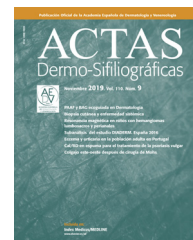




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Actualización en etiopatogenia del vitíligo

B. Clemente Hernández ^{a,b,*}, T. Gracia-Cazaña ^{a,b}, J. Ciriza ^{c,d,e,f}
e Y. Gilaberte ^{a,b}



^a Servicio de Dermatología, Hospital Miguel Servet, IIS Aragón, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

^b Grupo de Investigación del Gobierno de Aragón B59_23D Dermatología y Fotobiología, Zaragoza, España

^c Tissue Microenvironment (TME) Lab, Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A), Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

^d Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, España

^e Departamento de Anatomía e Histología, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

^f Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Madrid, España

Recibido el 5 de diciembre de 2024; aceptado el 28 de enero de 2025

Disponible en Internet el 19 de mayo de 2025

PALABRAS CLAVE

Vitíligo;
Etiopatogenia;
Melanocitos;
Autoinmunidad;
Estrés oxidativo;
Genética

Resumen El vitíligo es un trastorno cutáneo adquirido caracterizado por la despigmentación progresiva de la piel debido a la pérdida selectiva de melanocitos. Su etiopatogenia es compleja y multifactorial, involucrando una interacción entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales. Las evidencias recientes se inclinan hacia un modelo integrado en el que la autoinmunidad, mediada principalmente por linfocitos T citotóxicos y citoquinas inflamatorias, desempeña un papel central. Además, el estrés oxidativo contribuye significativamente a la disfunción y apoptosis de los melanocitos. Estudios genéticos han identificado numerosos *loci* asociados con el vitíligo, destacando la participación de genes relacionados con la inmunidad adaptativa e innata, así como con el metabolismo celular. Asimismo, factores ambientales como el trauma, la exposición a sustancias químicas y el estrés psicosocial pueden actuar como desencadenantes en individuos predispuestos. Esta revisión sintetiza los avances más recientes en la etiopatogenia del vitíligo, ofreciendo una visión completa de los mecanismos implicados, y abriendo nuevas posibilidades para el desarrollo de enfoques terapéuticos basados en este conocimiento.

© 2025 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Vitíligo;
Aetiopathogenesis;
Melanocytes;
Autoimmunity;
Oxidative stress;
Genetics

New Insights on the Etiopathogenesis of Vitiligo

Abstract Vitiligo is an acquired skin disorder characterised by progressive depigmentation of the skin due to selective loss of melanocytes. Its aetiopathogenesis is complex and multifactorial, involving an interaction between genetic, immunological and environmental factors. Recent evidence leans towards an integrated model in which autoimmunity, mediated mainly by cytotoxic T lymphocytes and inflammatory cytokines, plays a central role. In addition, oxidative stress contributes significantly to melanocyte dysfunction and apoptosis. Genetic studies

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beatrizcleher@gmail.com (B. Clemente Hernández).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2025.01.010>

0001-7310/© 2025 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

have identified numerous loci associated with vitiligo, most notably the involvement of genes related to adaptive and innate immunity as well as cellular metabolism. Environmental factors such as trauma, chemical exposure and psychosocial stress may also act as triggers in predisposed individuals. This review synthesises the most recent advances in the aetiopathogenesis of vitiligo, providing a comprehensive overview of the mechanisms involved and opening up new possibilities for the development of therapeutic approaches based on this knowledge.

© 2025 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El vitiligo es un trastorno cutáneo despigmentante que se caracteriza por la pérdida selectiva de melanocitos. Su prevalencia oscila entre un 0,5 y un 2%, según una extensa revisión de los datos de prevalencia de más de 50 estudios en todo el mundo, sin predilección por género ni raza¹.

Durante años, la etiopatogenia del vitiligo ha sido objeto de estudio y, aunque se han propuesto diversas teorías, aún persisten muchos interrogantes sobre sus causas precisas y los mecanismos subyacentes. En este artículo, exploraremos las investigaciones más recientes que arrojan luz sobre la compleja interacción de factores genéticos, autoinmunes, neurogénicos y ambientales que contribuyen al desarrollo y progresión del vitiligo. A través de una revisión exhaustiva de la literatura actual, se pretende ofrecer una visión actualizada de los avances en la comprensión de esta enigmática enfermedad, así como de las nuevas perspectivas terapéuticas que emergen a partir de estos conocimientos.

Mecanismos inmunitarios implicados en la etiopatogenia del vitiligo

Inmunidad innata

El sistema inmunitario innato se considera el vínculo crucial que conecta el estrés oxidativo con la respuesta inmunitaria adaptativa en el desarrollo del vitiligo. En la piel lesional y perilesional de los pacientes se encuentran células dendríticas, macrófagos, células NK activadas y células productoras de IFN- γ , siendo los melanocitos a través de exosomas los que comunican el estrés al sistema inmunitario innato, especialmente a las células dendríticas que presentan antígenos a los linfocitos T. En los pacientes con vitiligo, se observa un aumento de citoquinas proinflamatorias típicas de la inmunidad innata, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-15 y TNF- α , tanto en el suero como en la piel^{2,3}.

Patrones moleculares asociados al daño

El fenómeno de Koebner es considerado un desencadenante inicial del vitiligo. Se han intentado identificar factores liberados durante la respuesta al estrés y el daño de los melanocitos en esta enfermedad. Los patrones moleculares asociados al daño (DAMP) son de particular interés, ya que pueden desencadenar la respuesta inflamatoria observada en la etapa activa del vitiligo, existiendo una serie de proteínas asociadas a DAMP en el vitiligo⁴.

El DAMP con mayor evidencia de asociación con vitiligo es la proteína de estrés calórico 70 (HSP70), que pertenece a la familia de las chaperonas intracelulares cuya función es prevenir el plegamiento incorrecto de proteínas. La sobreexpresión de HSP70 en las lesiones con vitiligo activo indica un posible papel de esta proteína en la respuesta inmune y la inflamación asociada con la enfermedad. Además, HSP70 podría considerarse un marcador potencial para evaluar la actividad de la enfermedad^{3,5,6}.

Por otro lado, la proteína MxA (proteína 1 de resistencia al mixovirus humano), inducible por IFN- α , muestra una fuerte expresión en la piel perilesional activa del vitiligo, lo que sugiere un efecto contribuyente del IFN- α en la progresión de la enfermedad⁷. Asimismo, S100B es otro DAMP liberado por los melanocitos dañados, cuyos niveles están aumentados en el vitiligo activo y pueden estimular respuestas inflamatorias⁸. También, las proteínas del grupo de alta movilidad (HMGB1), pueden inducir la producción de ligandos de quimiocinas, como CXCL1 o IL-8 por los queratinocitos, actuando en el reclutamiento de células inmunitarias⁹.

La calreticulina (CRT) es otra de las moléculas más estudiadas en vitiligo, ya que induce apoptosis de los melanocitos y la liberación de productos de degradación de membrana importantes para la inmunogenicidad¹⁰.

Deficiencia en la adhesión de melanocitos

Varios grupos de investigación han demostrado que los melanocitos en el vitiligo presentan propiedades adhesivas reducidas. Así, se han observado niveles alterados de expresión de E-cadherina en melanocitos de la piel afectada por vitiligo antes de que se desarrollen las despigmentaciones. La deficiente expresión de E-cadherina provoca la pérdida de adhesión de los melanocitos epidérmicos durante situaciones de estrés oxidativo o mecánico¹¹.

Por otro lado, se ha identificado un papel relevante de las integrinas y la proteína *Melanoma Inhibitory Activity* (MIA). Las integrinas están involucradas en la interacción de melanocitos con la matriz extracelular, y su disfunción puede contribuir a la pérdida de melanocitos. Por otro lado, la proteína MIA, originalmente estudiada en el melanoma, ha mostrado un efecto proapoptótico sobre los melanocitos, favoreciendo su desaparición en las áreas afectadas por el vitiligo. Estos hallazgos refuerzan la idea de que la adhesión celular desempeña un papel crucial en la patogénesis de la enfermedad¹².

Inflamasomas

Los inflamasomas son complejos multiproteicos que al activarse desencadenan una cascada de eventos que resultan en la activación de una enzima llamada caspasa-1. La activación de los inflamasomas podría desempeñar un papel crucial en la inflamación y destrucción de los melanocitos en el vitiligo no segmentario. Se ha encontrado una activación de inflamasomas en las lesiones de vitiligo, asociada a una mayor expresión de citoquinas inflamatorias como IL-1 β y IL-18. Por lo tanto, la inhibición de IL-1 β puede ser vista como un objetivo terapéutico potencial en vitiligo.

Los polimorfismos en IL-1 β y en el inflamasoma del receptor similar a NOD 1 (NLRP1) están asociados con un mayor riesgo de desarrollar vitiligo. Al reconocer los DAMP, este receptor activa el inflamasoma, que a través de la vía de caspasa-1 induce el procesamiento de pro-IL1 β en IL-1 β activa. Aunque la conexión específica entre NLRP1 y el vitiligo no está completamente definida, es probable que los inflamasomas, incluido NLRP1, jueguen un papel importante en los procesos inflamatorios y de estrés celular que caracterizan esta enfermedad^{13,14}.

Vía del interferón tipo 1 (IFN tipo 1)

La vía del IFN-1 es un vínculo temprano y transitorio en la progresión de la enfermedad y marca el punto de unión entre la respuesta inmunitaria innata y adaptativa. El vitiligo está asociado con la activación del interferón tipo 1. Variantes del gen de la helicasa inducida por IFN con el dominio C 1 (IFIH1), están relacionadas con protección frente al vitiligo al inhibir la producción de IFN- α . Este interferón induce quimiocinas que reclutan células T autorreactivas como CXCL10 y CXCL16. Las células dendríticas plasmocitoides (pDC) son responsables de la producción de IFN- α en la piel con vitiligo, estimuladas por HSP70^{3,6,15}.

Inmunidad adaptativa

El daño a los melanocitos causado por el estrés oxidativo activa la inmunidad innata, con la consiguiente secreción de citoquinas y presentación de antígenos. Esto desencadena la activación del sistema inmunitario adaptativo, donde los linfocitos T autorreactivos exacerbaban el daño a los melanocitos en la piel afectada por el vitiligo, a través de la secreción de citoquinas proinflamatorias (fig. 1)^{3,4,16,17}.

Células T citotóxicas

Los linfocitos T citotóxicos (CD8⁺) son las principales células inmunitarias implicadas en la patogénesis de la enfermedad, principalmente en fases iniciales o activas. El mecanismo de acción se basa en la producción de citoquinas inflamatorias como TNF- α e IFN- γ , además de la liberación de granzimas y perforinas. El IFN- γ aumenta localmente los niveles de CXCL9 y CXCL10 en la piel y el suero de los pacientes con vitiligo, lo que a su vez atrae células T patógenas que expresan el receptor CXCR3A¹⁸. En la piel perilesional se ha observado infiltrado linfocitario predominante de células T CD8⁺, correlacionando su actividad de la enfermedad³.

En los pacientes con vitiligo, los linfocitos T CD8⁺ reconocen antígenos específicos de los melanocitos (MelanA, tirosinasa, gp100, proteínas relacionadas con la tirosinasa 1 y 2, Mart-1). Estos antígenos se encuentran en cantida-

des significativamente mayores en la sangre periférica de los pacientes en comparación con los individuos sanos. Este fenómeno se considera la principal vía de destrucción de melanocitos en el vitiligo, aunque la presencia de células T específicas de melanocitos no es suficiente, ya que también se han encontrado en personas sanas, mostrando un fenotipo anérgico^{19,20}.

Células T reguladoras

El desequilibrio entre la señalización proinflamatoria y antiinflamatoria es crucial en la patogénesis del vitiligo. El número de células T reguladoras (Tregs), capaces de atenuar la respuesta inmunitaria, están disminuidas en los pacientes. Además, su capacidad supresora también está comprometida²¹.

Se han explorado las diferencias en la respuesta inmune en los pacientes con vitiligo no segmentario y sanos, examinando los niveles de Tregs y la expresión del receptor LRP1 en monocitos. Los niveles de Tregs y LRP1/CD91 antes y después del tratamiento en los pacientes con vitiligo, comparados con individuos sanos muestran niveles superiores en los pacientes con vitiligo demostrando que las anomalías en la respuesta inmune contribuyen a la patogénesis del vitiligo²².

Citoquinas y quimioquinas

Las citoquinas, especialmente IFN- γ y TNF- α , juegan un papel crucial en la pérdida de melanocitos y la progresión del vitiligo. IFN- γ activa la vía JAK/STAT y TNF- α activa las vías MAPK y NF- κ B, ambas contribuyendo a la inflamación y al daño celular. IFN- γ induce la producción de quimioquinas CXCL9 y CXCL10, que amplifican la inflamación y el reclutamiento de células inmunitarias. En modelos murinos, la inhibición de CXCL10 previno la enfermedad y promovió la repigmentación. CXCL12 y CCL5 también juegan un importante papel en el reclutamiento de células inmunitarias en la piel afectada, y los niveles de CXCL12 en el suero se asocian con la actividad de la enfermedad²³. Además, el estrés oxidativo induce la secreción de quimioquinas como CXCL16²⁴.

Otras citocinas elevadas en vitiligo incluyen IL-1 β , IL-2, IL-17, IL-22, IL-23 e IL-33. Sin embargo, las terapias dirigidas contra estas moléculas han mostrado resultados contradictorios, lo que subraya la necesidad de seguir investigando para encontrar tratamientos efectivos²⁵⁻²⁷.

Autoinmunidad

La evidencia genética respalda la hipótesis autoinmune como el principal mecanismo del vitiligo, con aproximadamente el 85% de los genes de susceptibilidad implicados en la inmunidad innata, adaptativa y apoptosis^{4,28}. Esta teoría también se refuerza con la relación del vitiligo con otros trastornos autoinmunes, la presencia de anticuerpos específicos en los pacientes y el uso de terapias inmunomoduladoras^{4,28}.

Además, se ha observado que los tratamientos con inhibidores de puntos de control inmunitario (*checkpoint inhibitors*) en los pacientes con cáncer pueden inducir el desarrollo de vitiligo, lo que sugiere un vínculo entre la autoinmunidad y esta enfermedad²⁹.

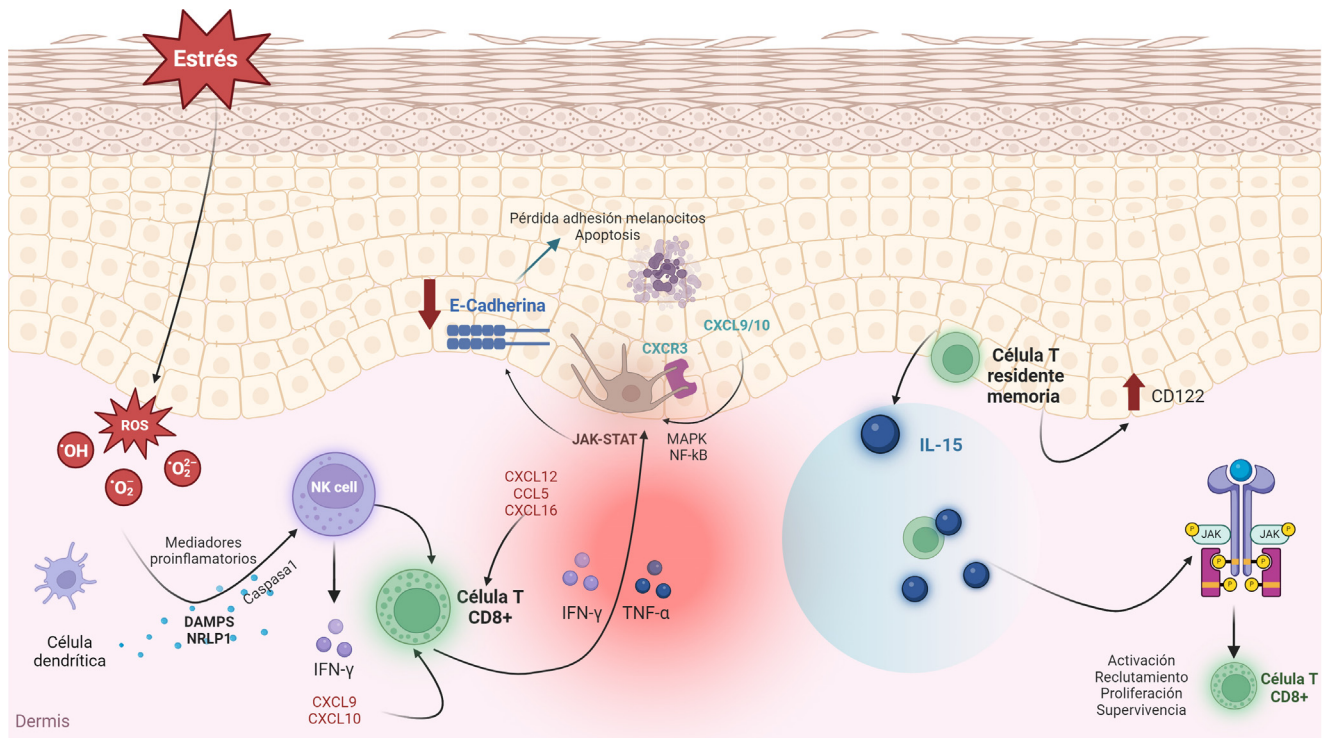


Figura 1 Mecanismos etiopatogénicos del vitiligo. Esta figura resume todas las claves importantes de cómo se desencadena una cascada molecular que comienza con una mayor susceptibilidad de los melanocitos al estrés oxidativo, que, en presencia de una base genética susceptible, da lugar a la activación del sistema inmunitario. Las células T CD8⁺ producen varias citoquinas como el IFN-γ. La unión del IFN-γ a su receptor activa la vía JAK-STAT y provoca la secreción de CXCL9 y CXCL10. CCL5: ligando de quimiocina 5; CXCL9: ligando de quimiocina CXC 9; CXCL10: ligando de quimiocina CXC 10; CXCL12: ligando de quimiocina CXC 12; CXCL16: ligando de quimiocina CXC 16; CXCR3: receptor de quimiocina tipo 3; DAMP: patrón molecular asociado a daños; IFN-γ: interferón-γ; JAK: Janus quinasa; MAPK: proteína quinasa activada por mitógenos; NF-κB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas; NLRP1: inflammasoma del receptor similar a NOD 1; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; ROS: especies reactivas del oxígeno; STAT1: transductor de señales y activador de la transcripción 1.

Las enfermedades autoinmunitarias son la principal comorbilidad asociada al vitiligo, incluyendo trastornos tiroideos, anemia perniciosa, alopecia areata, enfermedades del tejido conectivo, entre otras^{30,31}.

Zombie cells, células senescentes en vitiligo

La senescencia celular se induce en respuesta a estresantes celulares. Estas células permanecen metabólicamente activas y secretan una serie de proteínas y factores bioactivos. Recientemente se ha aceptado que la presencia de células senescentes contribuye a la progresión de diversas enfermedades, entre ellas el vitiligo. Así, se encontró que un subconjunto significativo de melanocitos en las lesiones de vitiligo mostraba positividad para p16INK4A, en comparación con la piel no afectada. Este hallazgo sugiere que p16INK4A podría estar involucrado en la regulación de la función de los melanocitos en vitiligo no segmentario, posiblemente como respuesta a factores estresantes oxidativos o inflamatorios en el microambiente de la piel³².

Inmunidad entrenada y tolerancia inmune

Un aumento a largo plazo en la función de memoria innata, descrita como inmunidad entrenada después de la vacunación y en otras enfermedades inflamatorias, podría jugar un papel como potenciador y desencadenante continuo en la

patogénesis del vitiligo. Tras la exposición a ciertos estímulos, el sistema inmunitario innato es capaz de mostrar una respuesta inmunológica mejorada a un segundo estímulo, lo que indica una función de memoria del sistema inmunitario innato, concepto conocido como inmunidad entrenada. La inmunidad entrenada está regulada por la reprogramación epigenética, que incluye modificaciones químicas de histonas, así como en la accesibilidad de la cromatina que causan cambios sostenidos en la transcripción de genes específicos³³.

Células T memoria residentes

La recurrencia del vitiligo en lugares previamente afectados demuestra una respuesta de memoria implicada en la etiopatogenia de esta enfermedad. Este riesgo de recaída podría deberse a la persistencia de células T de memoria residentes en el tejido (TRM), cuyo mantenimiento y función son promovidos por la IL-15. Estas células TRM presentan niveles altos de CD122, la subunidad del receptor de IL-15^{34–37}. Este anticuerpo ha demostrado la reversión de la enfermedad en ratones, por lo que podría ser una diana terapéutica prometedora³⁸. Recientemente se ha demostrado que la supervivencia de las TRM depende de la captación y metabolismo de ácidos grasos exógenos, lo que sugiere que un posible tratamiento podría ser la regulación del metabo-

lismo lipídico, enfocado a la eliminación de las TRM en los tejidos periféricos³⁹.

Anomalías intrínsecas en los melanocitos y alteraciones epidérmicas y dérmicas en la piel con vitíligo

Varios estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado la presencia de anomalías intrínsecas en los melanocitos del vitíligo caracterizados por presentar una mayor susceptibilidad a los agentes prooxidantes. En la epidermis de las lesiones con vitíligo se ha detectado una marcada disminución en la expresión de c-kit, el receptor del factor de células madre y el factor de transcripción MITF (factor de transcripción asociado con microftalmia), junto con una reducción en el receptor de endotelina B⁴⁰. También se han observado una marcada reducción en la expresión del microARN-211, asociada a una menor tasa de consumo de oxígeno, complejos mitocondriales aberrantes, alteraciones en el metabolismo lipídico y un aumento de las especies reactivas de oxígeno. Este microARN-211 podría servir en el futuro como un biomarcador para evaluar la respuesta terapéutica en esta enfermedad⁴¹.

El papel del estrés del retículo endoplasmático (RE) en la patogénesis del vitíligo ha sido examinado debido a su conexión con la acumulación de proteínas mal plegadas, lo que activa la respuesta de proteínas no plegadas (UPR). Esta respuesta intenta restaurar la homeostasis celular, pero si falla, puede contribuir al desarrollo de enfermedades autoinmunes. En el vitíligo, el estrés del RE podría vincular el estrés oxidativo con la autoinmunidad. El estrés oxidativo altera el potencial redox celular, extendiéndose al RE y causando acumulación de proteínas mal plegadas. La UPR, crucial para la inmunidad innata y adaptativa, se activa en esta situación, sugiriendo su papel en la regulación y mantenimiento de la respuesta inmune en el vitíligo⁴².

Otro estudio reciente analizó el papel del metabolismo energético mitocondrial en melanocitos de los pacientes con vitíligo, encontrando una producción reducida de ATP, aumento en la fuga de protones, alteración en la expresión de enzimas glucolíticas e hiperactividad del eje PGC1 α . Además, se demostró que la estabilización farmacológica de la cardiolipina, un lípido clave en la membrana mitocondrial, puede revertir la disfunción energética observada en los melanocitos de vitíligo. Esto sugiere que la manipulación de la cardiolipina podría ser una nueva estrategia terapéutica prometedora para tratar el vitíligo⁴³.

La piel con vitíligo muestra cambios morfológicos en el epitelio y en la dermis superior. Histológicamente, se observa una menor pigmentación en la capa basal, acompañada de una ausencia de melanocitos en las lesiones, lo cual puede confirmarse mediante técnicas de inmunohistoquímica específicas, como la tinción para proteínas HMB-45 o S100. En ocasiones, se observa un patrón de dermatitis liquenoide asociado, con linfocitos T CD3⁺, CD8⁺, más evidente en piel perilesional. Por otro lado, las células de Langerhans están aumentadas en la epidermis, la membrana basal está engrosada y se observan fenómenos de vacuolización citoplasmática^{44,45}. Cabe destacar que la proteína Dickkopf 1 (DKK1), implicada en la reducción de la melanogénesis, está sobreexpresada en fibroblastos en piel

lesional⁴⁶. También hay una mayor expresión de fibronectina y elastina reducida en dermis lesional, sin observarse cambios en las fibras de colágeno^{47,48}.

Alteraciones genéticas implicadas en la etiopatogenia del vitíligo

El vitíligo es una enfermedad compleja con un componente genético significativo, estimado entre un 75 y un 83%. Esta teoría involucra múltiples genes, la mayoría de los cuales corresponden al sistema inmunológico, con un menor número de ellos implicando a los melanocitos. Existe una notable superposición entre los genes implicados en el vitíligo y aquellos que se han asociado a trastornos autoinmunitarios. Los familiares de primer grado de los pacientes con vitíligo presentan un riesgo del 6-8% de desarrollar la enfermedad, y la tasa de concordancia entre gemelos monoigóticos es aproximadamente del 23%^{3,4,28}.

Se han realizado 5 estudios de asociación del genoma completo (GWAS) en el vitíligo en poblaciones europeas y asiáticas, identificando al menos 54 *loci* de susceptibilidad al vitíligo^{49,50}.

Región del antígeno leucocitario humano

Varios genes dentro de la región del antígeno leucocitario humano (HLA), específicamente en las regiones de clase I y II, están asociados con el vitíligo. Estos estudios incluyen análisis de asociaciones de GWAS y estudios de ligamiento en familias afectadas. La patogénesis del vitíligo ha sido relacionada con el gen XBP1, un factor de transcripción que juega un papel crucial en la respuesta al estrés del retículo endoplasmático y regula la expresión de genes HLA de clase II⁵¹. En población china se han identificado HLA-DQB1 y HLA-B como factores de riesgo asociados, en europeas 3 *loci* específicos y uno en asiáticos (vinculados respectivamente a FOXD3 y PDGFRA)⁵²⁻⁵⁴. Por otro lado, hay estudios que correlacionan HLA-A*09 y HLA-Aw*19 con un menor riesgo para la enfermedad⁵⁵ (tabla 1).

También se han identificado distintos genes vinculados a la susceptibilidad al vitíligo relacionados con la inmunorregulación de la inmunidad innata y adaptativa (tablas 2 y 3).

Tabla 1 Genes HLA asociados con un mayor riesgo de desarrollar vitíligo. Estos estudios incluyen análisis de asociaciones de genoma completo (GWAS) y estudios de ligamiento en familias afectadas⁵¹⁻⁶⁰

HLA
HLA-A*02
HLA-Aw*31
HLA-A*32
HLA-A*33
HLA-DQB1*06
HLA-DQB1*0303
HLA-DR4
DLA-DRB1*07
HLA-DR7

HLA: antígeno leucocitario humano.

Tabla 2 Principales genes involucrados en la etiopatogenia del vitiligo

Gen	Cromosoma y región	Función
XBP1 ⁵¹	Cromosoma 22q12	Factor de transcripción que regula la expresión de HLA II. Involucrado en la respuesta celular al estrés
FOXD3 ⁵³	Cromosoma 1p31.3 - p32.2	Factor de transcripción implicado en la regulación de la diferenciación celular y la respuesta inmunológica
PDGFRA ⁵² NLRP1 ⁶⁴	Cromosoma 4q13-q21, Cromosoma 17p13	Involucrado en la proliferación celular y angiogénesis Detección de patógenos, formación del inflamasoma, activación de la caspasa-1, secreción de citoquinas e inducción de piroptosis
PTPN22 ⁶¹	Cromosoma 1p13.2	Codifica una fosfatasa de tirosina involucrada en la señalización de células T, relacionada con varias enfermedades autoinmunes
IKZF4 ⁶²	Cromosoma 12q13.2	Silenciamiento génico mediado por FOXP3 en células Tregs
FOXP3 ⁶²	Cromosoma X	Silenciamiento génico en células Tregs
DDR1 ⁶⁵	Cromosoma 6p21.3	Codifica un receptor tirosina quinasa, involucrada en la adhesión de melanocitos a la membrana basal
VEGF ⁶⁶	Cromosoma 6p21.1	Regulador de la angiogénesis involucrado en enfermedades crónicas y neoplasias.

HLA: antígeno leucocitario humano.

Tabla 3 Genes inmunorreguladores implicados en el desarrollo, la activación, la señalización de células T y la respuesta inmune innata vinculados al vitiligo^{4,28,49,50}

Desarrollo de células T	Señalización del receptor de células T	Activación de células T	Respuesta inmunidad innata	Receptores de quimioquinas y citoquinas
CD44 CD80	SLA PTPN22 UBASH3A CLNK	BTNL2 FOXP3 IKZF4 IL2RA CTLA4	IFIH1 TICAM1	CXCR5 CCR6 SH2B3

Las variantes del gen PTPN22 se han vinculado con varias enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico, lo que lo convierte en un gen con un papel relevante en el contexto de enfermedades autoinmunes⁶¹. También se han vinculado, los genes IKZF4 y FOXP3 que ejercen un papel de silenciamiento génico en células Tregs⁶².

Varios genes relacionados con la función y supervivencia de los melanocitos han sido implicados en el vitiligo (tabla 4). El gen TYR, implicado en biosíntesis de melanina en los melanocitos ha sido asociado significativamente en la población europea con vitiligo⁶³. Los roles de muchos *loci* de susceptibilidad continúan siendo desconocidos, lo que destaca la falta de comprensión en la etiopatogenia del vitiligo que continúa siendo un desafío en la actualidad. Estos conocimientos sobre la genética ponen en manifiesto la naturaleza multifactorial del vitiligo con un patrón de herencia poligénico, involucrando una interacción compleja entre la disfunción del sistema inmunitario y la disfunción de los melanocitos.

Papel del estrés oxidativo

El estrés oxidativo desempeña un papel fundamental en la patogénesis del vitiligo, contribuyendo al daño y la

destrucción de los melanocitos. El estrés oxidativo se refiere al desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la capacidad antioxidante del cuerpo para neutralizarlas. En los pacientes con vitiligo, se ha observado una acumulación excesiva de ROS en los melanocitos que pueden dañar componentes celulares cruciales, incluyendo lípidos, proteínas y ADN, lo que lleva a su disfunción y muerte. El daño celular causado por el estrés oxidativo puede liberar autoantígenos y activar una respuesta autoinmune, contribuyendo a la destrucción de los melanocitos^{4,28,67,68}. Estudios han demostrado niveles elevados de biomarcadores de estrés oxidativo, como el malondialdehído (MDA) y la disminución de antioxidantes, como el superóxido dismutasa (SOD) y la catalasa, tanto en la piel afectada como en la sangre de los pacientes. Además, determinadas variantes en genes relacionados con la respuesta antioxidante, como el gen de la catalasa (CAT) y el gen del glutatión peroxidasa (GPX), se han asociado con una mayor susceptibilidad al vitiligo^{67,69,70}.

El vitiligo también se ha asociado con un reciclaje deficiente de la tetrahidrobiopterina (6BH4), esencial para la formación de melanina, lo que lleva a un exceso de 7BH4 y la inhibición de la fenilalanina hidroxilasa (PAH). Esto produce peróxido de hidrógeno (H₂O₂), que disminuye la actividad de la enzima dihidropteridina reductasa (DHPR)^{71,72}. Además,

Tabla 4 Genes relacionados con la función y supervivencia de melanocitos^{4,28,49,50}

Formación de autoantígenos	Desarrollo y supervivencia de melanocitos	Adhesión de los melanocitos a la membrana basal	Muerte celular durante el estrés oxidativo	Apoptosis inducida por el sistema inmune	Regulación de la apoptosis	Activación del inflammasoma
PMEL MC1R OCA2 TYR	ZMIZ1 ASIP	DDR1 CDH1	RNASET2	GZMB FASLG BCL2L12 NEK6	FGFR10P CASP7 RERE SERPINB9 BAD	NLRP1

Tabla 5 Agentes ambientales como activadores del vitíligo^{76-86,88-91}

Agentes ambientales	
Químicos	Derivados fenólicos (monobenzona, rododendrol), tatuajes, vacunas, tintes cosméticos (parafenilendiamina)
Calor	Depilación láser, luz pulsada
Trauma	Fenómeno de Koebner en zonas de trauma repetido, fricción, heridas, uso de mascarillas, lesiones residuales de eccema de contacto, psoriasis, etc.
Medicamentos	Paracetamol (acetaminofen), fármacos usados en los pacientes hematológicos (mogamulizumab, ITK), fármacos usados en los pacientes dermatológicos (anti-TNF, dupilumab, secukinumab, imiquimod, difenciprona), fármacos usados en los pacientes neurológicos (alemtuzumab, carbamazepina, tolcapona, levodopa), antibióticos (cloroquina, clofazimina), betabloqueantes, fármacos anti-PD1 (pembrolizumab, nivolumab), fármacos anti-CTLA-4 (ipilimumab)
Infecciones	VIH, VHC, herpesvirus (virus varicela-zóster, virus herpes simple), COVID-19
Tabaquismo	
Estrés psicológico	

ITK: inhibidores de tirosina cinasa; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

el H₂O₂ afecta negativamente la acetilcolinesterasa (AChE) y la xantina oxidasa (XO)^{73,74}.

Los mecanismos de reparación y la activación del sistema inmunológico en los pacientes con vitíligo podrían reducir el riesgo de cáncer de piel. Esto se atribuye a la activación inmunológica que es capaz de identificar y eliminar células dañadas, incluyendo aquellas con mutaciones potencialmente precancerosas. Además, el estrés oxidativo y la autoinmunidad en el vitíligo generan un microambiente menos favorable para el desarrollo de cáncer de piel, incluyendo el melanoma⁷⁵.

Agentes ambientales como activadores de la enfermedad

Existen factores ambientales que influyen en la aparición o empeoramiento del vitíligo en las personas susceptibles (tabla 5). El trauma físico, conocido como el fenómeno de Koebner, puede inducir la aparición de manchas de vitíligo en áreas de fricción repetida, heridas, cicatrices y lesiones preexistentes de eccema de contacto o psoriasis⁷⁶. La exposición a químicos, como derivados fenólicos, genera un efecto melanotóxico en el vitíligo, al inducir estrés oxidativo y causar daño directo en los melanocitos. Además, tatuajes, vacunas y ciertos cosméticos, también puede precipitar el vitíligo al alterar los melanocitos. El calor, derivado de

procedimientos como la depilación láser o la luz pulsada, puede dañar la piel y desencadenar la despigmentación^{77,78}. Por otro lado, el tabaquismo, con sus efectos perjudiciales sobre la salud de la piel y el sistema inmunológico, puede exacerbar la enfermedad⁷⁹. Además, numerosos medicamentos, incluyendo algunos inmunomoduladores y agentes biológicos, pueden inducir o empeorar el vitíligo⁸⁰⁻⁸³. Las infecciones virales, como el VHC, VIH, virus varicela-zóster (VZV) y COVID-19, así como la exposición a alérgenos como ácaros del polvo, también se han asociado con brotes de vitíligo⁸⁴⁻⁸⁶. Finalmente, el estrés psicológico es un factor conocido que puede agravar la condición, posiblemente debido a su impacto sobre el sistema inmunológico⁸⁷. Sin embargo, no hay estudios que comprueben una asociación directa entre el vitíligo y la contaminación, dietas específicas o consumo de alcohol⁸⁸⁻⁹⁰.

Hipótesis neural y mosaicismo genético en vitíligo segmentario

La hipótesis neural sugiere que el vitíligo segmentario está relacionado con la disfunción del sistema nervioso. Se postula que los neurotransmisores o neuroquímicos liberados por las terminaciones nerviosas, en concreto la sustancia P, pueden ser tóxicos para los melanocitos, causando su destrucción en áreas específicas. La distribución segmentaria

de las manchas de vitiligo corresponde a la invasión de ciertos nervios, apoyando esta hipótesis^{92,93}. Un estudio que analiza la presencia del VVZ en piel con vitiligo segmentario sugiere una posible relación entre ambos. Los resultados indican la presencia de partículas virales y cambios relacionados en la piel afectada, sugiriendo que el VVZ podría contribuir al desarrollo o progresión del vitiligo⁸⁶.

En ocasiones el vitiligo segmentario no sigue una distribución dermatómica, lo que sugiere que los mecanismos neuronales no son la única causa atribuible. Por ello, el mosaicismo genético es en la actualidad la teoría más aceptada para explicar esta condición, aunque aún no se ha confirmado genéticamente⁹⁴.

Nuevas vías patogénicas y posibles nuevas dianas terapéuticas

La patogénesis del vitiligo es multifactorial, involucrando una interacción compleja entre la predisposición genética y diversos factores ambientales, estrés oxidativo y respuestas autoinmunes. El principal desafío en la creación de modelos fisiopatológicos es integrar estas diversas teorías y elementos.

El descubrimiento de nuevas vías patogénicas plantea posibles nuevas dianas terapéuticas sobre las que actuar. Las estrategias terapéuticas emergentes incluyen la reducción de especies reactivas de oxígeno (ROS), la inhibición de la señalización de IFN- γ e IL-15 mediante la vía JAK-STAT, y el uso de anti-IL15 y anti-CD122. Además, la reducción de células T residentes de memoria y la intervención en la vía NLRP1 actuando sobre el inflammasoma también son enfoques prometedores para tratar esta enfermedad.

Autoría

Todos los autores contribuyeron a la preparación del manuscrito y modificado críticamente, y aprobaron la versión presentada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Mastacouris N, Strunk A, Garg A. Incidence and Prevalence of Diagnosed Vitiligo According to Race and Ethnicity, Age, and Sex in the US. *JAMA Dermatol*. 2023;159:986–90 [accessed 2024 Oct 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37466934/>
2. 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 [accessed 2024 Jun 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23251420/>
3. 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 [accessed 2024 Jun 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35643735/>
4. Speeckaert R, van Geel N. Vitiligo: An Update on Pathophysiology and Treatment Options. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:733–44 [accessed 2024 May 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28577207/>

5. Doss R, El-Rifaie AA, Abdel-Wahab A, Gohary Y, Rashed L. Heat Shock Protein-70 Expression in Vitiligo and its Relation to the Disease Activity. *Indian J Dermatol*. 2016;61:408 [accessed 2024 Jun 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28577207/>
6. Jacquemin C, Rambert J, Guillet S, Thiolat D, Boukhedouni N, Dautre MS, 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 [accessed 2024 Jun 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28380264/>
7. Bertolotti A, Boniface K, Vergier B, Mossalayi D, Taieb A, Ezzedine K, et al. Type I interferon signature in the initiation of the immune response in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014;27:398–407 [accessed 2024 Jun 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24438589/>
8. Speeckaert R, Voet S, Hoste E, van Geel N. S100B Is a Potential Disease Activity Marker in Nonsegmental Vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2017;137:1445–53.
9. Kim JY, Lee EJ, Seo J, Oh SH. Impact of high-mobility group box 1 on melanocytic survival and its involvement in the pathogenesis of vitiligo. *Br J Dermatol*. 2017;176:1558–68 [accessed 2024 Jun 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787879/>
10. Zhang Y, Liu L, Jin L, Yi X, Dang E, Yang Y, et al. Oxidative stress-induced calreticulin expression and translocation: New insights into the destruction of melanocytes. *J Invest Dermatol*. 2014;134:183–91 [accessed 2024 Jun 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23771121/>
11. Wagner RY, Luciani F, Cario-André M, Rubera I, Petit V, Benzekri L, et al. Altered E-Cadherin Levels and Distribution in Melanocytes Precede Clinical Manifestations of Vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2015;135:1810–9 [accessed 2024 Jun 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25634357/>
12. Bordignon M, Castellani C, Fedrigo M, Thiene G, Peserico A, Alai-bac M, et al. Role of alpha5beta1 integrin and MIA (melanoma inhibitory activity) in the pathogenesis of vitiligo. *J Dermatol Sci*. 2013;71:142–5 [accessed 2025 Jan 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23664187/>
13. 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 [accessed 2024 Jun 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24734946/>
14. 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 [accessed 2024 Jun 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23382179/>
15. Jin Y, Andersen GHL, Santorico SA, Spritz RA. Multiple Functional Variants of IFIH1, a Gene Involved in Triggering Innate Immune Responses, Protect against Vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2017;137:522–4 [accessed 2024 Jun 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27720759/>
16. Migayron L, Boniface K, Seneschal J. Vitiligo From Pathophysiology to Emerging Treatments: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10:1185–98 [accessed 2024 May 13]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13555-020-00447-y>
17. Boniface K, Seneschal J, Picardo M, Taieb A. Vitiligo: Focus on Clinical Aspects, Immunopathogenesis, and Therapy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54:52–67, <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8622-7>.
18. 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 [accessed 2024 Jun 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24523323/>
19. Van den Boorn JG, Konijnenberg D, DelleMijn TA, van der Veen JP, Bos JD, Melief CJ, et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol.* 2009;129:2220–32 [accessed 2024 Jun 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19242513/>
 20. 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 [accessed 2024 Jun 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11511311/>
 21. Maeda Y, Nishikawa H, Sugiyama D, Ha D, Hamaguchi M, Saito T, et al. Detection of self-reactive CD8⁺ T cells with an anergic phenotype in healthy individuals. *Science.* 2014;346:1536–40 [accessed 2024 Jun 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25525252/>
 22. Piquero-Casals J, Martínez-Martínez L, Alomar A, Rozas-Muñoz E, Juárez C, Puig L. LRP1/CD91 is highly expressed in monocytes from patients with vitiligo - even after repigmentation. *Exp Dermatol.* 2021;30:390–5 [accessed 2024 Jun 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33249636/>
 23. Rezk AF, Kemp DM, El-Domyati M, El-Harith EA, Lee JB, Uitto J, et al. Misbalanced CXCL12 and CCL5 Chemotactic Signals in Vitiligo Onset and Progression. *J Invest Dermatol.* 2017;137:1126–34 [accessed 2024 Jun 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28132854/>
 24. Li S, Zhu G, Yang F, Jian Z, Guo S, Dai W, et al. Oxidative stress drives CD8⁺ T-cell skin trafficking in patients with vitiligo through CXCL16 upregulation by activating the unfolded protein response in keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:177–89, e9 [accessed 2024 Jun 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27826097/>
 25. Vaccaro M, Cicero F, Mannucci C, Calapai G, Spataro G, Barbuza O, et al. IL-33 circulating serum levels are increased in patients with non-segmental generalized vitiligo. *Arch Dermatol Res.* 2016;308:527–30 [accessed 2024 Jun 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27388717/>
 26. Vaccaro M, Cannavò SP, Imbesi S, Cristani M, Barbuza O, Tigano V, et al. Increased serum levels of interleukin-23 circulating in patients with non-segmental generalized vitiligo. *Int J Dermatol.* 2015;54:672–4 [accessed 2024 Jun 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25427848/>
 27. Singh RK, Lee KM, Vujkovic-Cvijin I, Ucmak D, Farahnik B, Abrouk M, et al. The role of IL-17 in vitiligo: A review. *Autoimmun Rev.* 2016;15:397–404 [accessed 2024 Jun 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26804758/>
 28. Diotallevi F, Gioacchini H, De Simoni E, Marani A, Candelora M, Paolinelli M, et al. Vitiligo, from Pathogenesis to Therapeutic Advances: State of the Art. *Int J Mol Sci.* 2023;24 [accessed 2024 Jun 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36902341/>
 29. Lommerts JE, Bekkenk MW, Luiten RM. Vitiligo induced by immune checkpoint inhibitors in melanoma patients: An expert opinion. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20:883–8 [accessed 2024 Jun 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33896329/>
 30. Lee JH, Ju HJ, Seo JM, Almurayshid A, Kim GM, Ezzedine K, et al. Comorbidities in Patients with Vitiligo: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol.* 2023;143:777–89, e6.
 31. Dahir AM, Thomsen SF. Comorbidities in vitiligo: Comprehensive review. *Int J Dermatol.* 2018;57:1157–64 [accessed 2024 Jun 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29808541/>
 32. Lee JW, Kim TH, Park TJ, Kang HY. p16ink4a Positivity of Melanocytes in Non-Segmental Vitiligo. *Diagnostics* (Basel). 2020;10 [accessed 2024 May 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33126704/>
 33. Post NF, Ginski G, Peters R, Van Uden NOP, Bekkenk MW, Wolkerstorfer A, et al. Trained immunity in the pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2023;36:348–54 [accessed 2024 Jun 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37293969/>
 34. Clark RA. Resident memory T cells in human health and disease. *Sci Transl Med.* 2015;7 [accessed 2024 Jun 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25568072/>
 35. Migayron L, Merhi R, Seneschal J, Boniface K. Resident memory T cells in nonlesional skin and healed lesions of patients with chronic inflammatory diseases: Appearances can be deceptive. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153:606–14 [accessed 2024 Jun 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37995858/>
 36. Boniface K, Jacquemin C, Darrigade AS, Dessarthe B, Martins C, Boukhedouni N, et al. Vitiligo Skin Is Imprinted with Resident Memory CD8 T Cells Expressing CXCR3. *J Invest Dermatol.* 2018;138:355–64 [accessed 2024 Jun 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28927891/>
 37. Willemsen M, Linkutė R, Luiten RM, Matos TR. Skin-resident memory T cells as a potential new therapeutic target in vitiligo and melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2019;32:612–22 [accessed 2024 Jun 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31230406/>
 38. 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 [accessed 2024 Jun 24]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30021889/>
 39. Pan Y, Kupper TS. Metabolic Reprogramming and Longevity of Tissue-Resident Memory T Cells. *Front Immunol.* 2018;9 [accessed 2024 Jun 24]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29967608/>
 40. Kitamura R, Tsukamoto K, Harada K, Shimizu A, Shimada S, Kobayashi T, et al. Mechanisms underlying the dysfunction of melanocytes in vitiligo epidermis: role of SCF/KIT protein interactions and the downstream effector, MITF-M. *J Pathol.* 2004;202:463–75 [accessed 2024 Jun 26]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15095274/>
 41. Sahoo A, Lee B, Boniface K, Seneschal J, Sahoo SK, Seki T, et al. MicroRNA-211 Regulates Oxidative Phosphorylation and Energy Metabolism in Human Vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2017;137:1965–74 [accessed 2024 Jun 26]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28502800/>
 42. Jadeja SD, Mayatra JM, Vaishnav J, Shukla N, Begum R. A Concise Review on the Role of Endoplasmic Reticulum Stress in the Development of Autoimmunity in Vitiligo Pathogenesis. *Front Immunol.* 2021;11 [accessed 2024 Jun 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33613564/>
 43. Dell'Anna ML, Ottaviani M, Kovacs D, Mirabilii S, Brown DA, Cota C, et al. Energetic mitochondrial failing in vitiligo and possible rescue by cardiolipin. *Sci Rep.* 2017;7 [accessed 2024 Jun 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29057950/>
 44. Kim YC, Kim YJ, Kang HY, Sohn S, Lee ES. Histopathologic features in vitiligo. *Am J Dermatopathol.* 2008;30:112–6 [accessed 2024 Jun 26]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18360112/>
 45. Montes LF, Abulafia J, Wilborn WH, Hyde BM, Montes CM. Value of histopathology in vitiligo. *Int J Dermatol.* 2003;42:57–61 [accessed 2024 Jun 26]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12581146/>
 46. 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 [accessed 2024 Jun 26]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29442138/>
 47. 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 [accessed 2024 Jun 26]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32346870/>
48. Kovacs D, Bastonini E, Ottaviani M, Cota C, Miglano E, Dell'Anna ML, et al. Vitiligo Skin: Exploring the Dermal Compartment. *J Invest Dermatol*. 2018;138:394–404 [accessed 2024 Jun 26]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29024688/>
49. Said-Fernandez SL, Sanchez-Domínguez CN, Salinas-Santander MA, Martínez-Rodríguez HG, Kubelis-Lopez DE, Zapata-Salazar NA, et al. Novel immunological and genetic factors associated with vitiligo: A review. *Exp Ther Med*. 2021;21 [accessed 2024 May 27]. Available from: <https://pmc/articles/PMC7885061/>
50. Spritz RA, Andersen GHL. Genetics of Vitiligo. *Dermatol Clin*. 2017;35:245–55 [accessed 2024 Jun 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28317533/>
51. 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 [accessed 2024 Jul 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17568780/>
52. 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 Genomewide Linkage Analysis of Chinese Families. *Am J Hum Genet*. 2005;76:1057 [accessed 2024 Jul 8]. Available from: <https://pmc/articles/PMC1196443/>
53. Fain PR, Gowan K, LaBerge GS, Alkhateeb A, Stetler GL, Talbert J, et al. A Genomewide Screen for Generalized Vitiligo: Confirmation of AIS1 on Chromosome 1p31 and Evidence for Additional Susceptibility Loci. *Am J Hum Genet*. 2003;72:1560 [accessed 2024 Jul 8]. Available from: <https://pmc/articles/PMC1180316/>
54. 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 [accessed 2024 Jul 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29355683/>
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 [accessed 2024 Jul 8]. Available from: <https://pmc/articles/PMC5027303/>
56. 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 [accessed 2024 Jul 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11941482/>
57. 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 [accessed 2024 Jul 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21085187/>
58. Singh A, Sharma P, Kar HK, Sharma VK, Tembhre 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 [accessed 2024 Jul 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21833019/>
59. 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 [accessed 2024 Jul 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26787886/>
60. Ramire LD, Marcos EVC, Godoy DAS, Souza-Santana FCde. 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 [accessed 2024 Jul 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26769539/>
61. Chung SA, Criswell LA. PTPN22: Its role in SLE and autoimmunity. *Autoimmunity*. 2007;40:582 [accessed 2024 Jul 8]. Available from: <https://pmc/articles/PMC2875134/>
62. 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 [accessed 2024 Jul 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19696312/>
63. 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 [accessed 2024 Jul 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20410501/>
64. 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 [accessed 2024 Jul 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17377159/>
65. Reichert-Faria A, Jung JE, Moreschi Neto V, Silva De Castro CC, 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 [accessed 2024 Jul 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23106242/>
66. Almasi-Nasrabadi M, Amoli MM, Robati RM, Rajabi F, Parichehreh Dizaji S. Is the +405 G/C single nucleotide polymorphism of the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene associated with late-onset vitiligo? *Int J Immunogenet*. 2019;46:241–6 [accessed 2024 Jul 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31135085/>
67. Speeckaert R, Dugardin J, Lambert J, Lapeere H, Vermaelen K, 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 [accessed 2024 Jun 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29341310/>
68. Abdel-Malek ZA, Jordan C, Ho T, Upadhyay PR, Fleischer A, Hamzavi I. The enigma and challenges of vitiligo pathophysiology and treatment. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2020;33:778–87 [accessed 2024 May 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32198977/>
69. Akoglu G, Emre S, Metin A, Akbas A, Yorulmaz A, Isikoglu S, et al. Evaluation of total oxidant and antioxidant status in localized and generalized vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38:701–6 [accessed 2024 Jul 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23601201/>
70. Zedan H, Abdel-Motaleb AA, Kassem NMA, Hafeez HAA, Hussein MRA. Low glutathione peroxidase activity levels in patients with vitiligo. *J Cutan Med Surg*. 2015;19:144–8 [accessed 2024 Jul 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25775636/>
71. Kowlessur D, Citron BA, Kaufman S. Recombinant human phenylalanine hydroxylase: Novel regulatory and structural properties. *Arch Biochem Biophys*. 1996;333:85–95 [accessed 2024 Jul 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8806757/>
72. Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, Gütlich M, Lemke KR, Rödl W, et al. Regulation of melanin biosynthesis in the human epidermis by tetrahydrobiopterin. *Science*. 1994;263:1444–6 [accessed 2024 Jul 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8128228/>
73. Shalhaf M, Gibbons NC, Wood JM, Maitland DJ, Rokos H, Elwary SM, et al. Presence of epidermal allantoin further supports oxidative stress in vitiligo. *Exp Dermatol*. 2008;17:761–70 [accessed 2024 Jul 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18328088/>
74. Schallreuter KU, Elwary SMA, Gibbons NCJ, Rokos H, Wood JM. Activation/deactivation of acetylcholinesterase by H₂O₂: More evidence for oxidative stress in vitiligo. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;315:502–8 [accessed 2024 Jul 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14766237/>
75. Gupta I, Shankrit S, Narta K, Ghazi M, Grover R, Pandey R, et al. Whole-Exome Sequencing of Vitiligo Lesions Indicates Lower Burden of Somatic Variations: Implications

- in Risk for Nonmelanoma Skin Cancers. *J Invest Dermatol.* 2023;143:1111–4 [accessed 2024 Nov 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36535361/>
76. Gauthier Y, Cario-Andre M, Lepreux S, Pain C, Taïeb A. Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. *Br J Dermatol.* 2003;148:95–101 [accessed 2024 Nov 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12534601/>
 77. Harris JE. Chemical-induced Vitiligo. *Dermatol Clin.* 2017;35:151 [accessed 2024 Nov 15]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5362111/>
 78. Chivukula N, Ramesh K, Subbaroyan A, Sahoo AK, Dhanakoti GB, Ravichandran J, et al. ViCEKb: Vitiligo-linked Chemical Exposome Knowledgebase. *Sci Total Environ.* 2024;913 [accessed 2024 Nov 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38160837/>
 79. Enomoto Y, Kanayama Y, Ikumi K, Sakurai M, Yamamoto A, Morita A. Cigarette smoking is an independent risk factor for developing vitiligo on the hands. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2024;40 [accessed 2024 May 27]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/phpp.12930>
 80. Assaedi LM, Alshamrani HM, Abbas RA, Alghamdi FA. Carbamazepine-induced reversible vitiligo. *JAAD Case Rep.* 2022;26 [accessed 2024 May 27]. Available from: <https://pmc/articles/PMC9256838/>
 81. Selvaag E. Chloroquine-induced vitiligo. A case report and review of the literature. *Acta Derm Venereol.* 1996;76:166–7 [accessed 2024 May 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8740285/>
 82. Bae JM, Kim M, Lee HH, Kim KJ, Shin H, Ju HJ, et al. Increased Risk of Vitiligo Following Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A 10-Year Population-Based Cohort Study. *J Invest Dermatol.* 2018;138:768–74.
 83. Sachar M, Lin BM, Wong V, Li W, Huang V, Harris J, et al. Association between acetaminophen use and vitiligo in US women and men. *Australas J Dermatol.* 2023;64:e348–51 [accessed 2024 May 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37688423/>
 84. Fawzy MM, Hammad NM, Sharaf AL, Khattab F, Hepatitis C. virus infection could be a risk factor for adult-onset vitiligo in Egyptian patients: A cross-sectional study. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21:4983–9 [accessed 2024 Jun 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35348287/>
 85. Macca L, Peterle L, Ceccarelli M, Ingrassiotta Y, Nunnari G, Guarneri C. Vitiligo-like Lesions and COVID-19: Case Report and Review of Vaccination- and Infection-Associated Vitiligo. *Vaccines (Basel).* 2022;10 [accessed 2024 Nov 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36298511/>
 86. Gauthier Y, Lepreux S, Cario-Andre M, Rambert J, Dakdaki A, Lafon ME, et al. Varicella-zoster virus in actively spreading segmental vitiligo skin: Pathological, immunochemical, and ultrastructural findings (a first and preliminary study). *Pigment Cell Melanoma Res.* 2023;36:78–85 [accessed 2024 Nov 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36112095/>
 87. Pondeljak N, Lugović-Mihić L. Stress-induced Interaction of Skin Immune Cells, Hormones, and Neurotransmitters. *Clin Ther.* 2020;42:757–70 [accessed 2024 Jun 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32276734/>
 88. Lefebvre MA, Pham DM, Boussouira B, Bernard D, Camus C, Nguyen QL. Evaluation of the impact of urban pollution on the quality of skin: A multicentre study in Mexico. *Int J Cosmet Sci.* 2015;37:329–38 [accessed 2024 May 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25655908/>
 89. Mansilla-Polo M, Piquero-Casals J, Morgado-Carrasco D. [Translated article] Popular Diets and Skin Effects: A Narrative Review [Article in English, Spanish]. *Actas Dermosifiliogr.* 2024;115:T374–86 [accessed 2024 May 27]. Available from: <http://www.actasdermo.org/es-translated-article-popular-diets-skin-articulo-S0001731024000899>
 90. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 2017;15 [accessed 2024 May 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28388917/>
 91. Hermann N, Maul LV, Ameri M, Traidl S, Ziadlou R, Papageorgiou K, et al. Clinical Presentation and Prognostic Features in Patients with Immunotherapy-Induced Vitiligo-like Depigmentation: A Monocentric Prospective Observational Study. *Cancers (Basel).* 2022;14 [accessed 2025 Jan 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36230498/>
 92. Gf M, Ah G, Ms A-D. Highlights in pathogenesis of vitiligo. *World J Clin Cases.* 2015;3:221 [cited 2024 May 13]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25789295/>
 93. Tu C, Zhao D, Lin X. Levels of neuropeptide-Y in the plasma and skin tissue fluids of patients with vitiligo. *J Dermatol Sci.* 2001;27:178–82 [accessed 2024 Jul 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11641057/>
 94. van Geel N, Speeckaert R, Melsens E, Toelle SP, Speeckaert M, et al. The distribution pattern of segmental vitiligo: Clues for somatic mosaicism. *Br J Dermatol.* 2013;168:56–64 [accessed 2024 Jul 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22913564/>