^{1,3,13,18}.

Osim fizikalnih metoda liječenja, fototerapije i fotokemoterapije, kao terapija izbora u liječenju vitiliga preporuča se lokalna primjena kortikosteroida¹¹. Brojne nuspojave, među ostalima atrofija kože i pojava teleangiektazija, ograničavaju njihovu uporabu, napose ako se radi o zahvaćenosti većih površina kože, stoga se ne preporuča liječenje dulje od 2 mjeseca ukoliko nije nastupilo kliničko poboljšanje^{1,3,13}. Kao monoterapija, lokalni kortikosteroidi su pokazali srednju učinkovitost sa stopom uspješnosti od samo 56%³. U našega bolesnika provedena je kombinirana terapija lokalnim kortikosteroidima i NB-UVB-om, što se pokazalo učinkovitim.

Danas se u liječenju vitiliga s uspjehom primjenjuju i novi imunomodulatori, inhibitori kalcineurina, pimekrolimus i takrolimus, napose u slučajevima u kojima je potrebno dulje liječenje, zbog izbjegavanja ranije spomenutih nuspojava liječenja lokalnim kortikosteroidima^{1,11,13}. Inhibitori kalcineurina djeluju na razini genske ekspresije te suprimiraju lučenje različitih upalnih citokina, poput interleukina, čimbenika nekroze tumora α (TNF α) i čimbenika nekroze tumora γ (TNF γ)¹³.

Kalcipotriol, aktivni metabolit D3 vitamina, također je novi lijek u lokalnom liječenju vitiliga. On inhibira aktivaciju limfocita T, potiče rast keratinocita i melanocita te melanogenezu¹⁸. Budući da je monoterapija kalcipotriolom pokazala slabu učinkovitost, preporuča se njegova primjena u kombinaciji s drugim metodama liječenja^{1,3,20}.

Kirurško liječenje vitiliga, koje se sastoji od presađivanja autolognih kožnih graftova, za razliku od spomenutih metoda, omogućava bržu i opsežniju repigmentaciju vitiliginoznih lezija^{1,12,21}. Bolesnici u stabilnoj fazi bolesti, koji su otporni na ostalu terapiju, najbolji su kandidati za kirurško liječenje. Bolji rezultati postignuti su također u slučajevima fokalnog vitiliga, kao i u bolesnika mlađih od 20 godina²².

ZAKLJUČAK

Iako postoje brojne dostupne metode liječenja, ne postoji univerzalna terapija koja bi bila učinkovita u svih bolesnika s vitiligom. Takva činjenica upućuje na zaključak da je raznolikost kliničke slike vitiliga posljedica različitih patogenetskih mehanizama, stoga zahtijeva i različite pristupe liječenja. Nova istraživanja na polju etiopatogeneze vitiliga omogućit će razvoj novih učinkovitijih modaliteta liječenja koji bi doveli do trajnog izlječenja bolesti.

LITERATURA

- Mahmoud BH, Hexasel CL, Hamzavi IH. An update on new and emerging options for the treatment of vitiligo. *Skin Therapy Lett* 2008;13:1-6.
- Lee DJ, Modlin RL. Breaking tolerance-another piece added to the vitiligo puzzle. *J Invest Dermatol* 2005;124:144-50.
- Huggins RH, Schwartz RA, Janniger CK. Vitiligo. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2005;14:137-45.
- Manga P, Sheyn D, Yang F, Sarangarajan R, Boissy RE. A role for tyrosinase-related protein 1 in 4-tert-butylphenol-induced toxicity in melanocytes: Implications for vitiligo. *Am J Pathol* 2006;169:1652-62.
- Gottumukkala RV, Gavalas NG, Akhtar S, Metcalfe RA, Gawkrödger DJ, Haycock JW et al. Function-blocking autoantibodies to the melanin-concentrating hormone receptor in vitiligo patients. *Lab Invest* 2006;86:781-9.
- Steitz J, Brück J, Lenz J, Büchs S, Tütting T. Peripheral CD8+ T cell tolerance against melanocytic self-antigens in the skin is regulated in two steps by CD4+ T cells and local inflammation: implications for the pathophysiology of vitiligo. *J Invest Dermatol* 2005;124:144-50.
- Huggins RH, Janusz CA, Schwartz RA. Vitiligo: a sign of systemic disease. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72:68-71.
- Rezaei N, Gavalas NG, Weetman AP, Kemp EH. Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:865-76.
- Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:149-56.
- Westerhof W, d'Ischia M. Vitiligo puzzle: the pieces fall in place. *Pigment Cell Res* 2007;20:345-59.
- Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th Edition. The McGraw-Hill Companies, 2008; 616-21.
- Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D, De D. Psoralen and ultraviolet A and narrow-band ultraviolet B in inducing stability in vitiligo, assessed by vitiligo disease activity score: an open prospective comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:1381-5.
- 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.
- 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* 20:175-7.
- Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JM. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: Efficacy of psoralen-UVA therapy vs. narrowband-UVB therapy. *Arch Dermatol* 2007;143:578-84.
- Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D, De D. Comparison of systemic PUVA and NB-UVB in the treatment of vitiligo: an open prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:638-42.
- De Francesco V, Stinco G, Laspina S, Parlangei ME, Mariuzzi L, Patrone P. Immunohistochemical study before and after narrow band (311 nm) UVB treatment in vitiligo. *Eur J Dermatol* 2008;18:292-6.
- Casacci M, Thomas P, Pacifico A, Bonneville A, Paro Vidolin A, Leone G. Comparison between 308-nm monochromatic excimer light and narrowband UVB phototherapy (311-313 nm) in the treatment of vitiligo—a multicentre controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:956-63.
- Birlea SA, Costin GE, Norris DA. Cellular and molecular mechanisms involved in the action of vitamin D analogs targeting vitiligo depigmentation. *Curr Drug Targets* 2008;9:345-59.
- 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.
- Savant SS. Surgical therapy of vitiligo: current status. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71:307-10.
- Lotti T, Gori A, Zanieri F, Colucci R, Moretti S. Vitiligo: new and emerging treatments. *Dermatol Ther* 2008; 21:110-7.