

Vitiligo ja APECED

Ihotautien erikoislääkäri
Nicolas Kluger ja
professori Annamari Ranki,
Iho- ja allergiasairaala,
HYKS, Helsinki



Vitiligo

- Vitiligo eli valkopälvi
- Ihotauti, joka aiheuttaa ihon valkoisuuden ja pigmentin puuttumisen (engl. *leucoderma*)
- Vitiligo on ihoa vaalentavista hankituista (ei-perinnöllisistä) ihosairauksista yleisin



Kuva: N. Kluger

Vitiligon esiintyminen (epidemiologia)

- Vitiligoa esiintyy n. 0.5% :lla maailman väestöstä
 - ✓ Tanskassa tutkittiin 47 033 ihmistä, joista 1/263 (0,38%):lla vitiligo
 - ✓ Maantieteellistä vaihtelua : 8% eräillä alueilla Intiassa
- Esiintyy kaikissa roduissa
- Ei ikä- tai sukupuolieroja
- Perintö- ja ympäristötekijöiden yhteisvaikutus
- Perintötekijöiden vaikutus:
 - ✓ 20%:lla vitiligopotilaista myös perheessä vitiligoa
 - ✓ Lapsella x 12 riski jos toisella vanhemmista on vitiligo

Vitiligolle tyypillistä

- Vitiligon diagnoosi on kliininen
- Valkoinen täplä tai läiskä
 - Maidon värinen
 - Muoto ja koko vaihtelevia
 - Kuperaja
 - normaali ihonvärinen
 - tai hyperpigmentoitunut (tummempi)
 - Joskus punoittava (ns. tulehtunut *vitiligo*)
- Voi esiintyä myös hiuksissa, karvoissa, limakalvoilla
- Valoyliherkyys
 - Punoitus, kutina, polttava tunne



Missä vitiligoa esiintyy ?

- Tyypillisiä alueita:
 - Käsissä ja jaloissa
 - Kyynärpäissä ja polvissa
 - Genitaalialueilla
 - Suun ja silmien ympärillä
 - Kainaloiden ja nivustaiteiden alueella
 - Navan ympärillä
- Toistuvien ihon vammojen alueella





Kuva: N. Kluger



Kuva: N. Kluger

Päivittäisen elämän tekijöitä, jotka voivat pahentaa vitiligoa

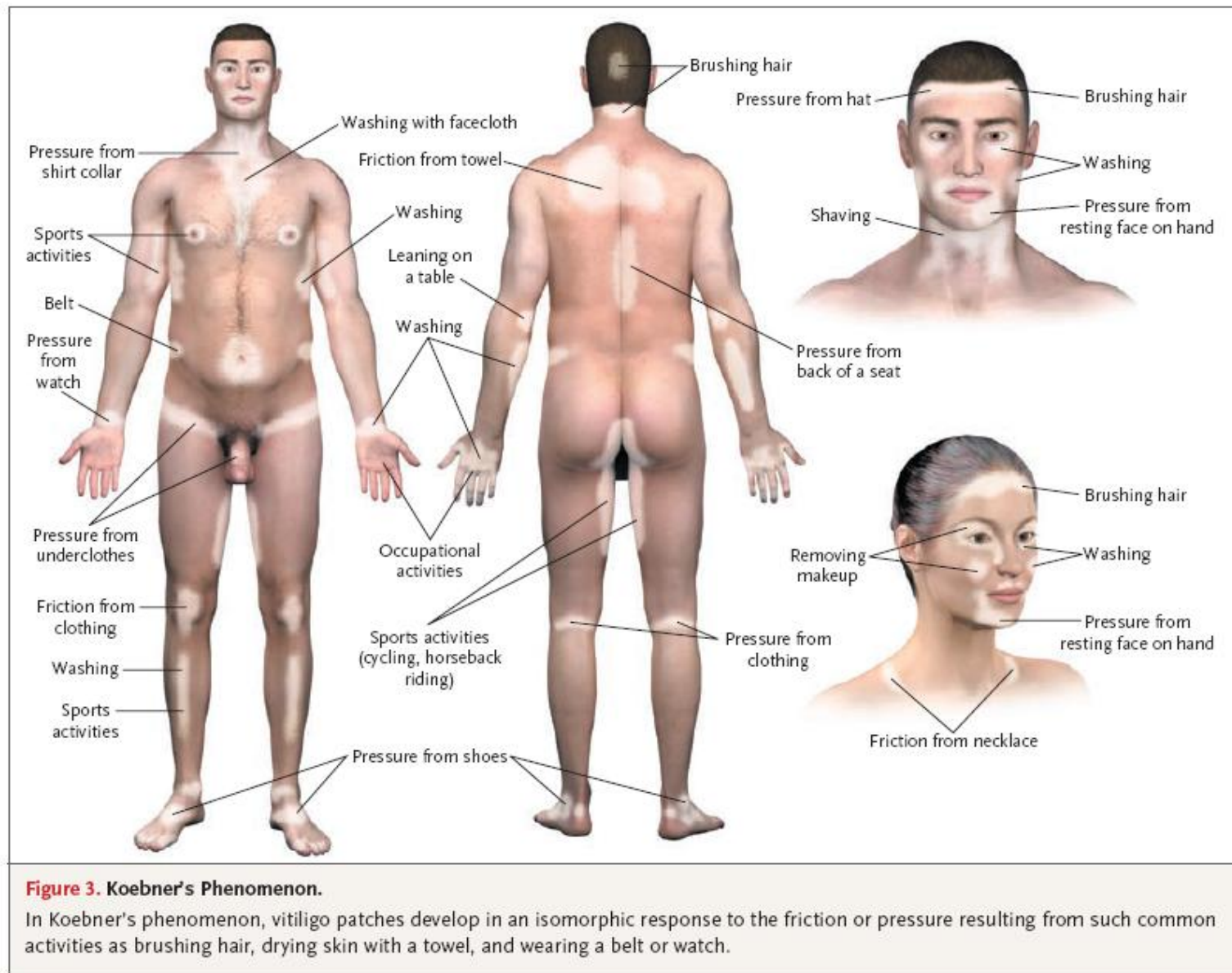


Figure 3. Koebner's Phenomenon.

In Koebner's phenomenon, vitiligo patches develop in an isomorphic response to the friction or pressure resulting from such common activities as brushing hair, drying skin with a towel, and wearing a belt or watch.

Vitiligon eri ilmenemismuodot: vaikuttaa ennusteeseen ja hoitovasteeseen

- Paikallinen
 - Paikallinen iholla
 - Limakalvoilla
 - Segmentoitunut
- Levinnyt
 - Kasvoilla + käsissä + jaloissa
 - Tavallinen (vitiligo « vulgaris »)
- Yleistynyt (koko iholla)
- « Segmentoitunut » vitiligo
 - 5-15% tapauksista
 - Yksi tai yli dermatomin, joskus vastakkaiset alueet
- « Ei-segmentoitunut » vitiligo
 - 85-90% tapauksista

- Segmentoitunut vitiligo
 - Alkaa lapsuudessa
 - 30% lapsuuden vitiligosta
 - Alkaa nopeasti, sitten pysähtyy (1-2 v)
 - Myös karvat/hiukset vaalenevat alussa
 - Ei liity autoimmuunisairauksiin
 - Usein kasvoilla
- Ei -segmentoitunut vitiligo
 - Alkaa tavallisesti lapsuuden jälkeen
 - Etenee hitaasti tai nykäyksittäin
 - Karvat/hiukset vaalenevat vasta myöhemmin
 - Liittyy autoimmuunisairauksiin
 - Paineelle, kitkalle ja traumalle alttiilla ihoalueella

Molemissa tyypeissä vitiligo voi alkaa paikallisesti (koko < 15 cm²)
Molemmat muodot voivat ilmetä samassa potilaassa

Table 1. Typical Features of Segmental and Nonsegmental Vitiligo.

Segmental Vitiligo	Nonsegmental Vitiligo
Often begins in childhood	Can begin in childhood, but later onset is more common
Has rapid onset and stabilizes	Is progressive, with flare-ups
Involves hair compartment soon after onset	Involves hair compartment in later stages
Is usually not accompanied by other autoimmune diseases	Is often associated with personal or family history of autoimmunity
Often occurs on the face	Commonly occurs at sites sensitive to pressure and friction and prone to trauma
Is usually responsive to autologous grafting, with stable repigmentation	Frequently relapses in situ after autologous grafting
Can be difficult to distinguish from nevus depigmentosus, especially in cases with early onset	

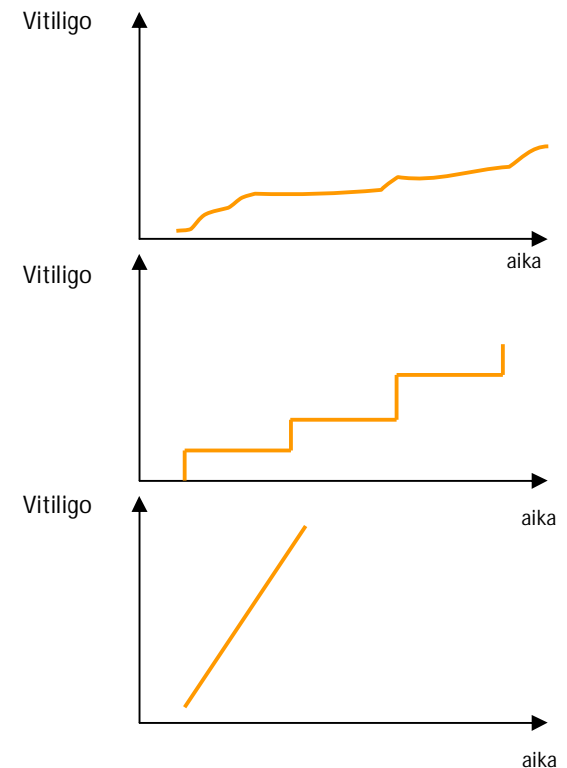


Kuva: Dr N Kluger

Vitiligon kehitys

- Krooninen tauti
- Tapauksittaista vaihtelua:
 - Hidas, asteittain etenevä, pysähtymättä
 - Eteneminen nykäyksittäin
 - Nopea pahentuminen

Voi joskus parantua itseksensä (<2%)



- Ei eroa
 - Sukupuolten välillä (M = N)
 - Vitiligon alkamisiässä
- Raportoituja pahentavia tekijöitä joillakin:
 - emotionaalinen sokki, sairaus, auringonpistos, raskaus
- Vitiligon etenemisen kannalta riskiryhmiä ovat:
 - Vitiligoa perheessä
 - Vitiligo ei-segmentoitunut
 - Vanha vitiligoläiskä
 - Ilmaantuu ihovaurion alueelle (traumaperäinen vitiligo)
 - Vitiligo karvoissa (« *leucotrichia* »)
 - Vitiligo limakalvoilla (suussa, genitaalialueilla)

Vitiligon yhteys autoimmuunisairauksiin

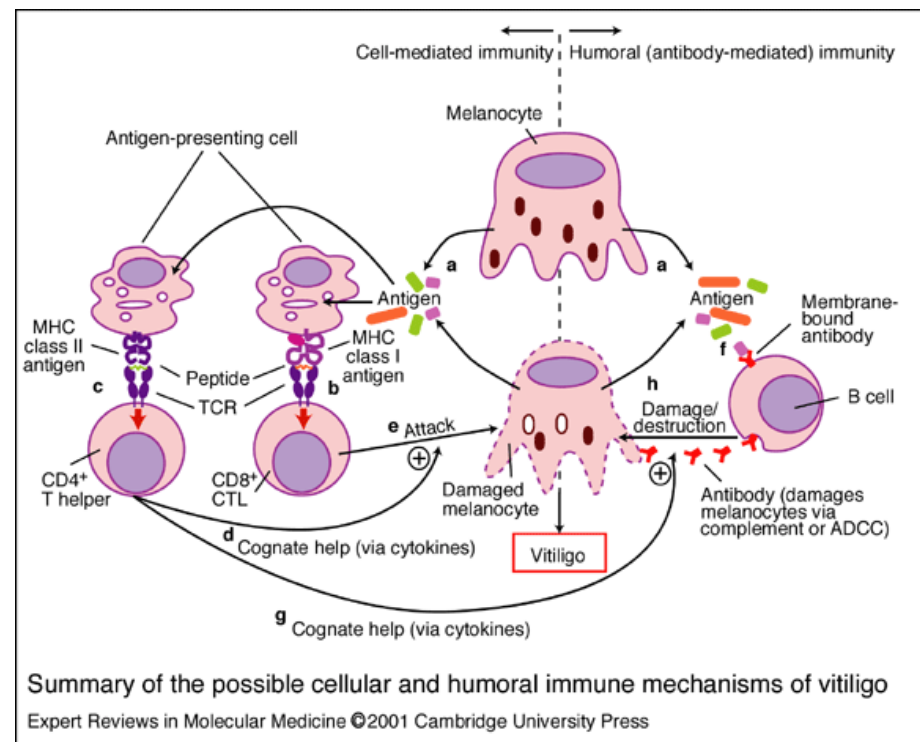
- Autoimmuunireaktion merkki
- Kilpirauhasen toiminnan häiriöt yleisiä
 - autoimmuunityreoidiitti (Hashimoto), Basedowin tauti
 - tutkittava anti-TPO vasta-aineet ja TSH x1/vuosi
- Alopecia areata (pälvikalju), diabetes, nivelreuma, pernisiöösi anemia, Addisonin tauti, lupus, tulehdukselliset suolistosairaudet (Crohnin tauti)
- Autoimmuunipolyendokrinopatiat (APECED, APS-2...)
- Halo-luomet
 - Valkoinen kehä luomen ympärillä: autoimmuunireaktio hävittää luomen
 - x 8 – 10 useammin vitiligopotilailla

Vitiligo ja APECED

- Suomessa (Perheentupa, 2006)
- Vitiligoa 31%:lla potilaista
- Ikä: keskimäärin 12,7 v (0.7 – 45 v)
- Vitiligo on harvoin APECED:in ensimmäinen oire (1% tapauksista)
- APECED:in vitiligo ei eroa yksinään esiintyvistä muodosta

Vitiligon mekanismi

- Pigmenttisolujen (= ihon melanosyyttien) tuhoutuminen elimistön oman autoimmuunireaktion seurauksena:
 - sekä vasta-aineita että imusolujen hyökkäys ihon melanosyyttejä kohtaan



Vitiligon mekanismista

- Muita teorioita:
 - virusinfektion seurausta,
 - neurologinen syy,
 - melanosyyttien sisäinen puutos,
 - vapaat radikaalit, yms.

Psykologiset seuraukset

- 2/3 vitiligo-potilaista tuntee "hämmennystä", huolestuneisuutta
 - Silmätikkuna olemisen tunne, epämukava vieraan ihmisen seurassa
- 20 % potilaista on saanut huonoa kohtelua, joskus jopa syrjintää töissä
- Laajat vitiligo-alueet:
 - vaikuttavat vaatteiden valintaan
 - peittävien voiteiden käyttäminen
- Kasvot, kaula, kädet
 - Häiritsevät enemmän

- Vaikutus elämänlaatuun riippuu sukupuolesta:
 - Naisilla vaikuttaa enemmän, mutta tutkimustuloksissa vaihtelua
- Perheen/suvun tuki auttaa
- Negatiivinen vaikutus sukupuolisuudelle
 - hämmentynyt tunne toisen ihmisen kanssa
 - Vaikuttaa itsetuntoon (erik. naisilla)

Laaja vitiligo on silmäänpistävämpi tummaihoisissa ihmisissä

Psyykkiset oireet vitiligoon liittyen

- 35 - 67 %:lla potilaista on jokin psyykkinen oire
- Masennus, mielialan häiriö, unihäiriö, levottomuus, itsemurha-ajatuksia, yms.
- Eivät kuitenkaan ole suhteessa vitiligon laajuuteen tai leviämiseen.

Miten tulen sinuiksi vitiligoni kanssa?

- Elämä kroonisen ihotaudin kanssa pitää olla tasapainossa.
- *Coping* eli " pärjääminen "
- 3 erilaista tapaa tulla sinuiksi vitiligon kanssa:
 1. Aktiivinen herruus (20 % potilaista) :
 - a) Olet tietoinen sairaudestasi, yrität ymmärtää sitä ja elää sen kanssa.
 2. Passiivinen hyväksyminen (40 % potilaista) :
 - a) Hyväksyt sairauden, mutta et välitä siitä lainkaan
 - b) Et tunne oloasi epämukavaksi sairauden takia etkä yritä piilottaa sitä (ei erityistä vaatetusta tai meikkausta)
 3. Kieltäminen (40 % potilaista) :
 - a) Et hyväksy sairauttasi
 - b) Yrität salata sen (ei sosiaalista elämää tai suhdetta, naamiointiyrityksiä) ja psykologinen vaikutus on suuri

Vitiligon hoitumahdollisuudet

Yleistä

- Vitiligo on krooninen tauti
 - Ei vaikuta elinajan ennusteeseen
 - Aiheuttaa valoyliherkkyyden ko. ihoalueelle
 - Esteettinen vaikutus
- Onko hoidon päämäärä realistinen ?
 - Pigmentoituminen yleensä epätäydellistä
 - Ei parantavaa hoitoa
 - Pitää ottaa huomioon vitiligon laajeneminen
 - ole yhteydessä psykologiin tai psykiatriin tarvittaessa
 - Arvostettava hoidosta pidättymistä , varsinkin vaaleaihoisilla (ihotyyppi I ja II)

Vitiligon "naamiointi"

- Itseruskettavia voiteita voi käyttää, merivesi haalistuttaa niiden vaikutuksen
- Peittävä meikkivoide, poistettava hellävaraisesti, jotta vitiligo ei ala levitä ihoärsytyksen vaikutuksesta
- Kosmeettinen tatuointi vain mustaihoisille tai esim. nännin vitiligoon

Muista myös:

- Vältettävä toistuvaa (kroonista) ihon vaurioitumista
- Valoyliherkyys
 - Aurinkovoide, jonka suojakerroin > 50

Ympäröivän muun ihon vaalentaminen ?

- Vain jos vitiligo on ei-segmentoitunut, laaja-alainen ja ulkonäköä muuttava
- Vasta kun kaikki muut hoitovaihtoehdot käyty läpi
- Monobentsoni on potentti valkaiseva lääke
- Vaihtoehtoisesti QS rubiini-laserhoito +/- metoxyphenol

Paikallishoidot

- Kortisonivoiteilla voidaan saada pigmentti takaisin n. 30%:ssa tapauksista valoalueilla kuten kasvoilla ja niskassa, tummalla iholla ja tuoreissa muutoksissa
- Käsien ja jalkojen vitiligossa huono hoitovaste valo-alueilla (kasvot, kädet)
- Erityisen vahvat (esim. Dermovat) tai vahvat (ryhmä III, esim. Elocon) kortikosteroidivoiteet
 - Kerran päivässä 3 kk ajan (maksimi) TAI 15 pv/kk, 6 kk
 - Seuranta valokuvalla
- Voi kokeilla myös valohoidon aikana (ks. alla)

Gawkrodger DJ et al Br J Dermatol 2008;159:1051-1076; Taieb A et al N Engl J Med 2009;360:160-169

Eurooppalainen hoitosuositus: Taieb A, et al. Br J Dermatol. 2012

Vitiligon hoito

- Jos potilaalla luonnostaan vaalea iho, voi pidättäytyä hoidosta
- Hoitosuosituksukset perustuvat seuraaviin kansainvälisiin suosituksiin:

Gawkrodger DJ et al, British Journal of Dermatology 2008;159:1051-1076

Eurooppalainen hoitosuositus: Taieb A, et al., British Journal of Dermatology, 2012

Immunosuppressiiviset lääkkeet

- Takrolimuusi (Protopic) tai pimekrolimuusi (Elidel)
 - 2 kertaa/pv, 2 kk minimi (ei sairausvakuutuskorvausta vitiligon hoitoon)
 - Hoidon kesto 10 vk – 18 kk, ei ole vielä tutkittu parasta hoito-aikataulua
 - pään ja kaulan alueelle (ei aiheuta ihon ohenemista)
 - Ongelma: ei pitkäaikaista seurantaa sivuvaikutuksista

Suun kautta annettavia immunosuppressiivisiä lääkkeitä
ei käytetä vitiligon hoidossa !

Kapeakaista- UV-B valohoito (311 nm)

- UV-säteily stimuloi melanosyyttien lisääntymistä ja liikkuvuutta, vaimentaa autoimmuunireaktiota niitä kohtaan
- UV-hoito on toissijainen hoitovaihtoehto
- Käytetään laaja-alaisen vitiligon hoitoon (yli 15-20% ihon pinta-alasta)
- Hoidon toteutus:
 - 2 - 3 hoitokertaa / viikko
 - 5 - 10' / hoito, 3 kk hoidon minimi
 - ellei pigmentaatiota ilmaannu 3 kk:ssa, hoitoa ei jatketa
 - maksimi hoitoaika 1-2 vuotta jos hoitovastetta
- Ihoalueiden vaste hoidolle erilainen:
 - (paras) kasvot > vartalo, käsivarsi, sääri > kädet, jalat



Tehokkuus

200 hoitokertaa maksimi (ihotyypeille I - III, ehkä vähän enemmän ihotyypeille IV – VI), 12-24 kk maksimi

UV-B -valohoito vitiligoon

- Koska ? Kenelle ?
 - Laaja vitiligo (> 15-20% ihon pinta-alasta), aktiivinen laajentuva vitiligo ja paikallishoidon epäonnistuminen
 - Rajattu vitiligo, joka huonontaa elämänlaatua
 - Tehoaa paremmin tummalle iholle
- Valohoito ei muuta vitiligon luonnollista kulkua!
- Kaikille potilaille ei tule vastetta valohoidosta
- Kaikki ihoalueet eivät reagoi samalla tavalla:
 - Kädet ja jalat ovat hankalahoitosisimpia !

Yhdistelmähoito: steroidi ja valo

- Joissakin tilanteissa voidaan käyttää paikallista kortisonivoidetta yhdessä kapeakaista –UVB-hoidon tai excimer-laser-hoidon kanssa
- Esim. muuten vaikeahoitoisille alueille
- Steroidivoide kerran päivässä 3 viikon jaksoissa yhdistelmähoiton 3 ensimmäisen kuukauden aikana

UV-A valohoito vitiligoon

- Otetaan suun kautta valolle herkistävää lääkettä (psoraleeni) ennen UVA-valohoitoa
- Vähemmän tehokas kuin kapeakaista-UV-B
- Vasta-aiheet: lapsi, raskaus
- Lisää pitkään käytettynä ihosyöpäriskiä eikä siksi nykyään enää suosita
- 150 hoitokertaa on maksimi (ihotyypeille I - III, ehkä vähän enemmän ihotyypeille IV – VI)
- Kesto 12-24 kk

Kapeakaista- UV-B TL01 valohoito

- UV-B TL01 tehokkaampi kuin PUVA-hoito:
 - Uusi pigmentaatio 4 kk jälkeen: 67% vs 46%
 - Uusi pigmentaatio yli > 75%, 12 kk jälkeen : 63% UV-B:lla
 - Sivuvaikutuksia enemmän PUVA:lla (punoitus, pahoinvointi)
- Lapsilla
 - Uusi pigmentaatio yli > 75% alueella: 53% lapsista
 - Pigmentaation pysyvyys s 80% lapsilla

Mutta ... 2/3:lla tapauksista vitiligo uusii vuodenkuluttua

Excimer Laser (308 nm)

- Samanlainen aallonpituus kuin UV-B:llä
- Pigmentoiva ja immunosuppressiivinen teho
- Voi hoitaa eri tavoin sairastuneita alueita
- Etuna se, että ei tule UV-sädetyistä terveelle iholle

Excimer Laser ja vitiligo

- Noin 10 tutkimusta vitiligosta
- 6 - 69 potilaasta
- 1-3 hoitokertaa/ viikko
- Hoidon kesto : 4 - 24 viikkoa
- Hoitotulos vaihteleva: uudispigmentaatio yli > 75% :
0 - 75%:ssa hoidetuista
- Pitkäaikaisvaikutuksesta ei vielä riittävästi tietoa:
 - Vain yksi tutkimus: 12 kk

Excimer Laser vitiligossa : koska ? kenelle ?

- Rajoittunut vitiligo (< 20% vartalon alueesta)
- Vertailevien tutkimusten puute:
 - Onko Excimer laser parempi kuin takrolimuusi, kortikosteroidi tai kapeakaista- UV-B valohoito ?
- Yhdistelmähoito:
 - Excimer + takrolimuusi > Excimer ?
 - Excimer + kortikosteroidi > Excimer ?
- Korkea hinta !
 - Excimer laser vain harvoissa hoitopaikoissa
 - Hinnan - tehokuuden välinen suhde ?
- Tulevaisuudessa 308 nm valo (erilainen kuin laser)?

Kirurginen hoito

- Jos on esteettistä seurausta
- Mutta, kirurginen hoito vain, jos:
 - Ei uusia läiskiä
 - Ei Koebner- ilmiötä
 - Ei ole laajetunut yli 12 kk aikana
 - Ei lapsille
- Ohuen ihon siirto on paras hoito
- « Mini-siirto » ei suositeltava (sivuvaikutuksia, huono esteettinen tulos)
- Oman orvaskeden ihosiirto laser- abraasion jälkeen + UV-A tai UV-B hoito on parempi, mutta edellyttää asiaan perehtynyttä hoitoyksikköä
- Melanosyytien viljeily ja siirto on mahdollista ja sen avulla voi hoitaa suurempaa aluetta ilman valohoitoa

Vitiligon kirurgisen hoidon vaihtoehdot

1. Lieriömäisen ihopalan ("punch") siirto -> ei juuri palauta pigmentaatiota
2. Orvaskeden (epidermis) siirtäminen ihorakkulatekniikalla -> kosmeettisesti hyvä, mutta aikaavievä, soveltuu pienten alueiden hoitoon
3. Ultra-ohuen orvaskeden siirto -> laajojen alueiden hoito, vaatii erityisosaamista
4. Omien melanosyyttisolujen + keratinosyyttisolujen siirtäminen terveeltä iholta -> edellyttää erityisosaamista
5. Omien, laboratoriossa kasvatettujen melanosyyttisolujen siirtäminen -> kallista, edellyttää soluviljelylaboratoriota

Orvaskeden siirto imurakkulatekniikalla

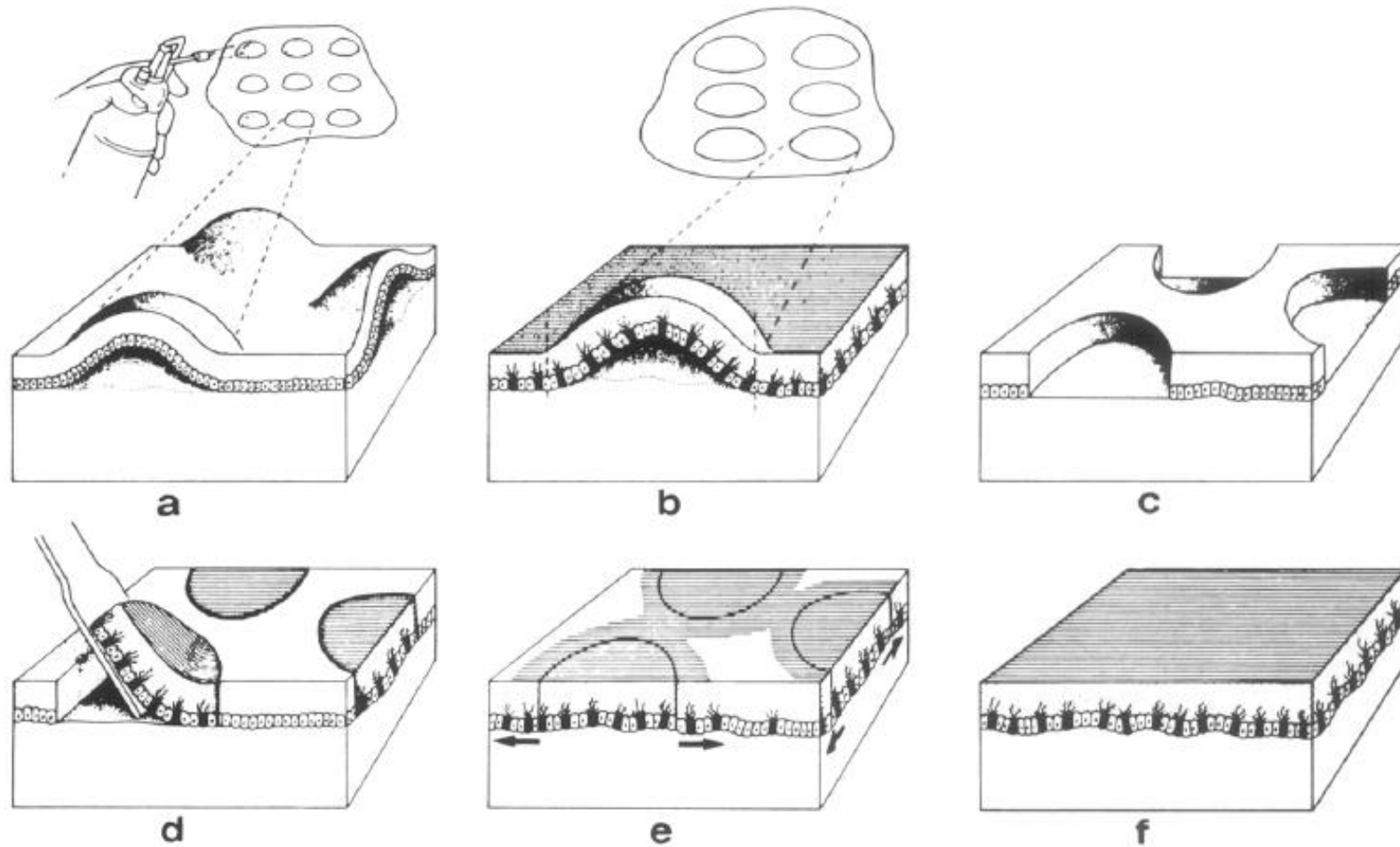


Figure 2. Suction epidermal grafting. (a) The achromic epidermis at donor site is raised by liquid nitrogen 2 days before surgery. (b) Donor grafts are obtained by suction on the day of grafting. (c) Then the achromic epidermis is denuded, and (d) grafting the normal epidermis harvested by suction is accomplished. (e) Repigmentation by melanocyte and pigment spread (arrows) begins around grafted epidermis in 1–2 months, and (f) continues to spread until complete repigmentation is achieved in the following months.

Orvaskeden + verinahan siirto dermatomin avulla

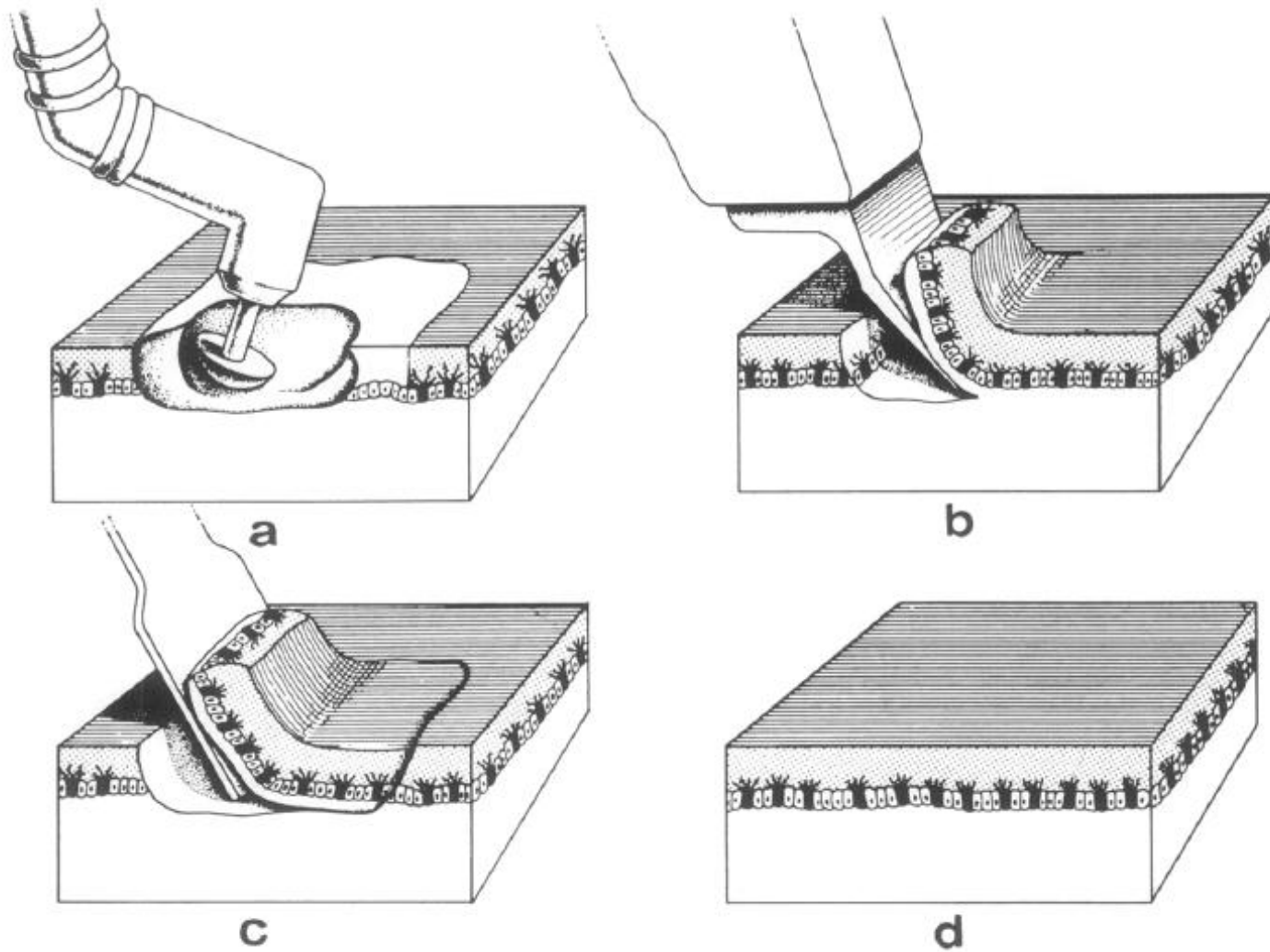


Figure 3. Dermo-epidermal grafts harvested with dermatome. (a) The achromic epidermis is removed by superficial dermabrasion. (b) Thin dermo-epidermal sheets of normal skin are harvested with dermatome from donor site, which are (c) grafted onto dermabraded area. (d) Repigmentation occurs shortly after grafting.

Mini-ihonsiirto lieriömäisten ihosiirteiden (« punch ») avulla

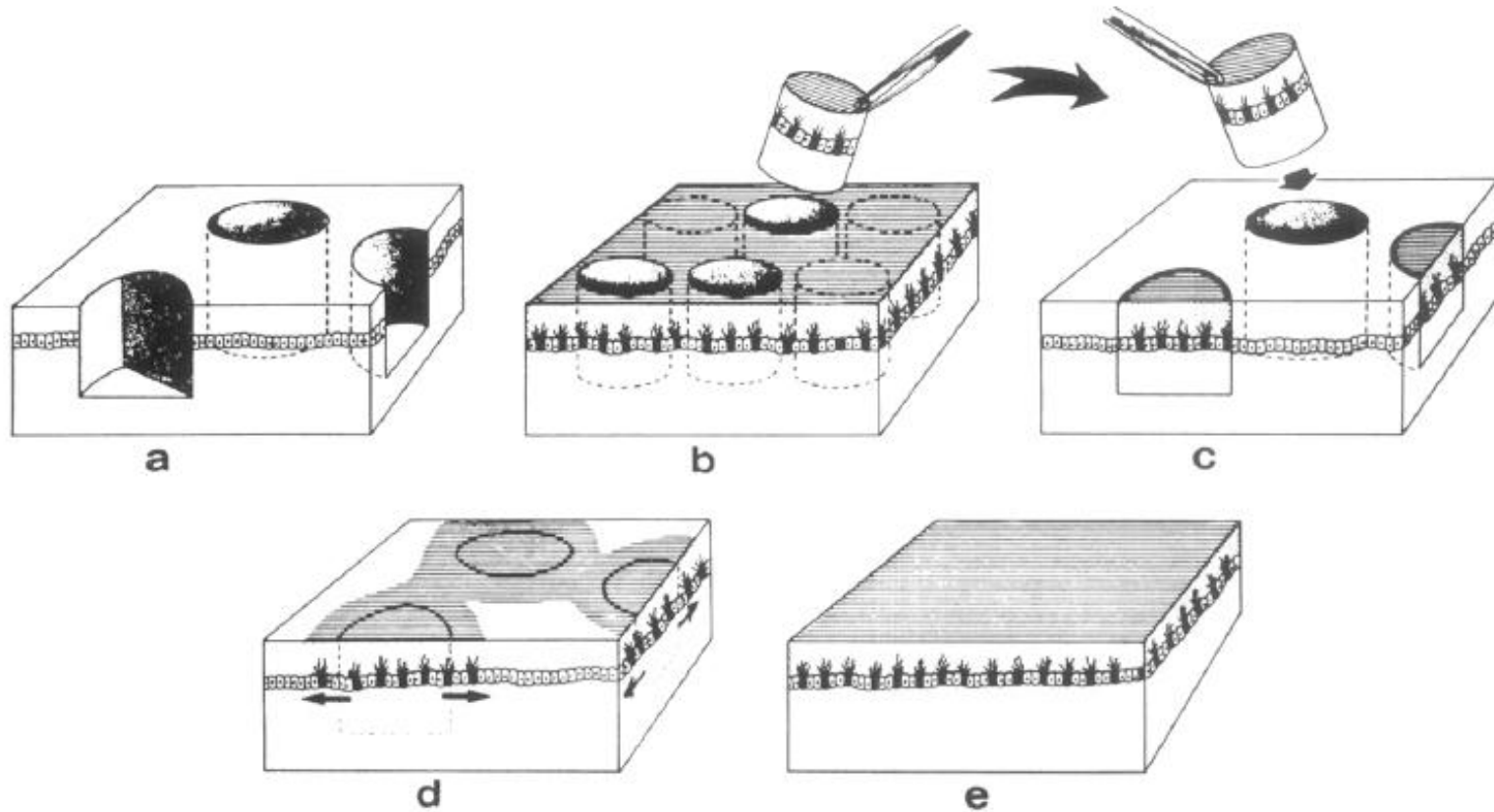


Figure 4. Punch minigrafting. (a) The recipient achromic site is prepared by removing very small skin punches, 3 to 4 mm apart from each other. (b) Normally pigmented skin punches are harvested from donor site, very close to each other, and (c) are transferred to the recipient perforations previously done. (d) Repigmentation by melanocyte and pigment spread around minigrafts (arrows) begins 1–2 months later, and (e) total repigmentation is achieved within the following 3–6 months.

Viljellyn orvaskeden siirto

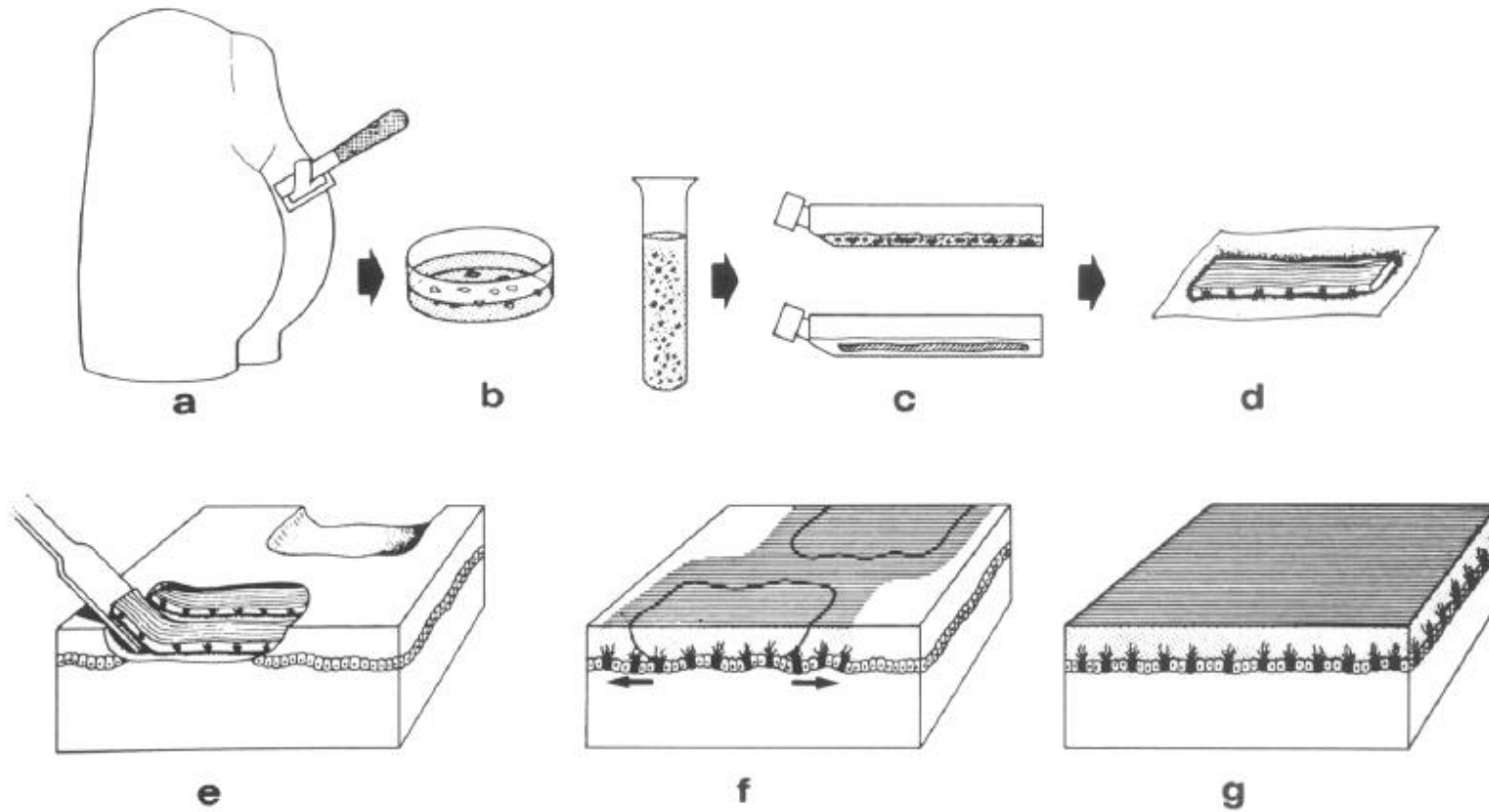


Figure 9. In-vitro cultured epidermal sheets. (a) A small skin fragment is shaved off from donor site, and (b) after trypsin digestion, an epidermal cell suspension is obtained. (c) During the following 21 days, an epidermal sheet with melanocytes is cultured in vitro, (d) which then is harvested from culture vessel; (e) at this time, the new epidermis is transplanted onto the recipient site previously prepared by removing the depigmented epidermis by liquid nitrogen. (f) Repigmentation occurs within and around the grafted epidermis by melanocyte and pigment spread (arrows), (g) which becomes complete several months after transplantation.

Melanosyyttien viljely ja siirto

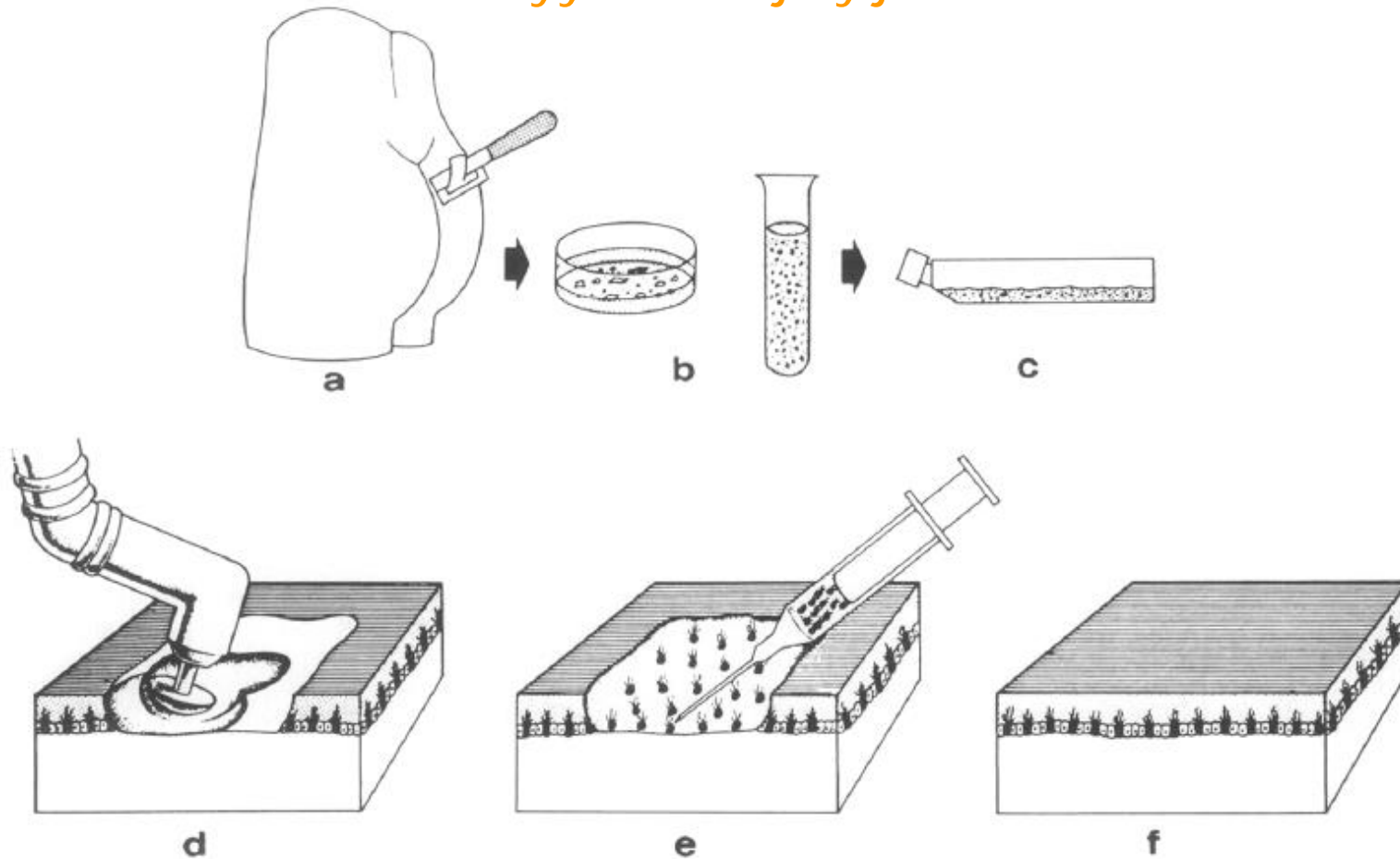


Figure 10. *In-vitro* cultured melanocyte suspensions. (a) After harvesting a small skin fragment from donor site, (b) an epidermal suspension is obtained by trypsin digestion, and (c) a pure suspension of *in vitro* cultured melanocytes is obtained with defined medium and basic fibroblast growth factor (bFGF). (d) The achromic site is prepared by removing the epidermis by dermabrasion; (e) the pigment cell suspension is then inoculated onto the dermabraded area and covered with surgical dressings. (f) Repigmentation will gradually occur within the following months.

Yhteenveto vitiligon hoidosta

Table 3. Management Strategies for Vitiligo in Adults.*

Type of Vitiligo	Usual Management
Segmental and limited nonsegmental (<2–3% body-surface involvement)	<p>First line — avoid triggering factors, use local therapies (topical corticosteroids, calcineurin inhibitors)</p> <p>Second line — use localized narrow-band UVB therapy, especially excimer monochromatic lamp or laser</p> <p>Third line — consider surgical techniques if repigmentation cosmetically unsatisfactory on visible areas</p>
Nonsegmental (>3% body-surface involvement)	<p>First line — stabilize with narrow-band UVB therapy for at least 3 months, with optimal duration of at least 9 months if there is a response; combine with topical therapies, including possible reinforcement with targeted UVB therapy</p> <p>Second line — consider systemic corticosteroids or immunosuppressive agents if there is extension under narrow-band UVB therapy, but the data supporting this approach are limited</p> <p>Third line — consider surgical techniques in areas showing no response for at least 1 year, especially areas with high cosmetic value (e.g., the face); however, Koebner's phenomenon may adversely affect graft survival; relative contraindication in areas such as dorsum of hands</p> <p>Fourth line — consider depigmentation techniques (monobenzyl ether of hydroquinone or mequinol alone or associated with Q-switched ruby laser) when more than 50% of treated area does not respond or when area is highly visible, as on face or hands</p>

* A no-treatment option can be considered in patients with a fair complexion, after discussion. Phototherapy has limited feasibility in children younger than 7 years of age, and surgical techniques are rarely proposed before puberty.