

Etiopatogeneza, obraz kliniczny i leczenie bielactwa

Aetiopathogenesis, clinical picture and treatment of vitiligo

Małgorzata Mistowska, Joanna Szulczyńska-Gabor, Ryszard Żaba

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 4: 212–223

Streszczenie

Bielactwo jest często spotykanym, idiopatycznym schorzeniem charakteryzującym się uszkodzeniem melanocytów. Dotyczy ok. 0,5–4% populacji ogólnej. Istotą choroby jest pojawianie się na skórze odbarwionych plam. Dynamika procesu bywa różnorodna. Etiopatogeneza bielactwa jest nadal niewyjaśniona. Istnieje kilka teorii próbujących tłumaczyć mechanizmy prowadzące do zaburzeń funkcjonowania i utraty komórek barwnikowych (teoria autoimmunologiczna, neurogenna, autodestrukcyjna, stresu oksydacyjnego i melanocytoragii). Leczenie bielactwa przysparza wiele trudności, bywa długotrwałe, a uzyskane efekty są zazwyczaj rozczarowujące. Istotną część terapii powinna stanowić właściwa edukacja pacjenta dotycząca nie tylko metod medycznych, ale także kamuflażu oraz nierzadko psychoterapia.

Słowa kluczowe: bielactwo, klasyfikacja, etiopatogeneza, leczenie.

Abstract

Vitiligo is a common idiopathic depigmentary skin disorder, characterized by destruction of melanocytes, which has been reported in about 0.5–4% of the global population. The pathogenesis of vitiligo is still unclear. There are some theories regarding the mechanism of melanocyte dysfunction and disappearance (autoimmune, neural, self-destruction, oxidant and melanocytorrhagy). Treatment is difficult, prolonged and usually disappointing. An important part of therapy should involve proper education of the patient concerning not only medical methods, but also camouflage and often psychotherapy.

Key words: vitiligo, classification, pathogenesis, therapy of vitiligo.

Wprowadzenie

Bielactwo należy do częstych, nabytych, idiopatycznych zaburzeń pigmentacji, spowodowanych uszkodzeniem lub zniszczeniem melanocytów naskórkowych, co w efekcie prowadzi do zmniejszonego wytwarzania melaniny przez te komórki [1–3]. Choroba występuje stosunkowo często, dotyczy 0,5–4% ogółu populacji [4]. Nie wykazuje predylekcji do płci czy rasy (u rasy czarnej jest tylko lepiej widoczna) [5] i choć może wystąpić w każdym wieku, w połowie przypadków rozpoczyna się przed 20. rokiem życia [1, 3, 6, 7].

Odmiany kliniczne

Podstawowy podział kliniczny wyróżnia trzy typy bielactwa (tab. 1.):

- zlokalizowany (z odmianami: ogniskową, segmentalną i słuzówkową),
- uogólniony (z odmianami: akralno-twarzową, pospolitą i mieszaną),
- uniwersalny.

Ze względu na obraz kliniczny, przebieg choroby oraz możliwe efekty terapeutyczne wyodrębniono dwa typy (tab. 2.):

- segmentowy – zazwyczaj rozpoczynający się we wczesnym dzieciństwie i stosunkowo szybko postępujący; dotyczy ok. 30% pacjentów [3, 6];
- niesegmentowy – inaczej zwany uogólnionym, spotykany zdecydowanie częściej (ok. 85–90% przypadków) [3, 6].

W wyjątkowych przypadkach mogą współistnieć obie odmiany.

Adres do korespondencji: dr n. med. Małgorzata Mistowska, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel. +48 61 869 12 85, e-mail: mmister@op.pl

Tab. 1. Podział bielactwa w zależności od rozmieszczenia ognisk chorobowych

Typ	Odmiana	Charakterystyka
zlokalizowany	ogniskowa	jedno lub więcej ognisk bielactwowych zlokalizowanych w jednej okolicy, najczęściej wzdłuż przebiegu nerwu trójdzielnego
	segmentowa	jedno lub więcej ognisk bielactwowych umiejscowionych w obrębie jednego dermatomu; często występuje u dzieci; u ponad połowy chorych stwierdza się ogniskowe odbarwienie włosów; ta odmiana jest rzadko związana z zaburzeniami autoimmunologicznymi
	śluzówkowa	choroba zajmuje wyłącznie błony śluzowe
uogólniony	akralno-twarzowa	ogniska depigmentacji dotyczą dystalnych paliczków palców rąk oraz okolic otworów naturalnych
	pospolita	rozsiane ogniska bielactwa
	mieszana	dwie odmiany współistniejące u jednego pacjenta
uniwersalny		ogniska depigmentacji zajmują skórę całego ciała; ten typ bielactwa często towarzyszy licznym zaburzeniom endokrynologicznym

Tab. 2. Podział kliniczny bielactwa uwzględniający przebieg choroby, czynniki prognostyczne i lecznicze

Wyszczególnienie	Typ segmentowy	Typ uogólniony (niesegmentowy)
początek choroby	zwykle w dzieciństwie	częściej później
przebieg	nagły początek, stabilny przebieg	progresywny przebieg, rzuty choroby charakteryzujące się początkowo depigmentacją typu „łebka od szpilki”
lokalizacja	zwykle twarz	w okolicach wrażliwych na ucisk lub złamanie i podatnych na uraz
morfologia	zwykle jednostronne ogniska o niehomogennej depigmentacji ze słabo zaznaczonym brzegiem, zajmujące część lub cały dermatom, rzadziej kilka dermatomów lub uktadające się wzdłuż linii Blaschko	zwykle obustronne, symetryczne ogniska o homogennej depigmentacji z wyraźnie zaznaczonym brzegiem
zajęcie włosów	szybko	późno
choroby autoimmunologiczne	rzadko	często u pacjenta lub w rodzinie
reakcja na leczenie	dobrze reaguje na autologiczny przeszczep melanocytów	rzadko dobrze reaguje na autologiczny przeszczep melanocytów
uwagi	w początkowych stadiach trudno różnicować ze znamieniem amelanocytowym (odbarwionym)	

Etiopatogeneza

Bielactwo było znane już w starożytności. Pierwszy opis schorzenia można odnaleźć w egipskich papirusach sprzed 3 tys. lat. Mimo tak długiej historii, etiopatogeneza choroby nadal pozostaje nieznana [4]. Powstało kilka teorii próbujących wyjaśnić istotę procesu. Oto niektóre z nich.

Teoria autoimmunologiczna

Ta najpowszechniejsza i najlepiej udokumentowana teoria zakłada, że do uszkodzenia melanocytów dochodzi na drodze immunologicznej, za czym przemawia częste współistnienie bielactwa z innymi chorobami autoimmunologicznymi (szacuje się, że dotyczy to ok. 32% wszystkich

przypadków bielactwa) [8] oraz częstszym występowaniem w surowicy pacjentów różnego typu autoprzeciwciał (przeciwmelanocytowych, przeciwnadwornych, przeciwtarczycowych, przeciw komórkom okładzinowym żołądka itp.) [2, 6, 9]. Udowodniono również, że istotną rolę odgrywa immunologiczna odpowiedź komórkowa. W niszczeniu melanocytów mogą brać udział autoreaktywne limfocyty T CD8+, stwierdzane w skórze otoczenia plam bielactwowych oraz w surowicy pacjentów z bielactwem [8].

Teoria neurogenna

Teoria neurogenna wiąże powstawanie zmian w przebiegu bielactwa z uwalnianiem z zakończeń nerwowych

neuromediatora wpływającego na zmniejszenie syntezy melaniny lub powodującego uszkodzenie melanocytów [9]. Wiadomo, że układ plam w bielactwie segmentowym często bywa zgodny z przebiegiem dermatomów. Udowodniono także, że w ogniskach depigmentacji dochodzi do zwiększenia aktywności układu adrenergicznego. U chorych na bielactwo obserwuje się ponadto zwiększone stężenie neurometabolitów (kwasu wanilinowego oraz wаниlinomigdałowego) w moczu [10].

Według ostatnich doniesień z czynnikami immunologicznymi i neurogennymi częściej wiąże się bielactwo uogólnione, co zdaje się potwierdzać występowanie zjawiska Koebnera (w 24 godz. po niespecyficznym urazie mechanicznym dochodzi do migracji melanocytów) [3].

Teoria stresu oksydacyjnego (autodestrukcyjna)

Teoria stresu oksydacyjnego (autodestrukcyjna) zwraca uwagę na fakt, że w melanocytach chorych na bielactwo obserwuje się upośledzenie sprawności układu antyoksydacyjnego. W trakcie syntezy melaniny powstają produkty (DHI, DOPA), które – działając toksycznie na melanocyty – prowadzą do nadmiernego nagromadzenia H_2O_2 , co z kolei powoduje zahamowanie aktywności katalazy [11].



Ryc. 1. Typowe ognisko bielactwa z przebarwieniem na obwodzie

Teoria wrodzonego defektu melanocytów

Ta hipoteza zakłada, że wrodzony defekt melanocytów prowadzi do ich przyspieszonej apoptozy. Takie melanocyty prezentują wiele nieprawidłowości, m.in. nierównomierną budowę siateczki endoplazmatycznej, niewydolny bywa także proces syntezy i dojrzewania melanocytów. Przyspieszona apoptoza melanocytów wiąże się także z ich zmniejszoną zdolnością do przeżycia, chociaż w niektórych badaniach wykazano, że podatność melanocytów w bielactwie do apoptozy jest zbliżona do melanocytów skóry zdrowej [12].

Teoria melanocytoraгии

Teorię melanocytoraгии zaprezentowali w 2003 r. Gauthier i wsp. Według niej utrata łączności między melanocytami, prowadząca do ich oderwania się od warstwy podstawnej i wędrówki przez cały naskórek, jest czynnikiem spustowym, inicjującym śmierć tych komórek [4].

Okolo 25–35% wszystkich przypadków bielactwa ma podłoże genetyczne o autosomalnym dominującym, wieloczynnikowym typie dziedziczenia [5]. Ostatnio pojawiły się doniesienia o zidentyfikowaniu różnych wariantów genów kodujących NACHT (*leucine-rich-repeat protein 1* lub NALP1), które mogą brać udział w rozwoju bielactwa [3].

Obraz kliniczny

Choroba ma najczęściej charakter mnogich, jednostronnych (w odmianie segmentowej) lub obustronnych (w odmianie uogólnionej), symetrycznych, białych lub mlecznych, okrągłych lub owalnych plam o średnicy od kilku milimetrów do kilku centymetrów, o wyraźnie zaznaczonych, przebarwionych brzegach (w odmianie uogólnionej) (ryc. 1.) [2, 5], zlokalizowanych przede wszystkim w miejscach eksponowanych na światło słoneczne, a więc na twarzy, szyi, wyprostnych powierzchniach kończyn i grzbietach rąk, ale także w dołach pachowych, na błonach śluzowych oraz w wokół otworów naturalnych (ryc. 2.–5.) [5, 6]. Jeśli ogniska chorobowe umiejscawiają się w obrębie skóry owłosionej, często dochodzi również do odbarwienia włosów (*poliosis*).

Bielactwo zazwyczaj nie powoduje dolegliwości, nie ma też wykładników miejscowego czy ogólnego stanu zapalnego [3]. Istnieją pojedyncze doniesienia o przypadkach bielactwa z towarzyszącym świądem [9]. Przebieg choroby jest nieprzewidywalny [13], przez wiele lat może mieć ona charakter stacjonarny lub przeciwnie – szybko postępujący, podobnie jak w przypadku bielactwa piorunującego. Może mieć tendencję do samoistnego ustępowania [5], zwykle jednak schorzenie utrzymuje się przez całe życie [2].

Bielactwo często współistnieje z innymi chorobami, szczególnie o podłożu autoimmunologicznym. Oprócz schorzeń dermatologicznych, takich jak: czerniak, łysienie plackowate, znamieńka Suttona [9, 10], przedwczesne siwienie lub

ogniskowe odbarwienia włosów, stosunkowo często bielactwu towarzyszą inne choroby z autoagresji, dotyczące w 40% narządu wzroku (zapalenie naczyńówki, zapalenie siatkówki, rozrzedzenie barwnika przy zachowaniu pełnej ostrości widzenia), w 30–40% tarczycy (nadczynność, niedoczynność, zapalenie tarczycy lub wole toksyczne), w 1–7% przypadków może pojawić się cukrzyca, choroba Addisona, niedokrwistość sierpowata lub *miastenia gravis* [2, 5]. W następstwie utraty melanocytów w uchu wewnętrznym może także dojść do zaburzeń słuchu [14].

Rozpoznanie

Diagnozę stawia się najczęściej wyłącznie na podstawie danych uzyskanych z wywiadu oraz w badaniu przedmiotowym. U osób z jasną karnacją warto także przeprowadzić badanie skóry w lampie Wooda w celu lepszej oceny rozległości ognisk chorobowych [9]. Zbierając wywiad, należy zwrócić szczególną uwagę na czas trwania choroby, jej przebieg, rodzinne występowanie bielactwa, przedwczesnego siwienia, znamion Suttona, a także innych chorób autoim-

munologicznych [3]. Z uwagi na fakt częstego współistnienia chorób autoimmunologicznych z uogólnionym typem bielactwa zaleca się przeprowadzenie oznaczeń stężenia hormonów tarczycy (ryc. 4.), badania okulistycznego, badania słuchu oraz w razie wskazań diagnostyki w kierunku innych chorób z autoagresji [14]. W przypadkach wątpliwych decydujące znaczenie ma badanie histopatologiczne.



Ryc. 2A. Widoczne ogniska odbarwienia zlokalizowane na podbrzuszu u 21-letniej kobiety, które pojawiły się po intensywnym opalaniu



Ryc. 2B. Widoczne ogniska bielactwa umiejscowione na tułowi u 42-letniej kobiety, które wystąpiły po intensywnym opalaniu



Ryc. 3. Ogniska bielactwa na przedramionach u 18-letniej chorej



Ryc. 4. Odmiana uogólniona bielactwa u 29-letniej chorej z niedoczynnością tarczycy



Ryc. 5. Bielactwo u 13-letniej chorej wokół ust



Ryc. 6. Ogniska odbarwień na skórze pleców po przebytych łupieżu pstym



Ryc. 7. Izolowane ognisko bielactwa przypominające znamię Suttona u 26-letniej chorej

Obraz histopatologiczny

W typowym obrazie mikroskopowym zwykle stwierdza się brak melaniny i melanocytów w strefie błony podstawnej oraz degenerację keratynocytów. W niektórych przypadkach na obrzeżach ognisk bielaczych widoczne są okołonaczyniowe i okotomieszkowe nacieki (złożone głównie z limfocytów T) oraz w całym obszarze ognisk zwiększona liczba komórek Langerhansa, wakuolizacja i pogrubienie błony podstawnej [9, 14].

Różnicowanie

Diagnostyka różnicowa bielactwa powinna uwzględniać: łupież pstry (ryc. 6.), łupież biały, znamiona odbarwione (7., 8.) zmiany polekowe (wywołane chlorochiną, imikwimodem), hipomelanozę lto, nabytą plamistą hipomelanozę (spowodowaną *Propionibacterium acnes*), hipopigmentację wrodzoną lub nabytą (poinfekcyjną, pozapalną, toksyczną), czerniaka, ziarniniaka grzybiastego, zmiany pourazowe (po głębokich oparzeniach, blizny), zespół Alezzandriniego, zespół Waardenburga (bielactwo, niedostuch czuciowo-nerwowy, jasne, zwykle różnobarwne tęczęwki oraz jasne pasma włosów), zespół Vogta-Koyanagi-Harady (zespół naczyniówkowo-oponowy), piebaldyzm (zaburzenie rozwojowe związane z dysfunkcją melanocytów), melazmę, stwardnienie guzowate, chorobę Addisona i sklerodermię [3, 14].

Leczenie

Istnieje wiele metod leczenia bielactwa, jednak żadna nie daje pełnej gwarancji powodzenia. Wybór potencjalnie najefektywniejszej terapii zależy od wieku pacjenta, typu



Ryc. 8. Znamię Suttona u 40-letniego chorego

klinicznego bielactwa, rozległości zmian i dynamiki procesu chorobowego. Aktualne wytyczne i algorytmy postępowania ujęto w tab. 3. i 4. Repigmentację ognisk chorobowych można uzyskać, wywołując migrację melanocytów z mieszków włosowych (ryc. 9.) bądź rzadziej z obrzeża odbarwienia. Kryterium określającym skuteczność i efektywność terapii bielactwa jest odsetek pacjentów, u których uzyskano założony z góry stopień repigmentacji. Za dobrą odpowiedź na leczenie uważa się repigmentację powyżej 50–70% [3]. Powyższe kryteria nie pozwalają jednak na wystandardyzowaną ocenę postępu repigmentacji [3]. W pierwszej kolejności zaleca się zwykle leczenie medyczne zarówno miejscowe, jak i ogólne. Przyjęto zasadę, że terapia miejscowa znajduje zastosowanie w przypadkach, gdy plamy bielactwa nie zajmują więcej niż 10–20% powierzchni ciała [15]. Powyżej tej granicy oraz w przypadkach niereagujących na leczenie zewnętrzne rekomendowana jest terapia ogólna [15]. Kiedy leczenie zachowawcze zawodzi, w przypadkach o stacjonarnym, stabilnym przebiegu, można stosować metody chirurgiczne (ryc. 10.). Ważnymi aspektami w procesie leczenia są także właściwa edukacja pacjenta, pełna informacja o czasie trwania terapii i realnych możli-

wościach uzyskania zauważalnej poprawy klinicznej. Niejednokrotnie pacjenci wymagają fachowej opieki psychologicznej, gdyż bielactwo w istotny sposób wpływa na obniżenie jakości życia (*quality of life* – QOL).

Terapia miejscowa

Glikokortykosteroidy

Jak wspomniano powyżej, miejscowe leczenie ognisk chorobowych w przebiegu obu typów bielactwa ma sens tylko wówczas, gdy zmiany nie są rozległe i rozsiane. Zaleca się wówczas stosowanie glikokortykosteroidów (GKS) lub inhibitorów kalcyneuryny [3]. Stosowanie środków miejscowo działających prowadzi do szybszej i rozlanej repigmentacji ognisk bielactw, ale uzyskany rezultat jest zwykle krótkotrwały i w przypadku GKS obarczony dużym ryzykiem działań niepożądanych. W 1998 r. Njoo i wsp. po przeprowadzeniu badań porównujących działanie klasy III GKS w odniesieniu do placebo wykazali, że są one znacznie bardziej efektywne (75-procentową repigmentację udało się uzyskać aż u 56% pacjentów) [3] i wysunęli propozycję, aby terapię segmentowego bielactwa rozpoczynać od GKS należą-

Tab. 3. Wytyczne dotyczące leczenia obu odmian bielactwa

Segmentowe i ograniczone niesegmentowe bielactwo zajmujące mniej niż 2–3% powierzchni ciała	leki I rzutu	miejscowo: GKS, inhibitory kalcyneuryny	
	leki II rzutu	NB-UVB	
	leki III rzutu	leczenie chirurgiczne	
Niesegmentowe bielactwo zajmujące ponad 3% powierzchni ciała	leki I rzutu	NB-UVB przez 3 mies.	kontynuowanie do 9 mies. + leczenie miejscowe
	leki II rzutu	ogólnie: GKS lub inne leki immunosupresyjne	
	leki III rzutu	przy braku poprawy po 12 mies. terapii lekami I i II rzutu, szczególnie w obrębie twarzy – leczenie chirurgiczne	
	leki IV rzutu	gdy ponad 50% zajętej powierzchni nie reaguje na zastosowaną terapię lub gdy zmiany zajmują okolice odstępne (twarz i ręce) – zabiegi depigmentacyjne (eterem monobenzylowym hydroksychinonu)	

Tab. 4. Algorytm leczenia dzieci z bielactwem

Postawienie diagnozy	
typ karnacji I lub II	<ul style="list-style-type: none"> • bez leczenia • stosowanie filtrów przeciwsłonecznych i kosmetyków kamuflujących
wczesny początek choroby	<ul style="list-style-type: none"> • bardzo silny lub silny GKS miejscowy nie dłużej niż przez 2 mies. lub miejscowe inhibitory kalcyneuryny
uogólnione bielactwo lub segmentowe w istotny sposób wpływające na jakość życia	<ul style="list-style-type: none"> • NB-UVB
Leczenie psychologiczne	



Ryc. 9. Widoczna ogniskowa repigmentacja przymieszkowa u chorej leczonej metodą PUVA oraz miejscowo takalcitolem



Ryc. 10. Repigmentacja ognisk bielactwa po leczeniu autologicznymi mikrop przeszczepami i PUVA terapią ognisk na grzbietach rąk

cych do klasy III [4]. Najlepiej udokumentowane badania nad skutecznością miejscowych GKS w grupie z udziałem 135 pacjentów z bielactwem przeprowadzili w 1999 r. Wesserhof i wsp. Wykazali oni, że stosowanie silnego GKS w monoterapii przez 9 mies. spowodowało istotną repigmentację jedynie u 9% pacjentów, a po dołączeniu fototerapii UVA – u 31% [16].

Wielokrotnie stwierdzano miejscową skuteczność silnych i bardzo silnych GKS w bielactwie u dorosłych [6]. Z uwagi jednak na duże ryzyko działań ubocznych tych leków uważa się, że jeżeli miejscowa terapia GKS nie przynosi efektu po 2 mies. stosowania, należy ją przerwać [4].

Inhibitory kalcyneuryny

Takrolimus i pimekrolimus są lekami immunomodulującymi działającymi na poziomie ekspresji genów i poprzez supresję cytokin prozapalnych. Od niedawna znalazły także zastosowanie w leczeniu bielactwa. Są one

szczególnie zalecane w terapii zmian zlokalizowanych w okolicach wrażliwych, a więc na twarzy i szyi, a ich skuteczność można zwiększyć, stosując okluzję lub łącznie z fototerapią dużymi dawkami promieniowania UVB [3]. Z badania przeprowadzonego przez Lepego w 2003 r. w grupie z udziałem 20 dzieci, porównującego skuteczność miejscowej terapii 0,1-procentowym takrolimusem z 0,05-procentowym klobetazolem, wynika, że lepszą repigmentację uzyskano, stosując preparat steroidowy (49 vs 41%), ale takrolimus miał mniej działań niepożądanych [4]. W przeprowadzonym w 2006 r. przez Sendurę i wsp. badaniu, w którym 19 pacjentów z bielactwem leczono przez 6 mies. miejscowo 1-procentowym preparatem pimekrolimusu, wykazano znakomitą poprawę stanu dermatologicznego u 3 pacjentów (76–100%), znaczną u 4 (51–71%), średnią u 6 (26–50%), słabą u 5 (1–25%), a u jednego pacjenta nie obserwowano żadnej poprawy stanu dermatologicznego. Objawy uboczne w postaci pieczenia wystąpiły u 3 chorych z badanej grupy [4]. U dorosłych z segmentowym i ograniczonym niesegmentowym bielactwem zajmującym mniej niż 2–3% powierzchni ciała oraz u dzieci z wczesnym początkiem choroby miejscowe stosowanie inhibitorów kalcyneuryny powinno stanowić alternatywę dla GKS [6].

Analogi witaminy D₃

Przydatność analogów witaminy D₃ w leczeniu bielactwa wynika z ich zdolności do hamowania aktywacji limfocytów T, pozytywnego wpływu na wzrost i różnicowanie melanocytów i keratynocytów, a także na sam proces melanogenezy (poprzez zmniejszenie przepływu wapnia do melanocytów) [4]. W licznych badaniach [17, 18] wykazano jednak bardzo małą lub nawet brak skuteczności analogów tej grupy leków w monoterapii [4]. Choć z niektórych opublikowanych w ostatnich latach badań wynika, że kalcypotriol w połączeniu z fototerapią NB-UVB [19] lub PUVA [20] (ryc. 9.) wykazuje większą skuteczność w bielactwie niż obie metody fototerapii stosowane w monoterapii [4], to jednak w aktualnym, opublikowanym w 2008 r., amerykańskim konsensusie dotyczącym leczenia bielactwa stosowanie analogów witaminy D₃ nie jest rekomendowane ani w monoterapii, ani w terapii łączonej [6].

Fototerapia

Promieniowanie ultrafioletowe (UV) jest podstawową metodą terapii bielactwa obejmującego ponad 10–20% powierzchni ciała. Poprzez swój immunosupresyjny wpływ promieniowania UV hamuje proces destrukcji melanocytów, pobudza ich rozwój oraz migrację [15].

PUVA

Od wielu lat z powodzeniem stosowano fototerapię UVA w połączeniu z substancjami fototoksycznymi, czyli 8-metoksypsoralenem lub 5-metoksypsoralenem, w leczeniu bielactwa i uważano ją za najskuteczniejszą for-

mę fototerapii. Ostatnie lata dostarczyły jednak dowodów podważających powyższe przekonanie. W 2002 r. Kwok i wsp. na podstawie ponad 10-letniej obserwacji prawie 100 pacjentów leczonych metodą PUVA stwierdzili, że doprowadziła ona do uzyskania repigmentacji tylko u niespełna 8% pacjentów, a co gorsze, barwnik był rozłożony nierównomiernie [4]. Spostrzeżenia te potwierdzono w innym retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w 2006 r. przez Parsada i wsp. w grupie liczącej 69 pacjentów. Autorzy wykazali, że efekty uzyskane przy zastosowaniu PUVA-terapii były zdecydowanie gorsze od tych uzyskanych w przypadku terapii NB-UVB (repigmentacja 23,6 vs 41,9%) [4]. Powszechnie uważa się, że przewlekła fototerapia zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów skóry [6]. W związku z powyższym obecnie PUVA zaleca się tylko dorosłym z uogólnionym lub segmentowym bielactwem, u których z różnych względów nie można wdrożyć pozostałych metod leczniczych. U dzieci do 12. roku życia metoda ta jest przeciwwskazana [6].

Fototerapia z wykorzystaniem wąskopasmowego UVB (311 nm)

Obecnie najczęściej zalecaną terapią ogólną dla dzieci i dorosłych z uogólnionym typem bielactwa jest fototerapia z wykorzystaniem wąskopasmowego UVB (*narrow band 311 nm*) [3]. Ten zakres promieniowania UV stymuluje bowiem nieaktywne melanocyty zlokalizowane w zewnętrznej pochwecie korzenia włosa do proliferacji, dojrzewania, a następnie odśrodkowej migracji z mieszka włosowego do naskórka, do ognisk pozbawionych barwnika [4]. Niezależnie od fototypu pacjenta, zaleca się rozpoczęcie fototerapii od dawki 0,21 J/cm² i jej stopniowe zwiększanie o 20% przy każdej sesji, aż do uzyskania minimalnej dawki rumieniowej (*minimal erythema dose* – MED). Dziewięciomiesięczna terapia zwykle wystarcza do uzyskania pełnej repigmentacji. Z kolei 3-miesięczne leczenie bez poprawy stanu klinicznego jest wskazaniem do uznania choroby za niereagującą na tę metodę [3].

Według najnowszych doniesień [21] 12-miesięczna terapia obejmująca dwie sesje tygodniowo (trwające 5–10 min) pozwala na uzyskanie ponad 75-procentowej repigmentacji u 63% osób dorosłych i 53% pacjentów w wieku dziecięcym [3, 21]. Skuteczność tej metody w leczeniu bielactwa niesegmentowego potwierdzili Yones i wsp. w 2007 r. Porównali oni ją z efektami uzyskiwanymi przy stosowaniu ogólnej PUVA-terapii w podwójnie ślepej próbie przeprowadzonej w grupie liczącej 50 osób [22]. Okazało się, że po 48 sesjach naświetleń poprawę stanu dermatologicznego obserwowano u 53% leczonych NB UVB i tylko u 23% pacjentów poddanych PUVA [3]. Osoby leczone PUVA zgłaszały ponadto objawy uboczne wynikające z zażywania psoralenów (nudności), a na ich skórze częściej obserwowano nasilony rumień po naświetlaniu.

Nie stwierdza się ścisłej zależności między stopniem depigmentacji ognisk chorobowych a odpowiedzią na lecze-

nie NB UVB, wykazano jednak taki związek w odniesieniu do czasu trwania choroby [3] oraz lokalizacji zmian. Najłatwiej terapii poddają się zmiany usytuowane na twarzy, a w drugiej kolejności na tułowiu i kończynach [3]. Najgorzej rokiują ogniska chorobowe pojawiające się na rękach i stopach.

Przy zmianach bielacznych o typie segmentowym NB UVB przynosi tylko niewielką poprawę stanu dermatologicznego [3].

Poza wyżej wymienionymi metodami zastosowanie w leczeniu bielactwa znajduje także PUVA-terapia z miejscowo stosowanymi roztworami psoralenów (*PUVA-bath*), tzw. PUVASol, czyli połączenie psoralenów i naświetlań spektrum promieniowania słonecznego o długości fali 290–400 nm, szerokopasmowego UVA bez psoralenów oraz szerokopasmowego UVB (300–320 nm).

Laseroterapia

Laser excimerowy

Wykorzystanie lasera excimerowego w leczeniu bielactwa ma stosunkowo krótką historię. Jest to urządzenie, które – emitując monochromatyczną wiązkę promieniowania UVB o długości fali 308 nm – wpływa stymulująco na melanocyty. Najlepsze efekty terapeutyczne można uzyskać, stosując laser excimerowy na ograniczone, stabilne ogniska bielactwa, obejmujące mniej niż 30% powierzchni ciała. Terapia jest dobrze tolerowana, jednak stosunkowo kosztowna. Naświetlania stosuje się zazwyczaj 2 razy w tygodniu w cyklach obejmujących ok. 24–48 sesji [14]. W 2004 r. Hadi i wsp. opublikowali wyniki retrospektywnych badań przeprowadzonych w grupie z udziałem 32 pacjentów z 55 ogniskami bielactwa, u których po 23 sesjach naświetleń laserem excimerowym doszło do 75-procentowej repigmentacji w odniesieniu do ponad połowy zmian chorobowych [4]. Najlepiej zareagowały ogniska umiejscowione na twarzy, następnie na szyi, skórze owłosionej głowy i okolicach narządów płciowych oraz na kończynach. Najstąbszą repigmentację obserwowano w obrębie zmian na skórze rąk i stóp [4]. Równie obiecujące wyniki uzyskali Hofer i wsp. (2005 r.) [23], Greve i wsp. (2006 r.) [24] oraz Shen i wsp. (2007 r.) [25]. Na podstawie dotychczasowych doniesień wydaje się, że terapia laserem excimerowym jest jedną ze skuteczniejszych metod leczenia bielactwa, a repigmentacja następuje szybciej niż w przypadku NB UVB. Dotychczas nie wykazano także zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworów skóry związanego z tą metodą terapeutyczną [26].

Laser helowo-neonowy

Wyniki badań *in vitro* dowiodły, że stymulacja ognisk bielacznych laserem helowo-neonowym o długości fali 632,8 nm powoduje wzrost wydzielania czynnika wzrostu fibroblastów (bFGF) przez keratynocyty i fibroblasty oraz czynnika wzrostu nerwów (*nerve growth factor* – NGF) przez keratynocyty. Niedojrzałe melanoblasty po-

budza do migracji, a w dojrzałych wzmacnia melanogenezę [27]. Yu i wsp., stosując naświetlanie laserem helowo-neonowym 2 razy w tygodniu, w dawce 3 J/cm², po 16 sesjach obserwowali ponad 50-procentową repigmentację u ok. 60% z 30-osobowej grupy badanej [28].

Terapie łączone

Fototerapię łącznie z leczeniem miejscowym stosuje się w przypadkach braku poprawy po 3-miesięcznej kuracji samym promieniowaniem UV lub gdy celem jest przyspieszenie odpowiedzi na leczenie i zmniejszenie dawki kumulacyjnej promieniowania UV [3]. Stosuje się np. fototerapię UVB + inhibitory kalcyneuryny lub PUVA + inhibitory kalcyneuryny (ryc. 9.).

W 2006 r. Radmanesh i Saedi opublikowali doniesienie o skuteczności terapii skojarzonej azatiopryną stosowaną w dawce 0,75 mg/dobę w połączeniu z PUVA-terapią u dorosłych z symetryczną odmianą bielactwa. Wykazano większą skuteczność terapii łączonej w stosunku do monoterapii PUVA (58 vs z 25%) [29].

W piśmiennictwie pojawiają się także doniesienia o możliwości synergistycznego współdziałania takrolimuśu oraz fototerapii NB UVB lub lasera excimerowego, chociaż połączenie powyższych metod może prowadzić do zwiększonego ryzyka kancerogenezy [4].

Terapia ogólna

Glikokortykosteroidy stosowane ogólnie w bielactwie uogólnionym mogą prowadzić do zahamowania postępu choroby i wtórnie poprzez swoje działanie immunosupresyjne (redukcję mediowanych przez układ dopełniacza zjawisk cytotoksycznych wywoływanych przez przeciwciała przeciw melanocytom) do repigmentacji ognisk bielactwa [4]. Istnieje jednak niewiele doniesień dotyczących efektywności terapii ogólnej GKS w bielactwie. W badaniu przeprowadzonym w 1999 r. przez Kima i wsp. w grupie z udziałem 81 pacjentów z aktywnym procesem choroby, u których zastosowano niewielkie dzienne dawki prednizolonu (0,3 mg/kg m.c.), zahamowanie postępu choroby wykazano w 88%, a repigmentację w ok. 70% przypadków [4]. Z kolei w badaniu dotyczącym stosowania dożylnie dużych dawek metyloprednizonu (od 25 mg/kg m.c. do 1000 mg/dobę przez 3 kolejne dni) przeprowadzonym w 2007 r. przez Lee i wsp. w grupie liczącej 36 pacjentów wykazano szybkie zatrzymanie progresji bielactwa (w 85% przypadków), ale uzyskane tą metodą tempo repigmentacji nie było zadowalające [4]. W związku z uzyskanymi wynikami konieczne wydaje się kontynuowanie badań nad próbami połączenia fototerapii z systemowymi GKS w celu przyspieszenia tempa repigmentacji.

Opisywano próby zastosowania cyklofosfamidu (w dawce 50 mg/dobę) w leczeniu bielactwa [5], ale obecnie lek ten nie jest zalecany.

Metody chirurgiczne

Zabiegi chirurgiczne pozwalające uzyskać szybką i jednolitą repigmentację znajdują zastosowanie przede wszystkim w bielactwie segmentowym [30] o stacjonarnym przebiegu (tzn. takim, w którym w 12-miesięcznej obserwacji nie stwierdza się powstawania nowych zmian chorobowych, powiększania już istniejących czy zjawiska Koebnera). Względnymi przeciwwskazaniami do zastosowania metod chirurgicznych w bielactwie są: skłonność do zjawiska Koebnera, tworzenia keloidów lub blizn przerostowych, a także przebarwień poinfekcyjnych [31]. Wyniki badań wykazały, że do zapoczątkowania zjawiska repigmentacji wystarczy przyjęcie się pojedynczego ogniska melanocytów.

Substrat do przeszczepu można uzyskać poprzez:

- bezpośrednią replantację naskórka utworzonego z pokrywki pęcherza, uzyskanego po zastosowaniu podciśnienia (*suction blister*),
- transplantację zawiesiny żywych komórek (zawierającej melanocyty lub melanocyty i keratynocyty oraz komórki Langerhansa) z warstwy podstawnej naskórka,
- transplantację hodowlanych autologicznych melanocytów,
- autologiczne miniprzyszczepy (*miniature punch grafting*) oraz
- *thin Thiersch split skin*.

Miejsce późniejszego przeszczepu przygotowuje się poprzez usunięcie naskórka pozbawionego pigmentu z wykorzystaniem dermabrazji, kriochirurgii, lasera, diatermii lub abrazji ultradźwiękowej.

Analizując wyniki 39 badań klinicznych, Njoo i wsp. [31] porównali skuteczność dostępnych metod transplantacyjnych mających zastosowanie w leczeniu bielactwa. Uznali, że najlepsze efekty terapeutyczne uzyskano, stosując *split skin grafting* oraz przeszczepy naskórkowe [6, 31]. Najwięcej objawów ubocznych (w postaci niejednolitej pigmentacji w miejscu przeszczepu, dającej niekiedy tzw. efekt kostki brukowej) obserwowano po zastosowaniu miniprzyszczepów, które uznaje się powszechnie za najszybszą, najłatwiejszą i zarazem najtańszą metodę zabiegowego leczenia bielactwa segmentowego [4, 31].

W 2005 r. Mulekar i wsp. zaprezentowali wyniki leczenia chirurgicznego przy zastosowaniu metody przeszczepu autologicznych melanocytów i keratynocytów. W grupie z udziałem 142 pacjentów z bielactwem segmentowym przeszczep pozwolił uzyskać 95–100% repigmentacji u połowy leczonych [32].

W tym samym roku ukazały się wyniki badań Pianigianiego i wsp. dotyczące terapii bielactwa za pomocą przeszczepów naskórkowych techniką *suction blister*, łącznie z PUVA-terapią. Połączenie to pozwoliło uzyskać ≥ 80-procentową repigmentację w badanej grupie pacjentów [33]. W leczeniu plam bielactwa, zwłaszcza zlokalizowanych w obrębie czerwienu wargowego, łokci i dołów pachowych, stosuje się również mikrotatuaże z wykorzystaniem tlenku żelaza [34].

Obecnie zabiegi chirurgiczne należą do najskuteczniejszych metod terapii obu typów bielactwa. Najlepsze efekty uzyskuje się, stosując *split skin grafting* [6]. Zaleca się także metody łączące laseroterapię, przeszczep zawiesziny żywych komórek naskórka i NB UVB lub PUVA [6].

Pozostałe metody

Dermabrazja, 5-fluorouracyl

Zabieg usunięcia wszystkich warstw naskórka wraz z częścią warstwy brodawkowej skóry właściwej prowadzi do wtórnej repigmentacji. Miejscowe zastosowanie leku immunosupresyjnego, jakim jest 5-fluorouracyl, polega na pobudzeniu melanocytów mieszkowych do migracji z naskórka do ognisk bielactwych. Z wyników badań opublikowanych w 2007 r. przez Sethiego i wsp. [35] wynika, że efektywność dermabrazji w monoterapii w leczeniu bielactwa sięga 30% po 4 mies. i 63,3% po 6 mies. Połączenie tej metody z 5-fluorouracylem zwiększyło skuteczność leczenia do 56,7% po 4 mies. i 73,3% po 6 mies. [35].

Fenylalanina

Enzym L-fenylalanina (Phe) jako inhibitor cytolitycznych przeciwciał pobudza syntezę melaniny, a w połączeniu z promieniowaniem UV również migrację melanocytów do ognisk bielactwych.

Camacho i wsp. w pracy z 1999 r. przedstawili wyniki 6-letnich retrospektywnych badań dotyczących 193 pacjentów z bielactwem, leczonych fenylalaniną ogólnie (w dawce 50–100 mg/kg m.c./dobę) i miejscowo (10-procentowym żelem), z następową ekspozycją na światło słoneczne. Powyższa terapia pozwoliła uzyskać 56,7-procentową repigmentację (w 90,3% przypadków repigmentacja dotyczyła ognisk zlokalizowanych na twarzy, w 42,8% na tułowie, a w 37,1% na kończynach) [36].

Wyciąg z ludzkiego łożyska (Placentrex żel)

Stosowany miejscowo wyciąg z ludzkiego łożyska (Placentrex żel) dostarcza tyrozynę, pobudzając w ten sposób syntezę melaniny.

Wspomniany już Sethi i wsp. opublikowali w 2007 r. wyniki badań nad skutecznością stosowania dermabrazji z późniejszym miejscowym leczeniem Placentrexem. Po 4 mies. skojarzonej terapii repigmentację udało się uzyskać u 23,3%, a po 6 mies. u 46,7% pacjentów [35].

Podjęmowano również próby zastosowania miejscowego żelu zawierającego katalazę i nadtlenek dysmutazy, kremu z modyfikowaną pseudokatalazą (PC-KUS) i preparatów z tyrozyną, khelliną lub cysteiną. Ogólnie stosowane bywają antyoksydanty, takie jak: kwas foliowy, witamina B₁₂, witaminy C i E, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, β -karoten, zazwyczaj łączone z naturalną helioterapią.

Depigmentacja

Gdy ogniska bielactwa obejmują ponad 50–80% powierzchni ciała, najlepszy efekt kosmetyczny można uzyskać, odbarwiając zdrową skórę za pomocą eteru monobenzyloвого hydroksychinonu, powodującego nieodwracalne zniszczenie melanocytów. Depigmentację należy przeprowadzać etapami, w czasie od 6 mies. do 2 lat, a po jej zakończeniu pacjent powinien unikać ekspozycji na promieniowanie UV [34].

Kamuflaż kosmetyczny

W celu maskowania ognisk bielactwych obecnych w miejscach odkrytych istnieje możliwość stosowania makijażu kryjącego, miejscowych barwników odpornych na czynniki zewnętrzne lub samoopalaczy.

Filtry słoneczne

Pacjentom z bielactwem zaleca się codzienne stosowanie filtrów przeciwsłonecznych o współczynniku SPF 15 lub większym.

Psychoterapia

Ważny problem w bielactwie stanowi aspekt psychologiczny, wynikający z obrazu klinicznego schorzenia. Widoczne „stygmaty” choroby wyraźnie upośledzają zarówno społeczne, jak i emocjonalne funkcjonowanie chorego. Wpływają negatywnie na jego samoocenę, obniżając jakość życia, przyczyniają się do wyzwolenia lęków, rozwoju depresji i poczucia odrzucenia [37–39]. Pacjent powinien mieć możliwość konsultacji psychologicznej lub psychiatrycznej [40]. Zrozumienie charakteru choroby i jej przebiegu, a także zaakceptowanie ustalonego rozpoznania niekiedy wymaga od pacjenta poddania się psychoterapii.

Skala Vitiligo Area Scoring Index

W 2004 r. Hamzavi i wsp. na podstawie skali PASI w łuszczycy opracowali standaryzowaną skalę *Vitiligo Area Scoring Index* (VASI), która umożliwia ocenę rozległości choroby, bazując zarówno na oszacowaniu wszystkich obszarów odbarwionych ognisk, jak i stopnia depigmentacji w obrębie ognisk [3, 41].

Vitiligo European Task Force

Towarzystwo *Vitiligo European Task Force* (VETF) zaleca postępowanie się systemem, który uwzględni rozległość, stopień i progresję choroby [42].

W praktyce zaleca się również dokumentację fotograficzną (szczególnie z wykorzystaniem lampy Wooda) postępów w repigmentacji ognisk bielactwych.

Podsumowanie

Pomimo różnorodnych metod leczenia bielactwa, wyniki terapeutyczne nadal nie są imponujące. Nawroty po

terapii bywają częste i u ok. 2/3 chorych pojawiają się w ciągu roku nawet w obrębie okolic, w których wcześniej udało się uzyskać niemal całkowitą lub całkowitą repigmentację [3]. Pozostaje mieć nadzieję, że rozwój badań nad etiopatogenezą bielactwa doprowadzi ostatecznie do opracowania skutecznych metod terapii tego uciążliwego schorzenia.

Nie można zapominać także o fakcie, że dobór właściwej metody leczenia, spośród aktualnie dostępnych, powinien być indywidualny dla każdego pacjenta i uwzględniać zasięg, rozmiar, rozmieszczenie ognisk, a także dynamizm procesu chorobowego.

Piśmiennictwo

- Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al. *Dermatology*. Vol. 1, 2. Mosby 2003.
- Jabłońska S, Chorzelski T. *Choroby skóry*. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2001.
- Taieb A, Picardo M. Clinical practice. Vitiligo. *N Engl J Med* 2009; 360: 160-9.
- Mahmoud BH, Haxsel CL, Hamzavi IH. An Update on new and emerging options for the treatment of vitiligo. *Skin Therapy Lett* 2008; 13: 1-6.
- Szepietowski J, Reich A. Leczenie chorób skóry i chorób przenoszonych drogą płciową. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2008.
- Gawkroder DJ, Ormerod AD, Shaw L, et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1051-76.
- Nordlund JJ, Majumder PP. Recent investigations on vitiligo vulgaris. *Dermatol Clin* 1997; 15: 69-78.
- Mason CP, Gawkroder DJ. Vitiligo presentation in adults. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 344-5.
- Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WH. *Dermatologie und Venerologie*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1996.
- Kovacs SO. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 647-66.
- Dammak I, Boudaya S, Ben Mansour R, et al. A comparative study of oxidant-antioxidant status in stable and active vitiligo patients. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 147-52.
- van den Wijngaard RM, Aten J, Scheepmaker A, et al. Expression and modulation of apoptosis regulatory molecules in human melanocytes: significance in vitiligo. *Br J Dermatol* 2000; 143: 573-81.
- Whitton ME, Ashcroft DM, González U. Therapeutic interventions for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 713-7.
- Groysman V, Naveed Sami N. Vitiligo. 2008. Dostępne na: www.emedicine.com.
- Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009; 22: 42-65.
- Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L, Mulder PGH, Glazenburg EJ. Left-right comparison study of the combination of fluticasone propionate and UV-A vs. either fluticasone propionate or UV-A alone for the long-term treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1061-6.
- Kostovic K, Pasic A. New treatment modalities for vitiligo: focus on topical immunomodulators. *Drugs* 2005; 65: 447-59.
- Kumaran MS, Kaur I, Kumar B. Effect of topical calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 269-73.
- Kullavanijaya P, Lim HW. Topical calcipotriene and narrowband ultraviolet B in the treatment of vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 248-51.
- Ermis O, Alpsoy E, Cetin L, et al. Is the efficacy of psoralen plus ultraviolet a therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? A placebo-controlled double-blind study. *Br J Dermatol* 2001; 145: 472-5.
- Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1591-2.
- Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JL. Randomised double-blind trial of treatment of vitiligo. Efficacy of psoralen-UVA vs. narrowband-UVB therapy. *Arch Dermatol* 2007; 143: 578-84.
- Hofer A, Hassan AS, Legat FJ, et al. Optimal weekly frequency of 308-nm excimer laser treatment in vitiligo patients. *Br J Dermatol* 2005; 152: 981-5.
- Greve B, Raulin C, Fischer E. Excimer laser treatment of vitiligo – critical retrospective assessment of own results and literature overview. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 32-40.
- Shen Z, Gao TW, Chen L, et al. Optimal frequency of treatment with the 308-nm excimer laser for vitiligo on the face and neck. *Photomed Laser Surg* 2007; 25: 418-27.
- Passeron T, Ortonne JP. Use of the 308-nm excimer laser for psoriasis and vitiligo. *Clin Dermatol* 2006; 24: 33-42.
- Lan CC, Wu CS, Chiou MH, et al. Low-energy helium-neon laser induces locomotion of the immature melanoblasts and promotes melanogenesis of the more differentiated melanoblasts: recapitulation of vitiligo repigmentation in vitro. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2119-26.
- Yu HS, Wu CS, Yu CL, et al. Helium-neon laser irradiation stimulates migration and proliferation in melanocytes and induces repigmentation in segmental type vitiligo. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 56-64.
- Radmanesh M, Saedi K. The efficacy of combined PUVA and low dose azathioprine for early and enhanced repigmentation in vitiligo patients. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 151-3.
- Mulekar SV. Melanocyte-keratinocyte cell trans-plantation for stable vitiligo. *Int J Dermatol* 2003; 42: 132-6.
- Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, et al. A systematic review of autologous transplantation methods in vitiligo. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1543-9.
- Mulekar SV. Long-term follow-up study of 142 patients with vitiligo vulgaris treated by autologous, noncultured melanocyte-keratinocyte cell trans-plantation. *Int J Dermatol* 2005; 44: 841-5.
- Pianigiani E, Andreassi A, Andreassi L. Autografts and cultured epidermis in the treatment of vitiligo. *Clin Dermatol* 2005; 23: 424-9.
- Pawluczuk W. Bielactwo nabyte – współczesne poglądy na etiopatogenezę i możliwości leczenia. *Nowa Medycyna* 2000; 11: 28-34.
- Sethi S, Mahajan BB, Gupta RR, et al. Comparative evaluation of the therapeutic efficacy of dermabrasion, dermabrasion combined with topical 5% 5-fluorouracil cream, and dermabrasion combined with topical Placentrex® gel in localized stable vitiligo. *Int J Dermatol* 2007; 46: 875-9.
- Camacho F, Mazuecos J. Treatment of vitiligo with oral and topical phenylalanine: 6 years of experience. *Arch Dermatol* 1999; 135: 216-7.
- Papadopoulos L, Bor R, Legg C. Coping with the disfiguring effects of vitiligo: a preliminary investigation into the effects of cognitive-behavioural therapy. *Br J Med Psychol* 1999; 72: 385-96.
- Whitton ME, Ashcroft DM, González U. Therapeutic interventions for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 713-7.

39. Firooz A, Bouzari N, Fallah N, et al. What patients with vitiligo believe about their condition. *Int J Dermatol* 2004; 43: 811-4.
40. Placek W. Etiopatogeneza bielactwa nabytego. *Dermatol Estet* 1999; 1: 4-10.
41. Hamzavi I, Shapiro J. Parametric modelling of narrow band UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool. *Arch Dermatol* 2004; 140: 677-83.
42. Taieb A, Picardo M. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res* 2007; 20: 27-35.