

## Vitiliigo – mis on teada tänasel päeval?

Maire Karelson, Külli Kingo, Helgi Silm – TÜ nahahaiguste kliinik

depigmentatsioon, autoimmuunhaigus, geneetika, ravi

**Vitiliigo ehk laikpigmentatsioon on omandatud pigmentatsioonihäire, mille korral esineb koldeline pigmenti kadu nahas, karvades ja limaskestades. Depigmentatsiooni paigutuse ja ulatuse alusel eristatakse haiguse erinevaid vorme. Haiguse patogenees pole tänaseni lõplikult selge. Haigete veres on avastatud erinevaid melanotsüütide pinna- ja tsütoplasma-antigeenide vastaseid antikehasid. Enamik haigusjuhte esineb sporaadiliselt, kuid ~20%-l generaliseeritud vitiliigo haigetel on täheldatud haiguse esinemist perekonnas. Autoimmuunhaigusi põdevate haigete seas tuleb vitiliigot ette 10–15 korda sagedamini. Tänapäeval käsitletakse vitiliigot kui komplekshaigust, mille avaldumist mõjutavad lisaks geneetilisele komponendile ka keskkonnategurid. Vitiliigot on ravitud peamiselt süsteemse ja lokaalse fotokemoterapia (PUVA) teel. Viimastel aastatel on kasutusele võetud kitsa kimbu UVB (ultraviolettkiirguse B-spekter), D-vitamiini analoogid ja kaltsineuriini inhibiitorid.**

Vitiliigo on mittenakkuslik omandatud pigmentatsioonihäire, mida iseloomustab melanotsüütide kahjustusest tingitud koldeline pigmenti kadu nahas, karvades ja limaskestades (1). Kuna pigmenti valged laigud on nahal hästi märgatavad, on vitiliigot kirjeldatud juba ~3500 aastat tagasi. Haiguse nimetus tuleneb ladinakeelsest sõnast „*vitium*“, mis tõlkes tähendab „viga“. Pigmenti kadu loob tumedanahalisel inimesel eriti silmatorkava kontrasti, põhjustades haigestunule mitmeid psühhosotsiaalseid probleeme. Indias nimetatakse veel tänapäevalgi vitiliigot valgeks leepaks.

Vitiliigot põeb ligikaudu 0,4–2,0% rahvastikust, haigestumisel puuduvad soolised ja rassilised erinevused (2). Haigus avaldub ~60%-l juhtudest enne 20. eluaastat, kuid kaasajal on kirjeldatud ka nn hilise algusega vitiliigot, mille korral pigmenti kadu ilmneb pärast 50. eluaastat.

### Vitiliigo kliinilised vormid

Depigmentatsiooni paigutuse ja ulatuse alusel eristatakse mitmeid vitiliigo kliinilisi vorme (1, 3). Lokaliseeritud vormi iseloomustavad üksikud, isoleeritult paigutuvad pigmenti kadu laigud nahal või limaskestal mis tahes piirkonnas. Segmentaalne vitiliigo kulgeb ühepoolselt mööda kindla närvi

innervatsiooniala ehk dermatoomi. Akrofatsiaalsele vormile on iseloomulik pigmenti kadu labakätel, -jalgadel, näonahal ümber silmade, ninasõõrmete ja suu. Generaliseeritud vitiliigo korral esineb bilateraalne, sümmeetriline, laialdane laiguline depigmentatsioon üla- ja alajäsemete sirutuspinna- ja puusadel, selgrootülide kohal, suurtes nahavoltides, kaelal ja pea piirkonnas. Generaliseeritud vitiliigot iseloomustab pigmenti kadu just enam traumeeritavates piirkondades nagu liigesed ja väljaulatuvad kehaosad. Seda fenomeni nimetatakse dermatoloogias Koebneri tunnuseks. Trauma all mõistetakse füüsilisest aktiivsusest tulenevat hõõret, aga ka igapäevaste toimingutega seotud survet nahale, näiteks pesemine, kuivatamine, kammimine ning riietumine. Kliinilised uuringud on näidanud, et viimati kirjeldatud vorm, tuntud ka hariliku vitiliigona, esineb ~42%-l haigetel ja on vitiliigo sagedasemaks väljenduseks inimesel (4). Universaalset vitiliigot iseloomustab peaaegu pigmenti kadu nahk, mille sees võib leida vaid üksikuid normaalse pigmentatsiooniga nahasaarekesi. Lihtsustatud klassifikatsiooni alusel eristatakse mittesegmentaalset ja segmentaalset vormi, mis võimaldab selgemalt välja tuua juba teadaolevad erinevused haiguse kulus. Lisaks lööbe tüüpilisele lokaliseerimisele (paiknemine ühepoolselt kindla närvi innervatsioonialal)

iseloomustab segmentaalset vormi haiguse varane algus, kiire progresseerumine 1–2 aasta jooksul, edasine muutumatu kulg ja negatiivne anamnees autoimmuunhaiguste osas.

Vitiliigo vormidele on iseloomulik, et aja jooksul võib üks vorm transformeeruda teiseks. Jaapanis jälgiti 8 aasta vältel 44 lokaliseeritud vormiga vitiliigo haiget ja leiti, et enamikul jäi haiguse vorm aastate jooksul samaks, kuid 1/3-l kujunes välja generaliseeritud vitiliigo ning üksikutel tekkis segmentaalne vorm (5). Hiinas näitas 3742 vitiliigohaige retrospektiivne analüüs, et ~74%-l algas haigus lokaalse vormina, mis 54,7%-l transformeerus 3–5 aasta jooksul teisteks vormideks. Muutusi ei täheldatud segmentaalse vormi puhul (4).

Tingituna ebaühtlasest pigmendikaost, ei ole naha värvus vitiliigo kolletes alati ühtlane, kirjeldatud on trikroomset (kolm erinevat hüpopigmentatsiooni varjundit) ja pentakroomset (viis erinevat hüpopigmentatsiooni varjundit) vitiliigot. Pigmenti kaoga nahas võib kaasneda osaline pigменти kadu karvades, silmades ja sisekõrvas. Näiteks Indias uuritud 100 vitiliigohaigest täheldati 66-l pigmenti muutusi silmas, millest sagedamini esines iirise hüpopigmentatsiooni (6).

### Vitiliigo patogenees

Naha immuunhistoloogilised ja ultrastruktuuralsed uuringud viitavad melanotsüütide puudumisele vitiliigokolletes. Pigmentrakkude düsfunktsiooni ja degeneratsiooni põhjustavate patofüsioloogiliste mehhanismide kohta on esitatud mitmeid hüpoteese, kuid ühtegi pole õnnestunud veenvalt tõestada. Levinud on autoimmuunne, autotsütotoksilis-metaboolne ja neuraalse düsfunktsiooni teooria (1, 7). Katsed vitiliigo loomudeliks olevatel Smythi kanadel on näidanud melanotsüütide kahjustust tsütotoksiliste T-rakkude põhjustatud apoptoosi läbi, kuid kirjeldatud on ka melanotsüütide transepidermaalset eliminatsiooni (8, 9). Viimastel aastatel publitseeritud uuringute tulemused toetavad üha enam haiguse autoimmuunset olemust ja avaldumist nii geneetiliste kui ka väliskeskkonnast tulenevate tegurite koosmõjuna.

### Vitiliigo kui autoimmuunhaigus?

Esmaseks viiteks haiguse autoimmuunsele päritolule on vitiliigo koosinemine teiste autoimmuunhaigustega. Vitiliigo esinemissagedus autoimmuunhaigusi põdevate haigete seas on 10–15 korda suurem kui tavapopulatsioonis. Põhja-Ameerikas ja Inglismaal tehtud uuring, millesse kaasati 2624 vitiliigohaiget ja nende lähisugulast, näitas kilpnäärme patoloogia (hüpotüreoidism), pernitsioosse aneemia, Addisoni tõve, süsteemse erütematoosluupuse ja põletikulise soolehaiguse sagedasemat esinemist nendes rühmades (10). Lisaks eelnimetatud haigustele on vitiliigo üheks komponendiks I ja II tüüpi autoimmuunsetes polüendokrinopaatia sündroomides (APS1 ja APS2).

Haiguse autoimmuunset patogeneesi toetab täiendavalt ka immuunmoduleerivate omadustega ravimite positiivne raviefekt vitiliigo korral. Lokaalsed steroidid, inhibeerides põletikuliste tsütokiinide, sealhulgas TNF $\alpha$  ekspressiooni ning stimuleerides Th2-rakkudest vahendatud immuunvastuse teket, omavad raviefekti vitiliigo korral. Kaltsineuriini inhibiitorid, mis pärsvad T-rakkude aktiveerumist ja põletikuliste tsütokiinide vabanemist, on uuringutes mõjutanud TNF $\alpha$  ekspressiooni vitiliigokolletes (11). Ultraviolettkiirgus, mida tänaseni peetakse vitiliigo puhul efektiivseimaks ravimeetodiks, põhjustab nii lokaalset kui ka süsteemset immunosupressiooni ning soodustab melanotsüütide proliferatsiooni ja diferentseerumist. Nimetatud ravimitele vastupidiselt võib melanoomi ja hepatiitide ravim kasutatav interferoon (IFN) põhjustada vitiliigo avaldumise ning haiguse progresseerumise. Haiguse autoimmuunset olemust toetab ka vitiliigo avaldumine luuüdi allogeense siirdamise järel (12).

Uuringud rakulise immuunsüsteemi osas on näidanud nihkeid CD4/CD8 rakkude tasakaalus ja CD8+ rakkude domineerimist rakulises infiltraadis vitiliigokolletes. On leitud korrelatsioon melaniinspetsiifiliste CD8+ rakkude suurenenud ekspressiooni ja vitiliigo aktiivsuse ning ulatuse vahel (13). Haiguse aktiivses faasis on näidatud monotsüütide produtseeritud põletikuliste

tsütokiinide üleekspressiooni ja CD68+ makrofaagide rohkenemist nahas. Dendriitrakkude osa haiguse avaldumisel on seni ebaselge, publitseeritud uuringute andmed on vastuolulised.

Vitiliigohaigetel on avastatud mitmeid erinevaid melanotsüütide pinna- ja tsütoplasma-antigeenide vastaseid antikehasid, mille hulk korreleerub haiguse ulatuse ja aktiivsusega ning mis on võimelised hävitama melanotsüüte *in vivo* ja *in vitro*. Arvatakse, et antikehade märklauaks võib olla ensüüm türosinaas, TRP1 või TRP2. Aktiivses faasis olevate vitiliigohaigete verest on leitud pigmentrakudevastaseid IgG antikehasid, mis indutseerivad melanotsüütidel HLA-DR ja ICAM-1 ekspressiooni ning suudavad esile kutsuda antigeenispetsiifilise immuunreaktsiooni (14). Paljud avastatud antikehad seonduvad ka antigeenidega, mis ei ole ekspresseeritud ainult pigmentrakude pinnal, mistõttu neid peetakse pigem haiguse markeriks kui selle põhjuseks. Teadlased on arvamusel, et antikehade roll on sekundaarne ja põhjustatud eelnevast pigmentrakude destruktioonist tsütotoksiliste CD8+ T-rakkude poolt (7).

### **Autotsütotoksilis-metaboolne hüpotees**

Teooria põhineb oletusel, et mitmed melaniini sünteesi käigus moodustuvad türosiini analoogid ja vaheühendid (DOPA, DOPAkroom, 5,6-dihüdroksüindool) võivad mõjuda melanotsüütidele toksiliselt. Seda teooriat toetab keemiliste ainete kliiniliselt esile kutsutud vitiliigotaoline leukoderma (naha valgelaiksus), millega kaasneb pigmentirakkude häving. Rakusisese ja -välise kaltsiumi tasakaalu häirumine melanotsüütides viib vesinikperoksiidmolekulide tekkeni ja katalaasi inaktiveerumiseni. *In vitro* ja *in vivo* katsetes on vitiliigohaigetel näidatud vesinikperoksiidi kuhjumist nahas ning vererakkudes ja leitud, et epidermises on katalaasi tase madal (15). Katalaas on ensüüm, mis taandab superoksiidmolekule veeks ja selle ensüümi defitsiidiga kaasneb melanotsüütidele toksiliselt mõjuvate vabade radikaalide teke. Hiljuti avastatud katalaasgeeni (CAT) on käsitletud ühena vitiliigo avaldumisega seotud geenidest.

### **Neuraalne hüpotees**

Nimetatud teooria idee põhineb melanotsüütide neuraalsel päritolul, vitiliigo segmentaalse vormi olemasolul, temperatuuri tõusul ja neuropeptiidide ekspressioonitasemete muutustel vitiliigokolletes, suurenenud katehoolamiinide vabanemisel ning nende metaboliitide taseme tõusul uriinis. Arvatakse, et katehoolamiinide liig põhjustab pideva vasokonstriksiooni, mis viib hüpoksiani ja vabade hapnikuradikaalide tekkeni ning selle kaudu melanotsüütide hävinguni.

### **Vitiliigo avaldumise geneetilised aspektid**

Enamik vitiliigojuhte esineb sporaadiliselt, kuid ~20%-l generaliseeritud vitiliigo haigetest on täheldatud haiguse esinemist perekonnas. Kaukasoididel on vendade-õdede haigestumise risk 6,1%, mis on ~16 korda suurem vitiliigo esinemissagedusest (0,38%) selles populatsioonis. Vitiliigo konkordantsus monosügotsetel kaksikutel on 23%, mis viitab geneetiliste tegurite kõrval väliste tegurite olulisusele haiguse avaldumisel (10).

Tänapäeval käsitletakse vitiliigot kui komplekshaigust, mille avaldumist mõjutavad lisaks geneetilisele komponendile ka keskkonnategurid, kuigi kahtluse alla on seatud aramus, et erinevad vitiliigo kliinilised vormid avalduvad sama patofüsioloogilise mehhanismi alusel. Hiinas korraldatud kompleksne segregatsioonianalüüs 2247 vitiliigohaigel ja nende lähisugulasel näitas, et polügeenne haiguse mudel sobis lokaliseeritud, segmentaalsele, akrofatsiaalsele ja generaliseeritud vitiliigo vormile. Universaalse vormi avaldumisel olid olulisel kohal väliskeskkonnast tulenevad tegurid (16).

Et leida vitiliigo vastuvõtlikkusega seotud lookusi, on viimase kümnekonna aasta jooksul tehtud mitu kogu inimgenoomi hõlmavat aheldusanalüüsi (*linkage analysis*). Genoomipõhistes aheldusuuringutes on leitud seoseid mitme autoimmuunsust soodustava lookuse - AIS1 (1p31.3-32.2), AIS2 (7p), AIS3 (8q), SLEV1 (17p13) - ja vitiliigo avaldumise vahel (17, 18). Kuna nimetatud lookustes paiknevad geenid on seotud ka teiste autoimmuunhaiguste avaldumisega, viitab see fakt nende geenide

laiemale autoimmuunsust soodustavale toimele, kui seda on vitiliigo. Lisaks on assotsiatsiooni- ja aheldusuuringutes leitud mitmeid potentsiaalseid kandidaatgeene, mis omavad tähtsust melaniini biosünteesis, osalevad oküdatiivses stressis, reguleerivad autoimmuunseid protsesse ja võivad olla seotud vitiliigo avaldumisega: CAT (11p13), AIRE (21q22.3), COMT (22q11.2), MITF(3p14.1-p12.3), GTPCH (14q22.1-q22.2), CTLA4 (2q33), KIT (4q12), FOXD3 (1p32-p31) (7, 19-21). Parimaks kandidaatgeeniks peetakse FOXD3-transkriptsioonifaktorit, mis pärsib melanoblastide arengut, reguleerib kilpnäärme, pankrease, neerupealiste ja soole diferentseerumist ning on seotud mitme autoimmuunse sündroomi avaldumisega (22). Jätkuvat huvi pakub teadlastele KIT geen, mis kodeerib türosiinkinaasi retseptori c-kit ekspressiooni melanotsüütide, nuumrakkude ja hematopoeetilise tüviraku pinnal. On teada, et c-kit retseptori ligand SCF mõjutab melanoblastide proliferatsiooni ja eluiga ning selle retseptori ekspressioon on vitiliigo korral vähenenud (23). Nimetatud lookustele lisaks on Hiina populatsioonis leitud mitmeid uusi regioone, sealhulgas 4q13-q21, mis ei kattu eelnevate tulemustega kaukasoididel ning toetab arvamust, et vitiliigo kui geneetiliselt heterogeenne haigus võib omada erinevates etnilistes populatsioonides erinevat geneetilist tausta (24).

Vitiliigo perekondlik esinemine ja sagedasem autoimmuunhaiguste kaasumine on olnud tõukeks seoste otsingutel HLA süsteemi ning vitiliigo avaldumise vahel. Publitseeritud 21 uuringu tulemuste metaanalüüs on näidanud positiivset seost HLA-A2, A31, B13, B27, B56, B60, Cw6, DR4, DR5, DR7, DR53 ja DQ3-ga ning negatiivset seost HLA-A9, A24, B35, B52, Cw7-ga (19). Kuna kirjeldatud 6 kromosoomis paiknevad HLA lookused on tugevalt seotud HLA kompleksi teiste lookustega, ei pruugi leitud alleelid olla haiguse põhjuseks, vaid geneetiliseks markeriks, mis päranduvad koos mõne teise HLA lookusega. HLA kõrval pakub teadlastele huvi samas regioonis 6p21.3-21.4 paiknev TNF geen. Arvatakse, et TNF $\alpha$  osaleb vitiliigo patogeneesis, kuna lokaalse immuunmoduleeriva raviga on viti-

liigohaigetel leitud selle tsütokiini ekspressioonis nihkeid (11).

## Diagnoos

Vitiliigo diagnoosimiseks piisab enamasti haige naha vaatlusest. Laigud on erineva suurusega, ebakorrapärase kuju ja sakiliste servadega, paigutuvad isoleeritult või laatuivad suurteks depigmenteeritud aladeks, mille ümber võib näha kerget hüperpigmentatsiooni tsooni. Pigmenti kadu epidermises aitab paremini esile tuua vaatlus Woodi lambi all. Vitiliigot tuleb eristada teistest haigustest, millega kaasneb naha depigmentatsioon: piebaldism (*albinismus partialis*), depigmenteeritud neevus, *halo naevus*, mitmevärvilise kliiketendustõve valge vorm, tuberoosne skleroos, sekundaarne hüpopigmentatsioon jm (1).

## Ravi

Vitiliigo ravis pole seni häid võimalusi leitud. Ravi meetodi valik oleneb haige vanusest, kliinilisest vormist, haiguse kulust ja kestusest. Juba 13. sajandil oskasid Niiluse deltas elavad egiptlased kasutada looduses kasvava taime *Ammi majus Linnaeus*'e ekstrakti nahka pigmenteeriva toime saavutamiseks päikesevalguse abil. 1948. a võeti kasutusele moodne valgusravi puhastatud psoraleenidega ehk PUVA (psoraleen + UVA). Psoraleene võib manustada suu kaudu, nahale aplitseerituna või vannivees lahustatuna. Sellele järgneb 15 min kuni 2 t hiljem UVA (UV-kiirguse A-spektri) (320-400 nm) seanss. Generaliseeritud vitiliigo korral kasutatakse süsteemset PUVA-d, alla 20% nahapinna haaratuse korral rakendatakse lokaalset PUVA-d. Haige saab 3 valgusravi protseduuri nädalas, aega ja kiirguse doosi suurendatakse vastavalt naha fototüübile ning ravi taluvusele. Süsteemne PUVA annab mitmeid kõrvalnähte, millest lühiajalised on fototoksiline reaktsioon, sügelus, iiveldus, oksendamine, transaminaaside tõus. Pikaajalisest ravist tulenevad kõrvanähud on kseroos, lentiigode (läätslaikude) teke, naha fotovananemine, harva katarrakt. Nahavähi riski suurenemist pole vitiliigohaigetel täheldatud, kuna

kumulatiivne PUVA annus jääb väikseks. Seni on kirjeldatud ainult kahte skvamoosrakulise vähi juhtu vitiliigohaigetel diagnoositud ~3 aastat pärast süsteemset PUVA ravi (25). PUVA ei kasutata lastel, rasedatel, rinnaga toitvatel emadel, vähihaigetel ja UV-kiirguse suhtes tundlike haiguste korral. UVA kõrval kasutatakse ka UVBd (280–320 nm) ja loomulikku päikesevalgust, möödunud sajandi lõpust alates kitsa kimbu UVBd (311 nm). Kitsa kimbu UVB positiivseks küljeks on kõrvalnähtude vähesus ja süsteemsete kõrvalnähtude puudumine, mistõttu seda võib kasutada ka lastel. Vaatamata mitmeid kuid kuni aasta kestvatele ravikuuridele saavutatakse enam kui 75% repigmentatsioon vaid 10–20%-l juhtudest (26). Publitseeritud andmete metaanalüüs näitab et UVB (311 nm) kasutamine on olnud efektiivne 63%-l juhtudest ja süsteemne PUVA 51%-l, mistõttu on kitsa kimbu UVB kliinilises praktikas üha enam kasutust leidnud (27). Valgusravile reageerivad paremini tumedanahalised inimesed, väikesemõõtmelised ja näonahal või kaelal paiknevad kolded; mõõdukalt reageerivad kehatüvel, jäsemete proksimaalsetel osadel paiknevad kolded. Piirkondades, kus karvafollikulid puuduvad, on repigmentatsiooni saavutamine küsitav. Pigmenti taasteke on enamasti perifollikulaarne, kuid kirjeldatud on ka marginaalset ja ühtlast repigmentatsiooni tüüpi.

Möödunud sajandi keskpaigast alates on vitiliigo ravis kasutusel kortikosteroidid. Mitmed uuringud on näidanud, et igapäevases kliinilises praktikas on lokaalsed kortikosteroidid enim välja kirjutatud ravimid vitiliigo korral nii täiskasvanutel kui ka lastel. Ravi alustatakse tugevatoimelise preparaadiga (III–IV rühm), 1–2 kuu pärast minnakse üle mõõduka tugevusega kortikosteroidile. Kortikosteroidid on efektiivsed väikesemõõtmelise, aktiivses faasis oleva vitiliigo korral ja tulemuse parandamiseks võib neid kombineerida valgusraviga. Uuringud on näidanud, et flutikasooni kasutamine 9 kuu jooksul pole naha atroofiat põhjustanud (28).

Stabiilses faasis olevat väikesekoldelist vitiliigot saab ravida kirurgiliselt. Siirdamisel kasutatakse minitransplantaati, imemismeetodil või

dermabrasiooni teel saadud epidermist, *in vitro* kultiveeritud melanotsüüte. Kirurgilist ravi kombineeritakse valgusraviga. Paremad tulemused on saadud segmentaalse vitiliigo korral alla 20aastastel haigetel. Kirurgilise ravi negatiivseks küljeks on tema kõrge hind ja spetsiaalse väljaõppe saanud personali vajadus.

Haiguse autoimmuunsest patogeneesist lähtuvalt on vitiliigo ravis püütud kasutada mitmeid immuunmoduleerivate omadustega lokaalseid ravimeid: pimekroliimus, takroliimus, D-vitamiini analoogid. D-vitamiini analooge on kombineeritud steroidide ja PUVAga. Tõenduspõhiste kontrolluuringute puudumisel nendel ravimitel ametlikku näidustust antud diagnoosi korral veel pole.

Viimastel aastatel on ravimitorule tulnud antioksidantseid ensüüme (katalaas ja superoksiidi dismutaas) sisaldavad Vitixi geel ja tabletid, mis on välja töötatud, lähtudes vitiliigo metaboolse patogeneesi teooriast. Geel on näidustatud raviks lastel, näonahal ja jäsemetel paikneva ning stabiilse vitiliigo korral. Aplitseeritakse nahale kaks korda päevas, kombineeritakse ultraviolettkiirgusega. Uuringutes on näidatud pigmendi taasteket 3–6 kuu möödudes (29). Tabletid on registreeritud toidulisandina, mis sisaldavad nimetatud ensüümide kõrval E-, C-, B<sub>9</sub>-, B<sub>12</sub>-vitamiine ja mikroelemente Cu, Zn, Se.

Universaalse vitiliigo puhul pole mõtet pigmentdirakke stimuleerivaid ravivõtteid rakendada. Et saavutada ühtlasem, kuid pigmenditu naha värvus aplitseeritakse nahale hüdrokinoonidena tuntud depigmenteerivaid vahendeid.

Arstid ei rakenda vitiliigo puhul sageli mingit ravi. Hollandis korraldatud küsitlus näitas, et vaid 16% dermatoloogidest tegeles aktiivselt vitiliigo raviga. Enamik arste soovitas suhtuda haigusesse kui kosmeetilisse probleemi, kasutada isepruunistuvaid tooteid ja varjavat meiki. Selline käsitlus on põhjustatud asjaolust, et vitiliigo kulg on raskesti prognoositav, pikkade ravikuuride tõttu ei vii haiged neid tihti lõpuni ning meditsiinilises mõttes on tegemist terve patsiendiga. Spontaanset repigmentatsiooni teket esineb harva, enamasti

pole see täielik ja aja jooksul võib pigment taas kaduda. Haige peab olema teadlik, et pigmendi puudumisega kaasneb suvekuudel nahapõletuse

oht ja selle vältimiseks tuleb regulaarselt kasutada suure päikesekaitsefaktoriga kosmeetikatooteid.

### Kirjandus

1. Bleehen SS, Anstey AV. Disorders of skin colour. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's textbook of dermatology*. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2004. p.39, 53–6.
2. Lerner AB, Nordlund JJ. Vitiligo. What is it? Is it important? *JAMA* 1978;239:1183–7.
3. Hann SK, Nordlund JJ. Clinical features of generalized vitiligo. In: Hann SK, Nordlund JJ, eds. *Vitiligo*. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2000. p.35–48.
4. Liu JB, Li M, Yang S, Gui JP, Wang HJ, Du WH, et al. Clinical profiles of vitiligo in China: an analysis of 3742 patients. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:327–31.
5. Zaima H, Koga M. Clinical course of 44 cases of localized type vitiligo. *J Dermatol* 2002;29(1):15–9.
6. Biswas G, Barbhuiya JN, Biswas MC, Islam MN, Dutta S. Clinical pattern of ocular manifestations of vitiligo. *J Indian Med Assoc* 2003;101(8):478–80.
7. Passron T, Ortonne JP. Physiopathology and genetics of vitiligo. *J Autoimmun* 2005;25(Suppl):63–8.
8. Wang X, Erf GF. Apoptosis in feathers of Smyth line chickens with autoimmune vitiligo. *J Autoimmun* 2004;22:21–30.
9. Gauthier Y, Cario-Andre M, Lepreux S, Pain C, Taieb A. Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. *Br J Dermatol* 2003;148:95–101.
10. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune disease in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res* 2003;16:208–14.
11. Grimes PE, Morris R, Avaniss-aghajani E, Soriano T, Meraz M, Metzger A. Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:52–61.
12. Cho SB, Roh MR, Chung KY, Lee KH, Park YK. Generalized vitiligo after allogeneic bone marrow transplantation. *Acta Derm Venerol* 2005;85:82–3.
13. Lang KS, Caroli CC, Muhm A, Wernet D, Moris A, Schittek B, et al. HLA-A2 restricted, melanocyte-specific CD8(+) T lymphocytes detected in vitiligo patients are related to disease activity and are predominantly directed against MelanA/MART1. *J Invest Dermatol* 2001;116:891–7.
14. Li YL, Yu CL, Yu HS. IgG anti-melanocyte antibodies purified from patients with active vitiligo induce HLA-DR and intercellular adhesion molecule-1 expression and an increase in interleukine-8 release by melanocytes. *J Invest Dermatol* 2000;115:969–73.
15. Schallreuter KU, Moore J, Wood JM, Beazley WD, Gaze DC, Tobin DJ, et al. In vivo and in vitro evidence for hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) accumulation in the epidermis of patients with vitiligo and its successful removal by a UVB-activated pseudocatalase. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999;4:91–6.
16. Zhang XJ, Liu JB, Gui JP, Li M, Xiong QG, Wu HB, et al. Characteristics of genetic epidemiology and genetic models for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:383–90.
17. Fain PR, Gowan K, LaBerge GS, Alkhateeb A, Stetler GL, Talbert J, et al. A genome-wide screen for generalized vitiligo: conformation of AIS1 on chromosome 1p31 and evidence for additional susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2003;72:1560–4.
18. Spritz RA, Gowan K, Bennett DC, Fain PR. Novel vitiligo susceptibility loci on chromosomes 7 (AIS2) and 8 (AIS3), confirmation of SLEVI on chromosome 17, and their roles in an autoimmune diathesis. *Am J Hum Genet* 2004;74:188–91.
19. Zhang XJ, Chen JJ, Liu JB. The genetic concept of vitiligo. *J Dermatol Sci* 2005;39:137–46.
20. Tursen U, Kaya TI, Erdal ME, Derici E, Gunduz O, Ikizoglu G. Association between catechol-O-methyltransferase polymorphism and vitiligo. *Arch Dermatol Res* 2002;294:143–6.
21. Spitz RA. The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *J Dermatol Sci* 2006;41:3–10.
22. Alkhateeb A, Fain PR, Spritz RA. Candidate functional promoter variant in the FOXD3 melanoblast developmental regulator gene in autosomal dominant vitiligo. *J Invest Dermatol* 2005;125:388–91.
23. Norris A, Todd C, Graham A, Quinn AG, Thody AJ. The expression of c-kit receptor by epidermal melanocytes may be reduced in vitiligo. *Br J Dermatol* 1996;134:299–306.
24. Chen JJ, Huang W, Gui JP, Yang S, Zhou FS, Xiong QG, et al. A novel linkage to generalized vitiligo on 4q13-q21 identified in a genome-wide linkage analysis of Chinese families. *Am J Hum Genet* 2005;76:1057–65.
25. Westerhof W, Schallreuter KU. PUVA for vitiligo and skin cancer. *Clin Exp Dermatol* 1996;22:54.
26. Kanwar AJ, Dogra S. Narrow-band UVB for the treatment of generalized vitiligo in children. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:332–6.
27. 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.
28. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L, Mulder PGH, Glazenburg EJ. Left-right comparison study of the

combination fluticasone propionate or UV-A vs. either fluticasone propionate or UV-A alone for the long-term treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 1999;135:1061–6.

29. Khemis A, Ortonne JP. Study comparing a vegetal extract with superoxide dismutase and catalase activities (Vitix) plus selective UVB phototherapy versus an excipient plus selective UVB phototherapy in the treatment of vitiligo vulgaris. *Nouv Dermatol* 2004;23:45–6.

## Summary

### Vitiligo – what do we know today?

Vitiligo is a common acquired, non-contagious pigmentary disorder characterized by patchy loss of pigmentation from the skin, overlying hair and mucosa caused by the selective destruction of melanocytes. Vitiligo occurs with a frequency of 0.4–2.0% in various populations worldwide, without predilection for sex or race. Patterns of distribution of the disease include the localized, segmental, acrofacial, generalized and universal types.

There are three major hypotheses for the pathogenesis of vitiligo: autoimmune, autocytotoxic-metabolic and neural dysfunctional. Autoimmunity remains the most popular hypothesis. The incidence of vitiligo is 10–15 times higher in patients with autoimmune disease. An increase in the frequencies is noted in the case of several autoimmune disorders in vitiligo probands and their first-degree relatives: autoimmune thyroid disease, pernicious anaemia, Addison's disease, systemic lupus erythematosus, vitiligo, and inflammatory bowel disease.

Many circulating autoantibodies reacting with multiple antigens, not only expressed on pigment cells, have been found in the sera of vitiligo patients. This may suggest that humoral response could be secondary to the destruction of melanocytes. Recent research focuses on the melanocyte-specific cytotoxic T-cell immune reaction in melanocyte destruction.

Epidemiological studies have shown that vitiligo tends to aggregate in families. The genetics of vitiligo cannot be explained by the simple Mendelian pattern. It is characterized by incomplete penetrance, multiple susceptibility loci and genetic heterogeneity.

Historically, the gold standards of treatment of vitiligo have been oral or topical psoralen photochemotherapy and topical corticosteroids. In the past ten years, there have been new therapeutic advances for vitiligo: narrow-band UVB phototherapy, topical immunomodulators, and calcipotriol in combination with ultraviolet light.