

VITILIGO, LA FACETA INMUNOLÓGICA

Carlos Escobar Restrepo MD, *
Rafael Falabella Falabella MD**

Carlos Escobar Restrepo MD, Rafael Falabella Falabella MD., **Vitiligo, La faceta inmunológica.** Derm. Venez, 1998, 36: 123-131

RESUMEN

El vitiligo es un cuadro dermatológico de acromía, que en la actualidad no ha podido ser definido claramente ya que existen muchas hipótesis no comprobadas sobre su posible causa. El proceso de la destrucción del melanocito conlleva una serie de cambios en la actividad del sistema inmune de los afectados, que han hecho pensar en un proceso autoinmune al menos como parte de los mecanismos etiológicos, en el que participan tanto la inmunidad humoral como la celular. Se han identificado antígenos específicos en las membranas de los melanocitos e inmunoglobulinas G reactivas hacia ellos, modificaciones en la actividad celular con disminución de células de Langerhans y alteración de las proporciones de diferentes subpoblaciones de células T. Asimismo existe un aumento marcado en la expresión de ICAM-1 y anormal expresión de los de MHC clase II por parte de los melanocitos en las fases activas de la enfermedad. Estos factores, y el incremento de la producción de linfocinas proinflamatorias (IL-6 e IL-8) indican la presencia de una citotoxicidad inmunológicamente mediada, pero la autoinmunidad podría ser solo un epifenómeno, o consecuencia de la exposición de antígenos nuevos o modificados por toxas desconocidas, quizás virales, a la luz de hallazgos que implican al virus de inclusión citomegálica en la patogénesis. En esta revisión, se trata de dar un panorama de los conocimientos acumulados en el campo inmunológico sobre el vitiligo en los últimos 40 años.

ABSTRACT

There is no clear cut definition of the pathogenesis of vitiligo. Melanocyte destruction induces changes in the immune system. Thus, autoimmunity may play a partial role in pathogenesis. Antibodies against melanocyte components have been identified as well as lowering in the number of Langerhans cells and change in the proportions of diverse T cell populations. In addition, there is an increase in expression of ICAM 1 and abnormal expression of MHC class II by melanocytes in active phases of the disease. These and other findings do indicate the presence of immunologically mediated cytotoxicity. This may be of primary importance or just a result of exposure of new or altered antigens due to the activity of agents such as viruses.

This review covers the panorama of pertinent data obtained during the last 40 years.

INTRODUCCIÓN.

En el vitiligo, la arquitectura de la epidermis humana se ve alterada por la desaparición de uno de sus

principales componentes, el melanocito, lo cual conduce a la presencia de las máculas blancas o leucodermia, propias del padecimiento. Algunas de las hipótesis etiológicas, por lo menos parcialmente implican una ausencia funcional, pero es más probable que esta sea física, por destrucción celular¹, existiendo un 'reservorio' folicular que permite la repigmentación de los casos que mejoran.^{2,3}

El motivo de este fenómeno permanece en la oscuridad a pesar de que recientemente se postula una

noxa inicial de origen vírico por citomegalovirus⁴, pues en el 38% de un total de 29 pacientes analizados con PCR se encontró su DNA, en tanto que ninguno de los 22 controles lo habían padecido.

Se han elaborado muy distintas hipótesis^{5,6} de acuerdo a los datos que se han obtenido por una incesante investigación ya que desde 1966 a agosto de 1997 existen unos 1451 artículos indexados en MEDLINE⁷, así como hay numerosas publicaciones en otros medios científicos.

El vitiligo clínicamente debe

* Profesor adjunto, Sección de Dermatología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

** Profesor Emerito, Jefe Sección de Dermatología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
Correspondencia a: Rafael Falabella F, Centro Médico Imbanaco de Cali Cra 38' # 5-100 Con 212, Fax: 92 556 0990, Cali Colombia

considerarse por lo menos de dos formas diferentes: una simétrica no segmentaria y otra segmentaria, difiriendo marcadamente una de la otra en su comportamiento⁸. Una dificultad clara para comprender los diferentes estudios, es que la mayoría hacen referencia al vitiligo sin diferenciar claramente de cual están hablando.

En esta revisión se tratará de dar un panorama acerca de los cambios inmunológicos conocidos, teniendo en cuenta que en la actualidad, pese a ser la hipótesis autoinmune la más "promocionada", está lejos de ser comprobada, no explica todos los cambios que pueden observarse en la práctica clínica y posiblemente sea solo un componente de la reacción hacia un estado patológico que podría considerarse un síndrome, más que una entidad nosológica específica. En la reacción inmune hay que considerar varios elementos como son: antígenos, anticuerpos, linfocitos, células de Langerhans y otros.

Antígenos y anticuerpos.

Se han observado asociaciones del vitiligo, no demasiado claras estadísticamente por lo cual no son aceptadas por todos los estudiosos¹⁰ con trastornos a los que se les atribuye una causa inmune, como son la diabetes, la alopecia areata o la tiroiditis,^{11,12,13,14,15,16,17}

Existen en el vitiligo *anticuerpos* contra células diversas, contra antígenos citoplasmáticos y contra antígenos de la membrana del melanocito.

Autoanticuerpos contra células no pigmentarias

Se vió, en el suero de 20 pacientes con vitiligo," comparados con 20 normales como control, con significativa mayor frecuencia, una reactividad de autoanticuerpos contra diferentes partes del organismo, vgr:

antitiroglobulina (ATg), antimicrosomas tiroideos (ATM), anticélulas parietales (APC), y antiadrenal (AAd). Además, los parientes de primer y segundo grados tenían un significativo incremento en la frecuencia de los ATg y ATM. Estos hallazgos recientes no son novedad pues para otros autores aparecen en forma variable entre el 10% hasta el 50% de los pacientes con vitiligo^{19,20,21,22} Pero el significado de estos estudios es probablemente limitado. Por un lado no esta definido concretamente en general si son más comunes entre los enfermos que entre la población general, y su presencia no explica la agresión contra el melanocito. Probablemente solo son marcadores de pacientes con una historia personal o familiar para desarrollar enfermedades autoinmunes o endocrinas.²³

Auto anticuerpos citoplasmáticos

Desde 1965 se evidenció la presencia de anticuerpos antime-lanina,²⁴ contradecida,²⁵ y corroborada por otros autores,^{26, 27} que demostraron que eran del tipo IgG y activaban el complemento²⁸ por la vía clásica. Con todo muchos de los estudios muestran que estos anticuerpos contra elementos citoplasmáticos del melanocito existen predominantemente en individuos con candidiasis mucocutánea crónica y en pocos con vitiligo sólo. Además no son citotóxicos.

Autoanticuerpos contra membrana celular melanocítica.

Luego se demostró que existían anticuerpos dirigidos contra la superficie celular de los melanocitos humanos²⁹ y los del hámster³⁰, así como una correlación con la actividad y extensión de la enfermedad³¹ ya que sólo existen en el 50% de quienes tienen afectado menos del 2% de la superficie cutánea, en tanto que los expresa el 93% de quienes tienen

extensiones mayores del 5%.

Los antígenos en el vitiligo se caracterizan según los anticuerpos circulantes en los enfermos los cuales se dirigen contra moléculas de 90, 75 y 40-45 kDa. Estos antígenos se denominan VIT 90, VIT 75 y VIT 40, respectivamente. En 24 (83%) de 29 pacientes con vitiligo había anticuerpos contra uno o mas de tales antígenos vs. 2 (7%) de 28 controles. Todos ellos parecen expresarse en la superficie celular.³²

La mayor parte de los pacientes con melanoma (80%) o vitiligo (83%) desarrollan anticuerpos hacia antígenos presentes en ambas células pigmentarias, normales o anormales.³³

Se detectan anticuerpos dirigidos contra diversos antígenos de melanocitos de melanoma humano en pacientes de vitiligo³⁴, contra antígenos de 110 kDa, 88kDa y 70 kDa. Tales anticuerpos se presentan en el 60%, 60% y 73% de los pacientes con vitiligo, respectivamente.

Las técnicas han sido diversas, por ejemplo, mediante el *Western-blot* se ha podido detectar la presencia de anticuerpos contra antígenos de 116-113, 60, 40 kDa de células SK-Mel-28 de melanoma humano en el suero de pacientes con vitiligo, en una proporción de 79%, 86% y 43% respectivamente, en tanto que el suero de personas sin vitiligo poseen estos anticuerpos solo en una proporción del 6%, 38% y 6%. Lo anterior es considerado por los autores como un epifenómeno de la destrucción celular.³⁵

Asimismo se observa una reactividad cruzada de anticuerpos entre células de melanoma y melanocitos normales y la existencia de una mayor actividad en el caso del vitiligo que en la hipopigmentación que acompaña a los melanomas.³⁶ La cantidad de anticuerpos dirigidos contra la tirosinasa³⁷ es también alta en estas circunstancias y se ha sugerido

que su titulación podría servir como un marcador de actividad de la enfermedad.

Estos anticuerpos antimelanocito, con análisis de *immunoblot*, se demuestran en un 44% de los sueros de casos con vitiligo y se dirigen principalmente contra un antígeno de la superficie celular, de 65 kDa.³⁸ Producen una actividad citolítica, mediada por el complemento, bastante específica sobre los melanocitos humanos³⁹, más intensa cuando se trata de sueros provenientes de enfermos con cuadro activo, pero no ha sido aceptada como una prueba definitiva de autoinmunidad sino más bien como un marcador de la actividad irregular inmune en estos pacientes. Con todo se ha visto como la capacidad citolítica cambia luego de tratamiento con corticoesteroides en forma significativa.⁴⁰

Estos anticuerpos, del tipo IgG no solo se dirigen contra los melanocitos, pero también se han detectado unidos a los queratinocitos en biopsias marcadas con inmunofluorescencia indirecta y mediante ensayos inmunoenzimáticos en el suero de 43 pacientes. Aquellos con enfermedad muy activa mostraban la mayor presencia. Con todo, no tienen capacidad citolítica antikeratinocítica *in vitro*⁴⁷. La actividad antimelanocítica de esta IgG purificada, proveniente de pacientes con enfermedad activa es significativamente mayor que la de individuos control mediante pruebas de ELISA en 12 pacientes.⁴²

Hay pequeñas cantidades de IgG y C3 depositados en la zona de la membrana basal que se han visto con inmunohistoquímica y microscopía electrónica⁴³.

Los niveles de anticuerpos son un marcador de actividad de la enfermedad⁴⁴ según se ha verificado al estar presentes en el 80% (ocho de 10) pacientes con vitiligo activo pero ausentes en todos los casos con

enfermedad inactiva o en personas normales.

En el ratón lampiño se trasplantó piel humana y además se administró IgG proveniente tanto de personas con vitiligo como de controles normales. Con técnicas de tinción con dihidroxifenilalanina fue evidente la presencia de la IgG del vitiligo en la epidermis de los especímenes, pero no en el control y el análisis con microscopio electrónico, mostró una disminución marcada de la melanina y solo escasos melanocitos o melanosomas en tales injertos. Lo anterior evidencia un papel importante de los autoanticuerpos en la patogénesis del vitiligo,⁴⁵ pero se cuestiona pensando en que sólo sea una pérdida de enzimas melanogénicas activas y no la pérdida celular.

Los anticuerpos antimelanocito por otro lado, se disminuyen notablemente durante la terapia con PUVA⁴⁶

Linfocitos, Macrófagos

El vitiligo en su fase inicial puede exhibir un infiltrado inflamatorio aun cuando no es frecuente verlo, lo cual es una evidencia de la intervención de la inmunidad celular en su patogénesis. Se ha determinado alteración en las proporciones de las subpoblaciones de células T,⁴⁷ altos niveles de linfocitos CD4+ y una relación elevada CD4/CD8 en 22 pacientes con cuadro estable.⁴⁸⁻⁷⁸ Las biopsias exponen diversas poblaciones celulares⁴⁹ con un incremento de los linfocitos y de la expresión de los receptores para interleucina 2 (IL-2). Estas células se encuentran comúnmente yuxtapuestas a los melanocitos supervivientes. En la dermis perilesional hay más macrófagos, CD68+ OKM5—positivos que en las zonas lesionadas o en las sanas, con un incremento de la relación CD8/CD4.

En 25 pacientes y sus controles se

analizó mediante citometría de flujo los porcentajes de linfocitos T periféricos y de células asesinas naturales. El promedio de linfocitos T totales y de linfocitos T ayudadores estaba notablemente deprimido, las células NK marcadamente elevadas y el promedio de los linfocitos T supresores moderadamente elevados en los enfermos comparado con los sanos⁵⁰. Existen datos que indican que es muy probable que las células asesinas naturales, así como las asesinas activadas por linfocinas, no jueguen un papel en la destrucción del melanocito,⁵¹ pero se ha encontrado una alteración del ritmo circadiano de su actividad en los pacientes con vitiligo,⁵² lo cual también sucede con los linfocitos ayudadores periféricos⁵³ (CD4) en los casos de vitiligo activo pero no en los estables. En cambio los CD8 (supresores) no muestran modificaciones en su actividad.

Los queratinocitos y los melanocitos localizados en las áreas perilesionales expresan consistentemente los antígenos del complejo de histocompatibilidad mayor de clase II, y se encuentra un incremento en la tenascina.⁴⁹

Se ha investigado la actividad de la ICAM-1 presente en casi todos los casos activos en la epidermis y en la dermis, pero no aparece tal actividad en las lesiones estables. El HLA-DR se comporta en forma similar. En este estudio se observó expresión aumentada de linfocitos T CD4 en las lesiones activas pero los CD8 no mostraban diferencias. Pero tampoco se halló una diferencia con los controles normales.⁵⁴

Hay una anormal expresión de MHC clase II por parte de los melanocitos perilesionales en 13/21 de pacientes⁵⁵, así como un aumento séxtuple en el número de células que expresan la molécula ICAM-1.

Los monocitos periféricos están aumentados en el vitiligo⁵⁶

La célula de Langerhans

Los estudios han sido contradictorios indicando ya un aumento, una disminución o normalidad del número de células de Langerhans.^{57, 58, 59, 60, 61, 62, 63} Su papel en el vitiligo no ha sido establecido pero recientemente la microscopia electrónica de transmisión confirma la ausencia de las células dendríticas epidérmicas (Langerhans e intermedias) en pacientes con cuadros activos y repigmentantes no segmentarios,⁶⁴ y hay una repoblación de las mismas en los casos estables no segmentarios. Su ausencia es marcadísima durante el tratamiento efectivo con PUVA y con esteroide (crema de fluocinonida) por lo que es posible que tengan la capacidad de frenar la repoblación de los melanocitos.

Las citocinas

Hay un incremento significativo en la producción espontánea de IL-6 e IL-8 en los pacientes con vitiligo comparados con población anormal, sin existir diferencias en los niveles de producción espontánea de IL-1(3), GM-CSF, TNF-a e IFN- γ .⁴² Por otro lado el estímulo con fitohemaglutinina, con IgG antimelanocítica purificada (proveniente de pacientes) o con IgG normal inducen una mayor producción de IL-1 β pero disminuyen la producción del factor estimulante de producción de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF), el factor de necrosis tumoral (TNF-a) e interferón (IFN- γ) en los pacientes al compararlos con los grupos normales. La producción de IL-1 (3) es incrementada por la IgG antimelanocítica pero no se modifica cuando es efectuado el estímulo con fitohemaglutinina o con IgG normal. La IgG antimelanocítica en los controles tiene un efecto mayor en la producción de IL-1 y de IFN- γ , de lo que es capaz de inducir la IgG normal.

Los incrementos vistos en la producción de linfocinas proinflamatorias (IL-6 e IL-8) sugieren que podrían jugar un papel en la citotoxicidad melanocida al igual que la IgG antimelanocítica que las induce. El GM-CSF es conocido como un factor intrínseco en el crecimiento de los melanocitos y su ausencia podría retardar la recuperación o proliferación de los melanocitos supervivientes.

La sensibilización por contacto

Es conocida la dificultad que presenta la piel con vitiligo para desarrollar una sensibilización por contacto o para reaccionar a un alérgeno dado al cual el paciente es sensible.^{65, 66} El motivo parece radicar en la alteración de la población de células de Langerhans y ocurre tanto en el vitiligo simétrico como en el segmentario. Cuando se aplica intradérmicamente interferón gamma recombinante se produce una expresión de HLA-DR e ICAM-1 por parte de las células epidérmicas con un acúmulo perivascular de mono-nucleares CD11a y CD18 positivos. Pero las áreas vitiliginosas no muestran ningún efecto del interferón sobre la población de células de Langerhans.⁶⁷

Clínicamente ha sido reportado un caso de un paciente tratado con interferón α 2a, por una hepatitis C crónica que desarrolló un vitiligo cuyas lesiones desaparecieron completamente luego de la interrupción de la terapia.⁶⁸ La piel repigmentada posteriormente a una terapia exitosa recobra sus funciones inmunoinflamatorias normales.⁶⁹

Células de Merkel

Se ha encontrado que en las lesiones de vitiligo investigadas con el anticuerpo monoclonal TROMA 1, este elemento celular epidérmico ha desaparecido, en tanto que persiste normalmente en la piel sana de los enfermos.^{70, 71, 72}

Sistema HLA

Los trabajos acerca del complejo de histocompatibilidad HL-A en relación con el vitiligo no son concluyentes, y no hay una clara relación con ningún alelo de las clases I y II.^{73, 74} Hubo una correlación significativa del HL-A13 con vitiligo en pacientes con anticuerpos antitiroideos.⁷⁵

Se han encontrado asociaciones con HLA-A2 (76.12% contra 43.95% del grupo control) y HLA-Dw7 (56.71% contra 15.8%) en un grupo de 67 pacientes no relacionados entre sí en una población eslovaca.⁷⁶ De otro lado, en 50 pacientes omaníes el HLA Bw6 se halló en el 82% de los casos comparado con el 49% de los controles y el HLA DR7 apareció en 40% de pacientes y solo 9% en controles.⁷⁷ Este último era más común en las formas acrofaciales que en las focales (57% vs. 24% P=0.038).

Entre 40 enfermos kuwatis el HLA-B21, Cw6 y DR53 estaban incrementados en tanto que HLA-A19, DR52, disminuyeron significativamente⁷⁸ pero en una población de origen holandés⁷⁹ sólo se vió asociación con DR4 y significativamente negativa con DR3.

Entre 131 pacientes de cuadros no segmentarios, 29 (22%) tenían historia familiar, y se compararon con los que no tenían historia familiar encontrándose una significativa asociación con el HLA-B46, en tanto que el HLA-A31 y el CW4 fueron vistos en los pacientes sin historia familiar de vitiligo.⁸⁰

Entre 93 pacientes italianos norteros⁸¹ se asocia con un significativo incremento de HLA-A30, Cw6 y DQw3 y disminución en C4AQO. También en Italia⁸¹, se descubrió que luego de analizar 87 pacientes y sus controles los HLA-BfS, C4A3, C4B1, DR5 (W11), DQW3 son característicos de los casos infantiles y los HLA-BfS, C4A3, C4B1, DR7, DQW2 se asocian con la forma adulta.

En la Hungría oriental el HLA-DR1 ha sido relacionado con el vitiligo⁸³ en tanto que en 24 pacientes negros de Estados Unidos⁸⁴ el HLA-DR4 estaba incrementado significativamente, (38% vs. 11% de los 143 controles) y se vinculaba con una temprana edad de inicio del vitiligo; así como el HLA-DQw3 (58% vs. 32%). Y se asociaban con una historia familiar positiva de vitiligo.

En 77 casos de vitiligo entre pacientes⁸⁵ judíos marroquíes hubo alta frecuencia de HLA-B13. Entre los yemenitas jóvenes era marcada la aparición de BW35. Finalmente, el antígeno del vitiligo llamado VIT40 parece poseer un epitope con reactividad cruzada o estar fuertemente unido a antígenos HLA Clase I.³²

El Melanocito

La célula blanco de la enfermedad es también la encargada de volver a poblar las zonas acrómicas. Su migración a partir de los reservorios en el pelo y en la piel sana es estimulada por las citocinas LTC4 y TGF- α ⁸⁶.

Cuando hay repigmentación, se requiere el movimiento activo de los melanocitos, para migrar desde su reservorio hacia la zona acrómica que eventualmente repoblarán. Este movimiento es estimulado⁸⁷ por el factor de crecimiento básico de los fibroblastos, el leucotrieno C4, por el factor de las células primordiales (*stem cell*) y especialmente por la endotelina 1 un péptido de 2 aminoácidos que se ha reportado como indispensable para el crecimiento de los melanocitos.

El crecimiento de los melanocitos es dificultoso en cultivos, cuando provienen de áreas activas de la enfermedad de pacientes no tratados, pero fácil cuando son de piel sana o perilesional y se mejora parcialmente cuando se añaden factores de crecimiento derivados de fibro-

blastos.⁸⁸ Los melanocitos provenientes de sujetos bajo tratamiento con resultados positivos mediante PUVA, muestran un comportamiento mejor pero no se obtiene mayor mejoría cuando se agregan estos factores de crecimiento. Los melanocitos de las zonas perilesionales en el vitiligo pueden presentar una disminución en la presentación de la proteína c-kit⁸⁹, el protooncógeno que codifica el receptor transmembranoso de la tirosina cinasa. Se desconoce si esto contribuye al daño de la enfermedad o si es una consecuencia del mismo.

Leucoderma acquisitum centrifugum

El halo nevus o nevo de Sutton no es una entidad clínico patológica única pero sí un fenómeno que puede suceder en una amplia variedad de nevos con variable espectro de atipia histológica⁹⁰. Aun cuando se lo ha asociado con el vitiligo (inclusive se lo llama vitiligo perinevico) en estudios se muestra que es relativamente infrecuente en el grupo de los enfermos con vitiligo⁹¹ y de otro lado en un análisis sobre 1123 escolares australianos existía en el 5.3% de los individuos, usualmente en forma solitaria⁹². Histológicamente se caracteriza por una progresiva degeneración de las células névicas rodeadas por un infiltrado mononuclear. El proceso cursa varias etapas.⁹³

I-ó de pre regresión en la cual las células névicas sin alteraciones se ven rodeadas por un número moderado de linfocitos T, un porcentaje relativamente menor de los cuales son ayudantes inductores, y además algunas células B y macrófagos.

II-ó de regresión temprana con un gran número de Lin T y de células FXIIIa (+) en estrecho contacto con los nidos de células névicas, las cuales muestran sus bordes alterados. En ella hay un moderado aumento de células

lisozima (+) y de células de Langerhans epidérmicas.

III-6 de regresión tardía en la que hay nevomelanocitos aislados, mostrando una atipicidad leve. Existen numerosos linfocitos T y macrófagos positivos para lisozima, KPI y/o FXIIIa entremezclados con las células névicas, así como aumento de las células de Langerhans epidérmicas.

IV-ó de regresión completa, en la que desaparecen las células névicas y solo se aprecian remanentes moderados de linfocitos T.

En términos generales se sugiere que los linfocitos T especialmente los citotóxicos/supresores activados y los macrófagos participan en la regresión del nevo.

El infiltrado parece dirigirse predominantemente contra los nevomelanocitos A y B y en algunos casos no afecta los de tipo C de la dermis profunda⁹⁴. En otro estudio, las células névicas no fueron marcadas con el HMB45 (un anticuerpo monoclonal) en 5/6 casos de halo nevo⁹⁵.

Los melanocitos normales expresan una beta 2 microglobulina, cadena liviana de los antígenos HLA-1, la cual no se expresa o lo hace poco en los nevos comunes, pero en el halo nevo se detecta en las lesiones asociadas con infiltrado inflamatorio⁹⁶. Parece ser que los nevocitos son destruidos por células T citotóxicas y que los antígenos HLA-1 expresados por las células névicas son importantes para ser reconocidas como "blanco". Igualmente sucede con la expresión de antígenos H LA-A, B, C por parte de la gran mayoría de los nevocitos en el halo nevo con infiltrados inflamatorios densos, fenómeno que también ocurre en el melanoma y el nevo displásico⁹⁷.

Cuando se estudiaron ultraestructuralmente 8 casos de nevo de Sutton⁹⁸, se encontró cambios en los nervios, anormalidad como la vista en vitiligo, pero los infiltrados inflama-

torios no aparecen en las etapas tempranas de la involución del nevo. Por ello se ha sugerido que existe una etapa inicial de inhibición tanto de los melanocitos como de las células névicas que sería la responsable del halo despigmentado, predecesora del infiltrado linfoide que conduce a la destrucción del nevo.

Terapia y cambios inmunes

La PUVA

Las dosis incrementadas⁴⁶ llevan a una muy significativa disminución de la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico y una dosis de 124 mJoule/cm² disminuye los antígenos asociados con el vitiligo inmediatamente después de la irradiación y estos dos cambios se recuperan progresivamente en 24 a 72 horas.

Así mismo estimula la actividad de la tirosinasa pero no en forma dependiente de la dosis. Depleta las células de Langerhans en las áreas despigmentadas del vitiligo estable, e inhibe la síntesis del DNA y de proteínas en mayor grado cuanto mayor dosis. La PUVA produce disminución de IL-1 beta, TNF α , IL-6 e incrementa el IFN gamma.

Se sugiere⁴⁶ que la PUVA terapia estimularía a los queratinocitos a liberar mediadores de la inflamación capaces de funcionar como estimulantes del crecimiento melanocítico de los reservorios foliculares y que su capacidad de agotar tanto las células de Langerhans como la expresión antigénica asociada con vitiligo de las membranas melanocíticas bloquearía el progreso de la citotoxicidad sobre las células pigmentarias.

El levamisol se reporta como capaz de producir una mejoría en el vitiligo⁹⁹

Los corticoesteroides, tópicos u orales pueden mejorar el vitiligo,^{100,101,102}

Son conocidos sus efectos modificadores de la reacción inmune, y en cierta forma su acción se toma como una indicación más de la etiología autoinmune del vitiligo, pero no hay estudios específicos de los cambios inmunológicos que produzcan en esta enfermedad.

Vitiligo en animales

Existen diversas especies¹⁰³ que desarrollan vitiligo:

La gallina Smyth, tiene un cuadro despigmentario¹⁰⁴ muy similar al vitiligo, que se retarda con la bursectomía neonatal, se puede inducir despigmentación en el chimpancé al inmunizarlo con células de melanoma y en caballos Lippizzanos y de la Camarga así como en cerdos miniatura Sinclair¹⁰⁵ con regresión espontánea de melanoma se desarrolla vitiligo.

En perros belgas de Tervuren, gatos siameses y caballos árabes con la enfermedad se han encontrado anticuerpos contra las membranas celulares melanocíticas y se ha descubierto un ratón (C57BL/6J Lervit/ vit) que desarrolla un cuadro autosómico recesivo de despigmentación en el cual ocurren los mismos cambios con respecto a la inmunidad de contacto que se han observado en los humanos con vitiligo.¹⁰⁶

Conclusiones

La citotoxicidad inmunológica es un punto final importante de la respuesta inmune a tumores, células infectadas por virus, injertos y microorganismos exógenos, así como en la autoinmunidad. Los mecanismos para que suceda son múltiples, pero en todos existe una unión leucocito —"blancos", un reconocimiento específico y una tisis del "blanco" luego de la activación de los efectores. Las moléculas de adhesión juegan un papel en todas las 3 etapas

especialmente la interacción del LFA-1 en los leucocitos y las CAM-1 en la estructura "diana". Los niveles de ICAM-1 se modulan por las citocinas TFN-g, IL-1, y TNF-a así como la capacidad de unión LFA/ICAM-1 es otro punto modulador. Además, las citocinas hacen que se responda mejor a señales de reconocimiento específico, movilizan los efectores hacia los tejidos, y expanden estas poblaciones celulares. El ICAM-1 sobre la superficie de queratinocitos y melanocitos muy probablemente influencia en una forma mayor la citotoxicidad en enfermedades como el LE, el liquen plano o el eritema multiforme y, evidentemente existen modificaciones múltiples de los elementos nombrados en el vitiligo. En la actualidad resulta imposible determinar si el sistema inmune cutáneo es el responsable absoluto de la acromia del vitiligo pero indudablemente presenta alteraciones muy notables. Las teorías no inmunes sobre las causas de esta enfermedad incluyen cambios neurológicos, (clínicos, ultraestructurales y bioquímicos), así como actividades anormales enzimáticas en los sistemas de protección de los radicales libres y de transporte de Ca⁺⁺ que conducirían a la acumulación de sustancias tóxicas provenientes del metabolismo de los melanocitos para su autodestrucción. Todo esto podría coexistir en un sistema patogénico, en el cual la modificación introducida por un virus u otra noxa, sobre unas células condicionadas en una forma poligenética conduciría a un daño del melanocito, con una exposición de antígenos ocultos o modificación de los mismos haciéndolos ahora irreconocibles como "propios" o mostrándolos como "peligrosos" y desencadenando una reacción inmunológica que amplifica y perpetua la destrucción de la célula pigmentaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Le-Poole-IC; van-den-Wijngaard-RM; Westerehof-W; Dutrieux-RP; Das-PK Presence or absence of melanocytes in vitiligo lesions: an immunohistochemical investigation. *J-Invest-Dermatol.* 1993 Jun; 100(6): 816-22
2. Horikawa-T; Norris-DA; Johnson-TW; Zekman-T; Dunscomb-N; Bennion-SD; Jackson-RL; Morelli-JG DOPA-negative melanocytes in the outer root sheath of human hair follicles express premelanosomal antigens but not a melanosomal antigen or the melanosome-associated glycoproteins tyrosinase, TRP-1, and TRP-2. *J-Invest-Dermatol.* 1996 Jan; 106(1): 28-35.
3. Arrunategui-A; Arroyo-C; Garcia-L; Covelli-C; Escobar-C; Carrascal-E; Falabella-R Melanocyte reservoir in vitiligo. *Int-J-Dermatol.* 1994 Jul; 33(7): 484-7.
4. Grimes-PE; Sevall-JS; Vjdani-A Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients with vitiligo. *J-Am-Acad-Dermatol.* 1996 Jul; 35(1): 21-6
5. Ortonne-JP; Bose-SK Vitiligo where do we stand? *Pigment-Cell-Res.* 1993 Mar; 6(2): 61-72
6. Le-Poole-IC; Das-PK; van-den-Wijngaard-RM; Bos-JD; Westerhof-W Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp-Dermatol.* 1993 Aug; 2(4): 145-53
7. American Academy of dermatology Physicians' SilverPlatter Dermatology CD-ROM
8. Hann-SK; Lee-HJ Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients. *J-Am-Acad-Dermatol.* 1996 Nov; 35(5 Pt 1): 671-4
9. Nordlund JJ Majumder PP, Recent investigations on vitiligo vulgaris *Dermatol Clin* 1997; 15(1) 69-78.
10. Ortonne-JP; Perrot-H; Thivolet-J Etude clinique et statistique d'une population de 100 vitiligos (1) II.- Associations lésionnelles *Sem-Hop.* 1976 Mar 16; 52(11): 679-86.
11. Betterle-C; Caretto-A; De Zio-A; Pedini-B; Veller-Fornasa-C; Cecchetto-A; Accordi-F; Peserico-A Incidence and significance of organ-specific autoimmune disorders (clinical, latent or only autoantibodies) in patients with vitiligo. *Dermatologica.* 1985; 1 71(6): 419-23
12. Cunliffe-WJ; Hall-R; Stevenson-CJ; Weightman-D Alopecia areata, thyroid disease and autoimmunity *Br-J-Dermatol.* 1969 Dec; 81(12): 877-81
13. Cunliffe-WJ; Hall-R; Newell-DJ; Stevenson-CJ Vitiligo, Thyroid disease and autoimmunity. *Br-J-Dermatol.* 1968 Mar; 80(3): 1 35-9
14. Curti-LG; Siccardi-M; Santianello-EB; Fresco-G Full-blown hypothyroidism associated with vitiligo and acropachy. Report of one case. *Thyroidology.* 1992 Dec; 4(3): 111-4
15. Hegedus-L; Heidenheim-M; Gervil-M; Hjalgrim-H; Hoier-Madsen-M High frequency of thyroid dysfunction in patients with vitiligo. *Acta-Derm-Venereol.* 1994 Mar; 74(2): 120-3
16. Sharma-VK; Dawn-G; Kumar-B Profile of alopecia areata in Northern India. *Int-J-Dermatol.* 1996 Jan; 35(1): 22-7
17. Hann-SK; Im-S; Kim-HI; Kim-HS; Lee-YJ; Park-YK Increased incidence of antismooth muscle antibody in Korean vitiligo patients. *J-Dermatol.* 1993 Nov; 20(11): 679-83
18. Mandry-RC; Ortiz-LJ; Lugo-Somolinos-A; Sanchez-JL Organ-specific autoantibodies in vitiligo patients and their relatives. *Int-J-Dermatol.* 1996 Jan; 35(1): 18-21
19. Brostoff-J Autoantibodies in patients with vitiligo. *Lancet.* 1969 Jul 26; 2(613): 177-8
20. Bor-S; Feiweil-M; Chanarin-I Vitiligo and its aetiological relationship to organ-specific autoimmune disease. *Br-J-Dermatol.* 1969 Feb; 81(2): 83-8
21. Cunliffe-WJ; Hall-R; Newell-DJ; Stevenson-CJ Vitiligo, thyroid disease and autoimmunity. *Br-J-Dermatol.* 1968 Mar; 80(3): 135-9
22. Lerner AB Vitiligo. *J-Invest-Dermatol* 1959 32:285-310
23. Bystryjn-JC Serum antibodies in vitiligo patients. *Clin-Dermatol.* 1989 Apr-Jun; 7(2): 136-45
24. Langhof H Melanin Antibodies in vitiligo *Hautarz* 1965; 16:209-212
25. Woolfson-H; Finn-OA; Mackie-RM; McQueen-A; MacSween-RN Serum anti-tumour antibodies and auto-antibodies in vitiligo. *Br-J-Dermatol.* 1975 Apr.; 92(4): 395-400
26. Hertz-KC; Gazze-LA; Kirkpatrick-CH; Katz-SI Autoimmune vitiligo: detection of antibodies to melanin-producing cells. *N-Engl-J-Med.* 1977 Sep 22; 297(12): 634-7
27. Betterle-C; Peserico-A; Bersani-G Vitiligo and autoimmune polyendocrine deficiencies with autoantibodies to melanin-producing cells. *Arch-Dermatol.* 1979 Mar; 115(3): 364
28. Norris-DA; Kissinger-RM; Naughton-GM; Bystryjn-JC Evidence for immunologic mechanisms in human vitiligo: patients' sera induce damage to human melanocytes in vitro by complements-mediated damage and antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J-Invest-Dermatol.* 1988 Jun; 90(6): 783-9
29. Naughton-GK; Eisinger-M; Bystryjn-JC Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by specific immunoprecipitation. *J-Invest-Dermatol.* 1983 Dec; 8(6): 540-2
30. Naughton-GK; Lipkin-G; Bystryjn-JC Expression of vitiligo antigen on a revertant line of hamster melanoma cells. *J-Invest-Dermatol.* 1984 Nov; 83(5): 317-9
31. Naughton-GK; Reggiardo-D; Bystryjn-JC Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. *J-Am-Acad-Dermatol.* 1986 Nov; 15(5 Pt): 978-81
32. Cui-J; Arita-Y; Bystryjn-JC Characterization of vitiligo antigens. *Pigment-Cell-Res.* 1995 Feb; 8(1): 53-9
33. Cui-J; Bystryjn-JC Melanoma and vitiligo are associated with antibody responses to similar antigens on pigment cells. *Arch-Dermatol.* 1995 Mar; 13(3): 314-8
34. Hann-SK; Koo-SW; Kim-JB; Park-YK Detection of antibodies to human melanoma cells in vitiligo and alopecia areata by Western blot analysis. *J-Dermatol.* 1996 Feb; 23(2): 100-3
35. Hann-SK; Kim-JB Detection of antibodies to human melanoma cell in vitiligo by western blot analysis. *Yonsei-Med-J.* 1995 Nov; 36(5): 457-61
36. Merimsky-O; Shoenfeld-Y; Baharav-E; Altomonte-M; Chaitchik-S; Maio-M; Ferrone-S; Fishman-P Melanoma-associated hypopigmentation: where are the antibodies? *Am-J-Clin-Oncol.* 1996 Dec; 19(6): 61 3-8
37. Baharav-E; Merimsky-O; Shoenfeld-Y; Zigelman-R; Gilbrud-B; Yechezkel-G; Youinou-P; Fischman-P Tyrosinase as an autoantigen in patients with vitiligo. *Clin-Exp-Immunol.* 1996 Jul; 105(1): 84-8
38. Park-YK; Kim-NS; Hann-SK; Im-S Identification of autoantibody to melanocytes and characterization of vitiligo antigen in vitiligo patients. *J-Dermatol-Sci.* 1996 Feb; 11(2): 111-20
39. Cui-J; Arita-Y; Bystryjn-JC Cytolytic antibodies to melanocytes in vitiligo. *J-Invest-Dermatol.* 1993 Jun; 100(6): 812-5
40. Hann-SK; Kim-HI; Im-S; Park-YK; Cui-J; Bystryjn-JC The change of melanocyte cytotoxicity after systemic steroid treatment in vitiligo patients. *J-Dermatol-Sci.* 1993 Dec; 6(3): 201-5
41. Yu-HS; Kao-CH; Yu-CL Coexistence and relationship of antikeratinocyte and antimelanocyte antibodies in patients with non-segmental-type vitiligo. *J-Invest-Dermatol.* 1993 Jun; 100(6): 823-8
42. Yu-HS; Chang-KL; Yu-CL; Li-HF; Wu-MT; Wu-CS; Wu-CS. Alterations in IL-6, IL-8, GM-CSF, RNF-alpha, and IFN-gamma release by peripheral mononuclear cells in patients with active vitiligo. *J-Invest-Dermatol.* 1997 Apr.; 108(4): 527-9
43. Uda-H; Takei-M; Mishima-Y Immunopathology of vitiligo vulgaris, Sutton's leukoderma and melanoma-associated vitiligo in relation to steroid effects. II. The IgG and C3 deposits in the skin. *J-Cutan-Pathol.* 1984 Apr.; 11(2): 114-24
44. Harning-R; Cui-J; Bystryjn-JC Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo. *J-Invest-Dermatol.* 1991 Dec; 97(6): 1078-80

45. Gilhar-A; Zelickson-B; Ulman-Y; Etzioni-A In vivo destruction of melanocytes by the IgG fraction of serum from patients with vitiligo. *J-Invest-Dermatol.* 1995. Nov; 105(5): 683-6
46. Kao-CH; Yu-HS Comparison of the effect of 8-methoxypsoralen (8-mOp) plus UVA (PUVA) on human melanocytes in vitiligo vulgaris and in vitro. *J-Invest-Dermatol.* 1992 May; 98(5):734-40
47. Soubiran-P; Benzaken-S; Bellet-C; Lacour-JP; Ortonne-JP Vitiligo: peripheral T-cell subset imbalance as defined by monoclonal antibodies. *Br-J-Dermatol.* 1985 Jul; 113 Suppl 28: 124-7
48. D'Amelio-R; Frati-C; Fattorossi-A; Aiuti-F; Aiuti-F Peripheral T-cell subset imbalance in patients with vitiligo and in their apparently healthy first-degree relatives. *Ann-Allergy.* 1990 Aug; 65(2): 143-5
49. Le-Poole-IC; van-den-Wijngaard-RM; Westerhof-W; Das-PK Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am-J-Pathol.* 1996 Apr; 148(4): 1219-28
50. Halder-RM; Walters-CS; Johnson-BA; Chakrabarti-SC; Kenney-JA Jr. Aberrations in T lymphocytes and natural killer cells in vitiligo: a flow cytometric study. *J-Am-Acad-Dermatol.* 1986 May; 14(5 Pt 1): 733-7
51. Durham-Pierre-DG; Walters-CS; Halder-RM; Pham-HN; Vanderpool-EA Natural killer cell and lymphokine-activated killer cell activity against melanocytes in vitiligo. *J-Am-Acad-Dermatol.* 1995 Jul;33(1):26-30
52. Mozzanica-N; Frigerio-U; Negri-M; Tadini-G; Villa-ML; Mantovani-M; Finzi-AF Circadian rhythm of natural killer cell activity in vitiligo. *J-Am-Acad-Dermatol.* 1989 Apr; 20(4): 591-6
53. Mozzanica-N; Frigerio-U; Finzi-AF; Cattaneo-A; Negri-M; Scaglione-F; Fraschini-F; Foppa-S T cell subpopulations in vitiligo: a chronobiologic study. *J-Am-Acad-Dermatol.* 1990 Feb; 22(2 Pt 1): 223-30
54. Ahn-SK; Choi-EH; Lee-SH; Won-JH; Hann=SK; Park-YK Immunohistochemical studies from vitiligo-comparison between active and inactive lesions. *Yonsei-Med-J.* 1994 Dec; 35(4): 404-10
55. al-Badri-AM; Foulis-AK; Todd-PM; Gariouch-JJ; Gudgeon-JE; Stewart-DG; Gracie-JA; Goudie-RB Abnormal expression of MHC class II and ICAM-1 by melanocytes in vitiligo. *J-Pathol.* 1993 Feb; 169(2):203-6
56. Baumer-FE; Frisch-W; Milbradt-R; Holzmann-H; Erhohte Expression des OKMS-Antigens auf Blutmonozyten bei Vitiligo. *Z-Hautkr.* 1990 Oct; 65(10): 914, 917-9
57. Vignale-R; Paciel-J; Calandria-L Alteraciones inmunológicas en el vitiligo vulgar. *Med-Cutan-Ibero-Lat-Am.* 1988; 16(4): 343-7
58. Brown-; Winklemann-RK; Wolff-K Langerhans cells in vitiligo: a qualitative study. *J-InvestODermatol.* 1967 Oct.; 49(4):386-90
59. Riley-PA A study of the distribution of epidermal dendritic cells in pigmented and unpigmented skin. *J-Invest-Dermatol.* 1967 Jan; 48(1):28-38
60. Mishima-Y; Kawasaki-H; Pinkus-H Dendritic cell dynamics in progressive depigmentations. Distinctive cytokinetics of dendritic cells revealed by electron microscopy. *Arch-Dermatol-Forsch.* 1972; 243(2): 67-87
61. Zelickson-AS; Mottaz-JH Epidermal dendritic cells. A quantitative study. *Arch-Dermatol.* 1968 Dec; 98(6): 652-9
62. Kano-Y; Shiohara-T; Nagashima-M Epidermal Langerhans cells in various skin diseases. (2). Langerhans cells in vitiligo. *J-Dermatol.* 1984 Apr.; 11(2): 103-10
63. Clausy-AL; Roucheuse-B; Langerhans'cell and vitiligo: quantitative study of T6 and HLA-DR antigen-expressing cells. *Acta-Derm-Venerol.* 1984; 64(4):334-6
64. Kao-CH; Yu-HS Depletion and repopulation of Langerhans cells in nonsegmental type vitiligo. (56) *J-Dermatol.* 1990 May; 17(5): 287-96
65. Nordlund-JJ; Forget-B; Kirkwood-J; Lerner-AB; Dermatitis produced by applications of monobenzone in patients with active vitiligo. *Arch-Dermatol.* 1985 Sep; 121(9):1 141-4
66. Uehara-M; Miyauchi-H; Tanaka-S; Diminished contact sensitivity response in vitiliginous skin. *Arch-Dermatol.* 1984 Feb.; 120(2): 195-8
67. Gilhar-A; Aizen-E; Ohana-N; Etzioni-A Vitiliginous vs pigmented skin response to intradermal administration of interferon gamma. *Arch-Dermatol.* 1993 May; 129(5):600-4
68. Simsek-H; Savas-C; Akkiz-H; Telatar-H Interferon-induced vitiligo in a patient with chronic viral hepatitis C infection. *Dermatology* 1996; 193(1):65-6
69. Nordlund-J; Halder-RM; Grimes-P; Management of vitiligo. *Dermatol-Clin.* 1993 Jan; 11(1):27-33
70. Bose-SK; Ortonne-JP; Focal gaps in the basement membrane of involved and uninvolved skin of vitiligo: are they normal? *J-Dermatol.* 1994 Mar; 21(3):152-9
71. Bose-SK Absence of Merkel cells in lesional skin of vitiligo. *Int-J-Dermatol.* 1994 Jul; 33(7): 481-3
72. Bose-SK Probable mechanisms of loss of Merkel cells in completely depigmented skin of stable vitiligo. *J-Dermatol.* 1994 Oct.; 21(10):7252-8
73. Lacour-JP; Ortonne-JP, Generique du vitiligo. *Ann-Dermatol-Venerol.* 1995; 122(4):167-71
74. Schallreuter-KU; Levenig-C; Kuhn-P; Loliger-C; Hohl-Tehari-M; Berger-j; Histocompatibility antigens in vitiligo: Hamburg study on 102 patients from northern Germany. *Dermatology.* 1993; 187(3):186-92
75. Retornaz-G; Betuel-H; Ortonne-JP; Thivolet-J. HL-A antigens and vitiligo. *Br-J-Dermatol.* 1976 Aug; 95(2):173-5
76. Buc-M; Busova-B; Hegyi-E; Kolibasova-K Vitiligo is associated with HLA-A2 and HLA-Dw7 in the Slovak populations. *Folia-Biol-Praha.* 1996; 42(1-2):23-5
77. Venkataram-MN; White-AG; Leeny-WA; al-Suwaid-AR; Dear-AS HLA antigens in Omani patients with vitiligo. *Clin-Exp-Dermatol.* 1995 Jan; 20(1):35-7
78. al-Fouzan-A; al-Arbash-M; Fouad-F; Kaaba-SA; Mousa-MA; al-Harbi-Sa; Study of HLA class I/II and T lymphocyte subsets in Kuwaiti vitiligo patients. *Eur-J-Immunogenet.* 1995 Apr; 22(2):209-1 3
79. Venneker-GT; de-Waal-LP; Westerhof-W; D'Amario-; Schreuder-GM; Asghar-SS; HLA associations in vitiligo patients in the Dutch population. *Dis-Markers.* 1993 Nov; 11(4): 187-90
80. 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 Oct; 129(4):408.10
81. Orecchia-G; Perfetti-L; Malagoli-P; Borghini-F; Kipervarg-Y; Vitiligo is associated with a significant increase in HLA-A30, Cw6 and DQw3 and a decrease in C4AQ0 in northern Italian patients. *Dermatology;* 1992; 185(2):123-7
82. Finco-O; Cuccia-M; Martinetti-M; Ruberto-G; Orecchia-G; Rabbiosi-G; Age of onset in vitiligo: relationship with HLA supratypes. *Clin-Genet.* 1991 Jan; 39(1):48-54
83. Poloy-A; Tibor-L; Kramer-J; Anh-Tuan-N; Kraszits-E; Medgyessy-I; Fust-G; Stenszky-V; Farid-NR; HLADR1 is associated with vitiligo. *Immunol-Lett.* 1991 Jan; 27(1):59-62
84. Dunston-GM; Halder-RM; Vitiligo is associated with HLA-DR4 in black patients. A preliminary report. *Arch-Dermatol.* 1990 Jan; 1216(1):56-60
85. Metzker-A; Zamir-R; Gazit-E; David-M; Feuerman-EJ; Vitiligo and the HLA system. *Dermatologica* 1980; 160(2):100-5
86. Morelli-JG; Kincannon-J; Yohn-JJ; Zekman-T; Weston-WL; Norris-DA; Leukotriene C4 and TGF-alpha are stimulators of human melanocyte migration in vitro. *J-Invest-Dermatol.* 1992 Mar; 98(3):290-5
87. Horikawa-T; Norris-DA; Yohn-JJ; Zekman-T; Travers-JB; Morelli-JC Melanocyte mitogens induce both melanocyte chemokinesis and chemotaxis. *J-Invest-Dermatol.* 1995 Feb.; 104(2):256-9
88. Purl-N; Mojamdar-M; Ramaiah-A Growth defects of melanocytes in culture from vitiligo subjects are spontaneously corrected in vivo in repigmenting subjects and can be partially corrected by the addition of fibroblast-derived growth factors in vitro. *Arch-Dermatol-Res.* 1989;281(3):178-84

89. Norris-A; Todd-C; Graham-A; Quinn-AG; Thody-AJ; The expression of the c-kit receptor by epidermal melanocytes may be reduced in vitiligo. *Br-J-Dermatol.* 1996 Feb; 134(2):299-306
90. Mooney-MA; Barr-RJ; Buxton-MG; Halo nevus or halo phenomenon? A study of 142 cases. *J-Cutan-Pathol.* 1995 Aug; 22(4):342-8
91. Barona-MI; Arrunategui-Añ Falabella-R; Alzate-A; An epidemiologic case-control study in a population with vitiligo. *J-Am-Acad-Dermatol.* 1995 Oct; 33(4):621-5
92. Rivers-JK; MacLennan-R; Kelly-JW; Lewis-AE; Tate-Bj; Harrison-S; McCarthy-WH The eastern Australian childhood nevus study: prevalence of atypical nevi, congenital nevus-like nevi, and other pigmented lesions. *J-Am-Acad-Dermatol.* 1995 Jun; 32(6):957-63
93. Akasu-R; From-L; Kahn-HJ Characterization of the mononuclear infiltrate involved in regression of halo nevi. *J-Cutan-Pathol.* 1994 Aug; 21(4):302-11
94. Langer-K; Konrad-K. Congenital melanocytic nevi with halo phenomenon: report of two cases and a review of the literature. *J-Dermatol-Surg-Oncol.* 1990 Apr; 16(4):377-80
95. Pluot-M; Joundi-A; Grosshans-E; Contribution de l'Ac monoclonal HMB45 au diagnostic histopathologique des melanomes. *Ann-Dermatol-Venerol.* 1990; 117(10):691-9
96. Takata-M; Hirone-T; Matsumura-H; Beta 2 microglobulin expression in normal melanocytes, nevocellular nevi, and malignant melanomas. *JInvest-Dermatol.* 1989 May; 92(5 Suppl):243S-247S
97. Bergman-W; Willemze-R; de -Graaff-Reitsma-C; Rüter-DJ. Analysis of major histocompatibility antigens and the mononuclear cell infiltrate in halo nevi. *J-Invest-Dermatol.* 1985 Jul; 85(1):225-9
98. Gauthier-Y; Surleve-Bazeille-JE; Gauthier-O; Texier-L; Ultrastructure of halo nevi. *J-Cutan-Pathol.* 1975; 2(2):71-81
99. Pasricha-JS; Kherra-V; Effect of prolonged treatment with levamisole on vitiligo with limited and slow-spreading disease. *Int-J-Dermatol.* 1994 Aug; 33(8):584-7
100. Imamura-S; Tagami-H; Treatment of vitiligo with oral corticosteroids. *Dermatologica;* 1976; 153(3):179-85
101. Bleeher-SS; The treatment of vitiligo with topical corticosteroids. Light and electronmicroscopic studies. *Br-j-Dermatol.* 1976 Mar; 94 suppl 12:43-50
102. Pasricha-JS; Khaitan-BK; Oral mini-pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast-spreading disease. *Int-J-Dermatol.* 1993 Oct.; 32(0):753-7
103. Barnes-L; Vitiligo and the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Dermatol-Clin.* 1988 Apr. 6(2): 229-39
104. Boissy-RE; Moellmann-G; Trainer-AT; Smyth-JR jr; Lerner-AB; Delayed-amelanotic (DAM or Smyth) chicken: melanocyte dysfunction in vivo and in vitro. *J-Invest-Dermatol.* 1986 Feb; 86(2):149-56
105. Millikan-LE; Boylon-JL; Hook-RR; Manning-PJ; Melanoma in Sinclair swine: a new animal model. *J-Invest-Dermatol.* 1974 Jan; 62():20-30
106. Lernere-AB; Shiohara-T; Boissy-RE; Jacobson-KA; Lamoreuz-ML; Moellmann-GE; A mouse model for vitiligo. *J-Invest-Dermatol.* 1986 Sep; 87(3):299-304.