



REVISÃO

Atualização na patogênese do vitiligo ☆,☆☆



Helena Zenedin Marchioro ^a, Caio César Silva de Castro ^b,
 Vinicius Medeiros Fava ^c, Paula Hitomi Sakiyama ^d, Gerson Dellatorre ^a
 e Hélio Amante Miot ^{e,*}

^a Residência de Dermatologia, Hospital Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil

^b Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

^c Research Associate, McGill University Health Centre, Montreal, Canadá

^d Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brasil

^e Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

Recebido em 16 de agosto de 2021; aceito em 21 de setembro de 2021

PALAVRAS-CHAVE

Autoimunidade;
 Estresse oxidativo;
 Pigmentação;
 Vitiligo

Resumo Vitiligo é uma doença complexa cuja patogênese resulta da interação de componentes genéticos, de fatores metabólicos ligados ao estresse oxidativo celular, da adesão dos melanócitos no epitélio e da imunidade (inata e adaptativa), que culminam na agressão aos melanócitos. No vitiligo, os melanócitos apresentam maior sensibilidade ao dano oxidativo, levando ao aumento da expressão de proteínas próinflamatórias como a HSP70. A menor expressão de moléculas de adesão epitelial, como DDR1 e E-caderina, facilita o dano aos os melanócitos e a exposição de antígenos que favorecem a autoimunidade. A ativação da via do IFN tipo 1 perpetua a ação direta de células CD8+ contra os melanócitos, facilitada pela disfunção de células-T regulatórias. A identificação de diversos genes envolvidos nesses processos promove o cenário para o desenvolvimento e a manutenção da doença. Entretanto, a relação do vitiligo com fatores ambientais, estresse psicológico, comorbidades e os elementos que definem a suscetibilidade individual à doença são desafios à integração das teorias relacionadas à sua patogênese.

© 2022 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 discromia crônica, adquirida, que promove agressão autoimune contra os melanócitos, resultando em máculas e manchas hipocrômicas ou acrômicas na pele e mucosas, com possível acometimento dos folículos pilosos, em diferentes extensões do tegumento, podendo acompanhar manifestações sistêmicas (p. ex., surdez neurosensorial, uveíte, tireoidite). Sua patogênese é multifatorial; contudo, os mecanismos exatos que integram a suscetibilidade genética do indivíduo, autoagressão aos

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.09.008>

☆ Como citar este artigo: Marchioro HZ, Silva de Castro CC, Fava VM, Sakiyama PH, Dellatorre G, Miot HA. Update on the pathogenesis of vitiligo. An Bras Dermatol. 2022;97:478–90.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: helio.a.miot@unesp.br (H.A. Miot).

melanócitos e falha dos mecanismos de tolerância imune, ainda não são completamente elucidados.

A prevalência do vitiligo é bastante variável ao redor do mundo. É mais frequente na África (0,4%), Europa (0,4%) e Oceania (1,2%), que na América do Norte (0,2%) e Ásia (0,1%).¹ No Brasil, sua prevalência varia entre 0,46 a 0,68% da população, sem discrepância entre os sexos ou grupos raciais. A idade média de início oscila entre os 20 e 30 anos, apesar de poder acometer desde crianças até idosos. O vitiligo é responsável ainda por 1,4 a 1,9% das consultas dermatológicas, e até 3,5% das consultas dermatológicas em crianças.^{2,3}

Apesar de não apresentar sintomas específicos cutâneos ou implicar em grave risco à saúde, os portadores de vitiligo são impactados em sua qualidade de vida, já que a doença é associada a um forte estigma que compromete as relações sociais, profissionais, autoestima e vestuário; mulheres, adolescentes e pacientes com doenças psiquiátricas são os grupos mais afetados.⁴

Atualmente, não há uma cura definitiva para o vitiligo; entretanto, vários tratamentos apresentam resultados favoráveis, alcançando algum grau de repigmentação em mais de 80% dos casos.⁵ O recente avanço na compreensão de sua patogênese promove novas alternativas terapêuticas, que aludem a um futuro mais esperançoso aos pacientes.

Genética do vitiligo

O vitiligo é uma doença complexa cujo risco imputado ao componente da herança genética é estimado em 75 a 83%, e os fatores ambientais implicariam nos 20% restantes. Estudos de agrupamento familiar, em gêmeos, e de análises de segregação caracterizam-no como uma doença multifatorial com padrão de herança poligênica. Em virtude disso, a contribuição individual de cada variante genética para a suscetibilidade é relativamente baixa.^{6,7}

Mapeamento da suscetibilidade do vitiligo por análise de ligação

O mapeamento dos fatores de risco genéticos para vitiligo foi realizado por análise de ligação seguida de clonagem posicional. A análise de ligação avalia a segregação não aleatória de regiões cromossômicas entre indivíduos afetados em famílias com vitiligo. Sete *loci* foram ligados à suscetibilidade ao vitiligo, dos quais quatro foram observados em populações europeias e três em populações chinesas. Um *locus* no cromossomo 17p13 foi a primeira região genômica ligada ao vitiligo associado a doenças autoimunes.⁸ A clonagem posicional da região 17p13 identificou o gene *NLRP1* como a provável origem do sinal de ligação para vitiligo.^{9,10}

O cromossomo 22q12 foi associado à patogênese do vitiligo.^{8,11} As variantes que regulam a expressão do gene *XBP1* são o fator de risco indicado na região 22q12.¹² *XBP1* é um fator de transcrição que regula a expressão do gene HLA classe II, envolvido na resposta celular ao estresse e frequentemente associado a doenças autoimunes. Em asiáticos e sul-americanos, foi observada uma ligação entre a região do MHC no cromossomo 6p21 e vitiligo.^{6,11}

Genes relacionados ao HLA de classe I e II foram implicados na patogênese do vitiligo.^{13,14} O mapeamento fino de

HLA por imputação identificou alterações de aminoácidos nos resíduos 135 e 45-46 para HLA-DQB1 e HLA-B, respectivamente, como fortes fatores de risco para vitiligo na população chinesa.¹⁵ Além disso, uma variante do promotor que aumenta a expressão de HLA-A*02: 01 foi associada ao vitiligo comum.¹⁶

Três *loci* em 1p31.3 (p32.2, 7q21.11 e 8p12) foram ligados à suscetibilidade ao vitiligo em europeus, e um em populações asiáticas em 4q13-q21.¹⁷⁻¹⁹ Desses, *FOXD3* foi sugerido como o gene causal candidato para 1p31.3 (p32.2) e *PDGFRA* para 4q13-q21, enquanto nenhum gene candidato foi sugerido para os dois *loci* restantes.

Além desses, HLA-A*33, HLA-Aw*31, HLA-DR4, HLA-DR7 e HLA-DQB1*0303, dentre outros, são apontados como fatores de risco para o vitiligo em amostras distintas.^{20,21} Por outro lado, há pesquisas que correlacionam os HLA-A*09 e HLA-Aw*19 com menor risco para a doença.²¹

No Brasil, um estudo com pacientes da região Sudeste demonstrou associação dos HLA-A*02 e HLA-DRB1*07 com a suscetibilidade ao vitiligo.²⁰ O HLA-A*02 também se associa ao risco em populações da China, Índia, Eslováquia e norte da Alemanha. Do mesmo modo, o HLA-DRB1*07 é identificado em amostras da China, Índia, Eslováquia, Itália, Marrocos, Turquia e Omã.²⁰

Além disso, no Brasil, o HLA-DQB1*06 é correlacionado à suscetibilidade para o vitiligo (comum, acrofacial e misto), enquanto o HLA-A*32 para a forma localizada (focal e segmentar). No entanto, esses achados divergem de outras descrições da literatura, sugerindo que os HLA-DQB1*06 e HLA-A*32 sejam associados especificamente à população brasileira.²⁰

Genome-Wide Association Study e a predição de vitiligo

O *Genome-Wide Association Study* (GWAS) testa um conjunto denso de variantes localizadas em todo o genoma humano para associação com um fenótipo de interesse usando tanto casos-controles quanto famílias. Até o momento, cinco GWAS foram realizados para vitiligo em populações europeias e asiáticas.²²⁻²⁶ Juntos, eles identificaram mais de 50 *loci* associados ao risco de vitiligo. A maioria dos *loci* identificados por GWAS foi detectada em europeus, o que sugere um efeito específico da etnia ou diferenças no desenho ou poder do estudo. No entanto, sete dos *loci* não MHC foram associados ao vitiligo em indivíduos de diferentes etnias.

A observação dos efeitos do risco em populações independentes fortalece a contribuição global de genes na fisiopatologia do vitiligo. Um desses sete fatores de risco de vitiligo multiétnicos inclui o gene *PTPN22*, que codifica uma proteína tirosina fosfatase envolvida na sinalização de células T. Curiosamente, variantes em *PTPN22* foram associadas a várias doenças relacionadas ao sistema imunológico, incluindo artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e doença de Crohn, que o caracteriza como um gene pleiotrópico para doenças autoimunes.^{27,28}

O gene *IKZF4*, associado ao vitiligo em europeus e chineses, exerce um silenciamento gênico mediado por FOXP3 em células T regulatórias (Treg).²⁹ O gene *FOXP3* localizado no cromossomo X também foi um fator de risco para vitiligo de várias etnias.

Combinadas, essas associações destacam os principais participantes na contribuição das células T para a patogênese do vitiligo. Outros *loci* candidatos para vitiligo em várias etnias incluem *FASLG*, um membro da superfamília TNF, e *GZMB*, uma protease, ambos apontando para um papel de apoptose desregulada no vitiligo. Outra associação não HLA notável com vitiligo encontrada em europeus foi observada para o gene *TYR*, que regula a biossíntese de melanina em melanócitos.²⁶

O aspecto translacional dos achados de GWAS vai além da descrição dos mecanismos associados à patogênese da doença. A frequência cumulativa dos alelos de risco de vitiligo pode ser usada para calcular a probabilidade, por meio de um escore de risco poligênico, de um indivíduo se tornar um caso. Usando variantes autossômicas de risco de vitiligo descritas por GWAS, o poder preditivo do escore de risco poligênico foi encontrado em 71%, que está entre os maiores valores encontrados para doenças complexas.³⁰

As abordagens dos genes candidatos são conceitualmente baseadas em uma hipótese mecanicista. Foi sugerido que autoimunidade, adesão de melanócitos e disfunção metabólica contribuem para a etiologia do vitiligo, e diversos genes baseados nesses mecanismos já foram testados.³¹ Exemplos dignos de nota incluem o gene *DDR1*, que codifica um receptor de tirosina quinase transmembrana que é a principal proteína de adesão dos melanócitos à membrana basal, e se mostrou subregulado no vitiligo, em comparação à pele não afetada.^{32,33} O *DDR1* forma um complexo com a E-caderina (codificada por *CDH1*) que é importante para a manutenção da estrutura epitelial. Variantes próximas ao gene *CDH1* foram associadas ao vitiligo em brasileiros, relacionando defeitos na adesão de melanócitos à patogênese do vitiligo.³⁴ O dano dos melanócitos em virtude de estresse oxidativo (EO) excessivo é outro mecanismo candidato bem estabelecido para o vitiligo. O acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ERO) na epiderme pode inibir a atividade enzimática de *BCHE*.³⁵ Variantes que controlam a atividade enzimática do gene *BCHE* foram associadas ao vitiligo em amostras independentes da população brasileira.³⁶

As principais alterações genéticas ligadas ao vitiligo estão resumidas na [tabela 1](#).

Alterações morfofuncionais

Além da importante redução da melanina e dos melanócitos, a pele com vitiligo apresenta alterações morfológicas tanto no epitélio quanto na derme superior, o que suporta a hipótese que outros elementos contribuam com o desenvolvimento da doença, além da suscetibilidade dos melanócitos ao dano oxidativo e imunológico.

Histologicamente, uma menor pigmentação na camada basal é observada em até 78% das epidermes com vitiligo, e algum infiltrado inflamatório é identificado em até 48% dos casos. Em vitiligos com doença ativa, a histopatologia pode apresentar um padrão de dermatite liquenoide de interface, evidenciando o foco da autoagressão situado na camada basal.³⁷ Linfócitos T (CD3⁺), especialmente os fenótipos citotóxicos (CD8⁺), são os predominantes (65,4%) no infiltrado, que é mais evidente na pele perilesional com distribuição perivascular e perianexial. Por esse motivo, a

Tabela 1 Principais genes e antígenos de histocompatibilidade (HLA) envolvidos na patogênese do vitiligo

Gene	Expressão
NLRP1	+
XBP1	+
FOXD3	+
PDGFRA	+
PTPN22	+
IKZF4	+
FOXP3	+
DDR1	-
HLA	Risco
HLA-A*02	↑
HLA-Aw*31	↑
HLA-A*32	↑
HLA-A*33	↑
HLA-A*09	↓
HLA-Aw*19	↓
HLA-DQB1*06	↑
HLA-DQB1*0303	↑
HLA-DR4	↑
HLA-DRB1*07	↑
HLA-DR7	↑



Figura 1 Vitiligo segmentar no flanco de paciente melano-dérmico. Mácula acrómica, com distribuição zosteriforme. A periferia da lesão apresenta faixa de leucomelanodermia, com diversos pontos de repigmentação folicular. Fonte: arquivo dos autores.

pele perilesional é considerada a área com maior atividade inflamatória no vitiligo (figs. 1 e 2).³⁸

A pesquisa de pigmento melânico pelo Fontana-Masson identificou melanina residual em 16% dos casos de vitiligo, e, em 12% dos casos, foram identificados melanócitos nas lesões, demonstrando que pode não ocorrer destruição total dos melanócitos de uma área afetada.³⁸

À microscopia eletrônica, identificou-se melanogênese anormal no vitiligo ativo; os melanócitos da pele controle e da área perilesional de lesões estáveis de vitiligo apresentavam dendritos longos e finos, com número moderado

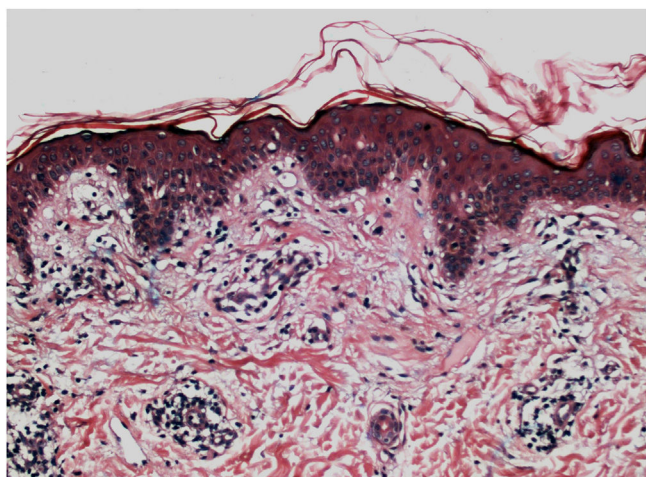


Figura 2 Vitiligo em atividade. Exame histopatológico: infiltrado linfocitário perivascular com agressão epidérmica e focos de degeneração vacuolar da camada basal (Hematoxilina & eosina, 40×). Cortesia da Dra. Lismary Mesquita.

de melanossomos, contrastando com os dendritos dos melanócitos da área perilesional de vitiligo ativo (retráteis e com poucos melanossomos).³⁹ As células de Langerhans encontram-se aumentadas na epiderme, a membrana basal apresenta-se espessada, e alterações degenerativas (p. ex., vacuolização citoplasmática) em melanócitos e ceratinócitos da basal são evidenciadas durante a atividade da doença.

O papel dos melanócitos remanescentes na camada basal no processo de repigmentação do vitiligo ainda não é claro, até porque a melanogênese se encontra comprometida nas lesões. Entretanto, a manutenção da pigmentação dos folículos pilosos em uma área afetada representa bom prognóstico, já que a migração de melanócitos a partir da bainha externa folicular pode ser evidenciada pela identificação de repigmentação perifolicular após fototerapia (fig. 1).

Os melanoblastos da bainha externa da raiz do pelo são a principal fonte de repigmentação no vitiligo, quando não atacados pelas células T CD8⁺. Após estímulo com fototerapia, esses melanoblastos migram, diferenciam-se em melanócitos e proliferam na direção da epiderme, provavelmente pela regulação positiva do gene associado a células-tronco, *GLI1*.⁴⁰

A camada córnea e a epiderme viável das lesões de vitiligo são aumentadas em espessura, quando comparadas à pele não lesional.⁴¹ O epitélio das lesões apresenta ainda corneócitos maiores, supostamente para que compensem a expressão diminuída dos componentes da cornificação e, desse modo, resultam em um estrato córneo mais espesso nas lesões de vitiligo. Uma possível explicação para isso pode ser a expressão reduzida do gangliosídeo D3, que favorece a apoptose ceratinocítica em pacientes com vitiligo. Isso, potencialmente, induz um mecanismo compensatório de espessamento epidérmico para proteger a pele afetada contra a radiação ultravioleta (RUV).

Entretanto, estudos prévios de microscopia óptica e eletrônica demonstraram alterações degenerativas nos ceratinócitos tanto na pele afetada quanto na não afetada de pacientes com vitiligo,⁴² sugerindo que todo o epitélio

desses pacientes apresente suscetibilidade e sofra as pressões patogênicas da doença.

No vitiligo comum há diminuição dos cones epiteliais da junção dermoepidérmica. Do mesmo modo, identificou-se uma diferença na arquitetura em pacientes com os tipos segmentar e não segmentar de vitiligo. No tipo segmentar existe um notável aumento dos cones epiteliais; já no tipo não segmentar observa-se acantose, quando comparado com a pele de controles sem vitiligo.³⁷

Defeitos de adesão entre os componentes celulares da epiderme também foram implicados na patogênese do vitiligo. E-caderina é uma proteína que auxilia na ancoragem entre os ceratinócitos, e sua baixa expressão foi identificada em melanócitos no vitiligo.⁴³ Células positivas para p53 em áreas não lesionais também foram demonstradas na derme, e essa reatividade foi mais elevada em lesões de vitiligo do que em controles.

A redução dos melanócitos no vitiligo também foi relacionada a um defeito de adesão celular, mas não diretamente de apoptose. Além disso, citocinas como IFN- γ e TNF- α induzem o destacamento dos melanócitos e diminuem a distribuição de E-caderina nos melanócitos. Entretanto, a combinação das duas citocinas foi capaz de subregular a expressão do gene *CDH1* que codifica E-caderina, e também reduz a expressão dos genes associados ao déficit de adesão, *DDR1* e *CCN3*. Ainda, MMP-9 está elevada na pele e no plasma de pacientes com vitiligo comum – é produzida nos ceratinócitos por estímulo de TNF- α e IFN- γ e está associada à clivagem da E-caderina.⁴⁴

A proteína DKK1, que reduz a melanogênese e certas funções somáticas dos melanócitos, é hiperexpressa por fibroblastos lesionais do vitiligo.⁴⁵ Da mesma maneira, há maior expressão de fibronectina (proteína central na comunicação intercelular pela ligação com as integrinas) na derme dos pacientes com vitiligo quando comparados com controles sãos.⁴³ Além disso, a elastina é reduzida na derme lesional; no entanto, fibras do colágeno não apresentam diferença quando comparadas com a pele não afetada.⁴⁶

Alterações oxidativas

Os melanócitos cutâneos, localizados no órgão de maior interface com o meio externo e, conseqüentemente, o mais exposto à RUV e poluentes, são particularmente vulneráveis à produção excessiva de ERO. A concentração dessas substâncias é, inclusive, maior do que em outras células próximas, como ceratinócitos e fibroblastos. Isso se deve, em parte, por sua função especializada de produção de melanina (a qual gera subprodutos como O₂⁻ e H₂O₂) e pela inflamação, decorrentes da fotoexposição excessiva.^{47,48}

No folículo piloso, os melanócitos da bainha externa são responsáveis por intensa síntese de melanina. Há indícios de que a produção de ERO nesses melanócitos favoreça a canície durante o processo de envelhecimento, processo também acompanhado de perda de mecanismos antioxidantes protetores, gerando uma alteração no balanço oxidativo/antioxidativo (*status redox*). Em um modelo de EO *in vitro*, a glutamina (aminoácido precursor da molécula antioxidante glutatona) demonstrou ser capaz de reduzir a apoptose de melanócitos. Além de desencadear a apoptose, as ERO também têm o potencial de reduzir a

melanogênese, como demonstrado em testes *in vitro* após exposição de melanócitos ao H_2O_2 .⁴⁸⁻⁵¹

A teoria do desenvolvimento de vitiligo em virtude do EO sugere que as ERO teriam sua produção induzida por múltiplos fatores intrínsecos (como a inflamação e a síntese proteica) e extrínsecos, como exposição a RUV, poluentes e derivados fenólicos. Em paralelo, haveria uma falha no mecanismo antioxidante, rompendo a homeostase celular e culminando em dano celular.⁵²

Melanócitos cultivados de áreas não afetadas em pacientes com vitiligo apresentam maior suscetibilidade ao EO que os controles sem vitiligo, evidenciando uma suscetibilidade global do paciente com vitiligo ao dano oxidativo.⁵³

No vitiligo há elevação da enzima superóxido dismutase (responsável por degradar o radical O_2^- em H_2O_2 e O_2), elevação da peroxidação lipídica (secundária ao EO), além da redução da enzima catalase (conversora de H_2O_2 em H_2O e O_2). Entretanto, em comparação com outras doenças inflamatórias, como psoríase e líquen plano, tais alterações também são reportadas, sugerindo que a via do EO não seja doença-específica. Em contraste, quando é estudada a pele não lesional, há mais alterações na via oxidativa na pele de pacientes com vitiligo do que em outras doenças cutâneas inflamatórias, sugerindo que as áreas despigmentadas sejam parte fenotipicamente alterada de uma pele sujeita ao desequilíbrio óxido-redutor.⁵⁴

Além de apresentarem menor capacidade antioxidante sistêmica (redução de glutatona peroxidase) quando comparados a indivíduos sem vitiligo,⁵⁵ há diferenças na concentração sérica de superóxido dismutase (SOD) e glutatona reduzida (GSH) entre pacientes de vitiligo comum e localizado, pressupondo também uma diferença entre o *status* sistêmico antioxidante de acordo com a gravidade da doença.⁵⁶ Polimorfismos no *FOXO3A*, um gene com importante papel na regulação do EO, também são encontrados em pacientes com vitiligo em atividade.⁵⁷

O tratamento com UVB de banda estreita, por sua vez, é capaz de equilibrar o *status redox* em pacientes com vitiligo, demonstrando uma redução significativa nos níveis séricos de malondialdeído (MDA) e aumento de glutatona peroxidase em pacientes tratados por esse método de fototerapia.⁵⁸

Teoriza-se que o EO inflija dano celular por meio da indução de apoptose nos melanócitos e inclusive de outros mecanismos de morte celular, como a ferroptose e fagoptose.⁵² Estudos clínicos e bioquímicos sugerem que, no vitiligo, a superexpressão do gene *TRPM2* (*transient receptor potential cation channel subfamily M member 2*) e do peptídeo CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) estejam relacionados a canais de cálcio sensíveis ao EO em melanócitos perilesionais. Nesses casos, o H_2O_2 induziria a desmetilação da região promotora do gene *TRPM2* e aumentaria sua expressão nos melanócitos, promovendo o influxo de cálcio para o interior do citoplasma e sua apoptose.⁵⁹

Em estudo com melanócitos murinos, o processo natural de autofagia, no qual as células degradam suas organelas e proteínas danificadas para manter sua homeostase, também se mostrou prejudicado quando ocorre acúmulo excessivo de ERO.⁶⁰ No vitiligo, os melanócitos e fibroblastos são mais sensíveis à autofagia induzida por EO, o que reduz seu potencial no controle da melanogênese.⁶¹

O EO também pode desencadear alterações no retículo endoplasmático do melanócito, culminando em acúmulo de proteínas defeituosas, estimulando um fenômeno de estresse celular denominado "resposta a proteínas mal enoveladas" (*unfolded protein response* – UPR).⁶² Além disso, os requerimentos energéticos para a produção proteica (como a de melanina) por si só geram ERO pelo metabolismo mitocondrial. Essas duas vias parecem estar superativadas em melanócitos de pacientes com vitiligo, o que sugere que tais células toleram menos a demanda de produção de melanina que aquelas de indivíduos saudáveis.⁶³ Mesmo melanócitos saudáveis entram em estresse celular quando expostos a determinados compostos fenólicos como o monobenzil éter de hidroquinona, induzindo a produção de interleucina (IL) 6 e IL8.^{63,64}

Apesar do amplo uso de antioxidantes por pacientes com vitiligo que buscam alternativas terapêuticas, o papel desse mecanismo patogênico e a aplicação desse conhecimento na prática clínica ainda são controversos. A falta de resposta consistente aos antioxidantes sistêmicos sugere que o EO pode não ter uma função central na patogênese da doença, o que gera a necessidade de estudos que identifiquem o real papel do mecanismo nessa doença complexa.⁵⁴

A figura 3 esquematiza as possíveis vias de dano aos melanócitos em virtude do EO no vitiligo.

O EO também participa no fenômeno de Köbner, no vitiligo, apesar de sua etiologia ser provavelmente multifatorial. Após o trauma epitelial, mediadores inflamatórios levam ao aumento do EO, induzindo a morte celular, processo também favorecido pelo déficit de adesão dos melanócitos. Além disso, o trauma epitelial promove a liberação de $IFN-\alpha$, que aumenta a expressão de CXCL10, favorecendo a migração de linfócitos circulantes.⁶⁵

Alterações imunológicas

Imunidade inata

As evidências da participação do sistema imune inato na patogênese do vitiligo são muito consistentes; o vitiligo é considerado o elo entre o EO e a resposta imune adaptativa.⁶⁶ Primeiramente, células dendríticas, macrófagos e células *natural killer* (NK) são encontradas na pele lesional e perilesional de pacientes com vitiligo, caracterizando uma ativação da resposta imune inata.⁶⁷

Células NK ativadas (CD56⁺/granzima B⁺) e produtoras de $IFN-\gamma$ foram identificadas no sangue e na pele não lesional de pacientes com vitiligo.⁶⁸ Além disso, há um aumento de citocinas pró-inflamatórias características da imunidade inata tanto no soro quanto na pele de pacientes com vitiligo, como IL1 α , IL1 β , IL6, IL8, IL12, IL15 e TNF- α .⁶⁹ Esses elementos indicam uma ativação global da imunidade inata do organismo, transcendendo as áreas afetadas.

O EO que ocorre no melanócito, como já mencionado, é possivelmente o gatilho da autoimunidade no vitiligo.⁶³ A comunicação entre o melanócito e o sistema imune inato parece ocorrer pela secreção de exossomos, que contêm antígenos específicos dos melanócitos, miRNAs, proteínas de choque térmico e padrões moleculares associados a danos (DAMPs).⁶⁴ Esses exossomos entregam autoantígenos

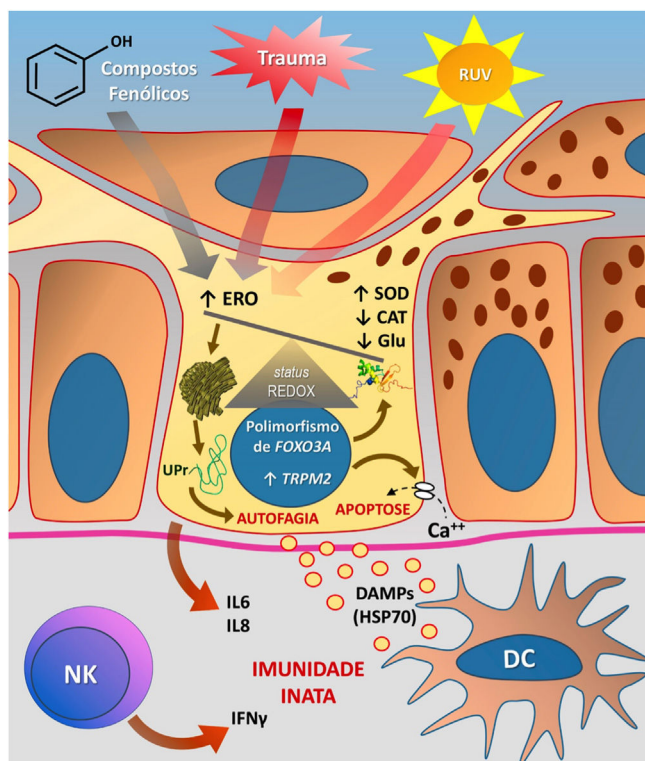


Figura 3 Representação do estresse oxidativo (EO) e da ativação da imunidade inata no vitiligo. As ações da radiação ultravioleta (RUV), compostos fenólicos e trauma (Köbner) aumentam a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO). Em paralelo, predisposições genéticas (como mutações no gene *FOXO3A*) levam a uma ineficiência dos mecanismos antioxidantes, observada pelo aumento da enzima superóxido dismutase (SOD), redução da catalase (CAT) e glutatona (Glu), causando desequilíbrio no *status redox*. O EO também provoca um acúmulo de proteínas defeituosas no retículo endoplasmático, gerando um fenômeno denominado resposta a proteínas mal enoveladas (*unfolded protein* – UPr), contribuindo para o processo de autofagia e levando à produção de interleucinas pró-inflamatórias (IL6 e IL8). O aumento da expressão de *TRPM2* (*transient receptor potential cation channel subfamily M member 2*), também induzido pelo EO, promove influxo de cálcio para o interior do melanócito, culminando com sua apoptose. O EO promove a liberação de padrões moleculares associados a danos (DAMPs), especialmente o HSP70, que iniciam a resposta inata a partir da ativação de células dendríticas (DC) e da participação de células *natural killer* (NK). Fonte: os autores.

às células dendríticas, que sofrem maturação para células apresentadoras de antígenos.⁷⁰

O DAMP que tem maior evidência de associação com o vitiligo até o momento é a HSP70 (*heat shock protein 70*).⁶⁶ A HSP70 é uma proteína da família das chaperonas intracelulares, cuja função é prevenir dobras incorretas de outras proteínas e sua agregação. Enquanto algumas HSPs facilitam o dobramento de proteínas recém-formadas, outras são particularmente induzidas durante o estresse fisiológico, a fim de gerenciar a carga extra de dobramento incorreto de proteína induzida por estresse, preservando assim a viabilidade da célula.⁷¹ Embora as HSPs sejam proteínas intracelula-

res, já foi observado que, em situações de estresse, elas podem ser secretadas pela célula. No meio extracelular, o reconhecimento dessas proteínas pelas células do sistema imune resulta na transdução do sinal que leva à liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IFN- α . Estudos *in vitro* demonstraram a expressão de receptores Lox-1 da HSP70 na superfície das células dendríticas no vitiligo. No mesmo estudo, comprovou-se que a HSP70 induz a maturação e a ativação das células dendríticas (CD80⁺).^{71,72}

A HSP70-induzida está presente na pele lesional e perilesional no vitiligo. Estudos em modelos animais demonstraram a relação entre a HSP70 induzida com o recrutamento e a ativação das células dendríticas inflamatórias no vitiligo. Ainda, em ratos, demonstrou-se que a HSP70 não só é necessária como é suficiente para acelerar a despigmentação cutânea.⁷³ Por fim, uma pesquisa que introduziu uma HSP70 mutante, na qual foi alterado apenas um aminoácido de sua estrutura, mostrou que ela foi capaz de promover a repigmentação cutânea ao se ligar às células dendríticas e inativá-las, inibindo, consequentemente, a resposta T-celular subsequente. Essa molécula de HSP70 com a alteração de um aminoácido é considerada um tratamento potencial para o vitiligo, com a expectativa de ser estudada em ensaios clínicos.⁷⁴

NLRP-1 (*nuclear localization leucine-rich-repeat protein 1*) é outro componente da imunidade inata identificado no vitiligo. Variantes da sequência de DNA na região NALP1 estão associadas ao risco de várias doenças autoimunes e autoinflamatórias epidemiologicamente associadas, incluindo o vitiligo comum.⁹ NLRP-1 é um regulador chave da resposta imune inata. Ao reconhecer as DAMPs, esse receptor ativa o inflamassomo, que, por meio da via da caspase-1, induz o processamento da pro-IL1 β em IL1 β ativa, assim como sua secreção para o meio extracelular, onde esta acaba por perpetuar a resposta inflamatória.⁷⁵ A IL1 β desempenha um papel fundamental na polarização de células T em direção à Th17.⁷⁶ A pele perilesional do vitiligo, onde a doença é mais ativa, apresenta aumento da IL1 β , sugerindo que essa via também esteja envolvida na progressão do vitiligo.⁷⁷ Dessa maneira, a inibição da IL1 β também pode ser vista como um potencial alvo terapêutico no vitiligo.

Imunidade adaptativa

A ativação da imunidade inata desencadeada pelo dano aos melanócitos afetados pelo EO promove a secreção de citocinas e a apresentação de antígenos que resultam na ativação do sistema imune adaptativo, no qual células-T autorreativas amplificam o dano aos melanócitos na pele afetada pelo vitiligo.

Nesse contexto, os linfócitos T citotóxicos (CD8⁺) são as principais células implicadas na patogênese da doença.⁷⁸ Entretanto, apesar de anticorpos reativos contra melanócitos (p. ex., anti-MelanA, anti-MCHR1, antitirosinase, anti-gp100 e antitirosina hidroxilase) apresentarem títulos séricos elevados em pacientes com vitiligo, eles não se correlacionam com a atividade da doença.⁷⁹ Porém, a literatura é controversa, e o exato papel dos anticorpos antimelanócitos no vitiligo ainda é incerto.

A via do IFN tipo I é um ponto chave para o início da resposta imune do vitiligo. A assinatura de IFN-I caracteriza

um evento precoce e transitório na sua progressão e um elo entre a resposta imune inata e adaptativa.⁶⁵ Estudos mostram que o IFN- α , produzido principalmente pelas células dendríticas plasmocitoides (pDC), estimula a produção de quimiocinas, como CXCL9 e CXCL10, por ceratinócitos, levando ao recrutamento de células T com expressão de seu receptor: CXCR3.^{65,72} Além do mais, a HSP70 contribui potencialmente para a inflamação da pele mediante a ativação de pDC e o aumento da secreção de IFN- α .⁷²

Células T CD8⁺ citotóxicas são necessárias e suficientes para a destruição dos melanócitos, atuando como um braço efetor da autoimunidade.⁷⁸ As lesões são causadas por linfócitos T CD8⁺ efetores na fase inicial ou ativa da doença e por linfócitos T CD8⁺ de memória recirculantes e residentes na fase estável. O mecanismo de agressão se baseia na produção de citocinas inflamatórias como TNF- α e IFN- γ , além da liberação de granzimas e perforinas que causam dano direto aos melanócitos.^{78,80} No infiltrado linfocitário da periferia das áreas despigmentadas predominam linfócitos T CD8⁺, e esse achado se correlaciona com a atividade da doença.⁸¹

Antígenos específicos de melanócitos reconhecidos pelas células T CD8⁺, como MelanA, tirosinase, gp100 e proteínas relacionadas à tirosinase 1 e 2, são detectados em maior número no sangue periférico de pacientes com vitiligo quando comparados a controles.⁸² A pele perilesional também expressa altas concentrações de linfócitos T CD8⁺ contra antígenos de melanócitos em relação à pele normal.⁷⁸ Essas células autorreativas são capazes de destruir melanócitos *in vitro*,⁸¹ além de induzir apoptose de ceratinócitos e melanócitos com um padrão semelhante ao da doença.⁷⁸

O IFN- γ e os genes que ele induz codificam o receptor de quimiocinas CXCR3 e seus ligantes CXCL9 e CXCL10, fundamentais para a ativação das células T CD8⁺, encontrando-se aumentados na pele e no sangue de pacientes com vitiligo.^{83,84} A CXCL9 promove o recrutamento global de células T autorreativas, mas sem ação efetora, enquanto a CXCL10 é necessária para a progressão e a manutenção da doença.⁸⁵ Além disso, a neutralização de CXCL10 em modelos animais previne o surgimento de novas lesões e induz a repigmentação das áreas já estabelecidas,⁸⁵ identificando o potencial terapêutico da inibição de eixo IFN- γ /CXCL10/CXCR3.⁸⁶ Os ceratinócitos são as principais fontes dessas citocinas, e a dosagem de CXCL9 e CXCL10 é um potencial biomarcador de atividade da doença.⁸⁴

A via Janus quinase/transdutores de sinal e ativadores de transcrição (JAK/STAT) participa da imunopatogênese do vitiligo por meio de sua interação com IFN- γ . A sinalização de IFN- γ /CXCL10 inicia com a ligação de IFN- γ a seu receptor heterodimérico, que estimula a via JAK/STAT e leva à ativação de STAT1. Em seguida, ocorre a translocação de STAT1 para o núcleo e subsequente ligação à região promotora de genes induzidos pelo IFN- γ , como CXCL10. Há quatro membros da família de proteínas JAK, incluindo JAK1, JAK2, JAK3 e tirosina quinase 2 (TYK2). JAK1 e a JAK2 estão diretamente envolvidas na sinalização de IFN- γ . Nesse contexto, há pesquisas usando diversos inibidores de JAK como uma estratégia para a repigmentação.⁸⁷

A recidiva do vitiligo é um fenômeno comum, ocorrendo frequentemente no mesmo local envolvido previamente ao tratamento. Esse padrão de recorrência sugere o papel da

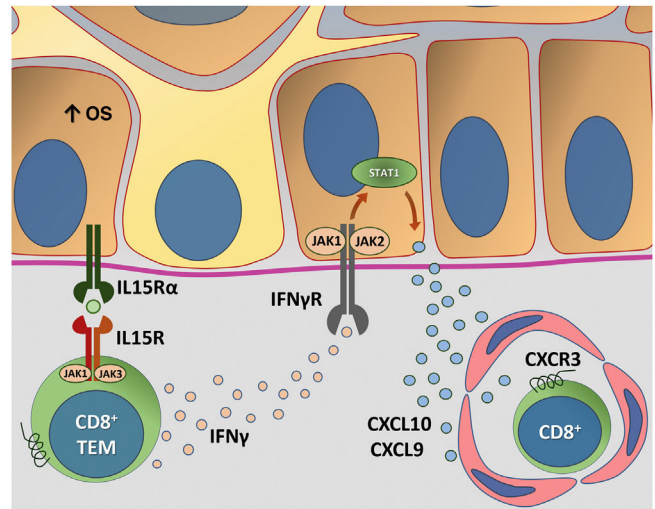


Figura 4 Representação da transapresentação de interleucina (IL) 15 nos ceratinócitos induzida pelo estresse oxidativo (EO) e da interação do interferon gama (IFN- γ) com a via Janus quinase/transdutores de sinal e ativadores de transcrição (JAK/STAT). O EO promove a transapresentação de IL15 nos ceratinócitos por meio da ligação de IL15 ao receptor heterodimérico de IL15 (IL15R) nos linfócitos T CD8⁺ efetores de memória (TEM), composto por CD122 e CD132, e ao receptor de IL15 α (IL15R α) nos ceratinócitos (CD215). Esse processo potencializa a ativação de células T CD8⁺ efetoras de memória e a produção de citocinas inflamatórias, como IFN- γ , via sinalização JAK/STAT (JAK1-STAT3 e JAK3-STAT5). O eixo IFN- γ /STAT1/CXCL10 conduz a destruição autoimune dos melanócitos. O IFN- γ sinaliza por meio do receptor de IFN- γ (IFN- γ R) para estimular JAK1/JAK2 e ativar STAT1. A ativação induz a produção de CXCL9 e CXCL10, que sinaliza por meio do receptor CXCR3 para o recrutamento de mais células T CD8⁺ autorreativas. Fonte: os autores.

memória autoimune na manutenção do quadro, caracterizada pela presença de células T residentes de memória (TRM) CD8⁺ tanto na epiderme quanto na derme, que agem como sentinelas para o recrutamento de células T de memória da circulação.⁸⁰ As TRM são linfócitos de longa duração que se desenvolvem após o início de uma resposta imune mediada por células T.

Com base na demonstração de que as TRM necessitam de IL15 para sua diferenciação, a interrupção da via IL15 usando um anticorpo anti-CD122 ocasionou reversão da despigmentação em camundongos com vitiligo estável. Nesse ensaio, o tratamento de curto prazo com anti-CD122 inibiu produção de IFN- γ pelas TRM, e o uso a longo prazo depletou essas células das lesões.⁸⁸ Funções adicionais da IL15 também foram mapeadas em outros trabalhos. Um estudo evidenciou que a IL15 provoca a expressão de NKG2D em células T CD8⁺ efetoras de memória na pele com vitiligo, suscitando a produção de IFN- γ e de TNF- α .⁸⁹ Além disso, foi demonstrado que o EO induz a transapresentação de IL15 nos ceratinócitos, contribuindo para a ativação de células T CD8⁺ efetoras de memória mediante a ativação da via JAK/STAT (JAK1-STAT3 e JAK3-STAT5).⁹⁰ Desse modo, o bloqueio da sinalização da IL15 parece ser promissor na busca de novos tratamentos.

A **figura 4** detalha a transapresentação de IL15 nos ceratinócitos induzida pelo EO e a interação do IFN γ com a via JAK/STAT.

As células Tregs CD4⁺ atuam na manutenção da tolerância aos próprios tecidos por meio da supressão da atividade das células T efectoras. No vitiligo, há disfunção de Tregs, embora não se saiba exatamente se por inabilidade de migrar para a pele, diminuição do número ou supressão da atividade.⁹¹ Em modelos animais de vitiligo, há controle da progressão da doença e repigmentação das lesões com o reestabelecimento da população de Tregs.⁹²

Alterações do sistema imune adaptativo são evidenciadas tanto no vitiligo segmentar quanto no não segmentar, apesar de diferentes padrões de reatividade. No vitiligo não segmentar ocorre ativação imune sistêmica, enquanto no segmentar há apenas reação citotóxica localizada, provavelmente em virtude do mosaicismo dos melanócitos.⁹³ Tregs não são afetadas no sangue periférico do vitiligo segmentar, em comparação com controles. Por outro lado, Tregs estão reduzidas no vitiligo não segmentar e associadas a outras comorbidades autoimunes, menos frequentes no vitiligo segmentar. Além disso, a resposta de anticorpos contra antígenos específicos de melanócitos ocorre apenas no vitiligo não segmentar.

A maior frequência de comorbidades autoimunes em pacientes com vitiligo não segmentar e também em seus parentes reforça a ideia do vitiligo como uma representação fenotípica de um desequilíbrio autoimune sistêmico. As comorbidades variam amplamente com a população estudada, e dependem do gênero, idade, raça e subtipo do vitiligo. A **tabela 2** lista as principais doenças autoimunes e autoinflamatórias descritas no vitiligo; as tireoidites autoimunes são as mais frequentes e bem estabelecidas. Destacam-se, ainda, alterações oculares e auditivas decorrentes da presença de melanócitos na úvea e na cóclea.^{3,94}

O desenvolvimento de vitiligo e halo nevus em pacientes com melanoma é um fenômeno bem descrito, provavelmente em virtude da autoagressão aos melanócitos induzida por antígenos tumorais. Entretanto, isso ocorre entre 10 e

Tabela 2 Principais doenças autoimunes e autoinflamatórias associadas ao vitiligo

Doença autoimune ou autoinflamatória

Alopecia areata
Anemia perniciosa
Artrite reumatoide
Dermatite atópica
Dermatomiosite
Diabetes *mellitus* tipo 1
Doença de Addison
Doença de Crohn
Doença de Graves
Esclerodermia sistêmica
Esclerose múltipla
Lúpus eritematoso sistêmico
Psoríase
Retocolite ulcerativa
Síndrome de Sjögren
Tireoidite de Hashimoto

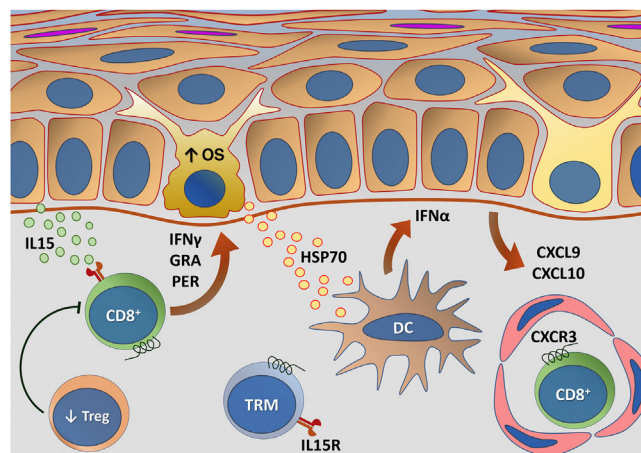


Figura 5 Representação das alterações relacionadas com a imunidade adaptativa no vitiligo. Os melanócitos afetados pelo estresse oxidativo (EO) provocam a ativação da imunidade inata por meio da secreção de exossomos, que contêm padrões moleculares associados a danos (DAMPs), especialmente a *heat shock protein 70* (HSP70). A HSP70 estimula a secreção de IFN- α pelas células dendríticas na fase inicial da progressão da doença, que induz a produção das quimiocinas CXCL9 e CXCL10 pelos ceratinócitos e o recrutamento de células T com expressão do receptor CXCR3. CXCL10 apresenta ação efectora, enquanto CXCL9 atua no recrutamento global de células T CD8⁺ autorreativas. Células T CD8⁺ efectoras são responsáveis pela destruição dos melanócitos mediante a produção de interferon gama (IFN- γ), liberação de granzimas e perforinas, facilitada pela disfunção de células T regulatórias (Treg). As células T residentes de memória (TRM) CD8⁺ se desenvolvem após o início da resposta imune mediada por células T e estão implicadas na manutenção da doença, sendo retidas no tecido em virtude da transapresentação de IL15 pelos ceratinócitos. Fonte: os autores.

25% dos pacientes tratados com inibidores de *checkpoint* (p. ex., nivolumabe, pembrolizumabe), uma nova classe de medicação para melanoma metastático. Essas lesões clínicas são indistinguíveis do vitiligo comum, e o fenômeno é chamado de leucoderma ou vitiligo-like, porém, há dúvida se sua origem decorreria da citotoxicidade direta aos melanócitos ou do desenvolvimento de autoimunidade (vitiligo) em pacientes predispostos.⁹⁵

A **figura 5** esquematiza as principais alterações da imunidade adaptativa envolvidas no vitiligo.

O exato mecanismo pelo qual as terapias tópicas com corticoides e inibidores de calcineurina interferem na patogênese da doença ainda não foi completamente elucidado, mas acredita-se que reduzam o infiltrado linfocitário e a expressão de TNF- α . Em lesões induzidas por trauma (Köbner), o tratamento com corticoide tópico e tacrolimus reduziram o infiltrado inflamatório subjacente.⁹⁶

A fototerapia, além de estabilizar o equilíbrio *redox*, age suprimindo a resposta inflamatória e promovendo a apoptose de células-T, a diminuição de citocinas inflamatórias, o aumento de IL10 (com indução de células Tregs), a redução da expressão de JAK1 e a depleção de células de Langerhans da epiderme.⁹⁷

Vitiligo induzido por agentes químicos

O vitiligo induzido por produtos químicos, também chamado leucoderma, foi descrito especialmente em trabalhadores da indústria da borracha, que têm contato com derivados fenólicos. O agente primeiramente identificado foi o monobenzil éter de hidroquinona (monobenzona), que induz a morte celular sem ativação da cascata da caspase ou fragmentação do DNA.⁹⁸

Outro composto fenólico usado em clareadores cutâneos foi responsável por um surto de leucoderma no Japão. O rododendrol promove citotoxicidade via um mecanismo dependente da tirosinase.⁹⁹

Tinturas de cabelos também foram implicadas no aparecimento de leucoderma; um dos principais suspeitos é a parafenilenodiamina. Todavia, o mecanismo causal pelo qual derivados do benzeno causam despigmentação ainda não foi elucidado.¹⁰⁰

Leucodermas químicos, porém, não compartilham as alterações de autoimunidade (p. ex., anticorpo anti-TYRP1), como ocorre no vitiligo, apesar de promoverem dano direto aos melanócitos.¹⁰¹

Teoria neural

A teoria neural do vitiligo baseia-se na observação clínica da forma de distribuição das lesões: sobre dermatomas no tipo segmentar, e simétrica no vitiligo não segmentar, aludindo à influência neuroimunológica no vitiligo. Há ainda casos anedóticos de surgimento de vitiligo em áreas delimitadas após lesão neural.¹⁰² Finalmente, o estresse psicológico extremo é um fator classicamente associado ao desenvolvimento de vitiligo e de outras doenças autoimunes, embora o mecanismo fisiopatológico implicado nesse contexto não esteja completamente elucidado, se dependente da mudança no estado oxidativo, da modificação do sistema de tolerância imune ou da participação de neurocininas.¹⁰³

No vitiligo, o neuropeptídeo Y encontra-se aumentado na pele lesional e na área perilesional.¹⁰⁴ Já a substância P apresenta-se aumentada na pele do vitiligo estável quando comparado à doença instável, sugerindo associação com a estabilidade do vitiligo.¹⁰⁵

O estresse físico ou psicológico extremo aumenta a síntese de catecolaminas e demanda a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que interfere na regulação do sistema imune. Na fase aguda do estresse há neutrofilia e aumento das células NK no plasma, além do desbalanço das citocinas próinflamatórias, com aumento da IL6 em decorrência da secreção de cortisol e de catecolaminas, modulando a resposta imune e o desenvolvimento de doenças autoimunes e autoinflamatórias.¹⁰⁶

Terapias emergentes

As três classes terapêuticas emergentes do vitiligo que estão em estado mais adiantado de desenvolvimento e que são associadas às vias patogênicas mais importantes são os inibidores de tirosina quinases (p. ex., JAK1, JAK2, JAK3, TYK2), anti-IL15 e HSP70 mutante.^{74,88,107} A [tabela 3](#) apresenta os

Tabela 3 Principais terapias emergentes e alvos terapêuticos no vitiligo

Classe/Fármaco	Alvo terapêutico/mecanismo de ação
Proteína HSP70 mutante HSP70iQ435A	Inibição da imunidade inata - redução da ativação de células dendríticas
Inibidores de tirosina quinases Tofacitinibe (JAK1/3) Ruxolitinibe (JAK1/2) Cerdulatinibe (SYK/JAK 1/2/3) ATI-50002 (JAK1/3) PF-06651600 (JAK3) PF-06700841 (TYK2/JAK1)	Imunidade adaptativa - alteração na sinalização de citocinas/quimiocinas (IFN γ , CXCL10, IL15)
Biológicos anti-IL15 Anti-CD122 mAb AMG 714 (anti-IL15 mAb)	Imunidade adaptativa - bloqueio da sinalização de IL15

HSP70, heat shock protein 70; JAK, Janus quinase; SYK, tirosina quinase do baço; TYK, tirosina quinase; IFN- γ , interferon gama; IL, interleucina; mAb, anticorpo monoclonal.

medicamentos emergentes, de acordo com seu alvo fisiopatológico.

Conclusão e pesquisas futuras

A compreensão da patogênese do vitiligo evolui em paralelo ao conhecimento da regulação genética dos fenômenos ligados ao EO e à resposta imune cutânea.

O controle epigenético da expressão de genes ligados a esses fenômenos pode ser um integrador desses processos, já que fatores ambientais, dietéticos, padrões de resposta comportamental ao estresse e da crescente exposição a compostos industrializados são intensamente presentes na vida moderna, principalmente a poluição do ar e compostos aromáticos.^{108,109}

A regulação das vias relacionadas às vesículas de transporte (exossomos) entre ceratinócitos, melanócitos e as células inflamatórias constitui outro fator que deve elucidar a interação entre o processo de dano celular, melanogênese e resposta imune no vitiligo.¹¹⁰

O papel da disbiose intestinal na modulação da inflamação, EO e autoimunidade pode revelar perfis de suscetibilidade e expressão clínica do vitiligo, já que maior permeabilidade intestinal favorece a ativação da imunidade inata e promove estímulo inflamatório sistêmico.¹¹¹

Por fim, a importância da hipovitaminose D, uma epidemia moderna, na regulação da resposta imune, assim como o efeito de sua suplementação como coadjuvante ao tratamento, precisam ser explorados, uma vez que pacientes com vitiligo apresentam níveis de vitamina D mais baixos.¹¹²

Em conclusão, a patogênese do vitiligo resulta de uma interação de elementos (multifatorial) que pondera uma base de suscetibilidade genética sobre a qual incidem fatores ambientais, EO, fatores psicológicos e padrões de

resposta autoimune. A integração dessas teorias é o principal desafio na construção de modelos fisiopatológicos.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Helena Zenedin Marchioro: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Caio César Silva de Castro: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Vinicius Medeiros Fava: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Paula Hitomi Sakiyama: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Gerson Dellatorre: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Hélio Amante Miot: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Conflito de interesses

Caio César Silva de Castro: Advisory Board – Abbvie, Sun Pharma e Aché. Hélio Amante Miot: Advisory Board – L'Oréal; Merz.

Referências

- Zhang Y, Cai Y, Shi M, Jiang S, Cui S, Wu Y, et al. The Prevalence of Vitiligo: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0163806.
- Castro CCS, Miot HA. Prevalence of vitiligo in Brazil-A population survey. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2018;31:448–50.
- Castro CCS, Nascimento LLM, Olandoski M, Mira MT. A pattern of association between clinical form of vitiligo and disease-related variables in a Brazilian population. *J Dermatol Sci*. 2012;65:63–7.
- Boza JC, Giongo N, Machado P, Horn R, Fabbrin A, Cestari T. Quality of Life Impairment in Children and Adults with Vitiligo: A Cross-Sectional Study Based on Dermatology-Specific and Disease-Specific Quality of Life Instruments. *Dermatology*. 2016;232:619–25.
- Dellatorre G, Antelo DAP, Bedrikow RB, Cestari TF, Follador I, Ramos DG, et al. Consensus on the treatment of vitiligo - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2020;95:70–82.
- Arcos-Burgos M, Parodi E, Salgar M, Bedoya E, Builes J, Jaramillo D, et al. Vitiligo: complex segregation and linkage disequilibrium analyses with respect to microsatellite loci spanning the HLA. *Hum Genet*. 2002;110:334–42.
- 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.

- Spritz RA, Gowan K, Bennett DC, Fain PR. Novel vitiligo susceptibility loci on chromosomes 7 (AIS2) and 8 (AIS3), confirmation of SLEV1 on chromosome 17, and their roles in an autoimmune diathesis. *Am J Hum Genet*. 2004;74:188–91.
- Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, Riccardi SL, LaBerge G, Bennett DC, et al. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1216–25.
- Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Spritz RA. Genetic variations in NALP1 are associated with generalized vitiligo in a Romanian population. *J Invest Dermatol*. 2007;127:2558–62.
- Liang Y, Yang S, Zhou Y, Gui J, Ren Y, Chen J, et al. Evidence for two susceptibility loci on chromosomes 22q12 and 6p21-p22 in Chinese generalized vitiligo families. *J Invest Dermatol*. 2007;127:2552–7.
- Birlea SA, Jin Y, Bennett DC, Herbstman DM, Wallace MR, McCormack WT, et al. Comprehensive association analysis of candidate genes for generalized vitiligo supports XBP1, FOXP3, and TSLP. *J Invest Dermatol*. 2011;131:371–81.
- Singh A, Sharma P, Kar HK, Sharma VK, Tembhe MK, Gupta S, et al. HLA alleles and amino-acid signatures of the peptide-binding pockets of HLA molecules in vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2012;132:124–34.
- Liu JB, Li M, Chen H, Zhong SQ, Yang S, Du WD, et al. Association of vitiligo with HLA-A2: a meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:205–13.
- Yang C, Wu J, Zhang X, Wen L, Sun J, Cheng Y, et al. Fine-mapping analysis of the MHC region for vitiligo based on a new Han-MHC reference panel. *Gene*. 2018;648:76–81.
- Hayashi M, Jin Y, Yorgov D, Santorico SA, Hagman J, Ferrara TM, et al. Autoimmune vitiligo is associated with gain-of-function by a transcriptional regulator that elevates expression of HLA-A*02:01 in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113:1357–62.
- 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.
- Alkhateeb A, Stetler GL, Old W, Talbert J, Uhlhorn, Taylor M, et al. Mapping of an autoimmunity susceptibility locus (AIS1) to chromosome 1p31.3-p32.2. *Hum Mol Genet*. 2002;11:661–7.
- Fain PR, Gowan K, LaBerge GS, Alkhateeb A, Stetler GL, Talbert J, et al. A genome-wide screen for generalized vitiligo: confirmation of AIS1 on chromosome 1p31 and evidence for additional susceptibility loci. *Am J Hum Genet*. 2003;72:1560–4.
- Ramire LD, Marcos EV, Godoy DA, de Souza-Santana FC. Association of class I and II HLA alleles and haplotypes with susceptibility to vitiligo: a study of patients with vitiligo from southeast Brazil. *Int J Dermatol*. 2016;55:e347–55.
- Li Z, Ren J, Niu X, Xu Q, Wang X, Liu Y, et al. Meta-Analysis of the Association between Vitiligo and Human Leukocyte Antigen-A. *Biomed Res Int*. 2016;2016:5412806.
- Jin Y, Andersen G, Yorgov D, Ferrara TM, Ben S, Brownson KM, et al. Genome-wide association studies of autoimmune vitiligo identify 23 new risk loci and highlight key pathways and regulatory variants. *Nat Genet*. 2016;48:1418–24.
- Quan C, Ren YQ, Xiang LH, Sun LD, Xu AE, Gao H, et al. Genome-wide association study for vitiligo identifies susceptibility loci at 6q27 and the MHC. *Nat Genet*. 2010;42:614–8.
- Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Ferrara TM, Bem S, Riccardi SL, et al. Genome-wide association analyses identify 13 new susceptibility loci for generalized vitiligo. *Nat Genet*. 2012;44:676–80.
- Tang XF, Zhang Z, Hu DY, Xu AE, Zhou HS, Sun LD, et al. Association analyses identify three susceptibility Loci for vitiligo in the Chinese Han population. *J Invest Dermatol*. 2013;133:403–10.
- Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Gowan K, Riccardi SL, Holland PJ, et al. Variant of TYR and autoimmunity susceptibility loci in generalized vitiligo. *N Engl J Med*. 2010;362:1686–97.

27. Chung SA, Criswell LA. PTPN22: its role in SLE and autoimmunity. *Autoimmunity*. 2007;40:582–90.
28. Rivas MA, Beaudoin M, Gardet A, Stevens C, Sharma Y, Zhang CK, et al. Deep resequencing of GWAS loci identifies independent rare variants associated with inflammatory bowel disease. *Nat Genet*. 2011;43:1066–73.
29. Pan F, Yu H, Dang EV, Barbi J, Pan X, Grosso JF, et al. Eos mediates Foxp3-dependent gene silencing in CD4+ regulatory T cells. *Science*. 2009;325:1142–6.
30. Roberts GHL, Paul S, Yorgov D, Santorico SA, Spritz RA. Family Clustering of Autoimmune Vitiligo Results Principally from Polygenic Inheritance of Common Risk Alleles. *Am J Hum Genet*. 2019;105:364–72.
31. Tarlé RG, Nascimento LM, Mira MT, Castro CCS. Vitiligo-part 1. *An Bras Dermatol*. 2014;89:461–70.
32. Ricard AS, Pain C, Daubos A, Ezzedine K, Lamrissi-Garcia I, Bibeyran A, et al. Study of CCN3 (NOV) and DDR1 in normal melanocytes and vitiligo skin. *Exp Dermatol*. 2012;21:411–6.
33. Reichert-Faria A, Jung JE, Moreschi Neto V, Castro CCS, Mira MT, Noronha L. Reduced immunohistochemical expression of Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1) in vitiligo skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:1057–9.
34. Tarlé RG, Castro CCS, do Nascimento LM, Mira MT. Polymorphism of the E-cadherin gene CDH1 is associated with susceptibility to vitiligo. *Exp Dermatol*. 2015;24:300–2.
35. Schallreuter KU, Gibbons NCJ, Zothner C, Elwary SM, Rokos H, Wood JM. Butyrylcholinesterase is present in the human epidermis and is regulated by H₂O₂: more evidence for oxidative stress in vitiligo. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;349:931–8.
36. Nascimento LM, Castro CCS, Fava VM, Werneck RI, Mira MT. Genetic and biochemical evidence implicates the butyrylcholinesterase gene BCHE in vitiligo pathogenesis. *Exp Dermatol*. 2015;24:976–8.
37. Montes LF, Abulafia J, Wilborn WH, Hyde BM, Montes CM. Value of histopathology in vitiligo. *Int J Dermatol*. 2003;42:57–61.
38. Kim YC, Kim YJ, Kang HY, Sohn S, Lee ES. Histopathologic features in vitiligo. *Am J Dermatopathol*. 2008;30:112–6.
39. Xiong XX, Ding GZ, Zhao WE, Li X, Ling YT, Sun Li., et al. Differences in the melanosome distribution within the epidermal melanin units and its association with the impairing background of leukoderma in vitiligo and halo nevi: a retrospective study. *Arch Dermatol Res*. 2017;309:323–33.
40. Goldstein NB, Koster MI, Jones KL, Gao B, Hoaglin LG, Robinson SE, et al. Repigmentation of Human Vitiligo Skin by NBUVB Is Controlled by Transcription of GLI1 and Activation of the beta-Catenin Pathway in the Hair Follicle Bulge Stem Cells. *J Invest Dermatol*. 2018;138:657–68.
41. Gniadecka M, Wulf HC, Mortensen NN, Poulsen T. Photoprotection in vitiligo and normal skin. A quantitative assessment of the role of stratum corneum, viable epidermis and pigmentation. *Acta Derm Venereol*. 1996;76:429–32.
42. Bhawan J, Bhutani LK. Keratinocyte damage in vitiligo. *J Cutan Pathol*. 1983;10:207–12.
43. Kovacs D, Bastonini E, Ottaviani M, Cota C, Migliano E, Dell'Anna ML, et al. Vitiligo Skin: Exploring the Dermal Compartment. *J Invest Dermatol*. 2018;138:394–404.
44. Boukhedouni N, Martins C, Darrigade AS, Drullion C, Rambert J, Barrault C, et al. Type-1 cytokines regulate MMP-9 production and E-cadherin disruption to promote melanocyte loss in vitiligo. *JCI Insight*. 2020;5:e133772.
45. Rani S, Chauhan R, Parsad D, Kumar R. Effect of Dickkopf1 on the senescence of melanocytes: in vitro study. *Arch Dermatol Res*. 2018;310:343–50.
46. Hirobe T, Enami H, Nakayama A. Elastin fiber but not collagen fiber is decreased dramatically in the dermis of vitiligo patients. *Int J Dermatol*. 2020;59:e369–72.
47. Denat L, Kadekaro AL, Marrot L, Leachman SA, Abdel-Malek ZA. Melanocytes as instigators and victims of oxidative stress. *J Invest Dermatol*. 2014;134:1512–8.
48. Jenkins NC, Grossman D. Role of melanin in melanocyte dysregulation of reactive oxygen species. *Biomed Res Int*. 2013;2013:908797.
49. Jiang L, Guo Z, Kong Y, Liang J, Wang Y, Wang K. Protective effects of glutamine on human melanocyte oxidative stress model. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018;84:269–74.
50. Arck PC, Overall R, Spatz K, Liezman C, Handjiski B, Kalpp BE, et al. Towards a “free radical theory of graying”: melanocyte apoptosis in the aging human hair follicle is an indicator of oxidative stress induced tissue damage. *FASEB J*. 2006;20:1567–9.
51. Jimenez-Cervantes C, Martinez-Esparza M, Perez C, Daum N, Solano F, Garcia-Borrón JC. Inhibition of melanogenesis in response to oxidative stress: transient downregulation of melanocyte differentiation markers and possible involvement of microphthalmia transcription factor. *J Cell Sci*. 2001;114:2335–44.
52. Wu X, Yang Y, Xiang L, Zhang C. The fate of melanocyte: Mechanisms of cell death in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2021;34:256–67.
53. Maresca V, Roccella M, Roccella F, Camera E, Del Porto G, Passi S, et al. Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. *J Invest Dermatol*. 1997;109:310–3.
54. Speeckaert R, Dugardin J, Lambert J, Lapeere H, Verghahe E, Speeckaert MM, et al. Critical appraisal of the oxidative stress pathway in vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:1089–98.
55. Zedan H, Abdel-Motaleb AA, Kassem NM, Hafeez HA, Hussein MR. Low glutathione peroxidase activity levels in patients with vitiligo. *J Cutan Med Surg*. 2015;19:144–8.
56. Akoglu G, Emre S, Metin A, Akbas A, Yorulmaz A, Isikoglu A, et al. Evaluation of total oxidant and antioxidant status in localized and generalized vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38:701–6.
57. Turkcu UO, Tekin NS, Edgunlu TG, Celik SK, Oner S. The association of FOXO3A gene polymorphisms with serum FOXO3A levels and oxidative stress markers in vitiligo patients. *Gene*. 2014;536:129–34.
58. Karsli N, Akcali C, Ozgoztasi O, Kirtak N, Inaloz S. Role of oxidative stress in the pathogenesis of vitiligo with special emphasis on the antioxidant action of narrowband ultraviolet B phototherapy. *J Int Med Res*. 2014;42:799–805.
59. Kang P, Zhang W, Chen X, Yi X, Song P, Chang Y, et al. TRPM2 mediates mitochondria-dependent apoptosis of melanocytes under oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2018;126:259–68.
60. Zhang CF, Gruber F, Ni C, Mildner M, Koenig U, Karner S, et al. Suppression of autophagy dysregulates the antioxidant response and causes premature senescence of melanocytes. *J Invest Dermatol*. 2015;135:1348–57.
61. He Y, Li S, Zhang W, Dai W, Cui T, Wang G, et al. Dysregulated autophagy increased melanocyte sensitivity to H₂O₂-induced oxidative stress in vitiligo. *Sci Rep*. 2017;7:42394.
62. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE, Group VW. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:1–13.
63. Toosi S, Orlov SJ, Manga P. Vitiligo-inducing phenols activate the unfolded protein response in melanocytes resulting in upregulation of IL6 and IL8. *J Invest Dermatol*. 2012;132:2601–9.
64. Boorn JG, Picavet DI, Swieten PF, Veen HA, Konijnenberg D, Veelen PA, et al. Skin-depigmenting agent monobenzonone induces potent T-cell autoimmunity toward pigmented cells by tyrosinase haptation and melanosome autophagy. *J Invest Dermatol*. 2011;131:1240–51.

65. Bertolotti A, Boniface K, Vergier B, Mossalayi D, Taieb A, Ezze-dine K, et al. Type I interferon signature in the initiation of the immune response in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27:398–407.
66. Harris JE. Cellular stress and innate inflammation in organ-specific autoimmunity: lessons learned from vitiligo. *Immunol Ver.* 2016;269:11–25.
67. Yu R, Broady R, Huang Y, Wang Y, Yu J, Gao M, et al. Transcriptome analysis reveals markers of aberrantly activated innate immunity in vitiligo lesional and non-lesional skin. *PLoS One.* 2012;7:e51040.
68. Tulic MK, Cavazza E, Cheli Y, Jacquelin A, Luci C, Cardot-Leccia, et al. Innate lymphocyte-induced CXCR3B-mediated melanocyte apoptosis is a potential initiator of T-cell autoreactivity in vitiligo. *Nat Commun.* 2019;10:2178.
69. Gholijani N, Yazdani MR, Dastgheib L. Predominant role of innate pro-inflammatory cytokines in vitiligo disease. *Arch Dermatol Res.* 2020;312:123–31.
70. Kroll TM, Bommasamy H, Boissy RE, Hernandez C, Nickloff BJ, Mestril R, et al. 4-Tertiary butyl phenol exposure sensitizes human melanocytes to dendritic cell-mediated killing: relevance to vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2005;124:798–806.
71. Zininga T, Ramatsui L, Shonhai A. Heat Shock Proteins as Immunomodulators. *Molecules.* 2018;23:2846.
72. Jacquemin C, Rambert J, Guillet S, Thiolat D, Boukhedouni N, Doutre M-S, et al. Heat shock protein 70 potentiates interferon alpha production by plasmacytoid dendritic cells: relevance for cutaneous lupus and vitiligo pathogenesis. *Br J Dermatol.* 2017;177:1367–75.
73. Mosenson JA, Zloza A, Klarquist J, Barfuss AJ, Guevara-Patino JA, Poole IC. HSP70i is a critical component of the immune response leading to vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012;25:88–98.
74. Mosenson JA, Zloza A, Nieland JD, Garrent-Mayer E, Eby JM, Huelsmann EJ, et al. Mutant HSP70 reverses autoimmune depigmentation in vitiligo. *Sci Transl Med.* 2013;5, 174ra28.
75. Levandowski CB, Mailloux CM, Ferrara TM, Gowan K, Ben S, Jin Y, et al. NLRP1 haplotypes associated with vitiligo and autoimmunity increase interleukin-1 β processing via the NLRP1 inflammasome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:2952–6.
76. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood.* 2011;117:3720–32.
77. Marie J, Kovacs D, Pain C, Jouary T, Cota C, Vergier B, et al. Inflammasome activation and vitiligo/nonsegmental vitiligo progression. *Br J Dermatol.* 2014;170:816–23.
78. Boorn JG, Konijnenberg D, Delleijmijn TAM, Veen JPW, Bos JD, Melief CJM, et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol.* 2009;129:2220–32.
79. Kroon MW, Kemp EH, Wind BS, Krebbers G, Bos JD, Gawkrödger DJ, et al. Melanocyte antigen-specific antibodies cannot be used as markers for recent disease activity in patients with vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:1172–5.
80. Riding RL, Harris JE. The Role of Memory CD8⁺ T Cells in Vitiligo. *J Immunol.* 2019;203:11–9.
81. Wankowicz-Kalinska A, Wijngaard RMJGJ, Tigges BJ, Westerhof W, Ogg GS, Crundolo V, et al. Immunopolarization of CD4⁺ and CD8⁺ T cells to Type-1-like is associated with melanocyte loss in human vitiligo. *Lab Invest.* 2003;83:683–95.
82. Palermo B, Campanelli R, Garbelli S, Mantovani S, Lantelme E, Brazzelli V, et al. Specific cytotoxic T lymphocyte responses against Melan-A/MART1, tyrosinase and gp100 in vitiligo by the use of major histocompatibility complex/peptide tetramers: the role of cellular immunity in the etiopathogenesis of vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2001;117:326–32.
83. Harris JE, Harris TH, Weninger W, Wherry EJ, Hunter CA, Turka LA. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN-gamma for autoreactive CD8(+) T-cell accumulation in the skin. *J Invest Dermatol.* 2012;132:1869–76.
84. Wang XX, Wang QQ, Wu JQ, Jiang M, Chen L, Zhang CF, et al. Increased expression of CXCR3 and its ligands in patients with vitiligo and CXCL10 as a potential clinical marker for vitiligo. *Br J Dermatol.* 2016;174:1318–26.
85. Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM, Harris TH, Dresser K, Su MW, et al. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med.* 2014;6, 223ra23.
86. Richmond JM, Masterjohn E, Chu R, Tedstone J, Youd ME, Harris JE. CXCR3 Depleting Antibodies Prevent and Reverse Vitiligo in Mice. *J Invest Dermatol.* 2017;137:982–5.
87. Frisoli ML, Essien K, Harris JE. Vitiligo: Mechanisms of Pathogenesis and Treatment. *Annu Rev Immunol.* 2020;38:621–48.
88. Richmond JM, Strassner JP, Zapata L Jr, Garg M, Riding RL, Refat MA, et al. Antibody blockade of IL-15 signaling has the potential to durably reverse vitiligo. *Sci Transl Med.* 2018;10, eaam7710.
89. Jacquemin C, Martins C, Lucchese F, Thiolat D, Taieb A, Seneschal J, et al. NKG2D Defines a Subset of Skin Effector Memory CD8 T Cells with Proinflammatory Functions in Vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2020;140:1143–53.
90. Chen X, Guo W, Chang Y, Chen J, Kang P, Yi X, et al. Oxidative stress-induced IL-15 trans-presentation in keratinocytes contributes to CD8(+) T cells activation via JAK-STAT pathway in vitiligo. *Free Radic Biol Med.* 2019;139:80–91.
91. Ahmed MB, Zarea I, Reki R, Elbeldi-Ferchiou A, Kourda N, Hmida NB, et al. Functional defects of peripheral regulatory T lymphocytes in patients with progressive vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012;25:99–109.
92. Mukhatayev Z, Dellacecca ER, Cosgrove C, Shivde R, Jaishankar D, Pontarolo-Maag K, et al. Antigen Specificity Enhances Disease Control by Tregs in Vitiligo. *Front Immunol.* 2020;11:581433.
93. Willemsen M, Post NF, Uden NOP, Narayan VS, Chielie S, Kemp EH, et al. Immunophenotypic analysis reveals differences in circulating immune cells in peripheral blood of segmental and non-segmental vitiligo patients. *J Invest Dermatol.* 2022;142:876–83.
94. Dahir AM, Thomsen SF. Comorbidities in vitiligo: comprehensive review. *Int J Dermatol.* 2018;57:1157–64.
95. Failla CM, Carbone ML, Fortes C, Pagnanelli G, D’Atri S. Melanoma and Vitiligo: In Good Company. *Int J Mol Sci.* 2019;20:5731.
96. Geel N, Speeckaert R, Mollet I, Schepper S, Wolf J, Tjin EPM, et al. In vivo vitiligo induction and therapy model: double-blind, randomized clinical trial. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012;25:57–65.
97. Hart PH, Norval M, Byrne SN, Rhodes LE. Exposure to Ultraviolet Radiation in the Modulation of Human Diseases. *Annu Rev Pathol.* 2019;14:55–81.
98. Hariharan V, Klarquist J, Reust MJ, Koshoffer A, Mckee MD, Boisse RE, et al. Monobenzyl ether of hydroquinone and 4-tertiary butyl phenol activate markedly different physiological responses in melanocytes: relevance to skin depigmentation. *J Invest Dermatol.* 2010;130:211–20.
99. Inoue S, Katayama I, Suzuki T, Tanemura A, Ito S, Abe Y, et al. Rhododendrol-induced leukoderma update II: Pathophysiology, mechanisms, risk evaluation, and possible mechanism-based treatments in comparison with vitiligo. *J Dermatol.* 2021;48:969–78.
100. Harris JE. Chemical-Induced Vitiligo. *Dermatol Clin.* 2017;35:151–61.
101. Arase N, Tanemura A, Jin H, Nishioka M, Aoyoma Y, Oisio N, et al. Autoantibodies detected in patients with vitiligo vulgaris

- but not in those with rhododendrol-induced leukoderma. *J Dermatol. Sci.* 2019;95:80–3.
102. Al'Abadie MS, Senior HJ, Bleeheh SS, Gawkrödger DJ. Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. *Br J Dermatol.* 1994;131:160–5.
103. Simons RE, Zevy DL, Jafferany M. Psychodermatology of vitiligo: Psychological impact and consequences. *Dermatol Ther.* 2020;33:e13418.
104. Lazarova R, Hristakieva E, Lazarov N, Shani J. Vitiligo-related neuropeptides in nerve fibers of the skin. *Arch Physiol Biochem.* 2000;108:262–7.
105. Falabella R, Barona MI, Echeverri IC, Alzate A. Substance P may play a part during depigmentation in vitiligo. A pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:355–6.
106. Song H, Fang F, Tomasson G, Arnberg FK, Mataix-Cols D, Cruz LF, et al. Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease. *JAMA.* 2018;319:2388–400.
107. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. *JAMA Dermatol.* 2015;151:1110–2.
108. Agrawal D, Shajil EM, Marfatia YS, Begum R. Study on the antioxidant status of vitiligo patients of different age groups in Baroda. *Pigment Cell Res.* 2004;17:289–94.
109. Vaish U, Kumar AA, Varshney S, Ghosh S, Sengupta S, Sood C, et al. Micro RNAs upregulated in Vitiligo skin play an important role in its aetiopathogenesis by altering TRP1 expression and keratinocyte-melanocytes cross-talk. *Sci Rep.* 2019;9:10079.
110. Wong PM, Yang Lil, Yang Lin, Wu H, Li W, Ma X, et al. New insight into the role of exosomes in vitiligo. *Autoimmun Ver.* 2020;19:102664.
111. Bziouche H, Sjodin KS, West CE, Khemis A, Rocchi S, Passeron T, et al. Analysis of Matched Skin and Gut Microbiome of Patients with Vitiligo Reveals Deep Skin Dysbiosis: Link with Mitochondrial and Immune Changes. *J Invest Dermatol.* 2021;141:2280–90.
112. Varikasuvu SR, Aloori S, Varshney S, Bhongir AV. Decreased circulatory levels of Vitamin D in Vitiligo: a meta-analysis. *An Bras Dermatol.* 2021;96:284–94.