

Vitiligo: estudo da fisiopatologia e da resposta imunológica

Vitiligo: study of pathophysiology and immune response

DOI: <https://doi.org/10.47224/revistamaster.v6i12.172>

Ana Clara Abrahão Melo
Hugo França Queiroz
Marcus D’Lucca Carioca
Mariana Silva De Muzio Gripp
Mateus Carrijo Santos
Otávio Lopes Barbaresco
Yaêko Matuda Magalhães
Lucivânia Marques Pacheco
e-mail: lucivania@imepac.edu.br

Resumo

O Vitiligo é uma deficiência de pigmentação nos tecidos cutâneos ocasionada pela destruição dos melanócitos e que afeta cerca de 1% da população mundial. A etiologia da doença é desconhecida, mas existem teorias que explicam a situação: imunológica, citotóxica e neural. A principal evidência está relacionada aos aspectos imunológicos. **Objetivo:** Apresentar a fisiopatologia do vitiligo e explorar o mecanismo de resposta do sistema imunológico do doente. **Metodologia:** Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases SciELO, Google Acadêmico e Lilac’s, entre 2008-2014, com os descritores vitiligo, tratamento, diagnóstico, despigmentação, melanina, autoimune, fisiopatologia, imunologia e humanos. Após aplicados critérios de inclusão e exclusão foram selecionadas 4 pesquisas. **Resultados:** A análise dos artigos evidenciou que a causa está relacionada, principalmente, com fatores genéticos, autoimunes, bioquímicos, virais e ambientais. Apontou, também, que 20 a 30% dos pacientes com vitiligo têm ocorrências familiares positivas para a doença. Além disso, há relação entre a despigmentação da pele com a presença de anticorpos específicos no soro sanguíneo, sendo eles: tireóide peroxidase em maior prevalência que os anticorpos anti-nucleares. **Conclusão:** A causa mais aceita está relacionada à resposta imunológica. Porém, há necessidade de incremento de novos artigos relacionados à fisiopatologia, visto que o número encontrado foi escasso.

Palavras-chave: Vitiligo, fisiopatologia, imunologia e autoimune.

Abstract

Vitiligo is a pigmentation deficiency in skin tissues caused by the destruction of melanocytes and which affects about 1% of the world population. The etiology of the disease is unknown, but there are theories that explains the situation: immunological, cytotoxic and neural. The main evidence relates to immunological aspects. **Objective:** To present the pathophysiology of vitiligo and explore the response mechanism of patients immune system. **Methodology:** A bibliographic survey was accomplished in databases of SciELO, Google Scholar and Lilac's, between 2008-2014, which descriptors were vitiligo, treatment, diagnosis, depigmentation, melanin, autoimmune, pathophysiology, immunology and humans. It was selected 4 studies after applying inclusion and exclusion criteria. **Results:** The analysis of the articles showed that the main cause relates genetic, autoimmune, biochemical, viral and environmental factors. Also indicates that 20 to 30% of patients with vitiligo have positive family occurrences for the disease. In addition, there is a relationship between skin depigmentation and presence of specific antibodies in blood serum, which are thyroid peroxidase more prevalent than anti-nuclear. **Conclusion:** The most accepted

cause is the immune response. However, there is a need to increase new articles related to pathophysiology, once the number found was scarce.

Keywords: Vitiligo, pathophysiology, immunology and autoimmune.

1 INTRODUÇÃO

O vitiligo é uma doença que se caracteriza pela deficiência de pigmentação nos tecidos cutâneos, uma vez que os melanócitos perdem sua função e encontram-se diminuídos ou ausentes nas áreas afetadas. Ele é caracterizado por manchas acrômicas delimitadas, simétricas, com quantidade e tamanho variáveis e com bordas dotadas de pigmentação. Essas manchas são propensas a crescer de maneira centrífuga e são distribuídas bilateralmente pelo corpo do paciente (PAULI; BIASI, 2014). No vitiligo o distúrbio da pigmentação é ocasionado pela destruição dos melanócitos e, apesar de sua etiologia ser desconhecida, existem três teorias que explicam a situação: imunológica, citotóxica e neural (PAULI; BIASI, 2014). A evidência mais aceita é a de que o vitiligo é uma doença autoimune em que os anticorpos reagem contra antígenos presentes na superfície dos melanócitos.

O público afetado corresponde a cerca de 1% da população mundial, sendo mais frequente o surgimento na faixa etária entre 20 e 30 anos. Nesse sentido, é importante evidenciar a magnitude do número de casos de indivíduos portadores da doença em todo o mundo de modo a trazer preocupações para a saúde pública, o que implica na necessidade de realizar uma investigação sobre o Vitiligo (PAULI; BIASI, 2014).

Nessa linha de raciocínio, faz-se importante em um estudo analisar: a histologia das alterações ocorridas nos tecidos, principalmente do epitelial, para contemplar a fisiologia imune do organismo; abordar os fatores associados (herança genética, autoimunidade e fatores ambientais) para esclarecer a etiopatogenia da doença; é importante, ainda, contemplar as teorias que tentam explicar o processo de despigmentação e as respostas imunológicas causadas pela doença, além da epidemiologia, a fim de mostrar a difusão e evolução do vitiligo na sociedade atual.

Dessa forma, o objetivo do presente trabalho é apresentar os aspectos fisiológicos da doença e, principalmente, explorar o mecanismo de resposta do sistema imunológico do doente.

2 METODOLOGIA

Para alcançar os objetivos propostos, foi realizada uma revisão de artigos publicados em revistas científicas indexadas, com busca nas bases de dados bibliográficos, por meio do Google Acadêmico, SciELO e Lilac's. Foram selecionados como termos de busca os descritores vitiligo, tratamento, diagnóstico, despigmentação, melanina, autoimune, fisiopatologia, imunologia e humanos. Optou-se por utilizar os termos em português e em inglês, a fim de ampliar a pesquisa. O estudo incluiu todos os artigos encontrados

nos periódicos indexados publicados entre 2008 e 2018, independente da formação acadêmica de seus autores. Quanto ao idioma, os principais trabalhos estudados e analisados eram publicações em português e inglês. Inicialmente, foram encontradas 8.442 publicações, que incluem trabalhos de conclusão de curso (TCC), artigos de revisão e artigos originais. O material selecionado para compor a amostra do estudo foi acessado no texto completo, sendo realizada sua leitura e avaliação. Os artigos foram catalogados e as informações extraídas para compor a discussão. Os que contemplaram os indicadores bibliométricos, com informações sobre o periódico, os autores, os objetivos, o tipo de metodologia utilizada, a distribuição do número de participantes nos estudos, os resultados encontrados e as principais conclusões, foram selecionados. Os critérios de exclusão adotados referiam-se a textos que não se enquadram na categoria “artigo original”. Portanto, restaram apenas 04 pesquisas adequadas para discussão neste presente estudo.

ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA

A partir do tema pesquisado, foi realizada a análise do conteúdo de quatro artigos, escolhidos a partir dos critérios descritos na metodologia, com o objetivo de aprofundar o tema e discutir os resultados das pesquisas na temática abordada.

A distribuição dos artigos referentes ao vitiligo, o estudo de sua fisiopatologia e resposta imunológica mostra diferentes abordagens e metodologias para se obterem resultados sobre o tema. Dos quatro trabalhos encontrados, dois foram publicados em língua inglesa e dois em língua portuguesa. É importante ressaltar que a *National Center for Biotechnology information e Dermatology*, foram dois dos quatro periódicos que publicaram os artigos selecionados. A *National Center for Biotechnology information* é uma seção da *United States National Library of Medicine* (NLM; Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América), um ramo dos *National Institutes of Health* (Institutos Nacionais de Saúde) e *Dermatology* é um periódico médico publicado por *Karger Publishers*. Este pode ser um dado importante na análise do predomínio americano e da língua inglesa, pois o país é uma potência em produção científica.

As instituições brasileiras produtivas na temática foram não só o Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, o qual apresentou na sua metodologia arquivos do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (FMB/UNESP) e do Laboratório de Anatomia Patológica da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), como também a ULBRA (Universidade Luterana do Brasil), a qual apresentou um TCC sobre Vitiligo: Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento.

Os artigos foram assinados por um total de 25 autores. Isso aponta uma média de 6,25 autores por artigo, indicando que a maioria dos artigos foi escrita em colaboração entre diferentes autores. Entre

os autores mais produtivos, nesta temática, indicado pelo autor Ingordo et al. (2014), estão três da Bósnia-Herzegovina e um italiano, listados no quadro.

Quadro 1 - Autores Mais Produtivos Sobre Vitiligo entre 2008 e 2014, com Instituição e País a que pertencem

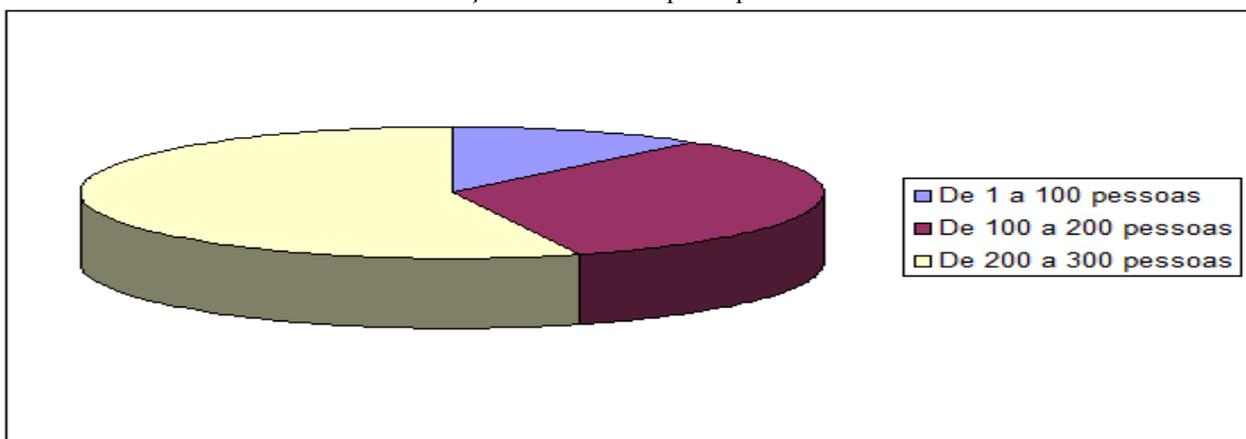
Autor	Instituição	País
Emina Kasumagic-Halilovic	<i>Sarajevo University Clinical Center</i>	Bósnia e Herzegovina
Nermina Ovcina-Kurtovic	<i>Sarajevo University Clinical Center</i>	Bósnia e Herzegovina
Simone Cazzaniga	<i>University of Florence</i>	Itália
Begler Begovic	<i>Sarajevo University Clinical Center</i>	Bósnia e Herzegovina

Fonte: INGORDO et al., 2014

A partir deste estudo, foi verificado que entre os países da América Latina, temos o Brasil com duas produções sobre a temática abordada. A maioria dos trabalhos foi realizada em colaboração entre diferentes pesquisadores e instituições. As áreas da dermatologia e farmacologia foram as que mais publicaram artigos sobre o tema.

Por fim, o gráfico abaixo apresenta a distribuição da população estudada nos trabalhos revisados, que incluem o grupo de controle e o grupo com vitiligo, subdividido nas formas de apresentação da doença com espalhamento rápido e de espalhamento lento. Em seguida, no quadro 2, foram resumidos dados importantes, como o título do artigo, seus autores, objetivos do estudo, metodologia, resultados e conclusões, recolhidos dos estudos selecionados para uma melhor visualização e análise deles.

Gráfico 1 - Distribuição do número de participantes nos estudos avaliados



Fonte: INGORDO et al., 2014

Título do trabalho	Autores	Objetivo do estudo	Metodologia	Resultados e Conclusão
Vitiligo: Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento.	ARAUJO, 2016	Apresentar a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento do vitiligo.	Realizou-se uma pesquisa bibliográfica em bases de dados a respeito do tema em questão, para compreender as variáveis envolvidas nessa enfermidade.	Verificou-se que o vitiligo é uma leucodermia da pele não transmissível e apresenta fisiopatologia complexa. As teorias mais citadas para sua causa são fatores autoimunes e genéticos. Seu diagnóstico é de fácil realização e há vários tratamentos medicamentosos para essa patologia, porém ainda não existe uma cura específica para a leucodermia.
<i>Circulating Autoantibodies and Autoimmune Comorbidities in Vitiligo Patients: A Multicenter Italian Study.</i>	INGORDO et al., 2014.	Estimar a prevalência de autoanticorpos circulantes e doenças autoimunes evidentes em uma amostra de pacientes italianos com vitiligo.	Estudo realizado com 175 pacientes ambulatoriais acometidos por vitiligo, em 9 diferentes centros dermatológicos. Foram submetidos a exames de sangue de rotina, testes sorológicos para função da tireoide e busca de autoanticorpos.	Pelo menos um autoanticorpo circulante foi detectado em 41,8% dos indivíduos. Foram relatadas 74 (41,5%) comorbidades autoimunes. A prevalência de comorbidades autoimunes e circulação de autoanticorpos neste estudo concordou com outras pesquisas realizadas em pacientes caucasianos.
<i>Vitiligo and Autoimmunity</i>	KASUMAGI C-HALILOVIC et al., 2013	Determinar a prevalência e o significado de antinucleares (ANA) e peroxidase da tireoide (anti-TPO) em pacientes com vitiligo e grupo controle.	Em um estudo prospectivo de caso-controle, comparou-se a frequência de anticorpos (ANA e anti-TPO) em 40 pacientes com vitiligo e em 40 voluntários saudáveis.	O ANA foi positivo em 17% dos pacientes e 5% no grupo controle. Anti-TPO foram positivos em 27% pacientes e no grupo controle e em apenas dois indivíduos (5%) no outro grupo. Portanto, os achados mostram uma associação significativa entre vitiligo autoimunidade da tireoide e que testes para detectar anti-TPO são marcadores úteis em pacientes com vitiligo. Pelo contrário, a ANA parece ter relevância diagnóstica limitada na prática clínica de rotina.
Imuno-histoquímica para o diagnóstico precoce de vitiligo.	NAI et al., 2008	Avaliar a utilidade dos marcadores imuno-histoquímicos proteína S-100, <i>human melanoma black-45</i> (HMB-45) e <i>Melan-A</i> para o diagnóstico precoce	Lâminas histológicas de biópsias de pele são lesadas de 10 pacientes com suspeita clínica de vitiligo coradas pelos métodos de HE, proteína S-	Seis casos, com manifestação clínica recente, apresentaram infiltrado linfocitário, do tipo dermatite de interface, na pele lesada na HE. As colorações marcaram os melanócitos da camada basal da pele são e evidenciou as células de Langerhans. A proteína S-100

		em casos clinicamente suspeitos ou duvidosos de vitiligo.	100, HMB-45 e Melan-A. Utilizou-se contracoloração com Giemsa como modificação técnica para diferenciar a melanina da imunomarcção.	demonstrou maior número de células de Langerhans, o que é característico das lesões de vitiligo. Portanto, a imunohistoquímica pode ser utilizada como método auxiliar no diagnóstico dos casos duvidosos de vitiligo.
--	--	---	---	--

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com estudos de Ingordo et al. (2014), o vitiligo é caracterizado por ser uma doença autoimune na qual as células de defesa passam a atacar os melanócitos. Com a morte dessas células a produção de melanina é interrompida ocasionando a despigmentação da pele, que pode aparecer em qualquer região do corpo. Por volta de 50% dos casos começam antes dos 20 anos de idade e aproximadamente 1% a 2% da população é afetada por essa leucodermia, sendo homens e mulheres igualmente acometidos. No Brasil, essa média de idade fica em torno dos 24 anos.

Essa patologia é referida desde os tempos antigos, sendo observada pela primeira vez em 1500 a.C. Acredita-se que o termo vitiligo vem da palavra grega *vitelius* (vitelo), a qual indica semelhança das manchas brancas da doença com as da pele de um bezerro. Além disso, o primeiro relato de uso desse termo é do médico romano Celsus, no século II (ARAUJO, 2016).

O vitiligo inicia-se com manchas hipocrômicas, seguida de acrômicas e marfínicas de limites nítidos, normalmente com bordas hiperpigmentadas, aparência e proporções variáveis. Tem tendência de destruição simétrica e preferência por áreas maleolares (proeminências ósseas que existem nos ossos da tíbia e da fíbula), punhos, face, anterolateral das pernas, dorso das mãos, dedos, axilas, pescoço e genitália. Locais como os cotovelos tem grande chance de desenvolver a despigmentação também.

A anomalia em questão possui um grande número de opções terapêuticas que depende muito da distribuição das lesões hipopigmentadas (localizada ou generalizada), do estado de evolução da doença (ativa ou estável) e do local afetado. O diagnóstico e o tratamento precoce são peças chaves para uma melhor resposta e uma maior chance de impedir o curso de evolução da doença (NAI et al., 2008).

Segundo Araújo (2016), a doença em questão apresenta-se de duas formas: uma com um curso de espalhamento muito rápido (em alguns meses) que logo em seguida se estabiliza e outra com um espalhamento lento pelo corpo (durante anos). Dermatite atópica e doenças tireoidianas são mais frequentemente encontradas em associação ao vitiligo como foi mostrado nos artigos revisados, e o início da doença tem relação com estresse emocional e trauma físico.

Ainda de acordo com Araújo (2016), as alterações histopatológicas diferenciam-se de acordo com 3 fases da enfermidade: estágios iniciais, lesões estabelecidas e lesões de longa data, sendo que essas duas últimas apresentam ausência de melanina na epiderme. Outro achado das lesões de vitiligo de longa data são as alterações degenerativas de nervos cutâneos e estruturas anexas como pele e cabelo. Já nas lesões da fase inicial pode haver uma inflamação linfocítica infiltrada, normalmente liquenóide com pouco ou nenhum dano epidérmico, em sua margem. Além disso, a ausência completa de pigmentação nas manchas diferencia o vitiligo de outras dermatoses que evoluem com diminuição da pigmentação (hipocromia).

A associação clínica entre doenças autoimune e anticorpos específicos indiretamente sustentam a ideia de uma patogênese autoimune. Ademais, é comum que pacientes com vitiligo apresentem anticorpos séricos e células T auto-reativas circulantes dirigindo-se a melanócitos, além de células T ativadas na periferia de ativas lesões em progressão. Ainda não é esclarecido como aumentam os anticorpos que pigmentam as células de paciente que tem vitiligo e acredita-se que pode ser uma predisposição genética de desregulação imune de células T ou B (KASUMAGIC-HALILOVIC et al., 2013).

Nos últimos anos foram propostos diferentes sistemas de classificação clínica do vitiligo em virtude das diferenças de características, distribuição, tamanho da superfície atingida e comportamento. Então foi proposta a seguinte classificação: localizado, generalizado e universal. O primeiro caso engloba as formas focal, segmentar e mucoso, enquanto no segundo caso engloba a acromal, vulgar e mista. Além disso, no caso universal é apresentado como uma despigmentação de 50% da pele e/ou mucosas. (ARAÚJO, 2016).

Conforme Ingordo et al. (2014), as taxas de comorbidades autoimunes em pacientes com vitiligo parecem diferir com base na população em estudo, de acordo com as diferenças étnicas. Em um estudo apresentado por estes autores, é mostrado uma retrospectiva em larga escala de 2.441 pacientes com vitiligo nos EUA em que é relatado diferenças na taxa de doenças autoimunes coexistentes entre afro-americanos/negros, asiáticos, hispânicos/latinos e caucasianos/brancos, revelando uma taxa de 38,4% em indivíduos caucasianos/ brancos, que foi maior que as taxas observadas nos outros grupos étnicos.

Embora diversas teorias tenham sido propostas para explicar a perda dos melanócitos no vitiligo, a etiopatogênese da doença ainda não é bem definida, ou seja, ainda que a imunidade adaptativa desempenhe um papel claro na evolução da doença, os fatores de iniciação são em grande parte desconhecidos.

No entanto, diversas teorias foram elaboradas para explicar a perda funcional de melanócitos epidérmicos. Os mecanismos propostos envolvem fatores genéticos, autoimunes, bioquímicos, virais, ambientais, entre outros.

Fatores genéticos

Cerca de 20 a 30% dos pacientes com vitiligo têm ocorrências familiares positivas para a doença. Essa leucodermia é herdada geneticamente em um padrão não-mendeliano e caracteriza-se pela heterogeneidade genética, penetrância incompleta e sensibilidade de alterações em múltiplos loci. Essa herança pode envolver genes relacionados com a produção de melanina, reação ao estresse oxidativo e regulação da autoimunidade. (ARAUJO, 2016)

Segundo Ingordo et al. (2014), uma enzima peroxissomal presente na maioria dos organismos, denominada catalase, tem sido inferida na patogênese do vitiligo. A mais provável alteração seria o polimorfismo de nucleotídeo, único no exon 9, do gene da catalase. Nesse aspecto, na epiderme de pacientes acometidos, tanto em áreas lesionais quanto em áreas de pele normal, foi demonstrado que há atividade reduzida da enzima catalase.

Ao ser exposta ao oxigênio essa enzima catalisa a reação decomposição do peróxido de hidrogênio em água e oxigênio, antecipando, assim, qualquer dano celular por radicais de oxigênio altamente reativos. Nesse sentido, demais genes têm sido sugeridos como mediadores para maior susceptibilidade ao vitiligo: regulador autoimune (AIRE), linfócito T citotóxico associado 4 (CTLA4), GTP ciclohidrolase 1 (GCH1), proteína 28 associada ao vitiligo 1 (VIT1), catecol-O – methyltransferase (COMT), enzima de conversão da angiotensina (ECA), lúpus eritematoso sistêmico relacionado ao vitiligo (SLEV1), loci de susceptibilidade autoimune (AIS1), receptor de estrógeno 1 (ESR1) e o gene TAP/LMP do complexo de histocompatibilidade principal (MHC). Além disso, de acordo com Ingordo et al. (2014), estudos de associação ampla em todo o genoma detectaram no vitiligo generalizado uma associação com vários loci complexos de histocompatibilidade não principais, quase todos os quais codificam proteínas imunorreguladoras. Esses genes (PTPN22, CTLA42, LPP, CCR6, IL2RA, LRP1, UBASH3A, XPB1, C1QTNF6, FOXP3) também foram detectados em muitas outras doenças autoimunes.

Fatores autoimunes

A ligação do vitiligo com doenças autoimunes e a presença de anticorpos circulantes no soro de pacientes com vitiligo dão fundamento à participação da imunidade humoral na patogênese da doença. O estudo de Kasumagic-Halilovic et al. (2013) teve como objetivo investigar a prevalência e significância de anticorpos anti-nucleares e anticorpos tireoide peroxidase em pacientes com vitiligo. Essa pesquisa foi realizada com um grupo de 40 pacientes com vitiligo, 20 mulheres e 20 homens, idade média de 34.67 (± 14.74) anos. Deles, haviam 12 (30%) pacientes com vitiligo generalizado e 28 (70%) pacientes com a forma localizada da doença. Foi levantada a história do paciente, exames complementares e até mesmo biópsia da pele em alguns casos. Pacientes com distúrbios de despigmentação além do vitiligo foram excluídos. Na

amostra de sangue foram medidos os anticorpos anti-nucleares (ANA) e anticorpos tireoide peroxidase (antiTPO) (KASUMAGIC-HALILOVIC et al., 2013).

No grupo de vitiligo, haviam 7 (17%) pacientes com achados positivos de ANA e no grupo controle, apenas 2 (5%). ANA estava estatisticamente associada com uma duração menor da doença. A frequência do antiTPO foi significativamente maior nos pacientes com vitiligo do que no grupo controle. Dessa forma, significâncias estatísticas também foram encontradas em valores de antiTPO entre pacientes com a forma generalizada e a forma localizada de vitiligo.

Embora o mecanismo de iniciação da destruição de melanócitos e progresso da doença ainda não sejam claros, os melanócitos podem ser muito mais sensíveis a lesões imunes ou tóxicas que outros tipos de células cutâneas. Desse modo, os anticorpos podem resultar de uma predisposição genética até desregulação imune nos níveis das células T ou B. O vitiligo, portanto, tem sido relatado em associação com numerosas desordens autoimunes (KASUMAGIC-HALILOVIC et al., 2013).

A presença de anticorpos antinucleares é uma marca registrada de muitas doenças autoimunes sistêmicas. Os ANA são dirigidos contra vários componentes do núcleo, eles possuem a habilidade de penetrar na célula viva e também há indícios de que a penetração dos autoanticorpos ocorre “*in vivo*”, podendo levar à morte celular apoptótica. Nesse aspecto, o estudo detectou ANA em 7 (17%) dos pacientes com vitiligo, que é um número significativamente maior que no grupo controle 2 (5%).

O estudo evidencia um aumento significativo na prevalência de doenças autoimunes da tireóide nos pacientes com vitiligo. A taxa de positividade dos autoanticorpos da tireoide varia de 2,2% (13) a 50% (14). Os autores identificaram os antiTPO elevados em 11 (27%) dos pacientes com vitiligo. Comparado com o grupo controle a frequência de anticorpos antiTPO foi significativamente maior naqueles com vitiligo. Dessa forma, a frequência de antiTPO foi mais significativa do que ANA. A frequência aumentada de doenças autoimunes em pacientes com vitiligo sugere que todas essas condições compartilham um fator etiológico comum.

Houve uma associação significativa entre vitiligo e tireoide autoimune, uma vez que os testes usados para detectar autoanticorpos tireoidianos são relevantes em pacientes com vitiligo. Dessa forma, o vitiligo oferece muitos benefícios como modelo para o estudo da autoimunidade, visto que pode ser usado para identificar os papéis contribuintes dos fatores imunogênicos e endócrinos na iniciação e propagação da doença autoimune.

De acordo com Araújo (2016, p. 28), os níveis de anticorpos aparentam apresentar correlação com a extensão e atividade da doença e 80% dos indivíduos acometidos têm autoanticorpos circulantes contra antígenos de superfície dos melanócitos, que vão identificar os melanócitos normais e células de melanoma *in vitro* e *in vivo*. Essa interação indica uma ação para que outros componentes do sistema imunológico como os linfócitos TCD8+ destruam essas células. Faz-se importante salientar que Linfócitos TCD8+ são

células que destroem células-alvo depois de reconhecerem moléculas de complexo principal de histocompatibilidade (MHC), como os peptídeos estranhos expostos na membrana dessas células.

Fatores bioquímicos

Nas áreas acometidas pela doença também foram evidenciadas alterações bioquímicas. A fluorescência, característica do vitiligo à luz de Wood, pode ser resultante do acúmulo de duas diferentes substâncias chamadas pteridinas, na forma oxidada, que são a 6-biopterina e a 7-biopterina. Sabe-se que a 6BH4 é um cofator essencial à várias etapas do metabolismo intracelular, incluindo a hidroxilação de aminoácidos aromáticos. Além disso, há evidências de que as pteridinas são sintetizadas durante a ativação da imunidade celular e a hematopoiese. (ARAÚJO,2016)

Estudos relataram a presença da enzima 4 α -OH-tetrahydropterinadesidratase na reconstituição das tetrahydropterinas nos queratinócitos epidérmicos, que também concluíram que, em situações fisiológicas, a presença do cofator 6BH4 é decisivo tanto em melanócitos, quanto em queratinócitos para acionamento da enzima fenilalanina-hidroxilase e síntese de L-tirosina a partir da L-fenilalanina. Nos portadores de vitiligo, contudo, observa-se uma grande produção de 6BH4 associada ao acúmulo de seu isômero 7BH4. Portanto, estudos anteriores relataram não haver qualquer evidência de acúmulo periférico desse aminoácido essencial nesses pacientes. (ARAÚJO,2016)

Fatores virais

Araújo (2016) cita alguns estudos no qual apresenta a identificação do DNA de citomegalovírus (CMV) em biópsias de pacientes com vitiligo, o que sugere a influência viral. Ademais, faz menção de outros trabalhos que através das técnicas de biologia molecular (PCR) buscam, em lesões de vitiligo, DNA viral, podendo ser de hepatite C, HIV, e o vírus Epstein-Barr.

Fatores ambientais

O surgimento de dermatoses pode ser decorrente de fatores ambientais, estresse emocional, traumas, queimaduras (incluindo a solar) e a exposição a alguns pesticidas. O aumento dos níveis de hormônios neuroendócrinos e de neurotransmissores autônomos, pelo estresse emocional, altera o sistema imune que gera uma resposta em determinadas regiões do cérebro ricas em neuropeptídeo que, por conseguinte, gera como resposta sua liberação antidrômica na pele, sendo este o início do vitiligo em algumas pessoas (ARAÚJO, 2016).

4 CONCLUSÕES

As pesquisas selecionadas para compor esta revisão de literatura, ainda que sejam de países diversos, trazem como pontos comuns a caracterização do vitiligo e seu mecanismo imune, demonstrando que é uma doença de etiopatogênese mal definida, caracterizada pela despigmentação da pele e mucosas a partir da perda funcional de melanócitos epidérmicos que envolvem fatores genéticos, autoimunes, bioquímicos, virais, ambientais, entre outros. Entretanto, na comunidade científica a causa mais aceita da patologia está relacionada ao desencadeamento da resposta imunológica do organismo.

Diante do escasso número de artigos referentes ao tema, fica evidente a necessidade de incremento das pesquisas e colaborações científicas sobre a fisiopatologia e a resposta imunológica do vitiligo, pois a magnitude de número de casos de indivíduos portadores da doença em todo o mundo traz preocupações para a saúde pública. Além disso, é preciso estudos originais com uma amostra mais ampla de indivíduos portadores de vitiligo, a fim de adquirir dados significativos para o estudo da doença.

5 REFERÊNCIAS

ARAÚJO, O. **Vitiligo: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento**. 2016. 50 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Ciências Farmacêuticas), Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA), Palmas, 2016.

INGORDO, V. et al. Circulating autoantibodies and autoimmune comorbidities in vitiligo patients: a multicenter Italian study. **Dermatology**, v. 228, n.3, p. 240–249, 2013.

KASUMAGIC-HALILOVIC, E. et al. Vitiligo and autoimmunity. **Med Arch**, v. 67, n. 2, p. 91–93, 2013.

NAI, G. A. et al. Imuno-histoquímica para o diagnóstico precoce de vitiligo. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 44, n. 5, p. 367-373, 2008.

PAULI, M. P.; BIASI, T. B. Vitiligo: relato de caso. **ACM Arq. Catarin. Med.** Biguaçu, v. 43, n. 2, p. 72-75, 2014.