

El vitíligo: ¿enfermedad o síndrome?

Vitiligo: A disease or syndrome

Bartolomé Rodolfo Navarro Jiménez

Dermatólogo

RESUMEN

El vitíligo es una discromía de la piel que se presenta en todo el mundo, afecta a todas las razas y a cualquier edad, con una incidencia que varía dependiendo de la población entre 1 a 8%, generalmente aceptada entre 0.5 a 2%. Se le considera una enfermedad, sin embargo, en tiempos remotos se propuso ubicarlo como un síndrome; ante esta situación, con la intención de generar fundamentos que permitan un mejor manejo de ambas palabras y de la dermatosis, el presente trabajo muestra un panorama general de las nociones de ambos términos, con el propósito de producir elementos que ayuden a comprender mejor los conceptos que representan. Asimismo, se hace una breve presentación de la patogénesis del vitíligo, su relación con diversos padecimientos, y se discute si es un síndrome o una enfermedad.

PALABRAS CLAVE: vitiligo, síndrome, enfermedad, patogénesis, patologías asociadas.

Introducción

Tradicionalmente, en la dermatología al vitíligo se le ha ubicado como una enfermedad adquirida, crónica, no contagiosa, a menudo familiar, que afecta a niños, jóvenes y adultos, y puede remitir espontáneamente, se presenta en todas las razas, con una incidencia que varía dependiendo de la población entre 1 a 8%, generalmente aceptada entre 0.5 a 2% de la población mundial, se manifiesta independiente de la edad, sexo y color de la piel, en la mayoría de los casos se desconoce la causa precipitante. Sin embargo, en tiempos lejanos se propuso que era un síndrome,¹⁻³ primordialmente porque se desconocían las causas (sólo hay hipótesis acerca de la etiología), y su manejo tiene múltiples tratamientos. Ante la discrepancia, se presenta una revisión breve del significado de las

ABSTRACT

Vitiligo is worldwide skin dyschromia, it affects all races and ages, with an incidence that varies depending on the population between 1 to 8%, generally accepted between 0.5 to 2%. It is considered a disease, however, in ancient times it was proposed to classify it as a syndrome, with the intention of allowing a better understanding of both concepts, this paper tries to show a general overview of the notions of both terms, with the purpose of understanding the concepts they represent; likewise, we present a brief review of the pathogenesis in vitiligo and its relationship with various conditions

KEYWORDS: vitiligo, syndrome, disease, pathogenesis, associated pathologies.

palabras “síndrome” y “enfermedad”, términos cuyo análisis conceptual se ha tratado poco en los textos de medicina; asimismo, se expone de forma resumida la patogenia del vitíligo y su relación con diversas enfermedades, y se presenta una discusión desde una perspectiva general. La finalidad de este trabajo es proporcionar elementos que permitan decidir a quien utiliza los términos a qué condición hace referencia cuando se les menciona, y poder decidir en cuál de ellos ubicamos al vitíligo, ¿el vitíligo es un síndrome que tradicionalmente se revisa en el grupo de las enfermedades?

Noción de síndrome

En medicina Galeno fue de los primeros en utilizar la palabra, la cual a lo largo del tiempo se ha empleado con

CORRESPONDENCIA

Dr. Bartolomé Rodolfo Navarro Jiménez ■ rodolfonj@hotmail.com.mx ■ Teléfono: 95 1511 0596
Calle 16 de Septiembre 529, Colonia Fernando Gómez Sandoval, C.P. 68129, Oaxaca, México

diversas connotaciones en los distintos campos del conocimiento. En el área de la salud se ha utilizado para designar equivalencia de enfermedad; conjunto de síntomas y signos que caracterizan a una enfermedad; grupo de enfermedades parecidas; enfermedades que tienen en común síntomas y signos; expresiones clínicas distintas de una misma enfermedad; determinadas afecciones genéticas; expresión sintomática de variadas y múltiples causas, internas y externas, predisponentes y determinantes, entre otras. En diferentes épocas, el término síndrome ha presentado distintos conceptos, lo que ha llevado a que se le den significados variados. En la semiología médica y técnica exploratoria de Surós, el síndrome se define como la serie de signos y síntomas que existen en un momento dado y determinan un estado morbosos.⁴ La Real Academia Nacional de Medicina de España expone que es un conjunto de síntomas y signos que configuran un cuadro clínico bien definido que tiende a aparecer con características similares en diversos pacientes y que puede obedecer a diferentes causas, por lo que su identificación (diagnóstico sindrómico) debe ir seguida del esclarecimiento de la causa (diagnóstico etiológico).⁵ En el *Diccionario de medicina* se menciona que un síndrome (del griego *syndrome* concurso, afluencia) es un conjunto de síntomas que se refieren en general a un mismo grupo de enfermedades, pero insuficientes para establecer el diagnóstico de una enfermedad.⁶ En el *Glosario dermatológico* se menciona que es un cuadro o conjunto sintomático; serie de signos y síntomas que existen a un tiempo y definen clínicamente un estado morbosos determinado.⁷ Internacionalmente muchos otros autores han escrito acerca del concepto; sin embargo, el término hasta ahora no ha plasmado convenientemente las versiones de uso que se le ha dado. El consenso es que el síndrome es un conjunto de signos y síntomas que existen en un tiempo determinado en alguna afección a la salud, en donde la causa puede ser muy variada o no conocida, de fácil diagnóstico y difícil tratamiento.

Noción de enfermedad

En los tiempos actuales seguimos expresando la frase tan antigua “no existen enfermedades; lo único que hay son enfermos”, y nos preguntamos qué tan cierta es esta expresión; hay quien afirma que es “rigurosamente cierto”.⁸ Los antiguos médicos sabían que cada individuo es diferente (no hay dos personas que tengan las mismas huellas digitales o la misma escritura) y que frente a idéntico estímulo o lesión, distintas personas pueden reaccionar de modo completamente diferente.⁹ El reto es el entendimiento del concepto enfermedad/enfermo que se trata poco en los

textos de medicina; no obstante, en las diferentes épocas del desarrollo del arte y la ciencia de la medicina, grandes personajes se han preguntado ¿qué es la enfermedad?, y sus respuestas las han dado desde distintos enfoques, entre los que destacan lo religioso, mágico, filosófico, naturalista, estadístico, integral, científico, etcétera.

Hipócrates, Platón, Aristóteles, Galeno, Paracelso, Auguste Comte, Rene Leriche, Georges Canguilhem, Claude Bernard y muchos más, desde diferentes perspectivas han dado definiciones de lo que es la enfermedad, lo que ha originado una gran diversidad de conceptos. En general se coincide en que es un desequilibrio, una anomalía biológica, un estado de debilidad y sufrimiento tanto psicológico y social, como de uno o varios órganos o sistemas del cuerpo, de causa conocida, que se manifiesta con signos y síntomas clínicos especiales, de tratamiento específico y diagnóstico complejo. La Real Academia Nacional de Medicina de España expone que una enfermedad es el conjunto de alteraciones, síntomas y signos que se organizan de acuerdo con un esquema temporoespacial determinado, que obedece a una causa concreta y que se manifiesta de modo similar en sujetos diferentes, lo que permite clasificar e identificar las distintas enfermedades.⁵ El *Diccionario de medicina* refiere que la enfermedad es toda perturbación fisiológica de un organismo debida a un elemento o agente patógeno.¹⁰ Aunque no se encontró la fuente primaria, en documentos acerca de la medicina se hace referencia a la definición de enfermedad que da la Organización Mundial de la Salud (OMS), que la define como una alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestada por síntomas y signos característicos, y cuya evolución es más o menos previsible.

¿Estamos ante un síndrome o una enfermedad?

Como se ha expresado, estos términos pueden crear confusión al utilizarlos de forma indistinta; no obstante, ambas entidades tienen marcos conceptuales diferentes. De acuerdo con lo que se sabe, algunas de las características especiales que ayudan a identificar a qué categoría se hace referencia son:

Síndrome: es de causa desconocida o multifactorial; de predisposición genética, algunos se heredan; en general es una combinación de signos y síntomas regularmente asociados que pueden variar con el tiempo; tiene el mismo cuadro clínico en quienes se presenta; su evolución es crónica; habitualmente no se desarrollan alteraciones estructurales; presentan poca dificultad en el diagnóstico, el cual es sencillo, se remite a la búsqueda de signos y sínto-

mas; el tratamiento es complicado, heterogéneo, a veces con poca respuesta y se enfoca a los síntomas.

Enfermedad: la causa es conocida, concreta; aunque hay un grupo de enfermedades hereditarias, comúnmente no se hereda; presenta signos y síntomas específicos y produce las mismas consecuencias en quienes la padecen; su evolución habitualmente es temporal, pero puede pasar a la cronicidad; presenta daño estructural o funcional en el organismo; su diagnóstico es complejo, además de la clínica, puede requerir de exámenes paraclínicos y complementarios; el tratamiento es específico, enfocado a reparar el daño, existe mejor respuesta en el desequilibrio fisiopatológico y, como consecuencia, en los signos y síntomas originados.

Multipatogenia en el vitíligo

La patogenia del vitíligo es compleja de interpretar, en la muerte de los melanocitos intervienen diversos factores tanto internos como externos que no son excluyentes entre sí, los fenómenos que se presentan no se dan en forma pura, por lo tanto, para comprender la participación de uno de ellos se hace necesario entender la participación conjunta de otros. En la pérdida de los melanocitos destaca la interacción dinámica de elementos inmunitarios, genéticos, neurales, bioquímicos citotóxicos, psicológicos, celulares y ambientales.³ Son numerosos los factores participantes, a continuación se presenta un epítome de ellos.

Alteraciones de la inmunidad

En la piel con vitíligo y perilesional se observan infiltrados celulares, se encuentra un incremento de CD8/CD4 y aumento de macrófagos, lo que sugiere reactividad inmunitaria local,¹¹ se reconoce a las células T CD8 citotóxicas autorreactivas como elementos importantes en la evolución de la enfermedad a través de la producción local de IFN- γ .¹² Se estima a la tirosina hidroxilasa (TH) como un autoantígeno,¹³ y la tirosinasa, proteína 1 relacionada con tirosinasa (TRP-1) y la proteína 2 asociada con tirosinasa (TRP-2) se consideran como autoantígenos, de los cuales la tirosinasa es el principal autoantígeno.¹⁴ Los títulos de anticuerpos antitirosinasa pueden servir como marcador de la actividad de la enfermedad,¹⁵ se menciona que los autoanticuerpos contra TRP-1 reaccionan de forma cruzada con la tirosinasa y TRP-2, lo que sugiere uno o más epítomos comunes entre las tres proteínas.¹⁶ Asimismo, se han detectado autoanticuerpos circulantes que van dirigidos a antígenos de 65 kDa, ubicados en la superficie del melanocito,¹⁷ algunos de estos anticuerpos actúan contra antígenos denominados VIT 90, VIT 75 y VIT 40.¹⁸

Determinación genética

Se menciona que todos los casos de vitíligo son esporádicos, pero se han determinado factores genéticos, quizá con herencia autosómica dominante y patrón poligénico con expresividad variable y penetrancia incompleta.¹⁹ Se han identificado los loci de susceptibilidad relevantes y las variantes de secuencia de ADN que codifican proteínas involucradas en la regulación inmune, en la apoptosis celular y en la regulación de las funciones de los melanocitos,²⁰ y se ha encontrado asociación de HLA-DR4 con susceptibilidad al vitíligo con una frecuencia de hasta 48% en los pacientes y de 28% en los controles.²¹ Otros supratipos de HLA presentes y que parecen marcar diferentes edades de aparición del vitíligo son HLA-Bfs, C4A3, C4B1, DR5 (W11), DQW3 característicos de la forma pediátrica, mientras que HLA-Bfs, C4A3, C4B1, DR7 y DQW2 marcan la forma adulta de la enfermedad.²² Se reporta a la región del gen LMP/TAP del complejo mayor de histocompatibilidad significativamente asociada con el vitíligo.²³

Metabolismo de la melanina

La síntesis de melanina resulta de una sucesión de reacciones catalizadas por diferentes enzimas que convierten la tirosina en dopa a través de un proceso largo y complicado, destacando la tirosinasa, la proteína 1 relacionada con tirosinasa (TRP-1) y la proteína 2 asociada con tirosinasa (TRP-2), y como ya se refirió, de éstas, la tirosinasa se considera uno de los principales autoantígenos,¹⁴ lo que se corrobora por anticuerpos antitirosinasa que pueden servir como marcador de la actividad de la enfermedad.¹⁵ Comparando los anticuerpos contra la tirosinasa, los anticuerpos relacionados con las proteínas 1 y 2 asociados con la tirosinasa, con los resultados de la prueba cutánea en plasma autólogo en pacientes con vitíligo, los anticuerpos contra tirosinasa son significativamente más altos en pacientes con vitíligo. Además, hay una correlación importante entre la positividad del anticuerpo TYRP1 y la positividad de la prueba cutánea en plasma autólogo (APST).²⁴

Factores psicológicos

Ante una situación de tensión nerviosa hay elevación de la norepinefrina, la cual mantiene relación con disturbios de la personalidad en personas con vitíligo.²⁵ Se ha documentado la asociación de vitíligo y alta morbilidad psiquiátrica,²⁶ en donde el daño psicológico puede contribuir con el desarrollo de vitíligo,²⁷ y en donde las mujeres están más estresadas mentalmente que los hombres con vitíligo, se reconoce que los pacientes tanto solteros como casados sufren de ansiedad y desesperanza.²⁸ En algunos estudios psicológicos se han observado problemas de inhibición

psicosexual, histeria, hostilidad, neurosis de angustia, dificultad para establecer buenas relaciones familiares e introversión.¹⁹ La despigmentación y los desórdenes psicoemocionales están estrechamente relacionados: uno estimula al otro.²⁹

Estrés oxidativo

En los melanocitos de vitíligo existe un desequilibrio por aumento de las especies reactivas del oxígeno, también llamadas ROS (radical superóxido [O_2^-], radical hidroxilo [OH], peróxido de hidrógeno [H_2O_2], óxido nítrico [NO], etc.), y una disminución de los niveles de antioxidantes (glutatión peroxidasa [GSH-PX], superóxido dismutasa [SOD], catalasa, etc.); este desbalance o estrés oxidativo lleva a una mayor expresión de proteínas proinflamatorias como la HSP70,³⁰ así como a un aumento de la citotoxicidad a través de inmunidad innata y adaptativa.³¹ El estrés oxidativo está implicado en la fisiopatología del vitíligo tanto activo como estable, y se observa un aumento del desequilibrio de antioxidantes en los tejidos de los pacientes con vitíligo activo,³² por lo que las terapias con antioxidantes son prometedoras.³³

Factores de crecimiento/citocinas

Para la supervivencia y reproducción celular son necesarios el receptor c-kit y la sustancia factor de células madre, o *stem cell factor* (SCF), y en el vitíligo la expresión del receptor c-kit está disminuida significativamente en el área de la piel lesionada en comparación con la piel sana del mismo paciente y la piel del grupo de control.³⁴ Asimismo, los melanocitos son capaces de sintetizar y secretar numerosos factores tróficos; sin embargo, en la piel con vitíligo es mucho más baja la expresión de factor estimulante de colonias de monocitos-granulocitos (GM-CSF), factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF) y *stem cell factor*.³⁵ Es probable que los factores tróficos de los melanocitos que se depositan en la mancha blanca como tratamiento sean capaces de estimular la migración a zonas circunvecinas,³⁶ situación que se favorece cuando se le asocia con 8-metoxipsoraleno, que incrementa la cantidad de melanocitos en la mancha de vitíligo.³⁷ Además, los pacientes con vitíligo presentan una expresión alta de interleucina-6 (IL-6) y de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa),³⁵ así como niveles séricos altos de interleucina-2R (SIL-2R), los cuales pueden ser significativos para estimar la gravedad y pronóstico.³⁸

Factores neurológicos

En el vitíligo la participación de mediadores neuroquímicos se confirma con la presencia del vitíligo segmentario;

en este tipo de vitíligo se presenta disfunción de los nervios simpáticos de la piel afectada, con aumento significativo en la respuesta cutánea de los receptores adrenérgicos alfa y beta e incremento de casi tres veces en el flujo sanguíneo cutáneo en comparación con la piel normal contralateral.³⁹ En el vitíligo además hay aumento del neuropéptido Y (NPY),⁴⁰ y en la etapa progresiva o de inicio reciente (menos de un año) se presentan niveles plasmáticos mucho mayores de epinefrina (E), norepinefrina (NE) y metanefrina (MN) en comparación con los pacientes a largo plazo.⁴¹ Probablemente este aumento se debe al estrés asociado con la aparición de lesiones. Además, teniendo en cuenta que estos compuestos fácilmente producen radicales libres tóxicos y que los pacientes vitiliginosos tienen un mecanismo de defensa defectuoso contra los radicales libres, también pueden contribuir a la desaparición de los melanocitos en las primeras fases del vitíligo.⁴²

Factores intrínsecos al melanocito

En el mal funcionamiento y devastación del melanocito intervienen diversos factores, entre otros, las alteraciones en su estructura, donde se observa que su destrucción se muestra primero en la epidermis y más tarde en el reservorio folicular.⁴³ Las mitocondrias presentan alteración en el potencial transmembranal, lo cual está relacionado con un alto porcentaje de apoptosis, sobre todo en el vitíligo activo.⁴⁴ Los melanocitos cultivados en el 78.6% de los pacientes con vitíligo muestran anomalías que consisten en: 1) dilatación del retículo endoplásmico rugoso (RER), 2) perfiles circulares del RER y/o 3) compartimentos de melanosomas unidos a membranas.⁴⁵ Además, el estrés oxidativo que se da en el retículo endoplasmático provoca acumulación de proteínas mal plegadas, lo que activa la respuesta de la proteína desplegada (UPR) para restaurar la homeostasis celular para la supervivencia celular, y una UPR defectuosa puede resultar en autoinmunidad.⁴⁶

Trauma físico

Son múltiples los reportes de presentación de vitíligo en sitios de trauma físico (respuesta isomórfica) o fenómeno de Koebner (PK) como heridas, quemaduras, fricción o presión constante, es frecuente en manos, antebrazos y pies. Los trastornos inmunológicos, el estrés oxidativo, la adhesión defectuosa de los melanocitos y la deficiencia del factor de crecimiento son los principales mecanismos patológicos del PK del vitíligo,⁴⁷ su presencia indica que la dermatosis se encuentra en estado de mayor desarrollo, por lo que su existencia sirve para valorar la actividad y curso.⁴⁸ Una forma de evaluar la actividad actual y predecir la capacidad de respuesta terapéutica es su inducción experimental.⁴⁹ La

presencia de PK en el vitíligo limita los manejos quirúrgicos, sobre todo la aplicación de injertos autólogos, ya que se puede desarrollar vitíligo en los sitios donadores.⁵⁰

Apoptosis

En la destrucción de la célula pigmentaria los datos histológicos y algunos datos de laboratorio apoyan la apoptosis más que la necrosis,⁵¹ y la muerte de los melanocitos por apoptosis se produce principalmente debido al desprendimiento o migración de los melanocitos desde la capa basal,⁵² algunos de los factores participantes son la presencia de anticuerpos séricos contra antígenos específicos de melanocitos; experimentalmente anticuerpos IgG séricos son capaces de penetrar en melanocitos cultivados *in vitro* y provocar que participen en la apoptosis,⁵³ otro factor es la alteración en el potencial transmembranal en las mitocondrias, lo cual está relacionado con alto porcentaje de apoptosis, sobre todo en el vitíligo activo.⁴⁴ Asimismo, el gen p53 (gen supresor) que cumple una función en el control de la división y destrucción de las células, se expresa de manera notable en la piel despigmentada y normalmente pigmentada de pacientes con vitíligo.⁵⁴

Factores ambientales

En la destrucción del melanocito se han relacionado estímulos exógenos, que en interacción con genes susceptibles contribuyen a desencadenar la respuesta inmunológica y generación de ROS, que como ya se refirió terminan eliminando al melanocito. Los genes susceptibles bajo el efecto de desencadenantes ambientales como la generación de ROS por diversas fuentes ambientales (radiación UV y radiaciones ionizantes, contaminación del aire y del agua, metales pesados, entre otros) y traumas mecánicos repetidos pueden resultar en respuestas inmunológicas aberrantes (es decir, respuesta inmune celular y humoral) que resultan en autoinmunidad,⁵⁵ lo cual lleva a la disminución de la función melanógena y termina con la destrucción del melanocito.

Asociación del vitíligo con enfermedades y síndromes

La magnitud de la asociación es muy variada, algunas son más fortuitas e irrelevantes, y las enfermedades autoinmunes, de tejido conectivo y enfermedad tiroidea son las que presentan relación significativa y las que más se han investigado. Entre las asociaciones que sobresalen están: anomalías oculares y auditivas; trastornos psiquiátricos como ansiedad, esquizofrenia, depresión, riesgo de suicidio y trastorno de la personalidad; alopecia areata, diabetes mellitus tipo 1, lupus discoide eritematoso, miastenia

gravis, anemia perniciosa, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, tiroiditis autoinmune, hipertiroidismo e hipotiroidismo.⁵⁶ Asimismo, existen algunos síndromes genéticos raros que entre sus peculiaridades manifiestan manchas blancas tipo vitíligo, entre los que destacan: síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, piebaldismo, síndrome de Waardenburg, síndrome de Alezzandrini, síndrome de Ziprkowski-Margolis, halo nevus, hipomelanososis de Ito y esclerosis tuberosa.⁵⁷ Algunos autores reportan, además, asociación con el síndrome de Kabuki y el síndrome de Schmidt.⁵⁸

¿Síndrome o enfermedad?

En los textos de dermatología el vitíligo se menciona como una enfermedad, la cual, aunque se conocen algunos de los fenómenos patogénicos, hasta ahora no se ha podido demostrar al agente etiológico, la causa específica sigue siendo una incógnita y sólo existen hipótesis para explicar su presencia, además, no tiene un tratamiento propio. En la actualidad las respuestas que se han dado al término de lo que es la enfermedad son numerosas y heterogéneas en su concepción, lo que puede generar confusión. La discusión para definir un modelo teórico de enfermedad sigue presente, creemos que no está terminado y continúa en construcción en nuestros días, por lo que una definición universal está en el debate de la cultura de los pueblos y en la evolución de la ciencia. El reto es encontrar la manera de entender la enfermedad y el síndrome desde una concepción que no sólo considere lo biológico/individual, sino que también reconozca la dimensión histórica y su relación con las estructuras sociales. El desafío es crear una noción de los términos desde una perspectiva social ética no alienante.

Ante los diversos contextos socioculturales y la polisemia existente, creemos que por ahora no existe una noción exclusiva y definitoria de lo que es síndrome/enfermedad, así que, aun cuando en la ciencia actual al vitíligo se le considera como una enfermedad, a favor de la propuesta de que se le ubique como un síndrome está que el desorden pigmentario es idiopático o se debe a diversas causas; es crónico; de evolución impredecible; es adquirido, con predisposición genética; tiene una patogenia múltiple que siempre da el mismo cuadro clínico caracterizado por la mancha blanca; se asocia a múltiples padecimientos; es de diagnóstico sencillo; y es de difícil manejo, para el cual se proponen múltiples tratamientos.

Conclusión

El vitíligo sigue siendo un trastorno enigmático que seguramente en el futuro se acompañará de nuevas teorías

para aclarar la destrucción del melanocito. Asimismo, una palabra evoluciona con el tiempo y puede transformar su significado, en este caso los términos *síndrome* y *enfermedad*. En consecuencia, dependiendo del enfoque con el que se le aborde, el vitiligo podrá ser catalogado como un síndrome o como una enfermedad. Es posible que el vitiligo sea un modelo de enfermedad de la piel con manifestaciones extracutáneas, multitológica, pluripatógena, de predisposición genética con rasgos poligénicos, conformada de varios subgrupos, asociada a muchas enfermedades, de múltiples tratamientos, y cuyo fenotipo es la muerte del melanocito y la mancha blanca.

BIBLIOGRAFÍA

- Arenas R, Vitiligo. En Arenas R, *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*, México, McGraw-Hill, 1992, pp. 108-11.
- Saúl A, Discromías. En Saúl A, *Lecciones de dermatología*, México, Méndez-Cervantes, 1993, pp. 327-44.
- Navarro JR, Fera VA y Navarro HQ, El melanocito en el vitiligo, *Dermatología Rev Mex* 2005; 49(2): 59-68.
- Surós BA, Generalidades. En Surós BA, *Semiología médica y técnica exploratoria*, Barcelona, Elsevier Masson, 2001, pp. 1-62.
- Real Academia Nacional de Medicina de España, *Diccionario de términos médicos*, 2012. Consultado en abril de 2023. Disponible en: <https://dtme.ram.es/index.aspx>.
- Dabaut E, *Diccionario de medicina*, reed., México, Época, 1999, p. 245.
- Hierro OS, *Glosario dermatológico*, 1ª ed., México, Wellcome, 1995, p. 158.
- Pérez TR, CODA. En Pérez TR, *Enfermedades viejas y enfermedades nuevas*, México, Siglo XXI Editores, 1985, pp. 163-64.
- Sigerist HE, La higiene de Galeno. En Sigerist HE, *Hitos en la historia de la salud pública*, México, Siglo XXI Editores, 1981, pp. 13-34.
- Dabaut E, *Diccionario de medicina*, reed., México, Época, 1999, p. 588.
- Le Poole IC, Van den Wijngaard RM, Westerhof W y Das PK, Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance, *Am J Pathol* 1996; 148:1219-28.
- Frisoli ML, Essien K y Harris JE, Vitiligo: mechanisms of pathogenesis and treatment, *Annu Rev Immunol* 2020; 38:621-48.
- Kemp EH, Emhemad S, Akhtar S, Watson PF, Gawkrödger DJ, Weetman AP, Autoantibodies against tyrosine hydroxylase in patients with non-segmental (generalised) vitiligo, *Exp Dermatol* 2011; 20(1):35-40.
- Song YH, Connor E, Li Y, Zorovich B, Balducci P y Maclaren N, The role of tyrosinase in autoimmune vitiligo, *Lancet* 1994; 344(8929):1049-52.
- Baharav E, Merimski O, Shoenfeld Y *et al.*, Tyrosinase as an autoantigen in patients with vitiligo, *Clin Exp Immunol* 1996; 105(1):84-8.
- Kemp EH, Waterman EA, Gawkrödger DJ, Watson PF y Weetman AP, Autoantibodies to tyrosinase-related protein-1 detected in the sera of vitiligo patients using a quantitative radiobinding assay, *Br J Dermatol* 1998; 139(5):798-805.
- Park YK, Kim NS, Hann SK, Im S, Identification of autoantibody to melanocytes and characterization vitiligo antigen in vitiligo patients, *J Dermatol Sci* 1996; 11:111-20.
- Cui J, Arita Y y Bystryjn JC, Characterization of vitiligo antigens, *Pigment Cell Res* 1995; 8:53-9.
- Arenas R, Vitiligo. En Arenas R, *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*, México, McGraw-Hill Interamericana, 2015, pp. 125-31.
- Spritz RA y Andersen GHL, Genetics of vitiligo, *Dermatol Clin* 2017; 35(2):245-55.
- Foley LM, Lowe NJ, Misheloff E y Tiwari JL, Association of HLA-DR4 with vitiligo, *J Am Acad Dermatol* 1983; 8:30-40.
- Finco O, Ciccía M, Martinelli M *et al.*, Age of onset in vitiligo: relationship HLA supratypes, *Clin Genet* 1991; 39:48-50.
- Casp CB, She JX y McCormack WT, Genes of the LMP/TAP cluster are associated with the human autoimmune disease vitiligo, *Genes Immun* 2003; 4:492-9.
- Unal A, Ozkol HU, Bayram Y y Akdeniz N, Comparison of tyrosinase antibody, tyrosinase-related protein-1 and -2 antibodies, melanin-concentrating hormone receptor antibody levels with autologous serum skin test and autologous plasma skin test results in patients with vitiligo, *Postepy Dermatol Alergol* 2021; 38(3):473-9.
- Salzer BA y Schallreuter KU, Investigation of the personality structure in patients with vitiligo and a possible association with impaired catecholamine metabolism, *Dermatology* 1995; 190:109-15.
- Matoo SK, Handa S, Kaur I, Gupta N y Malhotra R, Psychiatric morbidity in vitiligo: prevalence and correlates in India, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16:573-8.
- Papadopoulos L, Bor R, Legg C y Hawk JI, Impact of life events on the onset of vitiligo in adults: preliminary evidence for psychological dimension in a etiology, *Clin Exp Dermatol* 1998; 23:243-8.
- Hamidzadeh N, Ranjbar S, Ghanizadeh A, Parvizi MM, Jafari P y Handjani F, Evaluating prevalence of depression, anxiety and hopelessness in patients with vitiligo on an Iranian population, *Health Qual Life Outcomes* 2020; 18(1):20.
- Koshevenko LN, The psychological characteristics of patients with vitiligo, *Vestn Dermatol Venerol* 1989; 5:4-6.
- Marchioro HZ, Silva de Castro CC, Fava VM, Sakiyama PH, Delatorre G y Miot HA, Update on the pathogenesis of vitiligo, *An Bras Dermatol* 2022; 97(4):478-90.
- Chang WL y Ko CH, The role of oxidative stress in vitiligo: an update on its pathogenesis and therapeutic implications, *Cells* 2023; 12(6):936.
- Dammak I, Boudaya S, Abdallah FB, Turki H, Attia H y Hentati B, Antioxidant enzymes and lipid peroxidation at the tissue level in patients with stable and active vitiligo, *Int J Dermatol* 2009; 48(5):476-80.
- Bialczyk A, Welniak A, Kaminska B y Czajkowski R, Oxidative stress and potential antioxidant therapies in vitiligo: a narrative review, *Mol Diagn Ther* 2023; 27(6):723-39.
- Kokoszko DW, Lukasik K, Szepietowski JC *et al.*, Assessment of stem cell factor expression and its c-KIT receptor in patients with vitiligo, *Postepy Dermatol Alergol* 2022; 39(4):762-7.
- Moretti S, Spallanzani A, Amato L *et al.*, New insights into the pathogenesis of vitiligo: imbalance of epidermal cytokines at sites of lesions, *Pigment Cell Res* 2002; 15: 87-92.
- Navarro JR, Canales AA, Salado PH y Fera VA, Mini injerto autólogo de piel e ingestión de 8-metoxipsoraleno en pacientes con vitiligo vulgar estable, *Dermatología Rev Mex* 2002; 46:260-7.
- Navarro JR, Canales AA, Salado PH y Fera VA, Cantidad de melanocitos que se forman en el vitiligo vulgar estable utilizando cinco modalidades de tratamiento, *Patología* 2005; 43(3):142-50.
- Caxia T, Hongwen F y Xiran L, Levels of soluble interleukin-2 receptor in the sera and skin tissue fluids of patients with vitiligo, *J Dermatol Sci* 1999; 21:59-62.

39. Wu CS, Yu HS, Chang HR, Yu CL y Wu BN, Cutaneous blood flow and adrenoreceptor response increase in segmental type vitiligo lesions, *J Dermatol Sci* 2000; 23:53-62.
40. Lazarova R, Hristakieva E, Lazarova N y Shani J, Vitiligo-related neuropeptides in nerve fibers of the skin, *Arch Physiol Biochem* 2000; 108:262-7.
41. Cucchi ML, Frattini P, Santagostino G y Orecchia G, Higher plasma catecholamine and metabolite levels in the early phase of nonsegmental vitiligo, *Pigment Cell Res* 2000; 13:28-32.
42. Cucchi ML, Frattini P, Santagostino G, Preda S y Orecchia G, Catecholamines increase in the urine of non-segmental vitiligo especially during its active pas, *Pigment Cell Res* 2003; 16(2):111-6.
43. Taieb A, Intrinsic and extrinsic pathomechanisms in vitiligo, *Pigment Cell Res* 2000; 13 Suppl 8:41-7.
44. Dell'Anna ML, Maresca V, Briganti S, Camera E, Falchi M y Picardo M, Mitochondrial impairment in peripheral blood mononuclear cells during the active phase of vitiligo, *J Invest Dermatol* 2001; 117:908-13.
45. Boissy RE, Liu YY, Medrano EE y Nordlund JJ, Structural aberration of the rough endoplasmic reticulum and melanosome compartmentalization in long-term cultures of melanocytes from vitiligo patients, *J Invest Dermatol* 1991; 97(3):395-404.
46. Jadeja SD, Mayatra JM, Vaishnav J, Shukla N y Begum R, A concise review on the role of endoplasmic reticulum stress in the development of autoimmunity in vitiligo pathogenesis, *Front Immunol* 2021; 11:624566.
47. Zhang X, Lei L, Jiang L *et al.*, Characteristics and pathogenesis of Koebner phenomenon, *Exp Dermatol* 2023; 32(4):310-23.
48. Khurram H, Alghamdi KM, Bedaiwi KM y Albalahi NM, Multivariate analysis of factors associated with the Koebner phenomenon in vitiligo: an observational study of 381 patients, *Ann Dermatol* 2017; 29(3):302-6.
49. Njoo MD, Das PK, Bos JD y Westerhof W, Association of the Koebner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris, *Arch Dermatol* 1999; 135:407-13.
50. Hatchome N, Kato T y Tagamani H, Therapeutic success of epidermal grafting in generalized vitiligo is limited by Koebner phenomenon, *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:87-91.
51. Huang CL, Nordlund JJ y Boissy R, Vitiligo: a manifestation of apoptosis?, *Am J Clin Dermatol* 2002; 3(5):301-8.
52. Srivastava N, Gupta S y Parsad D, Melanocyte adhesion and apoptosis in vitiligo: linking puzzle blocks, *Curr Mol Med* 2023; 23(8):709-11.
53. Ruiz AA, Jiménez BG, Reyes IP, Pérez RB y Sánchez SS, Apoptosis of melanocytes in vitiligo results from antibody penetration, *J Autoimmun* 2007; 29(4):281-6.
54. Bakry AO, Hammam AM y Wahed MAM, Immunohistochemical detection of P53 and Mdm2 in vitiligo, *Indian Dermatol Online J* 2012; 3(3):171-6.
55. Laddha CN, Dwivedi M, Mansuri MS *et al.*, Vitiligo: interplay between oxidative stress and immune system, *Experimental Dermatology* 2013; 22:245-50.
56. Lee HJ, Ju HJ, Seo JM *et al.*, Comorbidities in patients with vitiligo. A systematic review and meta-analysis, *J Invest Dermatol* 2023; 143:777-89.
57. Taylor Ch y Taneja A, Vitiligo y síndromes asociados. En Torres LV, Camacho MF, Mihm MC, Sober AJ y Sánchez CI, *Dermatología práctica ibero-latinoamericana. Atlas, enfermedades sistémicas asociadas y terapéutica*, México, Nieto Editores, 2005, pp. 705-18.
58. Chávez AJF, Cortez VLC, Basurto MM y Sarango CAF, Vitiligo, diagnóstico y tratamiento, *Reclamuc* 2023; 7(1):187-95.