

Vitiligo: diagnostika a léčba

Karolína Bortelová

I. dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

Vitiligo je kožní onemocnění projevující se vznikem bílých, ostře ohraničených makul na kůži. Je obvykle diagnostikováno klinicky, i když v případě nejasností lze využít i Woodovy lampy či kožní biopsie. V současné době existuje řada možností v terapii vitiliga, k dispozici jsou lokální přípravky, fototerapie i chirurgická léčba. Lokální kortikosteroidy nebo topické imunomodulátory pro lokalizované vitiligo a fototerapie pro generalizované vitiligo jsou považovány za první volbu. Vzhledem k tomu, že léčba často trvá dlouhou dobu, a ne vždy je výsledek kosmeticky přijatelný, setkáváme se u pacientů s frustrací a zvýšeným psychickým stresem, proto je dobré nezapomínat, že psychotherapie má při léčbě vitiliga také svou pozitivní roli.

Klíčová slova: vitiligo, depigmentace, fototerapie, laserová terapie.

Vitiligo: diagnosis and therapy

Vitiligo is a skin disorder resulting in the appearance of white, sharply delimited macules on the skin. It is usually diagnosed clinically, although in case of ambiguity, Wood lamp or skin biopsy can be used. There are currently many options for vitiligo therapy, local preparations, phototherapy and surgical treatment are available. Local corticosteroids or topical immunomodulators for localized vitiligo and phototherapy for generalized vitiligo are considered as the first choice. Since treatment often takes a long time, and not always a cosmetically acceptable result, we encounter patients with frustration and increased mental stress, so it is good to remember that psychotherapy also has a positive role in treating vitiligo.

Key words: vitiligo, depigmentation, phototherapy, laser therapy.

Úvod

Vitiligo je získaná porucha pigmentace neznámé etiologie, pro kterou je charakteristický vznik bílých makul, z důvodu selektivní ztráty melanocytů. Prevalence onemocnění je ve Spojených státech a v Evropě přibližně kolem 1 %. Zaznamenaná mírná převaha onemocnění u žen může odrážet jejich častější řešení této problematiky z kosmetických důvodů, a neexistuje žádný rozdíl v míře výskytu dle typu pleti nebo rasy (1). U více než poloviny všech pacientů se onemocnění rozvine před 20. rokem. V případě rozvoje v pokročilém věku bychom měli pomyslet na některé související choroby, jako je dysfunkce štítné žlázy, revmatoidní artritida, diabetes mellitus a alopecia areata. Průběh onemocnění je nepředvídatelný a reakce na léčbu se individuálně liší. Depigmentace mů-

že být zdrojem závažných psychických útrap, snížené kvality života a zvýšeného rizika psychiatrické morbidity (2). Studie naznačují, že vitiligo přináší mentální a emocionální zátěž srovnatelnou s ekzémem rukou nebo psoriázou a že ženy mají větší tendenci k psychickým útrapám než muži (3).

Jedná se o geneticky podmíněné onemocnění, přičemž dědičnost je polygenní/multifaktoriální. Patogeneze je stále předmětem diskuzí, byla přičítána autoimunitním (AI) příčinám, oxidativnímu stresu a/nebo sympatickým neurogenním poruchám.

Přesto, že léze u vitiliga bývají zcela asymptomatické, obzvláště v akutních stádiích může docházet ke svědění. Vitiligo je chronická perzistující choroba; spontánní repigmentace je jen málo častá.

Klinický obraz

Depigmentace kůže a vlasových folikulů je hlavním klinickým projevem vitiliga. Výsledkem jsou bílé, zdravou kůží ostře ohraničené, často symetrické makuly a plaky, které se časem mohou zvětšovat, co do počtu i velikosti. Vitiligo se často vyskytuje na místech, která jsou obvykle hyperpigmentována, jako je obličej, hřbety rukou, axily, inguinální a anogenitální oblast. Na končetinách jej můžeme pozorovat především na loktech, kolenou a zápěstích. Rovněž může být postižena vlasatá část pokožky hlavy, z níž poté vyrůstají světlé prameny vlasů – poliosis (4). Více patrné jsou léze u pacientů s tmavší pletí. U pacientů se světlou pokožkou je vitiligo obvykle nejprve zaznamenáno v místech vystavených slunečnímu záření. S nástupem onemocnění bývá spojováno několik faktorů,

především kožní trauma, silné spálení sluncem a narůstající psychická zátěž (2).

Vitiligo se dělí na tři typy: lokalizované, generalizované a vitiligo universalis. Lokalizované vitiligo je dále členěno na fokální, segmentální (dermatomální nebo v Blaschkových liniích) a slizniční. Generalizované vitiligo rozlišujeme akrofaciální, vulgární nebo smíšené. Vitiligo universalis zasahuje více než 80 % pokožky. Generalizované vitiligo je nejčastějším typem (1).

Diagnostika

Vitiligo je obvykle rozpoznáno dle klinického obrazu. V případě nejasností můžeme využít Woodovu lampu, emitující ultrafialové záření (UVA) o vlnové délce přibližně 365 nm, kterou na ložisko posvítíme, v případě vitiliga pozorujeme namodralé zbarvení depigmentované pokožky, zatímco u pouze hypopigmentované kůže se toto zbarvení nevyskytuje.

Zřídka může být pro potvrzení diagnózy nutné histopatologické vyšetření, kde pak pozorujeme snížení počtu či úplnou absenci melanocytů ve stratum basale epidermis a absenci pigmentace keratinocytů. Mimo to může být vyšší počet Langerhansových buněk a perifolikulárně či perivaskulárně lokalizované lymfocytární infiltráty (1).

Při diagnostice vitiliga je vždy nezbytné vyloučit další stavy, které způsobují hypopigmentaci a depigmentaci. Diferenciální diagnostika vitiliga zahrnuje především onemocnění, jako je albinismus, pityriasis versicolor, pityriasis alba a hypomelanosis guttata. Na nevus depigmentosus musíme myslet hlavně při diagnostice segmentálního a fokálního vitiliga. Pro diagnostiku vitiliga svědčí také i pozitivní rodinná anamnéza.

Terapie

Existuje celá řada medikamentózních a chirurgických postupů zaměřených na repigmentaci a dosažení přijatelného kosmetického výsledku; metody depigmentace jsou k dispozici pro pacienty s recidivující nebo pokročilou nemocí.

Lokální léčba

Topické kortikosteroidy jsou nejčastěji lékem první volby. Jsou nejúčinnější monoterapií a v kombinaci s fototerapií vykazují nejlepší klinické výsledky.

Využíváme obvykle kortikosteroidy III. a IV. skupiny, tedy silně a velmi silně účinné, např. betamethason, flutikason, methylprednisolon, klo-

betason. Lepší odpověď na tuto léčbu je u dětí v porovnání s dospělými; léze hlavy a krku mají pak na léčbu největší odezvu. Kompletní repigmentace byla zaznamenána až u 49,3 % případů (5). Při použití v kombinaci s fototerapií UVA prokázal flutikason zvýšení míry repigmentace přibližně trojnásobně oproti monoterapii. Mezi vedlejší účinky této léčby patří epidermální atrofie, vznik teleangiektasií, striae distensae, steroidní folikulitida a možné vedlejší účinky související se systémovou absorpcí.

Inhibitory kalcineurinu vykazují podobné nebo jen mírně horší výsledky než topické kortikosteroidy, ale jejich efekt nastává dříve. I v tomto případě reagují léze na obličej i a krku nejlépe. Inhibitory kalcineurinu zvyšují účinek fototerapie a laserové terapie (5). Jsou považovány za bezpečné pro krátkodobé nebo přerušované dlouhodobé používání. Studie kombinující lokální takrolimus s excimerovým laserem o vlnové délce 308 nm ukázaly ještě slibnější výsledky než monoterapie. Časté nežádoucí účinky zahrnují erytém, svědění, pálení a podráždění pokožky.

Analoga vitaminu D3 v monoterapii mají efekt nižší než topické kortikosteroidy. Kalcipotrien je však jejich účinným doplňkem, převážně díky efektu na stimulaci vývoje melanocytů a melanogenezi. Podle dostupných údajů kalcipotriol jako monoterapie nedosahuje adekvátních výsledků, přesto by mohl být účinný při použití v kombinaci s fototerapií, ale tento vliv je stále předmětem zkoumání (6).

Fototerapie

Fototerapie bývá vyhrazena pacientům, u kterých selhala topická léčba. K léčbě pacientů s vitiligem je využívána již od začátku 19. století. Přesný mechanismus účinku není znám; má se za to, že má jak účinky imunosupresivní, tak stimulační efekt na melanocyty. Studie in vitro ukázaly, že fototerapie UVA a UVB podporuje migraci a proliferaci melanocytů (7).

UVA fototerapie je téměř vždy využívána ve spojení s fotosenzibilizátorem psoralenem – PUVA.

Psoraleny: Byl úspěšně použit 8-methoxy-psoralen (8-MOP), 5-methoxypsoralen (5-MOP) a trimethylpsoralen (TMP). Fotochemoterapie s topickým přípravkem 8-MOP může být použita u pacientů s malými lézemi vitiliga (< 5 % tělesné plochy) nebo jedinců mladších 12 let. Přibližně za 30 minut po aplikaci přípravku je pokožka vystavena UVA záření, zpočátku 0,25 až 0,5 J/cm².

Frekvence ozařování je dvakrát až třikrát týdně a doba expozice se zvyšuje z 15–30 sekund až na maximálně 10 minut.

I použití samotného UVA záření (15 J/cm²) vyvolává repigmentaci z více než 60 % u poloviny jedinců. U PUVA pak míra odpovědi dosahuje i 78 % až 100 % repigmentace lézí hlavy a krku u více než poloviny pacientů. Léze na končetinách jsou na tuto léčbu méně citlivé.

Mezi časté nežádoucí účinky u pacientů užívajících fototerapii PUVA patří erytém a svědění v místě ozaření, dále pak nauzea a bolesti hlavy po užití psoralenu perorálně. Pacienti by měli být poučeni, že je třeba 24 hodin po požití nebo topické aplikaci psoralenu dbát na ochranu proti slunečnímu záření, aby se zabránilo kumulaci záření z vnějšího prostředí.

V posledních letech byla PUVA v léčbě vitiliga nahrazena tzv. narrowband UVB 311 nm (NB-UVB), protože se ukázalo, že je klinicky účinnější. Při použití samotné fototerapie NB-UVB pozorujeme repigmentaci v rozsahu 41,6 % až 100 % (8). Pacienti jsou typicky ozařováni dvakrát až třikrát týdně, přičemž průměrná doba trvání léčby se pohybuje od 10 týdnů do 2 let. Ve srovnání s PUVA vykazuje fototerapie NB-UVB ekvivalentní nebo vyšší míru repigmentace. Několik studií prokázalo, že fototerapie NB-UVB je lepší než fototerapie PUVA při následném udržování remise (9).

Kromě psoralenů zvyšuje účinek terapie světlem – ať už přirozeným nebo ultrafialovým – i khelin.

Khelin: Organická sloučenina s vazodilatačními účinky. Má stimulační efekt na melanogenezi a proliferaci melanocytů v kombinaci s UVA světlem, nicméně jej můžeme využít i v kombinaci se světlem přirozeným. Ve srovnání s PUVA vyžadovala fototerapie khelin plus UVA světlo (KUVA) vyšší dávky a delší trvání léčby k dosažení stejné odpovědi, ale pacienti zaznamenali méně nežádoucích účinků než u PUVA.

L-fenylalanin: Fenylalanin je esenciální aminokyselina, která je zásadní při iniciaci melanogeneze v melanocytech. In vitro, perorální L-fenylalanin (L-phe) s UVA fototerapií snížil počet Langerhansových buněk v lézích vitiliga. Přesto, že není klasickým fotosenzibilizátorem, enzym, který konvertuje fenylalanin, má zvýšenou aktivitu poté, co je vystaven UVB záření. L-fenylalanin může být aplikován lokálně nebo perorálně. Většina studií hodnotí účinnost L-phe

v kombinaci s fototerapií, i když bylo zjištěno, že 29,3 % pacientů užívajících topickou L-phe jako monoterapii vykazovalo repigmentaci ve více než 75 % (10). Léze na obličeji reagují nejlépe.

Laserová terapie

Laserová terapie pro vitiligo je relativně nová léčba, která se v poslední dekádě stala populární. Mechanismus účinku se považuje za podobný jako u konvenční léčby světlem, ale lasery umožňují cílenou terapii, méně celkového ozařování těla, a tedy i menší vliv na okolní zdravou kůži.

Monochromatický excimerový laser 308 nm (MEL): Je jeden z nejvíce užívaných k terapii vitiliga. MEL emituje vlnovou délku 308 nm, velmi podobnou jako u fototerapie NB-UVB (311 nm) a u laseru Bioskin. Používá se jednou až třikrát týdně po dobu 12 týdnů. Repigmentace více než 75 % lézí se projevila až u 52,8 % pacientů (11). V průměru trvá 11 až 22 sezení, než se repigmentace začne projevovat, překvapivě více v oblastech obecně hůře reagujících, jako jsou akra. Většina případů je stabilní ještě po 1 roce od ukončení terapie. V rámci nežádoucích účinků byl pozorován erytém a pruritus.

Bioskin laser: Nové zařízení z Itálie, laser Bioskin, emituje 311 nm UVB. Jeho užívání vykazuje lepší kosmetický efekt a zmírňuje riziko předčasného stárnutí kůže spojené s celkovým ozářením těla. Bioskin sám, u 72 % pacientů, měl úspěšnost více než z 75 % (10).

Helium-neonový laser (HeNe 632,8 nm): Používá se u pacientů se segmentálním vitiligem, kteří mají typicky horší odpověď na konvenční léčbu ve srovnání s nesegmentálním. Podporuje melanogenezi, růst melanocytů a jejich migraci v kůži. Způsobuje více než 50% repigmentaci u 60 % pacientů (12). V průměru však začíná repigmentace až po 16–17 ošetřeních.

Celková terapie

Perorální kortikosteroidy: I když nejsou v současné době považovány za konvenční léčbu vitiliga, mohou být účinné prostřednictvím indukce imunosuprese. Dexamethason 10 mg intravenózně po dobu dvou po sobě jdoucích dnů týdně po dobu až 24 týdnů prokázal zastavení progresu onemocnění, ale indukoval repigmentaci pouze u 37,6 % (13). Při použití jako doplněk k fototerapii dosahují perorální pulzní dávky steroidů nejvyšší repigmentační odezvu s úzkopásmovým ultrafi-

lovým zářením (NB-UVB) ve srovnání s fototerapií PUVA a širokopásmovou UVB fototerapií.

Systémové KS však mohou vyvolávat zvýšení hmotnosti, akné, menstruační poruchy nebo hypertrichózu.

Inhibitory TNF- α : TNF- α je prozánětlivý cytokin, který může indukovat smrt melanocytů a inhibovat diferenciaci kmenových buněk melanocytů. Bylo prokázáno, že kůže vitiliga má významně vyšší hladiny TNF- α a IL-1a ve srovnání s normální kůží u stejného pacienta. Několik pacientů užívajících inhibitory TNF- α – konkrétně infliximab – pro psoriázu, zaznamenali zastavení progresu vitiliga a repigmentaci některých lézí.

Cyklofosfamid: Cyklofosfamid podáván v pulzní terapii s dexamethasonem při léčbě pemphigus vulgaris, indukoval repigmentaci u pacienta, který byl předtím refrakterní/neodpovídající k systémovým steroidům. Dvakrát denně podávaný perorální cyklofosfamid (50 mg) vyvolal repigmentaci i u pacientů s těžko léčitelnými akraálními ložisky, byly však hlášeny významné vedlejší účinky, jako nauzea a cytopenie (14).

Chirurgické metody

Chirurgická léčba je vynikající volbou pro pacienty, kteří nejsou schopni dosáhnout kosmeticky přijatelných výsledků pomocí nechirurgických metod. Nežádoucí účinky zahrnují především jizvení, rejekci kožního štěpu, koebnerizaci.

Blister-graft (BG): Technika blistrového štěpu se používá k vytvoření dárcovské epidermální štěpné tkáně. Tato technika vytváří v dárcovském místě subepidermální bulu, ze které je kryta chirurgicky odstraněna a transplantována na místo léze.

Ke kompletní repigmentaci dochází až u 90 % pacientů. Pigmentace se šíří směrem ven od štěpu. Možný neúspěch může být způsoben Koebnerovým fenoménem. Přidání fototerapie významně zvyšuje šanci na repigmentaci (15).

Punch-graft (PG): Punch graft je jednou z nejčastěji používaných technik. Několik malých štěpů je odebráno a umístěno na místo léze, které bylo předem buď dermabradováno, nebo perforováno. I zde může být přidání fototerapie přínosem.

Split-thickness skin graft (STSG): Hlavní výhodou tzv. metody ultratenkých řezů je schopnost pokrýt velké plochy při jednom chirurgickém zákroku. Repigmentace je větší u pacientů, u kterých tuto metodu kombinujeme s fotochemoterapií (15). Tento postup vyžaduje použití

anestezie a může zanechat místa odběru štěpu kosmeticky/esteticky nevzhledná.

Transplantace suspenze autologních melanocytů (AMST): Podstata této metody spočívá v odběru tkáně z dárcovského místa (PG, BG, kyretáž nebo STSG), uvolnění jednotlivých buněk do suspenze a jejich transplantaci na deepitelizovanou kůži příjemce. Až 56 % pacientů dosáhlo míry repigmentace vyšší než 95 %, udržované i po dobu 6 let (5). V kontrastu k nechirurgickým léčebným metodám měly léze na kotnících, nohou, kloubech a prstech nejlepší odpověď na léčbu, oproti lézím na obličeji.

Nežádoucí účinky u jakéhokoliv chirurgického zákroku zahrnují jizvení, riziko infekce a hyperpigmentaci.

Další metody

Depigmentace: Depigmentace může být přínosná pro pacienty, u kterých selhala repigmentační terapie nebo mají velmi rozsáhlé onemocnění. V praxi využíváme monobenzone a hydrochinon, obojí v podobě krému (16). Způsobují ireverzibilní depigmentaci kůže přibližně za 2–4 měsíce používání. Jak hydrochinon, tak monobenzone mohou způsobit pálení, svědění a kontaktní dermatitidu. K depigmentaci u pacientů s vitiligem universalis můžeme využívat také rubínový laser.

Kamufláž: Kamufláž je důležitou součástí celkové péče o pacienty s vitiligem. Může být dočasná (make-up), semipermanentní (samoopalovací přípravky) nebo permanentní (tetování). Vysoce pigmentované krycí krémy vyžadují každodenní pečlivou aplikaci, ale jsou lehké a voděodolné a často již bez parfemace. Samoopalovací voděodolné prostředky udržují svůj efekt po dobu 3 až 5 dní. Pigmentace lézí slizničního vitiliga lze dosáhnout technikami, jako je kosmetické tetování, je však třeba pečlivě zvážit případná rizika. K těm patří potenciální riziko infekce, riziko koebnerizace vitiliga, špatná barevná shoda a možnost šíření léze za hranici tetování.

Antioxidanty: Topické a perorální antioxidanty mohou mít význam při ochraně melanocytů před destrukcí volnými kyslíkovými radikály. Jde o vitamin E, vitamin C, kyselinu alfa-lipoovou, ginkgo bilobu a superoxid dismutázu. Efektivní, levná a dobře snášená léčba (17).

Psychoterapie: Jelikož existuje spojení mezi stresem a exacerbací vitiliga, je mnohdy důležitá psychologická intervence, jako je nácvik relaxačních metod a psychoterapie.

Závěr

Vitiligo je onemocnění kůže s velkým potenciálním dopadem na kvalitu života pacientů. I když je zpravidla pomalá reakce na léčbu a repigmentace se nemusí projevit vždy ani přes

intenzivní snahu, měla by být pacientům nabídnuta řada terapeutických možností. Nedostatek předchozího úspěchu je často důvodem pro pesimistický výhled ze strany ošetřujícího lékaře i pacienta; nicméně stanovení realistických

očekávání a komplexní plán léčby mohou vést k úspěšným výsledkům. Nedávné pokroky při určování patogeneze onemocnění zahájily nové možnosti léčby, které mohou být revolucí v budoucí léčbě vitiliga.

LITERATURA

1. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: A comprehensive overview: Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65(3): 473–491. doi:10.1016/j.jaad.2010.11.061
2. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 77(1): 1–13. doi:10.1016/j.jaad.2016.10.048
3. Kent G, Al'Abadie M. Psychologic effects of vitiligo: A critical incident analysis. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 35(6): 895–898. doi:10.1016/S0190-9622(96)90112-7
4. Iannella G, Greco A, Didona D, et al. Vitiligo: Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev.* 2016; 15(4): 335–343. doi:10.1016/j.autrev.2015.12.006
5. Felsten LM, Alikhan A, Petronic-Rosic V. Vitiligo: A comprehensive overview: Part II: Treatment options and approach to treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65(3): 493–514. doi:10.1016/j.jaad.2010.10.043
6. Hameed A, Rani Z, Kazmi AH. Vitiligo: new etiology-based treatments. 2005: 252–260.
7. Oakley A. Guidelines for the management of vitiligo. *DermNet NZ.* 2014;24(May): 1–6. doi:10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x.
8. Arca E, Taştan HB, Erbil AH, Sezer E, Koç E, Kurumlu Z. Narrow-band ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo. *J Dermatol.* 2006; 33(5): 338–343. doi:10.1111/j.1346-8138.2006.00079.x
9. Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D, De D. Psoralen and ultraviolet A and narrow-band ultraviolet B in inducing stability in vitiligo, assessed by vitiligo disease activity score: An open prospective comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21(10): 1381–1385. doi:10.1111/j.1468-3083.2007.02283.x
10. Lotti T, Buggiani G, Troiano M, et al. Targeted and combination treatments for vitiligo: Comparative evaluation of different current modalities in 458 subjects. *Dermatol Ther.* 2008;21(SUPPL. 1):20-27. doi:10.1111/j.1529-8019.2008.00198.x
11. Shen Z, Gao T-W, Chen L, et al. Optimal Frequency of Treatment with the 308-nm Excimer Laser for Vitiligo on the Face and Neck. *Photomed Laser Surg.* 2007; 25(5): 418–427. doi:10.1089/pho.2007.2086
12. Jung Min Bae and Seung-Kyung Hann. Laser Treatments for Vitiligo. 2016; 5(2): 63–70. doi:10.1007/978-1-4939-0265-1
13. Radakovic-Fijan S, Fürnsinn-Friedl AM, Hönigsmann H, Tannen A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44(5): 814–817. doi:10.1067/mjd.2001.113475
14. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE. Current and emerging treatments for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 77(1): 17–29. doi:10.1016/j.jaad.2016.11.010
15. Lommerts JE, Uittentuis SE, Bekkenk MW, de Rie MA, Wolkerstorfer A. The role of phototherapy in the surgical treatment of vitiligo: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32(9): 1427–1435. doi:10.1111/jdv.14950
16. Thierry Passeron P. Medical and Maintenance Treatments for Vitiligo. *Dermatol Clin.* 2017; 91: 399–404. doi:https://doi.org/10.1016/j.det.2016.11.007
17. Bleuel R, Eberlein B. Therapeutic management of vitiligo. *JDDG - J Ger Soc Dermatology.* 2018; 16(11): 1309–1313. doi:10.1111/ddg.13680