



CASO CLÍNICO

Repigmentação parcial de vitiligo com tofacitinibe sem exposição à radiação ultravioleta^{☆,☆☆}



Melpone Komnitski ^{a,*}, Angelo Komnitski ^b, Amilton Komnitski Junior ^c
e Caio César Silva de Castro ^d

^a Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

^b Faculdade em Medicina, Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, SC, Brasil

^c Clínica Privada de Reumatologia, Curitiba, PR, Brasil

^d Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

Recebido em 12 de março de 2019; aceito em 18 de agosto de 2019

Disponível na Internet em 16 de junho de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Fototerapia;
Janus quinases;
Vitiligo

Resumo Vitiligo é uma doença que provoca manchas hipocrômicas e acrômicas que podem afetar desde pequenas áreas até todo o tegumento. Quanto às opções de tratamento, elas são escassas e, geralmente, pouco eficazes. Recentemente, alguns relatos de caso mostraram resultados positivos com o uso de inibidores da via JAK-STAT associados à fototerapia. Relatamos o caso de uma paciente com artrite reumatoide associada ao vitiligo, em tratamento por dois anos apenas com uso oral de tofacitinibe 5 mg duas vezes ao dia, na ausência de exposição à radiação UV, apresentou melhora parcial inicial do quadro após oito meses de terapia e com melhora contínua durante esses dois anos de tratamento.

© 2020 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Vitiligo é uma enfermidade crônica autoimune que afeta em torno de 0,5% da população¹ e se apresenta com máculas e manchas acrômicas e/ou hipocrômicas em qualquer região do corpo. É uma condição que apresenta fatores desencadeantes, tais como queimaduras e estresse emocional, além de predisposição genética. O tratamento é feito com corticoides tópicos e sistêmicos, inibidores da calcineurina e fototerapia com radiação ultravioleta B (UVB) banda estreita e fototerapia com ultravioleta A (UVA) associada com psoralênico. Muitas vezes, porém, esses tratamentos acabam tendo eficácia limitada.² Diversos artigos têm demonstrado

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.08.032>

☆ Como citar este artigo: Komnitski M, Komnitski A, Komnitski Junior A, Silva de Castro CC. Partial repigmentation of vitiligo with tofacitinib, without exposure to ultraviolet radiation. An Bras Dermatol. 2020;95:473–6.

☆☆ Trabalho realizado na Clínica Privada de Reumatologia, Curitiba, PR, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: melki12@globocom (M. Komnitski).

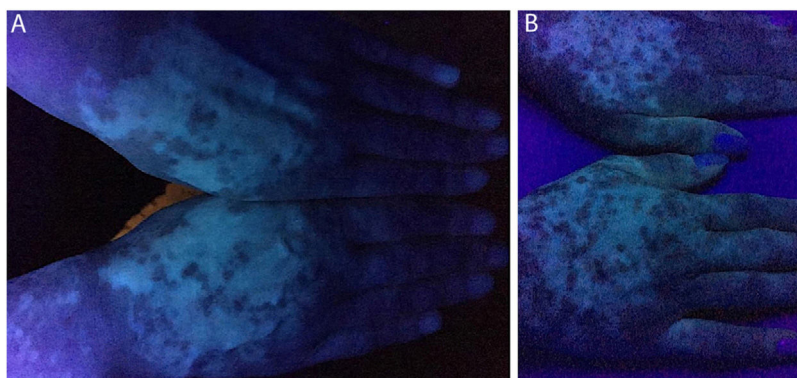


Figura 1 Mãos da paciente examinadas com lâmpada de Wood. (A), antes do tratamento, manchas acrómicas em ambas as mãos. (B), Após dois anos de tratamento, nota-se melhoria na repigmentação em ambas as mãos.



Figura 2 (A e B), antes do tratamento, manchas hipocrômicas por toda a face. (C), Após dois anos de tratamento, vemos completa repigmentação das manchas em frente e perilabial, além de melhoria no restante da face.

que o bloqueio da via JAK-STAT com tofacitinibe pode produzir repigmentação, desde que sejam feitas exposições frequentes ao sol ou à fototerapia.³

Relato do caso

Paciente do sexo feminino, 40 anos, apresentava artrite reumatoide e vitiligo como comorbidades. Irmão e mãe com história positiva para vitiligo. O quadro de vitiligo iniciou em 2012, com máculas hipocrômicas e acrómicas em região inguinal esquerda.

No mesmo ano a paciente procurou atendimento médico, fez fototerapia com radiação UVB banda estreita e minipulso de corticoide sistêmico. Na época, relatou melhoria parcial por alguns meses, porém outras lesões começaram a aparecer na região da face, pescoço, cotovelos, mãos e pés; diagnosticado vitiligo comum. Interrompeu o tratamento

com a fototerapia em 2013 por pouca melhoria, permaneceu sem tratamento dermatológico de manutenção. Em 2014, iniciou com dores articulares em mãos, quando recebeu o diagnóstico de artrite reumatoide, deu início a alguns tratamentos prévios, como hidroxiclороquina, deflazacorte e loxoprofeno, mas que não levaram à remissão da artrite. Em 2017, um novo tratamento foi introduzido para o quadro reumatológico apenas com tofacitinibe 5 mg, duas vezes ao dia, obteve resposta satisfatória. Coincidentemente, após oito meses de uso do medicamento a paciente notou melhoria das máculas e manchas, com formação de diversas ilhotas de repigmentação em mãos e face, sem ter sido exposta a qualquer fonte de radiação UV, visto que a paciente usa intensa fotoproteção com filtros solares, raramente se expõe ao sol e não fez viagem à praia nesse tempo de tratamento, para não evidenciar o vitiligo. Após dois anos, notamos completa repigmentação das manchas em região de frente e perilabial e parcial em região posterior do pescoço e colo,



Figura 3 (A), antes do tratamento, diversas máculas acrómicas. (B), Após dois anos de tratamento, nota-se melhora da repigmentação na região.

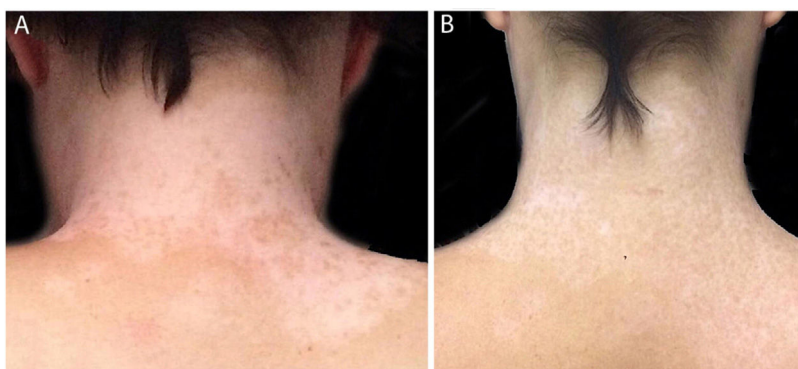


Figura 4 (A), antes do tratamento, inúmeras máculas hipocrômicas. (B), Após dois anos de tratamento, a repigmentação está quase completa.

enquanto a paciente ainda se encontra em tratamento com o tofacitinibe.

Discussão

A fisiopatologia do vitiligo ainda não foi completamente elucidada, porém se acredita que o IFN- γ e as células T CD8⁺ tenham um papel fundamental na destruição dos melanócitos.²⁻⁴ Evidências mostram que os linfócitos T CD8⁺ produzem IFN- γ , o qual irá expressar as quimiocinas CXCL9 e CXCL10 pelos queratinócitos, resultar no recrutamento de mais linfócitos T CD8⁺, ocasionar a destruição dos melanócitos por IFN- γ e granzimas-perforinas.²

Em 2013, o tofacitinibe foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para o tratamento da artrite reumatoide, ao passo que atua como um inibidor da família das enzimas JAK quinases, principalmente JAK1 e JAK3.^{3,5} Com isso, ele interrompe a produção dos IFN- α e IFN- γ e de algumas interleucinas, como a IL-2 e a IL-6, e diminui

a resposta inflamatória.^{5,6} Porém, o que se viu neste e em outros relatos é que ele se mostrou, também, uma opção para pacientes com vitiligo.

Craiglow et al.,⁷ em 2015, relataram o primeiro possível mecanismo de ação do tofacitinibe no vitiligo, o qual propôs que como a transdução do sinal do IFN- γ ocorre através da JAK 1/2, o uso de um inibidor da JAK 1/3 poderia, de fato, bloquear a sinalização do IFN- γ , o que reduziria a expressão da CXCL10 e interromperia a atividade do vitiligo. Já Kim et al.,⁴ em relato de caso mais recente, mostraram que, para haver resultados satisfatórios, seria necessária a exposição solar ou a fototerapia simultânea ao tratamento medicamentoso.

Em um estudo retrospectivo com 10 pacientes com vitiligo que fizeram tratamento com tofacitinibe, Liu et al.² também defenderam a ideia de que o tratamento com o inibidor da JAK precisaria de exposição à luz. O que se propôs é que, para que a repigmentação ocorra, seria preciso que dois eventos acontecessem: (1) a imunossupressão da inflamação na pele, obtida com o uso do tofacitinibe; (2) a estimulação

dos melanócitos, seja pela exposição solar ou por meio do UVB-NB.

No caso apresentado, a paciente fez uso apenas de tofacitinibe 5 mg duas vezes ao dia, apresentou melhora em mãos (fig. 1), face (fig. 2), tórax (fig. 3) e, principalmente, em região cervical (fig. 4), local onde não há exposição solar. Esses resultados se contrapõem aos últimos relatos de caso, mostra que o tofacitinibe pode, sim, ser eficaz como monoterapia. Digno de nota é que, diferentemente dos relatos e estudos sobre o assunto, em que a média de tempo de tratamento foi de 5,38 meses,^{2,4,7,8} nossa paciente fez uso da medicação por longo prazo, mostrou que, provavelmente, seja necessário tratamento mais longo para ocorrer a repigmentação espontânea após a cessação do ataque autoimune, sem o paciente ser exposto a uma radiação com UV para ajudar na terapia. No entanto, serão necessários estudos com populações maiores em uso de tofacitinibe, expostos ou não à radiação UV, para demonstrar a real eficácia dessa medicação.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Melpone Komnitski: Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura.

Angelo Komnitski: Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura.

Amilton Komnitski Junior: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

Caio César Silva de Castro: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Conflitos de interesse

Nenhum.

Referências

1. Cesar Silva de Castro C, Miot HA. Prevalence of vitiligo in Brazil-A population survey. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2018;31:448–50.
2. Liu LY, Strassner JP, Refat MA, Harris JE, King BA. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:675–82.
3. Cinats A, Heck E, Robertson L. Janus Kinase Inhibitors: A Review of Their Emerging Applications in Dermatology. *Skin Therapy Lett.* 2018;23:5–9.
4. Kim SR, Heaton H, Liu LY, King BA. Rapid Repigmentation of Vitiligo Using Tofacitinib Plus Low-Dose Narrowband UV-B Phototherapy. *JAMA Dermatol.* 2018;154:370–1.
5. Ciechanowicz P, Rakowska A, Sikora M, Rudnicka L. JAK-inhibitors in dermatology: current evidence and future applications. *J Dermatolog Treat.* 2019;30:648–58.
6. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: the promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:736–44.
7. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. *JAMA Dermatol.* 2015;151:1110–2.
8. Joshipura D, Plotnikova N, Goldminz A, Deverapalli S, Turkowski Y, Gottlieb A, et al. Importance of light in the treatment of vitiligo with JAK-inhibitors. *J Dermatolog Treat.* 2018;29:98–9.