

Vitiligo em crianças: uma revisão de classificação, hipóteses sobre patogênese e tratamento*

*Vitiligo in children: a review of classification, hypotheses of pathogenesis and treatment**

Jane S. Bellet¹

Neil S. Prose²

Resumo: Vitiligo é um achado dermatológico relativamente comum, observado desde a Antiguidade. A doença caracteriza-se por despigmentação da pele, com perda de melanócitos ao exame histológico. Diversos fenótipos clínicos resultam em diferentes graus de morbidade. A causa do vitiligo ainda é desconhecida e a etiologia mais provável parece ser auto-imune. O tratamento é difícil e várias alternativas mostram um potencial terapêutico significativo. Nesta revisão, abordaremos a classificação do vitiligo na infância, as hipóteses sobre a patogênese e o tratamento.

Palavras-chave: Epiderme/transplante; Terapia PUVA; Vitiligo

Abstract: *Vitiligo is a relatively common dermatologic finding and one that has been observed since ancient times. Depigmentation of the skin, with loss of melanocytes on histology characterizes this disorder. A range of clinical phenotypes lead to varying degrees of morbidity. The cause of vitiligo remains unknown, although an autoimmune pathogenesis seems most likely. Treatment also remains difficult. A number of new therapies show significant potential. In this review, we will focus on the classification of childhood vitiligo, hypotheses of pathogenesis and treatment.*

Keywords: Epidermis/ transplantation; PUVA therapy; Vitiligo

INTRODUÇÃO

O vitiligo foi observado pela primeira vez em 1500 AC.¹ Acredita-se que o termo vitiligo derive de vitelius (vitelo), do grego, e indica a semelhança das manchas brancas do vitiligo com aquelas do pêlo de um bezerro. Atribui-se o uso pioneiro do termo ao médico romano Celsus, no século II.²

O vitiligo apresenta manchas despigmentadas nítidas, que aparecem em qualquer localização da pele. Há uma predileção por orifícios – olhos, narinas, boca, mamilos, umbigo e genitália.² A história

natural da doença tem um curso com disseminação muito rápida (em alguns meses) e depois estabiliza, ou uma disseminação lenta pelo corpo (durante anos). Os locais sujeitos a trauma (fenômeno de Köebner), como os cotovelos, podem desenvolver vitiligo.² Apenas um por cento da população apresenta vitiligo, e 23% a 26% das crianças com a doença têm menos de 12 anos de idade.³⁻⁵ É a hipomelanose adquirida mais frequente.⁶

O vitiligo pode ser extremamente desfigurati-

Recebido em 29.09.2005.

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 27.10.2005.

* Trabalho realizado no Department of Medicine, Division of Dermatology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina 27710

¹ Resident in Dermatology

² Professor of Medicine (Dermatology) and Pediatrics

vo e causar problemas importantes para o paciente. Vários estudos mediram a qualidade de vida em pacientes com vitiligo, e baixa auto-estima e imagem corporal ruim foram observados em pacientes com vitiligo, além de distúrbios psiquiátricos importantes (até 25% em um estudo).⁷ Esta é uma questão especial em crianças e adolescentes, pois estão em processo de formação e desenvolvendo seu senso de identidade.

CLASSIFICAÇÃO

Nos últimos 50 anos foram propostos sistemas de classificação por se reconhecer que nem todos os casos de vitiligo se comportam da mesma forma ou têm as mesmas características. Sugerimos dividir vitiligo em basicamente duas categorias: generalizado e segmentar, com nevo-halo como um fator adjunto. O vitiligo segmentar caracteriza-se pelo início precoce, evolução rápida e depois persistência sem mudanças. Não há fatores precipitantes específicos. A doença se dissemina de forma linear e pode levar à poliose. A área que aproximadamente se relaciona com o dermatomo do trigêmeo é a mais afetada.⁸ No ano 2000, Hann e cols. sugeriram uma classificação mais recente do vitiligo segmentar facial, com cinco subtipos. Uma observação importante dos autores foi que o vitiligo segmentar da face nem sempre segue as linhas de Blaschko, os dermatomos ou linhas de acupuntura.³

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial de vitiligo inclui outros distúrbios de hipopigmentação, como pitiríase alba, hipopigmentação pós-inflamatória, piebaldismo, morféia, hanseníase, esclerose tuberosa, e líquen esclero-atrófico, além do vitiligo induzido quimicamente com catecóis, fenóis alquilados e aldeído cinâmico.² É fundamental diferenciar o vitiligo desses distúrbios e geralmente é um procedimento muito simples, mas às vezes pode ser difícil. A lâmpada de Wood é muito útil para caracterizar a extensão da despigmentação (parcial contra completa). Deve-se observar também as bordas da lesão (limites irregulares ou bem demarcados),² pois o vitiligo tem uma despigmentação completa com bordas bem delimitadas. A pitiríase alba pode parecer com o vitiligo inicial, com bordas mais sutis. O piebaldismo pode evoluir durante a primeira infância e resultar em um diagnóstico errôneo de vitiligo. Raramente é necessário fazer uma biopsia diagnóstica. Caso seja feito um exame histopatológico, observa-se uma ausência de

melanócitos epidérmicos e melanina. A pele marginal apresenta melanina e melanócitos epidérmicos aumentados, com processos dendríticos alongados. A vacuolização da camada basal com um infiltrado linfocitário escasso pode não estar presente. O aparecimento de células T e macrófagos na pele marginal coincide com o desaparecimento de melanócitos.^{2,9} A perda de melanócitos ocorre primeiro na epiderme depois na reserva folicular.⁶

ETIOLOGIA

Há muito se discute sobre a patogênese do vitiligo, e a etiologia auto-imune parece ser a mais plausível, com destruição de melanócitos secundária à de auto-anticorpos. Um estudo recente mostrou um grande número linfócitos T citotóxicos específicos para antígenos melanocíticos no vitiligo, o que justifica um ataque direto e específico aos melanócitos.¹⁰ Como o vitiligo ocorre geralmente em associação com doenças auto-imunes, e observam-se anticorpos específicos para órgãos e aberrações no perfil das células T e NK, corrobora-se também do papel da imunidade mediada por células.¹⁰ Além disso, as galinhas “*Smyth line*” (modelo animal para vitiligo) desenvolvem cegueira, tireoidite auto-imune e um defeito nas penas semelhante à alopecia. Verifica-se na patogênese do vitiligo nas galinhas “*Smyth line*” uma resposta auto-imune específica para melanócitos, mediada por células T.¹¹

Esta observação ocorre também no vitiligo humano, já que existe uma forte associação com as doenças auto-imunes. A tireoidite auto-imune é a associação mais comum em crianças com vitiligo. Um estudo recente mostrou que 16% dos pacientes com vitiligo não segmentar apresentavam alterações tireoidianas, ao passo que os pacientes com o subtipo segmentar tinham testes normais relacionados à tireoide.¹² Portanto, os autores sugeriram verificar os exames de tireoide em todas as crianças com vitiligo não segmentar, de modo a identificar precocemente alguma disfunção tireoidiana. Este parece ser o curso racional. Outra publicação mostrou quatro crianças com tireoidite de Hashimoto,¹³ um tipo de tireoidite auto-imune.

Anemia perniciosa, doença de Addison e lúpus¹⁴ foram documentados em adultos com vitiligo. A síndrome MELAS (em que há uma redução na melanogênese, mas nenhuma evidência de perda de melanócitos), e a ataxia telangiectasia (em que o vitiligo melhorou com imunoglobulina intravenosa – IVIG – uma vez por mês) também foram associadas ao

vitiligo.⁶ Recentemente foram descritos os casos de duas crianças com poliose unilateral dos cílios associada a vitiligo; uma das crianças apresentava os dois achados e na outra, a poliose ocorreu primeiro.¹⁵

Descobriu-se uma associação significativa entre o vitiligo não segmentar familiar e HLA-B46. Em contraste, HLA-A31 e CW4 são observados em pacientes com o tipo não familiar, que também desenvolvem lesões mais tardias do que aqueles com o subtipo segmentar.¹⁶

VITILIGO EM CRIANÇAS

Halder e cols. realizaram o primeiro estudo sobre vitiligo em crianças. Anteriormente já se tinha observado que o vitiligo era um “distúrbio de despigmentação da pele e dos pêlos, adquirido ou ocasionalmente familiar” e 50% dos pacientes desenvolviam vitiligo antes dos 20 anos de idade. Esses autores concluíram que o vitiligo em crianças é um tipo distinto da doença, com alta incidência do tipo segmentar, história familiar de doença auto-imune ou endócrina, cabelos precocemente brancos, aumento de autoanticorpos, e resposta ruim à PUVA tópica.⁴

TRATAMENTO

O tratamento do vitiligo é freqüentemente difícil e frustrante, tanto para o paciente como para o médico. Várias modalidades terapêuticas já foram usadas, e outras opções serão discutidas, junto com sua eficácia: corticóides tópicos; imunomoduladores tópicos; fototerapia com PUVA, PUVA terapia tópica, UVB e laser excimer ou luz monocromática, assim como microfototerapia; já as opções cirúrgicas incluem mini-enxerto autólogo com punch; enxerto de teto de bolha, e transplante de célula epidérmica. A questão de despigmentação obtido com hidroquinona, monobenzona, ou laser de rubi Q switched também será abordada. Na determinação da eficácia do tratamento, considera-se a repigmentação maior do que 75% como um nível cosmeticamente aceitável.¹⁷

TRATAMENTO CLÍNICO

Corticóides tópicos

Os corticóides tópicos são freqüentemente usados no tratamento do vitiligo. Uma meta-análise, realizada em 1998, demonstrou que o uso de corticóides de classe 3 e 4 resultou em mais de 75% de repigmentação em 56% dos pacientes com vitiligo segmentar, e em 55% daqueles com vitiligo generalizado.¹⁸ Em 1999, o mesmo grupo tentou estabelecer diretrizes baseadas em evidência para o tratamento

de vitiligo em crianças e adultos. Outra meta-análise também mostrou que os corticóides de classe 3 são o tratamento mais efetivo e seguro para o vitiligo segmentar.¹⁷

Imunomoduladores tópicos

A introdução dos imunomoduladores tópicos (*tacrolimus* e *pimecrolimus*) trouxe uma esperança de que seriam uma panacéia para várias doenças cutâneas, inclusive o vitiligo. Diversos estudos mostraram uma eficácia semelhante à dos corticóides tópicos, mas sem seus efeitos adversos, como atrofia.¹⁹⁻²¹ Com algumas considerações em relação à segurança a longo prazo, os imunomoduladores tópicos podem ser mais bem utilizados para tratar as áreas pequenas e/ou difíceis, como as pálpebras. Recentemente foi descrito um caso de hipertricose focal em uma criança tratada com *tacrolimus* para vitiligo.²²

PUVA terapia sistêmica

A fotoquimioterapia (PUVA) foi desenvolvida originalmente na década de 40, por um médico egípcio, para tratar vitiligo. Posteriormente foi usada para várias outras afecções cutâneas. A repigmentação com PUVA varia muito e atinge 100% em poucos casos. Em geral, os tipos de pele mais escura apresentam melhor repigmentação do que os tipos de pele clara. São necessários de um a três anos de tratamento para se obter resultados ótimos, o que configura uma desvantagem.²³ A PUVA apresenta uma das maiores taxas de efeitos adversos entre os tratamentos não cirúrgicos, como náusea, vômitos, reações fototóxicas e um risco teórico aumentado de câncer de pele a longo prazo. Por isso, este método não tem sido utilizado com freqüência para vitiligo, especialmente nos Estados Unidos.

PUVA terapia tópica

A PUVA tópica é uma tentativa para limitar a área que se torna fotossensível e evitar alguns efeitos do psoralen sistêmico. Este método tem efeitos colaterais como eritema, vesículas e hiperpigmentação da pele normal adjacente. Ao se analisar a PUVA terapia tópica e o UVB de banda estreita no tratamento do vitiligo generalizado, demonstrou-se que os tratamentos são comparáveis, mas o UVB de banda estreita apresentou menos efeitos adversos e dose menos acumulada de UVB.²⁴

UVB de banda estreita

O uso de UVB de banda estreita para o trata-

mento de vitiligo generalizado em crianças surgiu como uma terapêutica promissora. Uma meta-análise de 1999 mostrou que o UVB de banda estreita foi o tratamento mais efetivo e seguro para o vitiligo generalizado.¹⁷ Posteriormente foram realizados vários estudos abertos em crianças com vitiligo generalizado e os melhores resultados foram na face e no pescoço e em vitiligo de curta duração. As mãos e pés apresentaram pouca resposta, e o tratamento administrado três vezes por semana apresentaram mais efeito do que duas vezes por semana.²⁵⁻²⁸

Microfototerapia - UVB

Uma variação de UVB de banda estreita, a microfototerapia é usada para tratar tanto o vitiligo segmentar como o não segmentar. O feixe é direcionado apenas nas áreas afetadas pelo vitiligo. Um estudo aberto tratou adultos e crianças com vitiligo segmentar e generalizado com esta modalidade e 70% dos pacientes apresentaram pigmentação normal em mais de 75% das áreas tratadas. Este pode ser o tratamento de escolha para pacientes com comprometimento menor do que 30% da uma área de superfície corporal, e a melhor terapêutica para crianças, já que a dose de radiação acumulada é muito baixa e a pele normal não se torna hiperpigmentada.²⁹

Luz monocromática de excimer (LM)

A luz excimer monocromática (LM) é usada para tratar adultos com vitiligo segmentar ou generalizado. Foram encontrados bons resultados: 95% dos pacientes apresentaram alguma repigmentação e aproximadamente 50% deles tiveram mais de 75% de repigmentação. Três pacientes que não responderam ao UVB de banda estreita apresentaram um resultado significativo à LM. Os resultados são semelhantes aqueles do laser excimer; entretanto, a LM tem a vantagem de usar menor densidade energética, acarretando menor risco de superexposição, a possibilidade de tratar grandes áreas ao mesmo tempo, e menor duração do tratamento. Essas vantagens fazem com este método possa ser útil em crianças; entretanto sua eficácia não é conhecida, pois nenhuma criança com menos de 15 anos foi tratado neste estudo.³⁰

CIRÚRGICO

Enxerto epidérmico (mini-enxerto autólogo com *punch*, enxerto de teto de bolha)

Os métodos cirúrgicos oferecem outras opções para o tratamento de vitiligo. A melhor indi-

cação para repigmentação cirúrgica é o vitiligo segmentar e tais pacientes são bons candidatos para enxerto epidérmico.^{2,3,8} Em uma série retrospectiva com 143 pacientes tratados com enxerto epidérmico de bolha aspirada mostrou os melhores resultados no subtipo segmentar, e em pacientes com menos de 20 anos de idade. Porém, não foram incluídas crianças com menos de 10 anos no estudo. A localização das áreas de vitiligo não afetou o desfecho do tratamento, como ocorre em tratamentos clínicos, como a fototerapia com UVB de banda estreita.³¹

A comparação entre o mini-enxerto com *punch* e o enxerto de pele parcial no vitiligo segmentar crônico e estável apresentou melhores resultados com este último, especialmente na face e nas extremidades. Neste estudo que incluiu crianças com 10 anos, após a cirurgia os pacientes receberam PUVA terapia por três meses.³²

Transplante de células epidérmicas

Existem limitações no mini-enxerto autólogo com *punch* e enxerto de teto de bolha, principalmente aparência de paralelepípedo e uma área limitada de em cada sessão. Assim, o transplante de células epidérmicas tem sido investigado como uma alternativa de tratamento.³³ Um estudo recente sobre este tipo de transplante mostrou que os melhores resultados são observados no vitiligo segmentar, e aqueles com vitiligo generalizado apresentam alguma melhora. Nesta técnica, uma suspensão rica em melanócitos é aplicada na área afetada para enxertar. Verifica-se os melhores resultados quando somente um local está comprometido. A principal vantagem desta técnica é a necessidade de apenas um tratamento, caso seja bem sucedido.³³

Camuflagem

A camuflagem pode ser útil se todas as terapêuticas falharem, se o paciente não aceitar nenhum tratamento, ou mesmo durante algum outro tratamento. Um estudo publicado há pouco tempo investigou a qualidade de vida dos pacientes com vitiligo e o efeito do uso de camuflagem. Especialmente na face, cabeça e no pescoço, a camuflagem melhorou a qualidade de vida dos pacientes, devido aos sentimentos de “constrangimento e embaraço” e “escolha de roupas”.³⁴ Há várias marcas disponíveis no mercado norte-americano, como Dermablend, Covermark, Derma Color, Dermage, e Elizabeth Arden Concealing Cream.

DESPIGMENTAÇÃO

Finalmente, em adultos, pode-se considerar a despigmentação da pele ainda pigmentada. Deve-se enfatizar que esta opção NÃO é recomendada para crianças, pois podem não compreender bem a despigmentação permanente com éter monobenzílico de hidroquinona (monobenzona), laser de rubi Q switched, ou mesmo o efeito descolorante da hidroquinona.

CONCLUSÃO

Em suma, o vitiligo em crianças é singular e diferente daquele em adultos. Sugerimos que a patogênese auto-imune parece ser a mais provável e que exames de tireóide devam ser pedidos regularmente em crianças com vitiligo generalizado. O tratamento do vitiligo depende do subtipo e idade, e há diversos tratamentos promissores para crianças, que incluem fototerapia com UVB de banda estreita e técnicas cirúrgicas. □

REFERÊNCIAS

- Zhang XJ, Liu JB, Gui JP, Li M, Xiong QG, Wu HB L, et al. Characteristics of genetic epidemiology and genetic models for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51:383-90.
- Schwartz RA, Janniger CK. Vitiligo. *Cutis.* 1997; 60:239-44.
- Hann SK, Chang JH, Lee HS, Kim SM. The classification of segmental vitiligo on the face. *Yonsei Med J.* 2000;41:209-12.
- Halder RM, Grimes PE, Cowan CA, Enterline JA, Chakrabarti SG, Kenney JA. Childhood vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16:948-54.
- Jaisankar TJ, Baruah MC, Garg BR. Vitiligo in children. *Int J Dermatol.* 1992;31(9):621-3.
- Taieb A. Intrinsic and extrinsic pathomechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2000;13:41-7.
- Mattoo SK, Handa S, Kaur I, Gupta N, Malhotra R. Psychiatric morbidity in vitiligo: prevalence and correlates in India. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16: 573-8.
- Hann SK, Lee HJ. Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:671-4.
- Crowson AN, Carlson-Sweet K, Barnhill RL. Disorders of Pigmentation. In: Barnhill RL, Crowson RL, editors. *Textbook of dermatopathology.* 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2004. p. 359-79.
- Lee DJ, Modlin RL. Breaking tolerance—another piece added to the vitiligo puzzle. *J Invest Dermatol.* 2004; 124:xii-xv.
- Wang X, Erf GF. Melanocyte-specific cell mediated immune response in vitiliginous Smyth line chickens. *J Autoimmun.* 2003;21:149-60.
- Iacovelli P, Sinagra JLK, Vidolin AP, Marenza S, Capitano B, Leone G, et al. Relevance of thyroiditis and of other autoimmune diseases in children with vitiligo. *Dermatology.* 2005;210:26-30.
- Kakourou T, Kanaka-Gantenbein C, Papadopoulou A, Kaloumenou E, Chrousos GP. Increased prevalence of chronic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:220-3.
- Laberge G, Mailloux CM, Gowan K, Holland P, Bennett DC, Fain PR, et al. Early disease onset and increased risk of other autoimmune disease in familial generalized vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2005;18:300-5.
- Roberts A, Kaye LC, Memon A, Parslew R, Kaye SB. Unilateral poliosis of the eyelashes in children associated with vitiligo. *J AAPOS.* 2005;9:295-6.
- Ando I, Chi HI, Nakagawa H, Otsuka F. Difference in clinical features and HLA antigens between familial and non-familial vitiligo of non-segmental type. *Br J Dermatol.* 1993;129:408-10.
- Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM. The development of guidelines for the treatment of vitiligo. Clinical Epidemiology Unit of the Istituto Dermatologico dell'Immacolata-Istituto di Recupero e Cura a Carattere Scientifico (IDI-IRCCS) and the Archives of Dermatology. *Arch Dermatol.* 1999;135:1514-21.
- Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PM. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo: meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol.* 1998; 134:1532-40.
- Grimes PE, Soriano T, Dytoc MT. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:789-91.
- Lepe V, Moncada B, Castandeo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% cloetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol.* 2003;139:581-5.
- Plettenberg H, Assmann T, Ruzicka T. Childhood vitiligo and tacrolimus. *Arch Dermatol.* 2003;139:651-4.
- Caelles IP, Pinto PH, Casado LDEL, Laguna RDL. Focal hypertrichosis during topical tacrolimus therapy for childhood vitiligo. *Pediatr Dermatol.* 2005;22:86-7.
- Roelandts R. Photo (chemo)therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2003;19:1-4.
- Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol.* 1997;133:1525-8.
- Njoo MD, Bos JD, Westerhof W. Treatment of generalized

- vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:245-53.
26. Kanwar AJ, Dogra AJ. Narrow-band UVB for the treatment of generalized vitiligo in children. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30:332-6.
 27. 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.
 28. Brazelli V, Prestinari F, Castello M, Bellani E, Roveda E, Barbagallo T, et al. Useful treatment of vitiligo in 10 children with UV-B Narrowband (311 nm). *Pediatr Dermatol.* 2005;22:257-61.
 29. Menchini G, Tsourelis-Nikita E, Hercogova J. Narrow-band UVB micro-phototherapy: a new treatment for vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:171-7.
 30. Leone G, Iacovelli P, Paro Vidolin A, Picardo M. Monochromatic excimer light 308 nm in the treatment of vitiligo: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:531-7.
 31. Gupta S, Kumar B. Epidermal grafting in vitiligo: influence of age, site of lesion, and type of disease on outcome. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:99-104.
 32. Khandpur S, Sharma VK, Manchanda Y. Comparison of mini-punch grafting versus split-skin grafting in chronic stable vitiligo. *Dermatol Surg.* 2005;31:436-41.
 33. Mulekar SV. Melanocyte-keratinocyte cell transplantation for stable vitiligo. *Int J Dermatol.* 2003;42:132-6.
 34. Ongenaes K, Dierckxsens L, Brochez L, Van Geel N, Naeyaert JM. Quality of life and stigmatization profile in a cohort of vitiligo patients and effect of the use of camouflage. *Dermatology.* 2005;210:279-85.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Jane S. Bellet

Box 3252 Duke University Medical Center

Durham, NC 27710 - USA

Telephone: (919) 684-5146

Fax: (919) 681-8073

E-mail: belle003@mc.duke.edu