

Suvremeni pristup liječenju vitiliga

Matek, Tena

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:729318>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-07**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Tena Matek

Suvremeni pristup liječenju vitiliga

Diplomski rad



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Romane Čeović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

POPIS KRATICA

APGC – eng. Anti-parietal gastric cell antibody – protutijela na parijetalne stanice želučane sluznice

ATPO – eng. Antithyroid peroxidase – protutijela na tiroidnu peroksidazu

COVID-19 – eng. Coronavirus disease 2019 – koronavirusna bolest

DLQI – eng. Dermatology Life Quality Index – indeks kvalitete života

DNA – eng. Deoxyribonucleic acid – deoksiribonukleinska kiselina

EDTA – etilendiamintetraoctena kiselina

GWAS – eng. Genome-wide association study – cjelogenomska analiza povezanosti

Hsp70i – eng. Inducible heath shock protein 70 – protein toplinskog stresa 70

IFN- γ – eng. Interferon gama – interferon gama

JAK – eng. Janus kinase – Janus kinaza

KUVA – eng. Khellin plus ultraviolet A – kombinacija kelina i ultraljubičastog zračenja A

K-VSCOR – eng. Clinical score for Koebner's phenomenon in patients with vitiligo – upitnik za procjenu Koebnerovog fenomena u pacijenata s vitiligom

MART1 – eng. Melanoma-associated antigen recognized by T cells – antigen povezan s melanomom prepoznat od limfocita T

MBEH – eng. Monobenzyl ether of hidroquinone – monobenzil eter hidrokinona

microRNA – eng. Micro ribonulceic acid – mikro ribonukleinska kiselina

NB-UVB – eng. Narrowband ultraviolet B – uskospektralno ultraljubičasto zračenje B

NK st. – eng. Natural killer cells – NK stanice

PUVA – eng. Psoralen plus ultraviolet A – kombinacija psoralena i ultraljubičastog zračenja A

ROS - eng. Reactive oxygen species – slobodni radikali kisika

SNP – eng. Single-nucleotide polymorphism – jednonukleotidni polimorfizam

TGF- β 1 – eng. Transforming growth factor beta1 – transformirajući faktor rasta beta1

TNF - α – eng. Tumor necrosis factor alpha – tumorski faktor nekroze alfa

UVA – eng. Ultraviolet A – ultraljubičasto zračenje A

UVC – eng. Ultraviolet C – ultraljubičasto zračenje C

VASI – eng. Vitiligo area scoring indeks – indeks za procjenu zahvaćenosti površine tijela vitiligom

VETF – eng. Vitiligo European Task Force – Europska radna skupina za vitiligo

VIDA – eng. Vitiligo disease activity score – bodovni sustav za procjenu aktivnosti vitiliga

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD.....	1
4. ETIOPATOGENEZA.....	2
4.1. Genetika.....	2
4.2. Oksidativni stres.....	3
4.3. Urođena imunost.....	3
4.4. Stečena imunost.....	3
4.5. Vitiligo induciran kemijskim agensima.....	4
4.6. Neuralna teorija.....	4
4.7. Uloga keratinocita u patogenezi vitiliga.....	5
4.8. Koebnerov fenomen.....	5
5. KLINIČKA SLIKA.....	5
6. KLASIFIKACIJA VITILIGA.....	6
6.1. Nesegmentalni vitiligo.....	6
6.1.1. Generalizirani vitiligo.....	6
6.1.2. Akrofacijalni vitiligo.....	6
6.1.3. Mukozni vitiligo.....	6
6.1.4. Univerzalni vitiligo.....	6
6.1.5. Fokalni vitiligo.....	7
6.2. Segmentalni vitiligo.....	7
6.3. Mješoviti vitiligo.....	7
6.4. Ostali tipovi koji se ne mogu svrstati ni u nesegmentalni ni u segmentalni vitiligo.....	8
7. STABILNOST LEZIJE.....	8
8. DIJAGNOSTIKA.....	9
8.1. Diferencijalna dijagnoza.....	10
9. BOLESTI KOJE SE ČEŠĆE JAVLJAJU UZ VITILIGO.....	11
10. PRAĆENJE PACIJENATA S VITILIGOM.....	11
11. PROCJENA KVALITETE ŽIVOTA.....	12
12. LIJEČENJE.....	13
12.1. Kortikosteroidi.....	14

12.1.1.	Lokalni kortikosteroidi.....	14
12.1.2.	Sistemske kortikosteroidi.....	15
12.2.	Topički inhibitori kalcineurina.....	16
12.3.	Topički analozi vitamina D3.....	17
12.4.	Antioksidansi.....	17
12.5.	Fototerapija.....	19
12.5.1.	UVB fototerapija.....	19
12.5.2.	Fotokemoterapija (PUVA).....	21
12.6.	Laser.....	22
12.7.	Kirurška terapija.....	23
12.7.1.	Tehnike presađivanja tkiva.....	23
12.7.2.	Tehnike presađivanja stanica.....	25
12.8.	Kombinirana terapija.....	26
12.9.	Klimatoterapija.....	26
12.10.	Kamuflažna sredstva.....	27
12.11.	Depigmentacija okolne kože.....	28
12.12.	Psihološka podrška.....	28
12.13.	Fotoprotekcija.....	29
12.14.	Novi lijekovi.....	29
13.	ZAKLJUČAK.....	30
14.	ZAHVALE.....	32
15.	LITERATURA.....	33
16.	ŽIVOTOPIS.....	42

1.SAŽETAK: SUVREMENI PRISTUP LIJEČENJU VITILIGA

Autor: Tena Matek

Vitiligo je depigmentacijski poremećaj koji zahvaća kožu. Pretpostavlja se da od vitiliga boluje između 0,5 i 2% populacije. To je bolest kompleksne etiologije u čijem nastanku sudjeluju i genetski i okolišni čimbenici. Danas se vitiligo ubraja među autoimune bolesti, te se smatra da dolazi do autoimune destrukcije melanocita što rezultira pojavom depigmentacijskih makula na zahvaćenoj koži. Postoji nekoliko različitih teorija o tome kako točno dolazi do depigmentacije. Ni jedna teorija sama nije dovoljna za objašnjenje ovog kompleksnog stanja i sve su još uvijek podložne diskusiji. Dijagnoza se najčešće postavlja kliničkim pregledom uz pomoć dermatoskopa. Vitiligo možemo podijeliti u dvije velike skupine: segmentalni i nesegmentalni, koje se dalje mogu podijeliti u podgrupe. Iako se bolest u prošlosti često doživljavala prvenstveno kao kozmetički problem, dokazano je da može imati veliki utjecaj na kvalitetu života pacijenata, te može biti povezana s depresivnim i anksioznim poremećajima. Bolest možemo liječiti lokalnim i sistemskim lijekovima, fototerapijom, fotokemoterapijom, laserom, kirurškim tehnikama, kamuflažnim sredstvima i depigmentacijom okolne zdrave kože. Pacijentima je važno ponuditi i psihološku potporu. Najčešće liječenje započinje lokalnim modalitetima koji uključuju lokalne kortikosteroide i inhibitore kalcineurina. Kod težih oblika bolesti mogu se primijeniti i sistemski kortikosteroidi, ali je potrebno paziti na nepoželjne sistemske pojave liječenja. NB-UVB je najčešće korištena metoda fototerapije, dok se fotokemoterapija (PUVA) rjeđe koristi zbog karcinogenog učinka na kožu, ovisnog o dozi. Može se koristiti i liječenje laserom koje direktno i ciljano djeluje na leziju. Navedene metode liječenja mogu se kombinirati. Stabilne lezije koje ne odgovaraju na prethodno navedene metode liječenja pogodne su za kirurške metode koje dijelimo na tehnike presađivanja tkiva i stanica. Ukoliko je zahvaćena velika površina kože može se provesti i depigmentacija okolne kože. Vidljive lezije mogu se prikriti kamuflažnim tehnikama koje uključuju kozmetiku i sredstva za samotamnjenje. U tijeku su brojna istraživanja novih lijekova za vitiligo koji djeluju na JAK kinazu i proupalne citokine.

Ključne riječi: depigmentacija, fototerapija, kortikosteroidi, kvaliteta života, vitiligo

2.SUMMARY: MODERN APPROACH TO THE TREATMENT OF VITILIGO

Author: Tena Matek

Vitiligo is a depigmentation disorder which affects the skin. It is estimated that it affects between 0.5 and 2% of population. It is a complex disease and both environment and genetics play a role in its development. Today vitiligo is considered to be an autoimmune disease in which there is an autoimmune destruction of melanocytes which results in depigmentation of the affected skin. There are many different theories about the development of depigmented lesions. Any theory alone is not enough to explain this complicated condition and all theories are still being discussed. It can usually be diagnosed during a physical exam with dermoscopy. Vitiligo can be divided into two big groups: segmental and nonsegmental, which can be further divided into smaller subgroups. Although it used to be seen as a merely cosmetic issue, it is known that it can have an impact on patient's life quality, and it can be the cause of depression and anxiety. Vitiligo can be treated using topical and systemic medications, phototherapy, photochemotherapy, laser, surgical techniques, camouflage techniques and depigmentation of the surrounding skin. All patients should be offered psychological support. The first line of treatment are usually topical medications, which include topical corticosteroids and calcineurin inhibitors. Systemic corticosteroids can be used in more severe vitiligo cases, but we should be careful about systemic side effects which they can cause. The most common phototherapy method is NB-UVB, while photochemotherapy (PUVA) is used less because of its dose dependent carcinogenic effect. Laser treatment, which directly targets the depigmentation, can also be used. Those treatment methods can be combined. Stable vitiligo patches, which did not respond to previously mentioned treatment methods, are suitable for surgical treatment, which can be divided into tissue transplantation and cells transplantation methods. If most of the skin surface is affected, there are methods for depigmentation of the surrounding skin. Lesions can be covered up using camouflage techniques, which include make-up and self-tanning products. Intensive research is being done on medications targeting JAK kinases and proinflammatory cytokines.

Key words: depigmentation, corticosteroids, phototherapy, quality of life, vitiligo

3. UVOD

Vitiligo je bolest koja zahvaća kožu, čovjekov najveći organ. Definira se kao depigmentacijski poremećaj u kojem na zahvaćenom dijelu kože dolazi do selektivnog gubitka melanocita (1). Točnu incidenciju i prevalenciju vitiliga teško je procijeniti jer ne postoji obaveza prijavljivanja vitiliga niti od strane pacijenata, niti od strane njihovih liječnika. Prema dostupnim podacima iz literature, od vitiliga u svijetu boluje od 0,5 do 2% populacije (2). Za Republiku Hrvatsku ne postoje točno prikupljeni podaci o broju ljudi koji žive s ovom bolesti. Vitiligo je opisivan još od davnih vremena. Prvi zapisi o vitiligu i njegovom liječenju stari su 3500 godina (3). Prvi formalni opis napravio je Le Cat još 1765. godine (4). Karakteristična kožna promjena je amelanotična makula koja je jasno ograničena od okolne zdrave kože (1). U početku lezije mogu biti male, a kasnije mogu rasti i spajati se s okolnim zahvaćenim depigmentiranim područjima kože (5). Lezije mogu zahvatiti i kožu i sluznice, a neka od najčešćih predjela na kojima se pojavljuju su: lice, dorzum šaka, bradavice dojki, pazušna i periumbilikalna te sakralna, ingvinalna i anogenitalna regija (6). Patil i sur. pokazali su da ne postoje razlike između inicijalnog mjesta pojavljivanja amelanotičnih lezija kod žena i muškaraca, osim što je kod muškaraca češće zahvaćena usnica (7). Vitiligo se dijeli u dvije velike skupine: segmentalni i nesegmentalni vitiligo (8). Nadalje, lezije mogu biti stabilne ili progresivne (9).

Za vitiligo se dugo nije znalo kako nastaje i često se zanemario budući da nije stanje ili bolest koja direktno može ugroziti nečiji život. Zbog toga se često opisivao kao isključivo kozmetska bolest. Posljednjih se godina provode brojna istraživanja o imunopatogenezi i liječenju vitiliga koja su dovela do brojnih novih spoznaja. Prepoznato je da vitiligo nije isključivo kozmetski problem. Pacijenti s vitiligom često imaju smanjenu kvalitetu života zbog različitih psiholoških posljedica s kojima se susreću, kao što su depresija, anksioznost i općeniti osjećaj stigmatizacije u društvu (10). Zbog toga bi vitiligo trebalo svrstati među ostale bolesti koje utječu na kvalitetu života pacijenata i raditi na tome da se prepoznaju rizični faktori i mehanizmi nastanka bolesti, te na tome da se unaprijede metode liječenja uz što manje negativnih nuspojava.

4. ETIOPATOGENEZA

Točan način na koji nastaje vitiligo dugo je bio nepoznat, a to je utjecalo i na mogućnosti liječenja. Smatra se da je vitiligo bolest kompleksne etiologije i da na njegov nastanak utječu i genetika i okolišni čimbenici (4). Pretpostavlja se da je utjecaj genetike na nastanak bolesti 75 do 83%, dok okolišni čimbenici utječu preostalih 20% (11). Vitiligo je najčešći hipopigmentacijski poremećaj koji je stečen tijekom čovjekova života (8). Danas vitiligo svrstavamo među autoimune bolesti, te se smatra da dolazi do autoimune destrukcije melanocita što rezultira pojavom depigmentacijskih makula na zahvaćenoj koži (4). Postoji nekoliko različitih teorija o tome kako točno dolazi do depigmentacije. Ni jedna teorija sama nije dovoljna za objašnjenje ovog kompleksnog stanja i sve su još uvijek podložne diskusiji (1). Zbog toga se istraživanja o vitiligu i njegovom nastanku provode i dalje. Ideja je da otkrivanjem točnog mehanizma autoimunog nastanka možemo ciljano djelovati na određene komponente i time unaprijediti mogućnosti liječenja (12).

4.1. Genetika

Postoje jasni dokazi da je genetika važan čimbenik u nastanku vitiliga (1). Davno je opaženo da se vitiligo češće javlja u određenim obiteljima. Dokazano je da se vitiligo pojavljuje u 6,1% braće i sestara oboljelih osoba (13). Međutim, konkordancija među monozirotnim blizancima je 23%, što upućuje na to da pažnju treba obratiti i na okolišne čimbenike rizika (13). U zadnje vrijeme došlo je do velikog napretka u genetskim istraživanjima što je omogućilo da se točnije pronađu geni odgovorni za nastanak pojedinih bolesti i stanja. Korištenjem GWAS metode (*genome-wide association studies*) identificirani su geni povezani s nastankom vitiliga. To je metoda koja analizira gene zahvaćenih pojedinaca i pronalazi one regije koje se češće pojavljuju, te bi mogle biti povezane s nastankom bolesti (4). Vitiligo je kompleksna bolest koja se ne nasljeđuje po Mendelovim pravilima, te su geni povezani s nastankom vitiliga također povezani i s nastankom nekih drugih autoimunih bolesti, što potvrđuje njihovu povezanost (14). Kroz istraživanja dokazano je više genskih lokusa na različitim kromosomima koji su povezani s nastankom vitiliga, a slična istraživanja su u tijeku (14).

4.2. Oksidativni stres

Slobodni radikali kisika (ROS – *reactive oxygen species*) u posljednje vrijeme se povezuju s nastankom autoimunih bolesti (15). Oni oštećuju stanicu i njezine komponente. Radikali se ispuštaju iz melanocita kao odgovor na stres (1). Povećana količina radikala dolazi i iz egzogenih (UV zračenje, trauma, infekcija, lijekovi) i iz endogenih izvora (15). Istraživanja su pokazala da ukoliko izazovemo oksidativni stres povećava se i autofagija melanocita, a kod melanocita u vitiligu ne aktivira se Nrf2-p62 put koji je ključan u zaštiti od oksidativnog stresa (16). Djelovanje na te poremećene zaštitne mehanizme može postati još jedan od načina liječenja vitiliga u budućnosti.

4.3. Urođena imunost

Urođena imunost opisuje se kao most koji je poveznica između oksidativnog stresa i adaptivne, stečene imunosti (17). Dokazano je, istraživanjima SNP-a (*single nucleotide polymorphism*) unutar molekule DNA, da bi gen NALP1 mogao igrati važnu ulogu u nastanku autoimunih i autoinflamatornih bolesti, a to je gen regulator urođene imunosti (18). Nadalje, istraživanja su pokazala kako u pacijenata koji boluju od vitiliga postoje jače izraženi geni povezani s urođenom imunošću te se u njihovoj koži, i onoj zahvaćenoj depigmentacijskim lezijama i u onoj na izgled zdravoj, nalazi povećan broj NK stanica (19). Također, HSP70i (*inducible heat shock protein 70*) je proučavan kao važna komponenta u nastanku vitiliga. Pokusom na miševima potvrđeno je da je neophodan za nastanak depigmentacijskih lezija (20). Sve navedeno pokazuje kako je i urođena imunost važna u nastanku bolesti, te je jedan od čimbenika na koji se može pokušati djelovati terapijskim modalitetima. Provode se istraživanja koja koriste modificirani HSP70i_{Q435A} i koja su pokazala da njegovim korištenjem čak dolazi do repigmentacije lezija na životinjama (21).

4.4. Stečena imunost

Najvažniji dijelovi stečene imunosti su B i T limfociti. Smatra se da su T limfociti važniji u patogenezi nastanka vitiliga, dok je uloga B limfocita i dalje prilično nejasna i potrebna su dodatna istraživanja (22). Još 1998. godine dokazano je da pacijenti oboljeli od vitiliga posjeduju velike koncentracije citotoksičnih T limfocita (23). Daljnja istraživanja su dokazala da je velika infiltracija T limfocita pronađena na rubovima depigmentacijskih makula. Ti T limfociti su zatim kultivirani u zdravoj, ne depigmentiranoj koži. Pokazano je da su T limfociti infiltrirali kožu i izazvali apoptozu

melanocita i okolnih keratinocita (24). Važna komponenta stečene imunosti je i INF- γ koji je povišen u depigmentacijskim lezijama, te je pokusima na miševima dokazano da, ukoliko koristimo neutralizirajuće protutijelo koje blokira aktivaciju tog interferona, neće doći do pojave vitiligo karakterističnih depigmentacija (25). Te spoznaje otvaraju put budućim novim modalitetima liječenja pacijenata s vitiligom. Važnu ulogu u putevima stečene imunosti igra i JAK kinaza, čije su vrijednosti povišene u pacijenata oboljelih od vitiliga (26). Danas se intenzivno radi na lijekovima koji djeluju upravo na navedenu JAK kinazu. Regulatorni CD4 T limfociti važni su za supresiju aktivnosti citotoksičnih T limfocita. Pokazano je da je u vitiligu smanjena mogućnost supresije citotoksičnih limfocita, to jest TGF- β 1 vrijednosti su bile puno niže u aktivnom vitiligu (27).

4.5. Vitiligo induciran kemijskim agensima

Vitiligo je kompleksna bolest na čiji nastanak utječu kako genetski tako i okolišni faktori. Vitiligo može nastati u kontaktu s različitim kemikalijama što se onda naziva leukoderma (11). Neke od tih kemikalija prepoznate su kroz različita istraživanja. Radi se prvenstveno o monobenzil eteru i hidrokinonu za koje je poznato da mogu izazvati depigmentacijske lezije (28). Prikazani su, također, i slučajevi u kojima je došlo do depigmentacije na tjemenu nakon kontakta s različitim bojama za kosu (28). U Japanu su opisani slučajevi u kojima su se pojavile depigmentacijske promjene nakon korištenja kozmetičkih proizvoda koji su sadržavali tvar rododenol, i to kod nekih pacijenata i na mjestima na kojima nije direktno primjenjivana krema (29). Pacijenti prijavljuju i različite tvari iz kućanstva s kojima su svakodnevno u doticaju za koje vjeruju da mogu pogoršati njihov vitiligo (28). Važno je saznati koje kemikalije nepovoljno djeluju na pacijentovu kožu i poznavati neke od najvažnijih tvari koje mogu izazvati vitiligo. U tom slučaju možemo djelovati preventivno i poduzeti potrebne mjere zaštite u kontaktu s kemikalijama kako ne bi došlo do pojave vitiliga. Pacijente treba podučiti koje tvari mogu biti štetne kako ne bi došlo do pogoršanja postojećih lezija na koži ili do pojave novih depigmentacija.

4.6. Neuralna teorija

Neuralna teorija razvijena je iz činjenice da se vitiligo lezije često pojavljuju simetrično i slijede pojedine dermatome (11). Song i sur. pokazali su da je izloženost stresu također rizični čimbenik za razvoj autoimunih bolesti, što uključuje i razvoj vitiliga (30).

4.7. Uloga keratinocita u patogenezi vitiliga

Iako su melanociti najvažnije stanice u nastanku vitiliga, u procesu otkrivanja svih mehanizama koji dovode do depigmentacije proučavale su se i ostale stanice koje možemo pronaći u koži. Drugim riječima, smatra se da je važan i mikrookoliš u kojem se melanociti nalaze, te da važnu ulogu u nastanku bolesti imaju i keratinociti (31). Istraživanja su dokazala da u depigmentacijskim lezijama dolazi i do apoptoze keratinocita i smatra se da oni posljedično tome ne mogu u dovoljnoj mjeri izlučivati različite čimbenike rasta koji su važni za normalan rast melanocita (31).

4.8. Koebnerov fenomen

Koebnerov fenomen prvi je puta opisan još 1876. godine kod pacijenata sa psorijazom, a radi se o stvaranju novih lezija, na do tada zdravoj koži, nakon traume (32). S vremenom je otkriveno da se taj princip može primijeniti i na druge kožne bolesti. Pretpostavlja se da se Koebnerov fenomen pojavljuje u 21% do 62% pacijenata s vitiligom (33). U vrijeme pandemije COVID-19 opisan je i slučaj pacijentice kod koje su se depigmentacijske lezije javile zbog iritacije kože lica izazvane nošenjem zaštitne maske kroz nekoliko mjeseci (34).

5. KLINIČKA SLIKA

Vitiligo je najčešći hipopigmentacijski poremećaj kože (8). Prepoznaje se po karakterističnim pojavama na koži oboljelih. Prezentira se kao amelanotična makula koja je jasnim rubovima odvojena od okolne nezahvaćene kože, bez prisutne deskvamacije (1). U depigmentiranom dijelu kože pronalazimo smanjenu količinu melanina ili je čak potpuno bez pigmenta (5). Depigmentacijska makula se jače uočava kod pacijenata tamnije puti ili nakon sunčanja jer ne tamni na suncu, a može se dogoditi i da u okolnoj koži dođe do hiperpigmentacije (5). Depigmentacija može zahvatiti i kožu i sluznice, a najčešće su zahvaćeni lice, dorzumi šaka, bradavice na dojnama, pazusi, periumbilikalna te sakralna, ingvinalna i anogenitalna regija (6). Vitiligo se može pojaviti i kod djece i kod odraslih, a istraživanja su pokazala da rizici nisu jednaki: ukoliko se javi u dječjoj dobi veća je učestalost pozitivne obiteljske anamneze za dermatološke bolesti i veća je učestalost Koebnerovog fenomena, dok je kod odraslih veći rizični čimbenik stres i češće se javlja uz bolesti štitnjače (35).

6. KLASIFIKACIJA VITILIGA

Godine 2011. održana je konferencija na kojoj je sudjelovao niz stručnjaka koji su raspravljali o vitiligu i donesen je konsensus o četiri stavke: klasifikacija i nomenklatura vitiliga, Koebnerov fenomen i autoimuni vitiligo (8). Vitiligo se temeljem kliničkih obilježja dijeli na segmentalni i nesegmentalni vitiligo. Nesegmentalni vitiligo se može podijeliti u nekoliko skupina (8). Postoji i mješoviti vitiligo u kojem se istodobno pojavljuju obilježja i segmentalnog i nesegmentalnog tipa bolesti (1).

6.1. Nesegmentalni vitiligo

Nesegmentalni vitiligo uključuje nekoliko kliničkih entiteta. Sve ih karakteriziraju depigmentacijske makule koje mogu biti različite veličine, te se najčešće na tijelu pojavljuju simetrično. Dlake najčešće zadržavaju svoj pigment, međutim progresijom bolesti mogu poprimiti sivu ili čak bijelu boju (8).

6.1.1. Generalizirani vitiligo

Generalizirani vitiligo dio je skupine nesegmentalnih vitiliga u kojoj se pojavljuju najčešće simetrične depigmentacijske makule na nasumičnim mjestima po tijelu (1).

6.1.2. Akrofacijalni vitiligo

U ovoj podskupini vitiliga depigmentacijske makule pojavljuju se samo na određenim dijelovima tijela, a to su, kako mu i ime kaže, lice, distalni dijelovi ekstremiteta te periorificijalna područja (1).

6.1.3. Mukozni vitiligo

Mukozni vitiligo najčešće zahvaća oralnu i genitalnu sluznicu pacijenata. Kada se pojavi u sklopu već postojećeg nesegmentalnog vitiliga spada u tu podskupinu, međutim ako se pojavljuje samostalno spada u podskupinu neklasificiranih tipova vitiliga (8).

6.1.4. Univerzalni vitiligo

Dijagnozu univerzalnog vitiliga postavljamo kod pacijenta kod kojih je cijela ili skoro cijela površina kože prekrivena depigmentacijskim lezijama. U tu skupinu ne ubrajamo pacijente koji su se liječili depigmentacijskim metodama (8). Najčešće nastaje kao progresija generaliziranog vitiliga (1).

6.1.5. Fokalni vitiligo

U ovom tipu bolesti pojavljuju se samo mala izolirana područja hipopigmentacije. Smatra se fokalnim ukoliko lezije ne napreduju u druge tipove nesegmentalnog vitiliga kroz period od jedne ili dvije godine. Savjetuje se biopsijom isključiti ostale uzroke depigmentacije kože. Može se klasificirati kao potencijalni početak nesegmentalnog vitiliga ili kao nedefinirani tip vitiliga (8).

6.2. Segmentalni vitiligo

Iako je promjena na koži podjednaka izgledom i u segmentalnom i u nesegmentalnom tipu bolesti, ipak postoje određene razlike. U segmentalnom vitiligu lezije se najčešće pojavljuju unilateralno, to jest samo s jedne strane tijela, i pokazuju distribuciju po dermatomima (5). Nova klasifikacija dijeli segmentalni vitiligo na unisegmentalni, bisegmentalni i multisegmentalni, ovisno o broju zahvaćenih kožnih dermatoma (8). Nadalje, segmentalni tip vitiliga najčešće ima raniji početak od nesegmentalnog, odnosno javlja se u ranijoj dobi. Brže napreduje i lezija se proširi po dermatomu tijekom šest do dvadeset i četiri mjeseca i zatim širenje stane, te se vrlo rijetko ponovno širi dalje (8). U istraživanju segmentalnog vitiliga na osamdeset i sedam pacijenata, medijan dobi pojave simptoma bio je osamnaest i pol godina (36). Također, segmentalni vitiligo često zahvaća lice i u ovom istraživanju se depigmentacija pojavila na licu kod 65,5% ispitanika (36). Najčešće zahvaćeni dermatom je trigeminalni dermatom, upravo na licu (37). Tijekom napredovanja bolesti često su zahvaćeni i melanociti u folikulu dlaka, pa oko 50% pacijenata prijavljuje i poliozu kao simptom (8).

6.3. Mješoviti vitiligo

Mješoviti vitiligo je tip vitiliga koji se opisuje kada istovremeno postoje i segmentalne i nesegmentalne karakteristike. Najčešće se prvo javlja segmentalni vitiligo. Postoje četiri kriterija za dijagnozu mješovitog vitiliga: ne postoje depigmentacijske segmentalne zone pri rođenju i u prvoj godini života, nesegmentalni vitiligo se pojavljuje nakon segmentalnog s razmakom od barem šest mjeseci, segmentalni vitiligo zahvaća barem 20% dermatoma ili se pojavljuje prateći Blaschko linearnu distribuciju, te loš odgovor segmentalnog vitiliga na UVB terapiju, a dobar odgovor nesegmentalnog (8).

6.4. Ostali tipovi koji se ne mogu svrstati ni u nesegmentalni ni u segmentalni vitiligo

U ovu kategoriju spadaju promjene na koži koje odgovaraju depigmentacijskim lezijama kakve pronalazimo u vitiligu, ali se ne mogu sa sigurnošću svrstati niti u nesegmentalni niti u segmentalni tip bolesti. Takvo stanje je i punktiformni vitiligo u kojem se bilo gdje na koži pojavljuju male depigmentacijske makule koje nisu veće od 1 do 1,5 milimetar (8). Međutim, ukoliko uz takve lezije postoje i one koje odgovaraju fenotipu nesegmentalnog vitiliga, bolest se klasificira kao nesegmentalna. Ukoliko ne postoje, može se nazivati i *leukoderma punctata* (8). U ovoj kategoriji može se opisati i hipokromni vitiligo ili *vitiligo minor* koji se najčešće pojavljuje u ljudi tamnije puti na području lica i vlasišta, i to najviše na seboroičnim područjima (38). *Vitiligo minor* treba razlikovati od ranog stadija kutanog limfoma, a dijagnozu je moguće postaviti na temelju biopsije (8).

7. STABILNOST LEZIJE

Prilikom revizije klasifikacije vitiliga raspravljalo se i o tome što se smatra stabilnom depigmentacijskom lezijom. Klinički, lezija se najčešće svrstava u jednu od tri kategorije: progresivna, regresivna i stabilna bolest (8). Iako je progresija odnosno stabilnost bolesti važan kriterij i pri odabiru terapije, i dalje ne postoje jasni kriteriji što se smatra stabilnom bolešću. Kroz povijest postojali su različiti prijedlozi o tome kako definirati stabilnost bolesti. Najčešće su se temeljili na tome je li se depigmentacija proširila i je li došlo do pojave novih lezija kroz određene vremenske periode, ali danas se predlažu i drugačije metode. Smatra se da se za odlučivanje o stabilnosti bolesti mogu pratiti upalne stanice na samoj granici hipopigmentacije i zdrave, normalno pigmentirane, kože (8). Klinički možemo pratiti: pojavljuju li se nove promjene na koži, proširuju li se i rastu li već postojeće depigmentacijske makule, postoji li pozitivan Koebnerov fenomen, VIDA score (*vitiligo disease activity score*) u kojem se ocjenjuje stabilnost ocjenama od plus četiri do minus jedan, a nula predstavlja stabilnu bolest i graft test (39). Dogovorno je zaključeno da je puno lakše procijeniti stabilnost pojedinih makula nego svih depigmentacijskih lezija. Procjena stabilnosti trebala bi uključivati kombinaciju više parametara kao što su anamneza, fotografiranje makula i različiti bodovni sustavi, kao na primjer VASI (*vitiligo area scoring index*). Također,

depigmentacija se smatra stabilnom u nesegmentalnom vitiligu ako nije došlo do promjene kroz dvanaest mjeseci (8).

8. DIJAGNOSTIKA

Postavljanje dijagnoze vitiliga najčešće je moguće već na temelju detaljnog kliničkog pregleda kože cijelog tijela i uočavanja karakterističnih depigmentacijskih makula (1). Na početku pregleda trebalo bi utvrditi i tip kože pacijenata. Kožu dijelimo u šest kategorija prema Fitzpatricku, ovisno o puti i mogućnosti tamnjenja (40):

I blijeda koža, plave / kestenjaste oči, plava ili crvena kosa; lako izgori na suncu, ne tamni

II svijetla koža, plave oči; lako izgori na suncu i slabo tamni

III tamnija svijetla koža; prvo izgori, ali nakon toga tamni na suncu

IV svijetlo smeđa boja kože; minimalno izgori, ali lako tamni na suncu

V smeđa koža; vrlo rijetko izgori i lako tamni na suncu

VI tamno smeđa ili crna boja kože; nikada se ne pojavljuju sunčeve opekline te lako tamni na suncu.

Smjernice iz 2008. godine navode da ukoliko postoji karakteristična simetrična prezentacija vitiliga, dijagnoza se može postaviti temeljem kliničkog pregleda u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, dok je kod manje specifičnih kliničkih prezentacija potrebna dodatna konzultacija i pregled dermatologa (40). Pri pregledu dermatologa najčešće se koristi dermatoskopija. To je neinvazivna pretraga koja omogućuje bolju vizualizaciju detalja kožnih promjena koje se ne vide golim okom i može pomoći u točnijem postavljanju dijagnoze (41). Postoji nekoliko karakterističnih dermatoskopskih nalaza koji nam ukazuju da pacijent boluje od vitiliga, a to su: difuzni bijeli sjaj koji podsjeća na sjaj punog mjeseca u noći, poremećena mreža pigmentacije, perifolikularne promjene u pigmentaciji (depigmentacijske i repigmentacijske) (42). Dermatoskopom možemo procijeniti i aktivnost odnosno stabilnost pojedine lezije. Aktivna depigmentacija ima loše definirane rubove, mikro – koebnerizaciju koja se prezentira kao linearna depigmentacija, periferne bijele točkice depigmentacije i izgled koji se opisuje kao zvjezdani prasak (42). Osim dermatoskopom, dermatolozi se u

postavljanju dijagnoze koriste i Woodovom lampom. To je uređaj koji emitira UVA zračenje i koristan je kod postavljanja dijagnoze u osoba svjetlije puti koje imaju tip kože I i II (40). Osim anamneze i kliničkog pregleda, smjernice naglašavaju da je važno procijeniti i utjecaj vitiliga na kvalitetu života pacijenata. Također, budući da je vitiligo autoimuna bolest, pacijenti mogu istovremeno biti skloniji i drugim autoimunim bolestima, pa se savjetuje provjeriti funkciju štitnjače i isključiti autoimunu bolest (40).

8.1. Diferencijalna dijagnoza

Prilikom donošenja odluke o konačnoj dijagnozi u obzir treba uzeti i druga stanja koja mogu klinički nalikovati na vitiligo. U diferencijalnu dijagnozu vitiliga ulaze sve depigmentacijske i hipopigmentacijske bolesti kojih ima mnogo, a neke od njih su: hipopigmentacijski nevusi, idiopatska kapljična hipomelanoza, *lichen sclerosus*, lepra, *pitiriasis alba*, tuberozna skleroza, mikozama uzrokovana depigmentacija, posttraumatska depigmentacija i mnoge druge (40). Važno je imati na umu i leukodermu povezanu s melanomom koja se prezentira kao depigmentacija, te se klinički vrlo teško razlikuje od vitiliga i zbog toga je važno napraviti kompletan klinički pregled cijelog tijela (43). Istraživanja na tom području su pokazala da se ova dva stanja mogu razlikovati koristeći MART-1 protutijela koja su prisutna samo u pacijenata s leukodermom povezanom s melanomom, a ne i u pacijenata oboljelih od vitiliga (44).

Smjernice iz 2008. godine navode da su tri najčešća stanja koja se zamjenjuju s vitiligom *tinea versicolor*, piebaldizam i *hipomelanosis guttata*. *Tinea versicolor* je gljivična infekcija koja zahvaća kožu najčešće na trupu i prsima te može uzrokovati blijede makule. Piebaldizam je autosomno dominantno nasljedna bolest koja se, za razliku od vitiliga, prezentira već pri rođenju. Radi se o nasljednom nedostatku melanocita i vrlo često je zahvaćena i kosa oboljelih. U pacijenata s idiopatskom kapljičnom hipomelanozom vidimo male depigmentacijske makule na trupu i na ekstremitetima izloženim suncu (40). Najčešće su zahvaćeni ekstenzorni dijelovi podlaktica i pretibijalna koža (45).

Iako se dijagnoza najčešće postavlja klinički, za potvrdu dijagnoze od koristi može biti i biopsija zahvaćene i zdrave kože (46). Uvijek je važno procijeniti karakteristike pacijenta i bolesti: tip kože, etničko podrijetlo, dob, postojanje halo nevusa i drugih autoimunih bolesti, utjecaj na kvalitetu života, trajanje bolesti, postojanje Koebnerovog

fenomena, zahvaćenost genitalija, obiteljska anamneza vitiliga ili prerane pojave sijede kose i dosadašnje liječenje depigmentacijskih makula (46).

9. BOLESTI KOJE SE ČEŠĆE JAVLJAJU UZ VITILIGO

Kroz istraživanja uočeno je da se i neke druge autoimune bolesti češće javljaju u pacijenata s vitiligom (4). To se posebno odnosi na: autoimunu bolest štitnjače (najviše hipotireozu), pernicioznu anemiju, Addisonovu bolest, sistemski lupus eritematosus i vjerojatno upalne bolesti crijeva (13). Spominje se i povezanost s reumatoidnim artritismom, psorijazom i dijabetesom mellitusom ovisnim o inzulinu (47). Uz segmentalni vitiligo zabilježeno je manje pridruženih autoimunih bolesti, ali je pregledom literature uočeno da se uz segmentalni vitiligo češće javljaju određene kožne bolesti, kao što su *morphea* i *lichen sclerosus* (48). Budući da je autoimuna bolest štitnjače jedna od najčešćih koja se javlja uz vitiligo, u smjernice je uvršteno da bi odraslim pacijentima s dijagnozom vitiliga trebalo provjeriti i funkciju štitnjače (40). Rodriguez-Martin i sur. sugeriraju da korištenje protutijela na tiroidnu peroksidazu (ATPO) i protutijela na parijetalne stanice želučane sluznice (APGC) može biti korisno u procjeni težine bolesti, odnosno da pacijenti s povišenim titrom često razvijaju težu kliničku sliku (49).

Istraživanje Al Houssiena i sur. pokazalo je da su u pacijenata s vitiligom češće i neke kronične bolesti. Zabilježena je povećana prevalencija dijabetesa, dislipidemije, hipotireoze, bolesti bubrega i pretilosti među pacijentima s vitiligom (50).

Zbog svega navedenog važno je pratiti pacijente s vitiligom i po potrebi poduzimati dijagnostičke pretrage koje će otkriti boluje li pacijent i od nekih pridruženih autoimunih ili kroničnih bolesti.

10. PRAĆENJE PACIJENATA S VITILIGOM

Prilikom postavljanja dijagnoze važno je uzeti detaljnu anamnezu i napraviti kompletan pregled kože kako bi se procijenila težina bolesti i drugi rizični i prognostički faktori (1). Lezije je zatim potrebno pratiti kroz vrijeme i vidjeti reagiraju li na propisane modalitete liječenja. Lezije je najbolje pratiti procjenjujući pojedinu stabilnost svake lezije (8). Nije uvijek lako procijeniti je li došlo do repigmentacije i kolika je ona zaista. Najbolje je kombinirati različite tipove praćenja koji uključuju fotografiranje lezija, subjektivni dojam

pacijenta i bodovne sustave (8). Postoje dva sustava za praćenje zahvaćenosti kože depigmentacijskim lezijama, a to su VASI i VETF (40). VASI (*vitiligo area-scoring index*) se koristi za procjenu proširenosti bolesti tako da se procjeni ukupna površina depigmentacije i kasnija makularna repigmentacija unutar tih područja. VETF (*Vitiligo European Task Force*) kombinira proširenost, stadij i progresiju bolesti. Na početku se proširenost određuje pravilom devetke kojim se procjenjuje zahvaćena površina. Stadij se određuje pomoću kutane i folikularne pigmentacije, a proširenost se prati Wood lampom (40). Naglašeno je i da bi pacijente trebalo educirati i ispitivati o Koebnerovom fenomenu. Napravljen je i upitnik K-VSCOR koji uzima u obzir sedam varijabli: trajanje bolesti dulje od tri godine, zahvaćenost čela i lubanje, zahvaćenost kapaka, zahvaćenost zapešća, zahvaćenost genitalnog područja, zahvaćenost koljena i zahvaćenost tibijalnih krista (51). Na temelju ostalih simptoma, ukoliko je potrebno, pacijenta možemo uputiti na dodatne dijagnostičke pretrage i potvrditi ili isključiti postojanje pridruženih autoimunih bolesti (46).

11. PROCJENA KVALITETE ŽIVOTA

Iako se vitiligo često definira kao kozmetska bolest, povezuje se i s različitim psihosocijalnim komorbiditetima koji mogu utjecati na kvalitetu života tih pacijenata. Najčešće se radi o bolestima iz spektra depresije i anksioznosti, ali su opisivani i drugi poremećaji kao što su: poremećaji spavanja, zloupotreba alkohola, poremećaj prilagodbe i poteškoće u održavanju partnerskih veza te seksualne disfunkcije (10). Pregledom literature utvrđeno je da je pojavnost seksualnih disfunkcija kod pacijenata s vitiligom između 11,5% i 62,5% (52). Smjernice opisuju da je važno imati dobru metodu procjene kvalitete života pacijenata s hipopigmentacijskim poremećajima jer liječnici i pacijenti ne smatraju uvijek isti rezultat jednako uspješnim i ne doživljavaju uvijek bolest jednako teškom (40). Postoje i različiti upitnici koji se koriste za procjenu kvalitete života, kao što su: DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), *Vitiligo Impact Scale*, *Vitiligo-Specific Health-Related Quality of Life Instrument* i *Vitiligo Impact Patient Scale* (1). Smatra se da vitiligo više utječe na kvalitetu života pacijenata ženskog spola i onih tamnije puti (40). Pokazano je i da su pacijenti često bili nezadovoljni informacijama i podrškom koju su dobili od obiteljskog liječnika, te da se njihovo stanje često zanemarivalo kao isključivo kozmetsko. Često su zbog toga

informacije o svojoj bolesti tražili na internetu (53). Budući da je vitiligo stanje koje se često zanemaruje, pokazano je da su ti pacijenti bili oštećeni i za vrijeme trajanja pandemije COVID-19. Pokazalo se da je liječenje vitiliga često bilo odgađano (u prosjeku za 4,46 +/- 2,02 mjeseca) što je posljedično dovelo do progresije bolesti i reaktivacije nekih stabilnih lezija (54). Psihosocijalni komorbiditeti su češći u pacijenata s vitiligom nego pacijenata s aknama, alopecijom areatom, atopijskim dermatitisom i urtikarijom, a manje česti nego kod pacijenata sa psorijazom (10). Zbog svega navedenog važno je uzeti u obzir i pacijentov doživljaj bolesti i utjecaj na kvalitetu života, te se time voditi i pri odabiru modaliteta liječenja.

12. LIJEČENJE

Vitiligo se kroz povijest dugo smatrao isključivo kozmetskom bolešću, pa se nije pridavala velika važnost otkrivanju novih lijekova i načina na koji bi se pomoglo pacijentima koji su živjeli s tim stanjem. Dokazano je da vitiligo, osim što utječe na dermatološki status pacijenata, utječe i na njihovu kvalitetu života, te je povezan s različitim psihosocijalnim komorbiditetima (10). Iako i dalje ne postoji lijek kojim bismo mogli u potpunosti izliječiti vitiligo, posljednjih se godina provode intenzivna istraživanja kojima je cilj otkriti nove pristupe liječenju. Kombiniraju se različiti već poznati modaliteti koji donose bolje rezultate i unaprjeđuju kvalitetu života tih pacijenata (55). Tome pridonosi i bolje razumijevanje patogeneze nastanka bolesti jer to omogućuje djelovanje na različite mehanizme koji pridonose pogoršanju stanja. Liječenje je individualno i u određenim situacijama se može i izostaviti. Kod pacijenata s fototipom kože I i II kod kojih su lezije slabo uočljive ponekad je dovoljno štititi kožu fotoprotektivnim sredstvima te koristiti kamuflažne pripravke (40).

Prije započinjanja liječenja mora biti provedena primjeren konzultacija s pacijentom jer je većina modaliteta liječenja dugotrajna i zahtijeva njihovu suradljivost i dolazak na kontrolne preglede (1). Ne postoji jedan lijek koji bi bio idealan za sve pacijente. Prilikom odabira primjerenog lijeka važno je u obzir uzeti karakteristike svakog pojedinog pacijenta, kao što su: dob pacijenta, njegova kvaliteta života i njegova očekivanja, proširenost depigmentacijskih makula po koži te stabilnost odnosno aktivnost bolesti. Naravno, u obzir treba uzeti i dostupnost pojedinih oblika liječenja (6).

12.1. Kortikosteroidi

12.1.1. Lokalni kortikosteroidi

Lokalni kortikosteroidi su lijekovi koji se za liječenje vitiliga koriste još od 1950-ih godina (1). Kortikosteroidi koji se koriste mogu biti različite potentnosti i po tome se u Americi dijele u sedam podgrupa. Potentnost lijeka određuje se na temelju mogućnosti izazivanja kožne vazokonstrukcije u zdravih pojedinaca (56). Potentniji kortikosteroidi najčešće se koriste za lezije koje se nalaze na trupu i ekstremitetima, dok se kortikosteroidi umjerene potentnosti preferiraju na licu, vratu, intertriginoznim područjima, te kod liječenja vitiliga u djece. Kortikosteroidi su lijekovi čije djelovanje je imunosupresivno i antiinflamatorno (57).

Općenito je dokazano da lokalna primjena kortikosteroida pokazuje najbolje rezultate na dijelovima tijela izloženim suncu (na primjer lice i vrat), te na tamnijoj koži. Bolje djeluje na novonastale lezije, odnosno savjetuje se što prije započeti s liječenjem. Lezije na akralnim dijelovima tijela obično pokazuju slabiji odgovor na ovu vrstu liječenja (46).

Lokalni kortikosteroidi najčešće su propisivani kao prva linija liječenja vitiliga. Smjernice iz 2021. godine preporučuju primjenu vrlo potentnog ili potentnog kortikosteroida jednom dnevno, s time da naglašavaju poseban oprez i izbjegavanje primjene na periokularno područje (58). Ne postoji točan dogovor oko toga koliko dugo bi trebalo provoditi liječenje (1). Smjernice predlažu dva različita pristupa koja se mogu koristiti. Jedan je kontinuirano korištenje kortikosteroida jednom dnevno kroz maksimalno tri mjeseca, dok drugi predlaže diskontinuiranu shemu, odnosno primjenu lijeka petnaest dana u mjesecu kroz period od šest mjeseci (46). Predloženi su i drugi načini primjene, kao što su: ciklička aplikacija u kojoj se lijek daje kroz tjedan dana, a zatim slijedi tjedan dana pauze kroz period od šest mjeseci ili se lijek primjenjuje pet dana i nakon toga postoje dva dana pauze (57). Može se preporučiti i određeni pokusni period u trajanju od dva mjeseca, nakon kojeg se terapija mijenja ukoliko nismo uočili rezultate, a to posebno vrijedi za djecu i pacijente s novonastalim vitiligom (40). Smjernice naglašavaju i da je lokalnu terapiju potrebno evaluirati svakih tri do šest mjeseci i procjenjivati njezinu učinkovitost (58).

Kortikosteroidi mogu dovesti do brojnih nuspojava, pogotovo ako se primjenjuju kroz dulji vremenski period. Nuspojave koje se najčešće javljaju su atrofija kože,

teleangiektazije, hipertrichoza, pogoršanje akne i pojava strija (46). Kako bi ih se minimiziralo, preporučeno je koristiti najslabiji djelotvorni kortikosteroid kroz najkraće moguće vrijeme (56). Svi lokalni kortikosteroidi mogu dovesti do atrofije kože, a to je posebno često kod potentnijih skupina kortikosteroida, tanje kože i kod starijih pacijenata. Tome su posebno sklони i određeni dijelovi tijela, kao što su lice, šake i intertriginozna područja (56). Smatra se da bi zajednička primjena tretinoina (retinoične kiseline) i kortikosteroida mogla smanjiti učestalost atrofije kože, a da pritom ne umanjuje djelovanje kortikosteroida na osnovnu bolest (59). Osim toga, kortikosteroidi mogu izazvati *rosaceu* i olakšano širenje određenih infekcija (56). Ukoliko se lokalni kortikosteroidi koriste kroz dulje vrijeme na velikoj površini kože, pogotovo na onim područjima gdje je koža tanja ili na dječjoj koži, može doći do apsorpcije i sistemskog učinka, te sistemskih nuspojava. Zbog toga se savjetuje primjena lijekova kod kojih je to manje vjerojatno, kao što su mometazon furoat ili metilprednizolon aceponat (46).

12.1.2. Sistemski kortikosteroidi

Osim lokalnih kortikosteroida primjenjivanih na kožu pacijenata, za liječenje vitiliga može se koristiti i sistemska kortikosteroidna terapija. Smjernice upućuju na primjenu oralnog betametazona kod pacijenata s vrlo brzo progredirajućom bolesti, kako bi se zaustavilo napredovanje i zadobila stabilnost lezija. Započinje se s dozom od 0,1 mg po kilogramu dva puta tjedno kroz tri mjeseca, a zatim se iduća tri mjeseca doza smanjuje i lijek se kombinira s NB-UVB fototerapijom (58). Provedena su različita istraživanja sa sistemskim kortikosteroidima, kao što je deksametazon, i zaustavljanjem progresije vitiliga. U istraživanju provedenom 2013. godine Kanwar i sur. u 91,8% pacijenata opisuju stabilizaciju bolesti nakon liječenja deksametazonom (60). Kod liječenja sistemskim kortikosteroidima pojavljuju se i neželjene popratne pojave. Radakovic – Fijan i sur. opisuju 2001. godine kako je 88% pacijenata postiglo stabilnost bolesti nakon terapije deksametazonom, ali 69% ispitanika prijavilo je i nuspojave, a radilo se najčešće o: povećanju tjelesne težine, aknama, pojačanoj dlakavosti, agitaciji i promjenama u menstrualnom ciklusu (61). Zbog svega navedenog, potrebno je za svakog pacijenta procijeniti omjer koristi i rizika primjene lijekova.

12.2. Topički inhibitori kalcineurina

Topički inhibitori kalcineurina su lijekovi koji se također primjenjuju kod pacijenata oboljelih od vitiliga. To je imunomodulatorna skupina lijekova, a lijekovi koji se najčešće koriste su takrolimus (0,1%) i pimekrolimus (1%) (57). Oni inhibiraju aktivaciju kalcineurina, što zatim prevenira aktivaciju T limfocita i ostalih proupalnih citokina (62). Mogu se primjenjivati bilo gdje na tijelu osim na lezije koje zahvaćaju mukozne membrane (57).

Meta analiza provedena 2016. godine pokazala je da se za liječenje najčešće koristi takrolimus, ali se ponekad primjenjuje jednom, a ponekad dva puta dnevno. Razlikuje se i duljina primjene, pa su tako neki pacijenti liječeni samo dva mjeseca, dok su drugi lijek nanosili kroz osamnaest mjeseci. Terapijski odgovori pacijenata su se isto tako razlikovali, a pokazano je da na ovakvo liječenje najbolje odgovaraju lezije koje su lokalizirane na koži glave, pogotovo na licu (62).

Smjernice iz 2008. godine savjetuju topički pimekrolimus kao zamjensku terapiju umjesto korištenja lokalnih kortikosteroida. Naglašava se da bi inhibitori kalcineurina mogli biti bolji izbor za liječenje vitiliga kod djece jer imaju manje nuspojave i sigurniji su od visoko potentnih kortikosteroida (40). Nadalje, smjernice iz 2012. preporučuju da se lijek primjenjuje dva puta dnevno kroz period od šest mjeseci. Ukoliko je terapija učinkovita može se razmisliti i o korištenju kroz dulji vremenski period (46). Na to se nadovezuju smjernice iz 2021. koje preporučuju korištenje inhibitora kalcineurina na lezijama koje se nalaze na licu. Inhibitori kalcineurina mogu se koristiti zajedno s lokalnim kortikosteroidima. Shema koja se preporuča je tjedan dana potentnog ili vrlo potentnog kortikosteroida i zatim tjedan ili više dana korištenja topikalnog inhibitora kalcineurina. Kao i kod ostalih lokalnih terapija, potrebno je evaluirati učinkovitost svakih tri do šest mjeseci (58).

Proučavane su i nuspojave koje su pacijenti prijavljivali za vrijeme korištenja lijeka i pokazalo se da se lijek relativno dobro podnosi. Najčešće prijavljivane nuspojave su: osjećaj pečenja, svrbež, lokalno crvenilo, akne i različiti osjećaji nelagode kao što su bol ili probadanje (62). Ne izazivaju atrofiju kože kao kortikosteroidi, pa se preporučuju kod liječenja djece ili osjetljivijih dijelova kože, kao što su, na primjer, kapci (63).

Postoje i istraživanja koja su uspoređivala uspješnost topičkih inhibitora kalcineurina s uspješnošću lokalnih kortikosteroida. Većina njih proučava djelovanje u dječjoj

populaciji. U randomiziranoj studiji Lepe i sur. pokazali su da je prosječan postotak repigmentacije kod korištenja klobetazola bio 49,3%, dok je repigmentacija kod takrolimusa 41,3%. Kod tri pacijenta pojavila se atrofija kože zbog korištenja kortikosteroidnog lijeka, dok su dva pacijenta prijavila osjećaj pečenja uz takrolimus (63). Studija Köse i sur. iz 2010. godine pokazala je da je prosječna vrijednost repigmentacije lezija bila 65% kod djece koja su koristila mometazon, dok je repigmentacija u skupini pimekrolimusa iznosila 42%. Deset posto pacijenata prijavilo je atrofiju kože, teleangiektazije i eritem, ali je isto tako deset posto pacijenata uz takrolimus osjetilo pečenje i svrbež (64).

12.3. Topički analozi vitamina D3

Topički analozi vitamina D3 također se primjenjuju u liječenju pacijenata s vitiligom. Radi se o analogima vitamina D3, kao što su kalcipotriol i takalcitol (40). Ideja da bi topički analozi vitamina D uopće mogli biti korisni u liječenju depigmentacijskih lezija potekla je od činjenice da je uočeno da pacijenti s vitiligom vrlo često imaju manje vrijednosti vitamina D od kontrolne skupine (65). Meta analiza pokazuje kontrastne rezultate. Uočeno je i da je vitamin D često bio niži kod pacijenata koji žive u urbanim sredinama, nego kod pacijenata koji stanuju u ruralnom području, pa je moguće i da je razlika u koncentracijama vitamina D uzrokovana okolišnim čimbenicima, odnosno vremenu provedenom na suncu (65). Chaverini i sur. u studiji provedenoj u Francuskoj zaključuju da vitamin D nije djelotvoran kao monoterapija u liječenju pacijenata s vitiligom (66).

Smjernice preporučuju mjerenje razine vitamina D kod pacijenata i nadomjesnu terapiju ukoliko se pronađu snižene vrijednosti. Navode da nema dovoljno dokaza da bi se vitamin D preporučio kao lijek za liječenje vitiliga (58). Smjernice ne savjetuju upotrebu kombinacije analoga vitamina D i UV zračenja (46).

12.4. Antioksidansi

Skupina lijekova koja se razmatra u liječenju vitiliga, poglavito zbog novih spoznaja u nastanku same bolesti, su antioksidansi. Međutim, njihova uloga u liječenju vitiliga i dalje je relativno kontroverzna (57). Antioksidansi su tvari koje neutraliziraju radikale kisika i tako sprječavaju oksidativna oštećenja stanica, a možemo ih podijeliti u dvije velike skupine: enzimске i neenzimске (67). Neki od najčešćih antioksidansa koji su se koristili u liječenju vitiliga su pseudokatalaza, vitamin E i vitamin C, ubikvion,

lipoična kiselina, *Polypodium leucotomos*, kombinacija katalaze i superoksid dismutaze i *Ginko bilboa*. Mogu se koristiti samostalno ili u kombinaciji s drugim metodama liječenja (46). Mogu se koristiti i kao oralni i kao lokalni preparati (46). Istraživanja, uglavnom kineskih autora, proučavaju različite signalne puteve na koje bi antioksidansi mogli djelovati. To su, na primjer, Nrf2/ARE put, PI3/Akt put, Wnt/beta katenin put, Ahr put, p38 MAPK put. Većina njih je i dalje u *in vitro* fazi istraživanja, ali bi u budućnosti mogla donijeti neke nove lijekove (68).

Antioksidansi se najčešće koriste u kombinaciji s fototerapijskim metodama liječenja. Primjenjuju se prije ili za vrijeme fototerapijskog tretmana kako bi smanjili oksidativni stres uzrokovan fototerapijom i povećali njezinu učinkovitost (46). Istraživanja su pokazala da je repigmentacija bolja ukoliko pacijenti uz fototerapiju (NB-UVB) primaju oralno i *Polypodium leucotomos*, pogotovo ukoliko se radi o lezijama na glavi i vratu (69). Također, *Polypodium leucotomos* se pokazao kao siguran lijek, a glavne prijavljivane nuspojave su gastrointestinalni problemi i svrbež (70). Idući preparat koji se često koristi je *Ginko bilboa*. Njegov ekstrakt ima antioksidativno i antiupalno djelovanje i potencijalno može pomoći u stabilizaciji vitiliga (57). Dvostruko slijepo placebo kontrolirano istraživanje pokazalo je da je među ispitanicima koji su primali *Ginko bilboa* ekstrakt u dozi od 40 miligrama na dan tri puta dnevno došlo do stabilizacije vitiligo lezija, te su pacijenti ekstrakt vrlo dobro tolerirali (71).

U Kini je provedeno istraživanje Zhoua i sur. o stavovima dermatologa o antioksidativnoj terapiji. Samo 12,1% dermatologa često koristi antioksidanse u svojoj praksi. Među njima 47,8% liječnika smatra da su antioksidansi učinkoviti u kombinaciji s drugim metodama liječenja, a 84,8% ih smatra da ne uzrokuju nuspojave. Također, 93,5% liječnika voljelo bi da postoje službene smjernice o korištenju antioksidansa (72).

Smjernice iz 2012. zaključuju da se antioksidansi mogu koristiti u kombinaciji s UV terapijom i da bi mogli biti korisni u reaktivacijskoj fazi bolesti. Međutim, naglašavaju i da su potrebna daljnja istraživanja ovih lijekova (46). S druge strane, smjernice iz 2021. godine ne spominju antioksidanse kao terapiju vitiliga.

12.5. Fototerapija

Osim lijekova, za liječenje pacijenata s vitiligom mogu se koristiti i različite metode fototerapije. Fototerapija označava primjenu ultraljubičastog (UV) zračenja u terapijske svrhe. Može se provoditi izlaganjem pacijenata sunčevoj svjetlosti ili izlaganjem umjetnim izvorima UVA ili UVB zračenja. UVC zračenje se ne koristi u terapijske svrhe (73). Takve metode liječenja pacijenata poznate su još iz davnih vremena. Helioterapija se koristila u Egiptu i Indiji u kombinaciji s različitim ljekovitim biljkama i sjemenkama (73). Liječenje kožnih bolesti i stanja UV zračenjem počinje u dvadesetom stoljeću, a temeljeno je na istraživanjima Finsena, a zatim i Goeckermana (74). Ultraljubičasto zračenje sadržava valne duljine od 200 do 400 nanometara. UVA zračenje je spektar između 320 i 400 nanometara i dodatno se može podijeliti na UVA2 (320 do 340 nanometara) i UVA1 (340 do 400 nanometara). UVB zračenje dijelimo u dvije podgrupe: širokospektralni UVB (290 do 320 nanometara) i uskospektralni UVB koji se još skraćeno u literaturi naziva i NB-UVB (311 do 313 nanometara). Nadalje, UVC zračenje obuhvaća dio spektra između 200 i 290 nanometara, te je blokirano ozonskim omotačem planeta Zemlje (73).

Primjenjuje se i fotokemoterapija što je kombinacija UVA zračenja i fotosenzibilizirajućih tvari kao što su psoralen ili kelin (46). Fototerapija i fotokemoterapija koriste se za liječenje različitih kožnih stanja, a to su prvenstveno psorijaza, vitiligo, *mycosis fungoides*, atopijski dermatitis, svrbež i fotodermatoze. Mogu se koristiti samostalno, kao monoterapija, ili se mogu kombinirati s drugim lokalnim ili sistemskim modalitetima liječenja (74).

Smjernice iz 2021. godine predlažu NB-UVB fototerapiju kao prvu liniju takve vrste liječenja kod pacijenata koji nisu primjereno odgovorili na lokalnu terapiju ili kod pacijenata koji imaju jako proširenu ili progresivnu verziju bolesti (58).

12.5.1. UVB fototerapija

Depigmentacijske lezije u pacijenata s vitiligom liječe se i primjenom UVB fototerapije. U ranim 1990-tim godinama počinje se koristiti uskospektralna NB-UVB prvenstveno za liječenje bolesnika sa psorijazom, ali se pokazala njezina učinkovitost i u liječenju vitiliga, te je u potpunosti zamijenila širokospektralnu UVB fototerapiju (40). Prije liječenja potrebno je odrediti dozu zračenja za svakog pacijenta, a to se može učiniti dvjema metodama. Može se odrediti minimalna eritemska doza, to jest minimalna doza

koja izaziva eritem na koži pacijenta, pa se NB-UVB primjenjuje u dozi koja je 70% dobivenog izmjerenog iznosa obasjavanja. Također, može se započeti s dozom koja je standardno određena posebno za svaki tip kože (73). NB-UVB fototerapija provodi se najčešće dva ili tri puta tjedno i nastavlja se provoditi sve dok je vidljiva repigmentacija (46). NB-UVB se primjenjuje kao monoterapija ili se može kombinirati s drugim oblicima liječenja, kao što su, na primjer, lokalni kortikosteroidi ili inhibitori kalcineurina (74).

NB-UVB se pokazala kao najbolja metoda fototerapije za liječenje vitiliga te su rezultati bolji nego kada se primjenjuje fotokemoterapija (PUVA) (75). Yones i sur. proveli su randomizirano dvostruko slijepo istraživanje 2007. godine i primijenili NB-UVB fototerapiju kod jedne, a PUVA kod druge skupine pacijenata kroz četrdeset i osam tretmana. 64% pacijenata liječenih NB-UVB metodom pokazalo je poboljšanje veće od 50% na zahvaćenoj površini kože, dok je u skupini liječenoj PUVA terapijom samo 36% pacijenata pokazalo takvo poboljšanje. Također, boja repigmentirane kože je bolje odgovarala okolnoj koži kada se primjenjivala NB-UVB terapija (76). Ukoliko promatramo postotak repigmentacije veći od 75%, istraživanja su pokazala da će se on dogoditi kod 13% pacijenata unutar tri mjeseca, 19,2% pacijenata kroz šest mjeseci i 35,7% pacijenata kroz dvanaest mjeseci primjene NB-UVB terapije. Ukoliko primjenjujemo PUVA terapiju, takve rezultate će imati 8,5% pacijenata za šest mjeseci i 13,6% pacijenata kroz dvanaest mjeseci (77). Uočeno je da NB-UVB najbolje djeluje na lezije koje se nalaze na koži glave i vrata, zatim na trup i ekstremitete, dok je odgovor lezija na šakama i stopalima najslabije izražen (77).

NB-UVB fototerapiju pacijenti dobro podnose te su prijavljivane minimalne nuspojave. Najčešća reakcija je crvenilo kože koje se javlja na mjestu primjene i ovisno je o dozi (46).

NB-UVB je metoda izbora za generalizirani nesegmentalni vitiligo, a može se primjenjivati na cijelo tijelo ukoliko lezije zahvaćaju više od 15 do 20% površine kože (46). To je način liječenja i za pacijente koji nisu primjereno odgovorili na lokalnu terapiju ili imaju vrlo progresivan i proširen tip bolesti. Savjetuje se poseban oprez kada se primjenjuje u djece, pogotovo ako se kombinira s takrolimusom, jer još uvijek ne možemo biti potpuno sigurni da ne postoji određena povećana mogućnost razvoja malignoma kože (58). Ne postoje točne smjernice koliko dugo bi se terapija trebala

primjenjivati i razmišlja se o prekidu ukoliko nema odgovora unutar tri mjeseca od početka primjene ili ako je odgovor nezadovoljavajući kroz šest mjeseci primjene. Maksimalna primjena obično iznosi godinu ili dvije (46).

12.5.2. Fotokemoterapija (PUVA)

Iduća metoda koja se koristi za liječenje vitiliga je PUVA metoda, kombinacija fotosenzibilizirajuće tvari psoralena i UVA zračenja. Psoralen je fotosenzibilizirajuća tvar koja se može primijeniti i sistemski i topikalno (kao, na primjer, krema, emulzija ili kupka). Ukoliko se primjenjuje sistemski (oralno) važno ga je primijeniti dva sata prije primjene UVA zračenja (73). Ukoliko se primjenjuje topikalno, UVA zračenje se primjenjuje trideset minuta nakon psoralena (46). Kroz razgovor s pacijentom postiže se dogovor o načinu primjene koji pacijentu više odgovara. Oralni psoralen zahtjeva manje vremena provedenog u bolnici, dok topikalni psoralen ne uzrokuje gastrointestinalne nuspojave i manja je vjerojatnost eventualne interakcije s drugim lijekovima koje pacijent koristi. Prije su se primjenjivali različiti oblici psoralena i druge fotosenzibilizirajuće tvari, kao što je kelin, a danas se najčešće koristi 8 - metoksipsoralen (78). PUVA metoda se sve manje primjenjuje i uglavnom je zamijenjena NB-UVB zračenjem. Smjernice preporučuju PUVA metodu samo ukoliko je NB-UVB metoda nedostupna ili nije dala rezultate (58). PUVA (fotokemoterapija) koristi se uglavnom u odraslih pacijenata, to jest, nije primjerena za djecu mlađu od dvanaest godina (46).

Meta-analiza fototerapije u vitiligu dokazala je da je odgovor pacijenata bolji kod korištenja NB-UVB fototerapijske metode nego kod korištenja PUVA modaliteta liječenja (77). NB-UVB ima manje nuspojava (78). Shenoi i sur. opisuju niz kratkoročnih nuspojava za PUVA fotokemoterapiju: mučnina i povraćanje, crvenilo i svrbež kože, bol, hiperpigmentacije, a dugoročno može imati utjecaj i na starenje kože (79). Nadalje, PUVA (fotokemoterapija) je mutagena i karcinogena, te je dokazana povezanost s pojavom karcinoma kože koja je ovisna o dozi (78). Zbog toga je određena maksimalna životna doza PUVA terapije koju pacijent smije primiti, a to je 1000 J/cm² ili 200 tretmana (80).

Fotokemoterapija s kelinom kao fotosenzibilizirajućom tvari (KUVA) se danas više ne koristi zbog toksičnog utjecaja kelina na jetru (46).

12.6. Laser

Terapijska opcija za pacijente s vitiligom je i terapija pomoću lasera. Laseri se mogu koristiti i kao monoterapija i u kombinaciji s drugim oblicima liječenja, a možemo ih podijeliti u nekoliko skupina: *excimer* laseri za repigmentaciju, ablativni laseri prije kirurških metoda liječenja, frakcionalni laseri koji pojačavaju učinak fototerapije i *Q-switched* laseri (81). Tipovi lasera koji se spominju u smjernicama su *excimer* laseri i CO₂ laseri (58).

Excimer laser koji se koristi je monokromatski laser od 308 nanometara, koji ima slične učinke kao 311 nanometarski NB-UVB (81). Laser omogućuje ciljani tretman depigmentacijske lezije, a pritom manje utječe na okolnu zdravu kožu i manja je ukupna doza zračenja na cijelo tijelo pacijenta (80). U istraživanju provedenom 2005. godine, Hong i sur. odabrali su osam pacijenata i na njima simetrične lezije. Lezije jedne strane tijela liječili su laserom, a lezije druge strane tijela NB-UVB fototerapijom. Pokazalo se da je laser imao bolji i brži učinak od NB-UVB terapije, te se kod nekih pacijenata koji su ranije neuspješno liječeni fototerapijom, laserom uspjela izazvati repigmentacija. Najbolji terapijski odgovor pokazuju lezije smještene na trupu i licu (82). Općenito, laser se smatra terapijskom metodom koja ima malo nuspojava, koje su slične onima koje se prijavljuju uz NB-UVB. Glavni problem lasera je skupoća kupovine i održavanja, te ograničena dostupnost (81). Danas se 308 nanometarski *excimer* laser preporučuje kod pacijenata s lokaliziranim makulama u kombinaciji s inhibitorima kalcineurina, kao što je takrolimus. Smjernice naglašavaju da je potrebno upozoriti pacijente da postoji mogućnost za povećan rizik razvoja malignih bolesti kože uz ovaj kombinirani tip liječenja (58). Međutim, velika korejska retrospektivna studija Ju i sur. provedena na više od dvadeset i pet tisuća pacijenata liječenih fototerapijom, topičkim inhibitorima kalcineurina ili kombinacijom tih modaliteta nije pronašla povezanost između terapije i pojavnosti limfoma i karcinoma kože kod tih pacijenata (83). Terapija laserom se najčešće primjenjuje jedan do tri puta tjedno, a u prosjeku je za pojavu repigmentacije potrebno 11 do 22 obasjavanja (80).

Za liječenje vitiliga može se koristiti CO₂ laser i kratko-pulsirajući laser koji emitira zračenje od 10 600 nanometara. Zračenje izaziva ablaciju tkiva uz minimalno krvarenje i minimalno termalno oštećenje okolnog tkiva, pa se može koristiti u pripremi tkiva prije melanocitne transplantacije (81). Kim i sur. proučavali su upotrebu CO₂ lasera i došli

su do zaključka da se postiže bolji odgovor na konvencionalnu terapiju ukoliko joj se pridoda i ovaj tip liječenja (84). Za nesegmentalni vitiligo na šakama i stopalima koji ne odgovara na druge metode liječenja, može se preporučiti kombinacija CO₂ lasera i 5-fluorouracila (58).

12.7. Kirurška terapija

Osim lokalnim i sistemskim lijekovima, depigmentacijske promjene mogu se liječiti i različitim kirurškim metodama. Kirurškim tehnikama zamjenjuju se melanociti u depigmentiranoj leziji s normalnim, zdravim melanocitima s pigmentiranih donorskih područja pacijentove kože. Radi se o autolognim presadcima s vitiligom nezahvaćenih područja kože (46). Općenito, kirurške metode su rezervirane za pacijente koji imaju stabilne lezije koje nisu odgovorile na prethodno primijenjene modalitete liječenja, a vitiligo i dalje utječe na kvalitetu života pacijenta (58). Obično se koristi kod pacijenata sa segmentalnim vitiligom ili nesegmentalnim koji se prezentira kao stabilne lezije koje barem godinu dana ne odgovaraju na liječenje. Analiza uspješnosti primjene kirurških tehnika opisala je iduće rezultate: 52,69% pacijenata postiglo je repigmentaciju veću od 90% nakon jednog kirurškog tretmana, 64,72% pacijenata postiglo je repigmentaciju veću od 75%, a njih 81,01% repigmentaciju lezije veću od 50% (85). Prije samog zahvata može se provesti *minigraft* test, koji će pomoći procijeniti odgovor pacijenta na zahvat i potvrditi da koža ne reagira Koebnerovim fenomenom (1).

Razvijeno je nekoliko različitih tehnika koje se mogu koristiti, kao što su: *punch graft*, *blister graft* odnosno transplantat mjehura, tanki transplantat kože, transplantacija melanocita i keratinocita ili transplantacija samo melanocitnih stanica (46). Jedna od novijih i najmanje invazivnih metoda je *needling* u kojoj se relociraju melanociti iz rubova lezije prema centru kako bi se potaknula melanogeneza u leziji (55).

Prije samog kirurškog tretmana potrebno je obraditi mjesto koje prima presadak, a to se može učiniti: *debridementom*, laserskom obradom kože, sukcijom ili *punch* biopsijom lezije (40).

12.7.1. Tehnike presađivanja tkiva

Ove tehnike uključuju uzimanje dijela tkiva sa zdrave, vitiligom nezahvaćene kože i njegovo presađivanje na depigmentirano područje (57). Postoji više tehnika kojima se

to ostvaruje: *mini-punch graft*, *blister graft*, tanki transplantat (*split-thickness*), epidermalna kiretaža, *smash-graft*, flip-top pigment graft i graft folikula dlake (86).

Mini-punch graft je relativno nova metoda, prezentirana prvi puta 1978. godine, a radi se o modifikaciji *punch graft* metode (86). Uzimaju se mali presadci s donorske regije i postavljaju u razmaku od pet do deset milimetara na depigmentirano područje (57). U studiji Chandrashekara i sur. koja opisuje korištenje ove kirurške tehnike u deset pacijenata opisano je da je broj prenesenih graftova ovisio o veličini lezije, a njihov prosjek bio je 155 komada. Operativni zahvat trajao je od 40 do 60 minuta (87). Glavne prijavljivane nuspojave su neravna površina (*cobblestoning*), boja neodgovarajuća okolnoj koži, hipertrofični ožiljak, keloid i odbacivanje presatka, dok se na donorskom mjestu može pojaviti promjena boje ili ožiljak (57). Unatoč svemu navedenom, smjernice smatraju da zasad nema dokaza koji potvrđuju da bi se ova metoda mogla sa sigurnošću preporučiti pacijentima koji boluju od vitiliga (58).

Iduća često korištena metoda je *blister graft* ili transplantat mjehura s kože. Prvi put je opisana 1964. godine, a smatra se i jednom od jeftinijih jer je za kreiranje mjehura na koži dovoljna injekcija kojom se stvara negativan tlak (86). U studiji provedenoj na 112 pacijenata Kar i sur. pokazali su da se ova metoda može koristiti i na nekim teže dostupnim mjestima na tijelu, kao što je usnica. Prosječno vrijeme potrebno da se napravi mjehur bio je 1,5 do 2 sata (88). Neke od najčešće nabrojanih nuspojava su: hiperpigmentacija, nekompletna pigmentacija, halo oko grafta i odbacivanje presatka (89). Ova metoda nije pogodna za lezije koje zahvaćaju veliku površinu kože (46).

Može se koristiti i *split-thickness skin grafting* metoda ili tanki transplantat kože. To je zapravo Tiersch graft koji je pogodan za pokrivanje velikih depigmentacijskih područja, a donorska regija je obično neko skriveno mjesto jer može doći do cijeljenja abnormalnom pigmentacijom ili teksturom kože (90). U istraživanju provedenom na pedeset pacijenata Sameem i sur. opažaju da su mlađi pacijenti imali bolje rezultate, da su najbolje reagirale lezije na licu i da su rezultati bili bolji kad su se koristili što tanji presadci kože (91). Metoda *smash-grafting* modifikacija je metode tankog transplantata kože u kojoj se koža uzeta s donorske regije prije transplantacije podijeli u manje komade (86).

Epidermalna kiretaža je novija metoda u kojoj se donorska regija, koja je najčešće sakralna regija, tretira kiretom (86). Odnos donorske i primateljske regije trebao bi iznositi 1:4 (92).

Na kraju, postoji i metoda grafta folikula dlaka. Transplantiraju se folikuli dlaka jer je zapaženo da se tamo nalaze inaktivirani melanociti koji mogu proliferirati i pojačati repigmentaciju. Donorsko mjesto je najčešće okcipitalni ili temporalni dio lubanje. Nepoželjna nuspojava je pojava granuloma (86).

12.7.2. Tehnike presađivanja stanica

Osim tehnike presađivanja tkiva, u sklopu kirurškog liječenja moguće je i presađivanje samih stanica kože. Stanični graftovi uključuju: melanocitni graft u kulturi, epidermalni graft u kulturi, nekultiviranu epidermalnu melanocitnu suspenziju i nekultiviranu suspenziju folikularnih korijena (86). Općenito, tehnike presađivanja stanica uključuju prijenos melanocita i keratinocita iz donorske u primajuću regiju u suspenziji, a postupak može ili ne mora uključivati kultiviranje stanica (57). Jedna od pozitivnih strana ovih metoda je ta što se uzimanjem relativno male količine donorske kože može liječiti velika depigmentacijska površina (93).

Prva metoda je kultivirani melanocitni graft. U ovoj proceduri, prvi korak je uzimanje kože s donorske regije, a to je najčešće unutarnja strana bedra ili stražnjica. Zatim se pomoću enzima odvaja epidermis od dermisa i nakon toga provodi izolacija i proliferacija melanocitnih stanica. Melanociti se kultiviraju na odabranom hranjivom mediju obogaćenom raznim faktorima (86).

Iduća metoda je kultivirani epidermalni graft, koji se prvobitno koristio za liječenje opekline. Uzima se koža s donorske regije i odvaja se epidermis od dermisa, te se zatim kultivira u hranjivom mediju (86). Glavne nuspojave koje se opisuju su rubni halo, bol i svrbež na mjestu presatka (85).

Za liječenje se može koristiti i nekultivirana suspenzija dviju vrsta stanica kože: melanocita i keratinocita. To je jedna od najjednostavnijih metoda presađivanja stanica i omjer između donorske i primateljske regije može biti od 1:3 do 1:10 (94). Iako postoji nekoliko načina izvođenja ove metode, u originalu se uzimao donorski komad kože s okcipitalne regije i odvajao se epidermis od dermisa. Epidermis se stavljao u EDTA otopinu i u otopinu soli što je omogućavalo odvajanje keratinocita i melanocita u

suspenziji (86). Kratkoročne nuspojave uključuju infekciju i crvenilo, a dugoročne nepodudaranje u boji kože ili promjenu teksture kože (94).

Osim uzimanja kože s donorske regije, može se koristiti i metoda u kojoj se stanice dobivaju iz folikula dlaka. Folikuli se uzimaju u anagenoj fazi rasta dlake s okcipitalne regije i ispiru se fiziološkom otopinom s dodatkom antibiotika i antifungika. Nakon inkubacije u EDTA otopini, izdvajaju se stanice koje se zatim filtriraju i centrifugiraju (86). Glavne nuspojave su nepodudaranje u boji kože, infekcija, svrbež i kseroza (85).

12.8. Kombinirana terapija

Osim korištenja pojedinačnih metoda liječenja, neke od njih mogu se i kombinirati s ciljem postizanja boljih terapijskih učinaka. Smatra se da kombiniranje terapija može postići bolju i bržu repigmentaciju uz smanjenje pojedinačnih nuspojava (46). Studija Lotti i sur. provedena na 458 pacijenata 2008. godine pokazala je da najbolji učinak na repigmentaciju ima kombinacija betametazon dipropionata primijenjenog kao krema i 311 nanometarskog UVB fototerapijskog tretmana (95).

Smjernice navode nekoliko mogućih kombiniranja terapija (46):

1. Kombinacija lokalnih kortikosteroida i fototerapije može biti korisna za liječenje teško dostupnih mjesta kao što su koštana izbočenja i savjetuje se primjena kortikosteroida jednom dnevno kroz prva tri mjeseca fototerapije
2. Kombinacija topikalnih inhibitora kalcineurina i fototerapije daje obećavajuće rezultate, ali se još uvijek provode istraživanja vezana uz potencijalni karcinogeni učinak
3. Preporuča se korištenje fototerapijskih metoda nakon kirurških tretmana kroz period od tri do četiri tjedna kako bi se poboljšala repigmentacija i učinkovitost.

Kombinacija koja se spominje u smjernicama iz 2021. godine je kombinacija CO₂ lasera i 5-fluorouracila za liječenje nesegmentalnog vitiliga na šakama i stopalima odraslih pacijenata, ukoliko su druge metode bile neučinkovite (58).

12.9. Klimatoterapija

Mrtvo more se zbog niske vlažnosti zraka, povećane koncentracije kisika u zraku i visokog saliniteta koristi za liječenje različitih dermatoloških bolesti, pa tako i vitiliga (90). Retrospektivna studija Czarnowicki i sur. koja je pratila 436 pacijenata pokazala je da je njih 3,9% imalo totalnu ili značajnu repigmentaciju nakon liječenja na Mrtvom

moru, dok je 81,4% imalo dobar odgovor. Također, što su se dulje tamo liječili, to je odgovor bio bolji (96).

12.10. Kamuflažna sredstva

Smjernice za liječenje vitiliga navode da je kod pacijenata svijetlije puti (tip kože I i II) ponekad dovoljno savjetovanje i liječenje samo kamuflažnim sredstvima i fotoprotekcijom (40). Takvim pristupom pošteđujemo pacijente nuspojava koje bi se mogle pojaviti kod korištenja agresivnijih lijekova i tretmana. Međutim, vitiligo u pacijenata tamnije puti može biti razlog za stigmatizaciju i može izazvati različite psihološke posljedice (97). Kamuflažne metode liječenja trebalo bi ponuditi svim zainteresiranim pacijentima (58).

Kamuflažu možemo podijeliti na privremenu i trajnu. Trajna kamuflaža odnosi se na tetovaže, a privremena uključuje tekuće boje, kozmetiku i preparate za samotamnjenje (98).

Tetovaže najčešće koriste ljudi tamnije puti na depigmentiranim usnicama ili bradavicama dojki, ali treba ih koristiti s oprezom budući da ne možemo predvidjeti prirodni tijek bolesti i pojavu novih depigmentacija (46). Pigment koji se najčešće koristi je željezov oksid, a idealna dubina je gornji i mid-papilarni dermis (97). Neželjeni ishodi uključuju pojavu Koebnerovog fenomena i promjenu boje tijekom vremena (57).

Sredstva za samotamnjenje dolaze u obliku gela, kreme, losiona ili spreja i učinak obično traje tri do pet dana (46). Jedna od najčešće korištenih metoda je upotreba kozmetike za prikrivanje lezija na vidljivim dijelovima tijela, a postoji i posebna kozmetika koja sadrži 25% više pigmenta nego ostali preparati. Mogu se podijeliti u četiri kategorije ovisno o sastavu: preparati bazirani na uljima, preparati na temelju vode, *oil-free* preparati bez ulja i *water-free* preparati bez vode (97). Istraživanja su pokazala da korištenje kamuflažne kozmetike može pozitivno utjecati na kvalitetu života pacijenata (99). Budući da se radi o lako primjenjivim i sigurnim metodama koje mogu utjecati na pacijentovo zadovoljstvo, trebalo bi ih prezentirati pacijentima i potencijalno ih poštedjeti dugotrajnih tretmana koji mogu imati i neželjene nuspojave.

12.11. Depigmentacija okolne kože

Kao opcija liječenja pacijenata s proširenim vitiligom navodi se i metoda depigmentacije okolne zdrave pigmentirane kože. Ta metoda je rezervirana za pacijente s jako proširenom bolesti, pogotovo ako zahvaća vidljiva područja kože i ako utječe na mentalno zdravlje pacijenta (58). Uglavnom su to pacijenti kod kojih bolest zahvaća više od polovice površine kože ili kod kojih nalazimo refraktorne lezije na vidljivim mjestima, kao što su lice i šake (40). Najčešće se metoda primjenjuje u pacijenata tamnije puti (tipovi kože V i VI), te je pacijentima potrebno detaljno objasniti da se radi o ireverzibilnoj metodi (46). Pacijentima tamnije puti važno je ukazati i na kulturološki efekt koji može imati svjetlija put (100). Za depigmentaciju kože koriste se preparati hidrokinona i monobenzona (90).

U Sjedinjenim Američkim Državama odobren je monobenzil eter hidrokinona (MBEH) kao sredstvo koje se koristi za depigmentaciju kože. Koristi se najčešće dvadeset postotni MBEH dva puta na dan (57). Prije provođenja tretmana napravi se test na koži podlaktice kako bi se provjerilo da pacijent neće razviti kontaktni dermatitis, a do gubitka pigmenta kože obično dolazi nakon primjene kroz četiri do dvanaest mjeseci (100). Smjernice navode da bi se depigmentacija trebala pojaviti i ranije, kroz jedan do četiri mjeseca primjene, i da se tretman prekida ukoliko kroz četiri mjeseca nema odgovora. Nadalje, tretman se prekida i ako se pojavi iritacija, osjećaj pečenja ili dermatitis (46). Hidrokinon je zabranjen u Europskoj Uniji zbog mogućeg karcinogenog učinka (40).

Za depigmentaciju se koristi i laserska terapija, koja je sigurna za korištenje i brzo postiže rezultate (100). Smjernice preporučuju *Q-switched* rubinski laser koji se može koristiti samostalno ili se može kombinirati s gore navedenim monobenzil eterom hidrokinona (46). I ovdje se savjetuje provođenje testnog tretmana da bi se provjerilo kako će koža reagirati. Laser se primjeni na pet kvadratnih centimetara kože i učinak se evaluira nakon osam tjedana, te se s terapijom nastavlja ukoliko je došlo do zadovoljavajuće depigmentacije (100).

12.12. Psihološka podrška

Sve smjernice za liječenje vitiliga uz različite kategorije lokalnih i sistemskih lijekova, kirurških i depigmentacijskih metoda navode i kategoriju naziva psihološka terapija (40,46,58). Kao što je već ranije navedeno, sve više se istražuje utjecaj vitiliga na

kvalitetu života pacijenata koji se sada ne smatra isključivo kozmetičkom bolešću. Pokazano je pregledom literature da se psihosocijalni komorbiditeti mogu pronaći u 32,6% do 90% pacijenata koji žive s vitiligom, a među njima su najčešći anksiozni i depresivni poremećaji (10). Iako puno više radova postoji o drugim metodama liječenja, mogu se pronaći i radovi koji pokazuju da su u liječenju vitiliga korisne i grupna terapija, kognitivno bihevioralna terapija i metode samopomoći (101). Smjernice iz 2021. godine savjetuju da se pacijentima kod kojih bolest jače utječe na psihičko zdravlje ponudi i psihološko liječenje, ili kao grupna podrška ili kao individualna kognitivno bihevioralna terapija (58).

Ovakvi trendovi prate se i u Republici Hrvatskoj, pa je osnovan Hrvatski savez oboljelih od vitiliga čiji je cilj podizati svijest o ovoj bolesti i promijeniti određene predrasude koje postoje u društvu (kao, na primjer, predrasuda da se radi o zaraznoj bolesti). Važnost takvog djelovanja pokazalo je i istraživanje provedeno u Republici Hrvatskoj koje je otkrilo da je 80% pacijenata s vitiligom doživjelo barem jednu situaciju u kojoj su drugi ljudi izbjegavali s njima fizički kontakt (90).

12.13. Fotoprotekcija

Pacijentima koji boluju od vitiliga savjetuje se korištenje fotoprotekcije kod izlaganja sunčevoj svjetlosti (102). Smjernice savjetuju kremu sa zaštitnim faktorom 50 (*sun protection factor*) koja štiti i od UVA zračenja. Savjetuje se nanošenje kreme na depigmentirana područja prije izlaganja suncu (58). Istraživanja su pokazala da pacijenti s vitiligom kao zaštitu od sunca najčešće koriste boravak u sjeni, kremu sa zaštitnim faktorom, šešire, sunčane naočale i zaštitnu odjeću (102). Studija Dunlap i sur. istraživala je rizik za nastanak depigmentacija i uočeno je da žene koje su pocrnile nakon samo dva sata sunčanja imaju povećan rizik za razvoj vitiliga. Također, kod žena koje su u djetinjstvu bile sklone opeklinama s mjehurima nakon izlaganja sunčevoj svjetlosti zabilježen je povećan rizik za kasniju pojavu vitiliga na koži (103).

12.14. Novi lijekovi

Budući da je vitiligo bolest o kojoj se provode brojna istraživanja i o čijoj patogenezi i etiologiji danas postoje brojne nove spoznaje, radi se i na otkrivanju novih lijekova i načina liječenja. Jedan od takvih novih lijekova su i lijekovi koji djeluju na JAK kinaze. Uspješno se koriste i u drugim granama medicine, na primjer za liječenje reumatoidnog artritisa. Neki od tih lijekova su: tofacitinib, ruxolitinib, baricitinib i drugi (104). Na

životinjskim modelima pokazano je da JAK inhibitori blokiraju INF- γ signalni put koji je zaslužan za grupiranje CD8 T limfocita i depigmentaciju kože (105). Istraživanje Mobasher i sur. proučavalo je primjenu 2% tofacitinib kreme u šesnaest vitiligo pacijenata različitih tipova kože. Kod trinaest pacijenata uočena je repigmentacija lezija, kod dva pacijenta lezije su ostale nepromijenjene, dok je kod jednoga zabilježen blagi napredak depigmentacije. Uočeno je da su najbolje reagirale lezije na licu te lezije kod pacijenata tamnije puti (tipovi kože IV-VI). Kao nuspojava prijavljena je pojava papula sličnih aknama po koži (106). Provode se i istraživanja u kojima se novi lijekovi kombiniraju s već postojećim metodama liječenja, kao što je fototerapija. Li i sur. primijenili su 2023. godine oralni baricitinib i NB-UVB fototerapiju kod dviju pacijentica i kod obje je zamijećena repigmentacija bez prijavljivanih nepoželjnih popratnih pojava (107).

Iduće grupe lijekova na kojima se provode istraživanja su lijekovi koji bi djelovali na microRNA molekule i lijekovi koji bi povećavali aktivnost regulatornih T limfocita (104). Pokušava se i liječenje primjenom lijekova koji djeluju na proupalne citokine. Istraživanja često daju oprečne rezultate, odnosno pomognu određenim pacijentima, dok kod drugih izazovu depigmentacijske lezije. Na primjer, opaženo je da adalimumab i infliximab izazivaju depigmentaciju na koži pacijenata koji su ih koristili za liječenje nekih drugih bolesti i stanja (108). Korištenjem lijekova koji blokiraju TNF- α opazilo se da bi mogli zaustavljati progresiju vitiliga, no u 18 od 5928 pacijenata lijek je izazvao pojavu novih depigmentacijskih lezija (109).

Potrebna su daljnja istraživanja ovih lijekova koji će možda u budućnosti biti uspješno korišteni za liječenje pacijenata oboljelih od vitiliga.

14. ZAKLJUČAK

Vitiligo je najčešći hipopigmentacijski poremećaj kojeg karakteriziraju amelanotične makule na koži oboljelih. Nije poznat točan mehanizam nastanka vitiliga, ali se smatra da i genetika i okolišni čimbenici igraju važnu ulogu, te postoji nekoliko teorija koje se bave etiologijom ove bolesti. Osim što predstavlja kozmetički problem za pacijente, istraživanjima je potvrđeno da utječe i na kvalitetu života, te može biti izvor psihičkih problema, kao što su depresija i anksioznost. Postoje različiti modaliteti liječenja koji

se mogu isprobavati i kombinirati u liječenju vitiliga, a provode se i istraživanja koja ispituju nove potencijalne lijekove. Pacijentima je potrebno objasniti da vitiligo ne ugrožava direktno njihov život te će se dio pacijenata vjerojatno odlučiti za korištenje kamuflažnih sredstava i prikrivanje vidljivih lezija. Za pacijente koji su zainteresirani za liječenje jer vitiligo utječe na njihovu kvalitetu života postoje različite mogućnosti liječenja. Najčešće se počinje s lokalnim terapijama i općenito načinima liječenja koji su manje agresivni i koji imaju manje nuspojava. Ukoliko ne pomognu topički lijekovi, u obzir dolazi primjena fototerapije, kirurških tehnika, sistemske terapije i, kao zadnja terapijska mogućnost, depigmentacija okolne kože. Pacijente je potrebno upozoriti na popratne pojave koje se mogu pojaviti uz određene modalitete liječenja i pratiti njihovu kvalitetu života, te im, po potrebi, ponuditi primjereno psihološko savjetovanje i podršku. Važno je podizati svijest o ovoj bolesti u javnosti, kako bi se smanjile predrasude prema oboljelima i time poboljšala njihova kvaliteta života.

15. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Romani Čeović na svim korisnim savjetima i lijepim riječima.

Zahvaljujem se roditeljima koji su mi uvijek bili velika podrška i svim prijateljima koji su mi uljepšali studentski život. Posebno se zahvaljujem i Svenu jer je uvijek vjerovao u mene i radovao se svim mojim uspjesima.

16. LITERATURA

1. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology*. 2020;236(6):571–92. doi:10.1159/000506103
2. Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol*. 2012 Oct;51(10):1206–12. doi:10.1111/j.1365-4632.2011.05377.x
3. Katz EL, Harris JE. Translational Research in Vitiligo. *Front Immunol*. 2021;12:624517. doi:10.3389/fimmu.2021.624517
4. Spritz RA, Santorico SA. The Genetic Basis of Vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2021 Feb;141(2):265–73. doi:10.1016/j.jid.2020.06.004
5. Huggins RH, Schwartz RA, Janniger CK. Vitiligo. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2005 Dec;14(4):137–42, 144–5.
6. Bertolani M, Rodighiero E, de Felici Del Giudice MB, Lotti T, Feliciani C, Satolli F. Vitiligo: What's old, what's new. *Dermatol Reports*. 2021 Aug 1;13(2):9142. doi:10.4081/dr.2021.9142
7. Patil S, Gautam M, Nadkarni N, Saboo N, Godse K, Setia MS. Gender differences in clinicoepidemiological features of vitiligo: a cross-sectional analysis. *ISRN Dermatol*. 2014;2014:186197. doi:10.1155/2014/186197
8. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CCE, i sur. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012 May;25(3):E1-13. doi:10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x
9. Bishnoi A, Parsad D. Clinical and Molecular Aspects of Vitiligo Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018 May 18;19(5):1509. doi:10.3390/ijms19051509
10. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Jones H, Bibeau K, Kuo FI, Sturm D, i sur. Psychosocial Effects of Vitiligo: A Systematic Literature Review. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(6):757–74. doi:10.1007/s40257-021-00631-6
11. 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(4):478–90. doi:10.1016/j.abd.2021.09.008
12. Rashighi M, Harris JE. Interfering with the IFN- γ /CXCL10 pathway to develop new targeted treatments for vitiligo. *Ann Transl Med*. 2015 Dec;3(21):343. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.11.36.
13. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res*. 2003 Jun;16(3):208–14. doi:10.1034/j.1600-0749.2003.00032.x

14. Shen C, Gao J, Sheng Y, Dou J, Zhou F, Zheng X, i sur. Genetic Susceptibility to Vitiligo: GWAS Approaches for Identifying Vitiligo Susceptibility Genes and Loci. *Front Genet.* 2016 Feb 1;7:3. doi:10.3389/fgene.2016.00003
15. Di Dalmazi G, Hirshberg J, Lyle D, Freij JB, Caturegli P. Reactive oxygen species in organ-specific autoimmunity. *Auto Immun Highlights.* 2016 Aug 4;7(1):11. doi:10.1007/s13317-016-0083-0
16. He Y, Li S, Zhang W, Dai W, Cui T, Wang G, i sur. Dysregulated autophagy increased melanocyte sensitivity to H₂O₂-induced oxidative stress in vitiligo. *Sci Rep.* 2017 Feb 10;7:42394. doi:10.1038/srep42394
17. Wang Y, Li S, Li C. Perspectives of New Advances in the Pathogenesis of Vitiligo: From Oxidative Stress to Autoimmunity. *Med Sci Monit.* 2019 Feb 6;25:1017–23. doi: 10.12659/MSM.914898.
18. Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, Riccardi SL, LaBerge G, Bennett DC, i sur. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med.* 2007 Mar 22;356(12):1216–25. doi:10.1056/NEJMoa061592
19. Yu R, Broady R, Huang Y, Wang Y, Yu J, Gao M, i sur. Transcriptome Analysis Reveals Markers of Aberrantly Activated Innate Immunity in Vitiligo Lesional and Non-Lesional Skin. *PLoS One.* 2012 Dec 10;7(12):e51040. doi:10.1371/journal.pone.0051040
20. Mosenson JA, Zloza A, Klarquist J, Barfuss AJ, Guevara-Patino JA, Le Poole IC. Hsp70i is a critical component of the immune response leading to vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012 Jan;25(1):88–98. doi:10.1111/j.1755-148X.2011.00916.x
21. Henning SW, Fernandez MF, Mahon JP, Duff R, Azarafrooz F, Guevara-Patiño JA, i sur. HSP70iQ435A-Encoding DNA Repigments Vitiligo Lesions in Sinclair Swine. *J Invest Dermatol.* 2018 Dec 1;138(12):2531–9. doi:10.1016/j.jid.2018.06.186
22. Chen J, Li S, Li C. Mechanisms of melanocyte death in vitiligo. *Med Res Rev.* 2021 Mar;41(2):1138–66. doi:10.1002/med.21754
23. Ogg GS, Rod Dunbar P, Romero P, Chen JL, Cerundolo V. High Frequency of Skin-homing Melanocyte-specific Cytotoxic T Lymphocytes in Autoimmune Vitiligo. *J Exp Med.* 1998 Sep 21;188(6):1203–8. doi:10.1084/jem.188.6.1203
24. Boorn JG van den, Konijnenberg D, DelleMijn TAM, Veen JPW van der, Bos JD, Melief CJM, i sur. Autoimmune Destruction of Skin Melanocytes by Perilesional T Cells from Vitiligo Patients. *J Invest Dermatol.* 2009 Sep 1;129(9):2220–32. doi:10.1038/jid.2009.32
25. Harris JE, Harris TH, Weninger W, Wherry EJ, Hunter CA, Turka LA. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN- γ for autoreactive CD8⁺ T cell accumulation in the skin. *J Invest Dermatol.* 2012 Jul;132(7):1869. doi:10.1038/jid.2011.463

26. Nada HR, El Sharkawy DA, Elmasry MF, Rashed LA, Mamdouh S. Expression of Janus Kinase 1 in vitiligo & psoriasis before and after narrow band UVB: a case-control study. *Arch Dermatol Res.* 2018 Jan;310(1):39–46. doi:10.1007/s00403-017-1792-6
27. Lin M, Zhang BX, Shen N, Dong XJ, Zhang C, Qi XY, i sur. Regulatory T cells from active non-segmental vitiligo exhibit lower suppressive ability on CD8+CLA+ T cells. *Eur J Dermatol.* 2014;24(6):676–82. doi:10.1684/ejd.2014.2436
28. Harris JE. Chemical-induced Vitiligo. *Dermatol Clin.* 2017 Apr;35(2):151–61. doi:10.1016/j.det.2016.11.006
29. Inoue S, Katayama I, Suzuki T, Tanemura A, Ito S, Abe Y, i sur. Rhododendrol-induced leukoderma update II: Pathophysiology, mechanisms, risk evaluation, and possible mechanism-based treatments in comparison with vitiligo. *J Dermatol.* 2021 Jul;48(7):969–78. doi: 10.1111/1346-8138.15878.
30. Song H, Fang F, Tomasson G, Arnberg FK, Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L, i sur. Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease. *JAMA.* 2018 Jun 19;319(23):2388–400. doi:10.1001/jama.2018.7028
31. Lee AY. Role of keratinocytes in the development of vitiligo. *Ann Dermatol.* 2012 May;24(2):115–25. doi: 10.5021/ad.2012.24.2.115.
32. Sagi L, Trau H. The Koebner phenomenon. *Clin Dermatol.* 2011;29(2):231–6. doi:10.1016/j.clindermatol.2010.09.014
33. Khurram H, AlGhamdi KM, Bedaiwi KM, AlBalahi NM. Multivariate Analysis of Factors Associated with the Koebner Phenomenon in Vitiligo: An Observational Study of 381 Patients. *Ann Dermatol.* 2017 Jun;29(3):302–6. doi:10.5021/ad.2017.29.3.302
34. Sinha S, Savitha B, Sardana K. ‘Mask vitiligo’ secondary to frictional dermatitis from surgical masks. *Contact Dermatitis.* 2021 Jul;85(1):121–3. doi: 10.1111/cod.13813
35. Lazzeri L, Colucci R, Cammi A, Dragoni F, Moretti S. Adult Onset Vitiligo: Multivariate Analysis Suggests the Need for a Thyroid Screening. *Biomed Res Int.* 2016;2016:8065765. doi:10.1155/2016/8065765
36. Park JH, Jung MY, Lee JH, Yang JM, Lee DY, Park KK. Clinical course of segmental vitiligo: a retrospective study of eighty-seven patients. *Ann Dermatol.* 2014 Feb;26(1):61–5. doi:10.5021/ad.2014.26.1.61
37. Hann SK, Lee HJ. Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1996 Nov;35(5 Pt 1):671–4. doi:10.1016/s0190-9622(96)90718-5
38. Ezzedine K, Mahé A, van Geel N, Cardot-Leccia N, Gauthier Y, Descamps V, i sur. Hypochromic vitiligo: delineation of a new entity. *Br J Dermatol.* 2015 Mar;172(3):716–21. doi:10.1111/bjd.13423

39. Sahni K, Parsad D. Stability in Vitiligo: Is there a Perfect Way to Predict it? *J Cutan Aesthet Surg*. 2013 Jun;6(2):75. doi: 10.4103/0974-2077.112667
40. Gawkrödger D j., Ormerod A d., Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton M e., Watts M j., i sur. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol*. 2008;159(5):1051–76. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08881.x
41. Argenziano G, Soyer HP. Dermoscopy of pigmented skin lesions--a valuable tool for early diagnosis of melanoma. *Lancet Oncol*. 2001 Jul;2(7):443–9. doi:10.1016/s1470-2045(00)00422-8
42. Vinay K, Ankad BS. Dermatoscopic Features of Pigmentary Diseases in Ethnic Skin. *Indian Dermatol Online J*. 2021 Jan 16;12(1):24–33. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_561_20
43. Lommerts JE, Teulings HE, Ezzedine K, van Geel N, Hartmann A, Speeckaert R, i sur. Melanoma-associated leukoderma and vitiligo cannot be differentiated based on blinded assessment by experts in the field. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Dec;75(6):1198–204. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.060
44. Teulings HE, Willemsen KJ, Glykofridis I, Krebbers G, Komen L, Kroon MW, i sur. The antibody response against MART-1 differs in patients with melanoma-associated leucoderma and vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014 Nov;27(6):1086–96. doi:10.1111/pcmr.12294
45. Juntongjin P, Laosakul K. Idiopathic Guttate Hypomelanosis: A Review of its Etiology, Pathogenesis, Findings, and Treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2016 Aug;17(4):403–11. doi:10.1007/s40257-016-0195-3
46. Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell'Anna M I., De Pase A, Eleftheriadou V, i sur. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol*. 2013;168(1):5–19. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x
47. Laberge G, Mailloux CM, Gowan K, Holland P, Bennett DC, Fain PR, i sur. Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo. *Pigment Cell Res*. 2005 Aug;18(4):300–5. doi:10.1111/j.1600-0749.2005.00242.x
48. Speeckaert R, Lambert J, Bulat V, Belpaire A, Speeckaert M, van Geel N. Autoimmunity in Segmental Vitiligo. *Front Immunol*. 2020;11:568447. doi:10.3389/fimmu.2020.568447
49. Rodríguez-Martín M, Sáez M, Merino de Paz N, Ferrer PC, Eliche MP, Rodríguez-Martín B, i sur. When are laboratory tests indicated in patients with vitiligo? *Dermatoendocrinol*. 2012 Jan 1;4(1):53–7. doi: 10.4161/derm.19200
50. Al Houssien AO, Al Houssien RO, Al Ajroush W, Al Kahtani HS. Chronic diseases among vitiligo patients. A case control study. *Saudi Med J*. 2017 Apr;38(4):400–4. doi:10.15537/smj.2017.4.17551

51. Diallo A, Boniface K, Jouary T, Seneschal J, Morice-Picard F, Prey S, i sur. Development and validation of the K-VSCOR for scoring Koebner's phenomenon in vitiligo/non-segmental vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2013 May;26(3):402–7. doi:10.1111/pcmr.12065
52. Maamri A, Badri T. Sexual disorders in patients with vitiligo. *Tunis Med.* 2021 May;99(5):504–5.
53. Teasdale E, Muller I, Abdullah Sani A, Thomas KS, Stuart B, Santer M. Views and experiences of seeking information and help for vitiligo: a qualitative study of written accounts. *BMJ Open.* 2018 Jan 11;8(1):e018652. doi:10.1136/bmjopen-2017-018652
54. Xu X, Zhang C, Jiang M, Xiang LF. Impact of treatment delays on vitiligo during the COVID-19 pandemic: A retrospective study. *Dermatol Ther.* 2021;34(4):e15014. doi:10.1111/dth.15014
55. Dillon AB, Sideris A, Hadi A, Elbuluk N. Advances in Vitiligo: An Update on Medical and Surgical Treatments. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017 Jan;10(1):15–28.
56. Ference JD, Last AR. Choosing Topical Corticosteroids. *afp.* 2009 Jan 15;79(2):135–40.
57. Nahhas AF, Braunberger TL, Hamzavi IH. Update on the Management of Vitiligo. *Skin Therapy Lett.* 2019 May;24(3):1–6.
58. Eleftheriadou V, Atkar R, Batchelor J, McDonald B, Novakovic L, Patel J v., i sur. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with vitiligo 2021*. *Br J Dermatol.* 2022;186(1):18–29. doi:10.1111/bjd.20596
59. McMichael AJ, Griffiths CE, Talwar HS, Finkel LJ, Rafal ES, Hamilton TA, i sur. Concurrent application of tretinoin (retinoic acid) partially protects against corticosteroid-induced epidermal atrophy. *Br J Dermatol.* 1996 Jul;135(1):60–4.
60. Kanwar AJ, Mahajan R, Parsad D. Low-dose oral mini-pulse dexamethasone therapy in progressive unstable vitiligo. *J Cutan Med Surg.* 2013;17(4):259–68. doi:10.2310/7750.2013.12053
61. Radakovic-Fijan S, Fürnsinn-Friedl AM, Hönigsmann H, Tanew A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2001 May;44(5):814–7. doi:10.1067/mjd.2001.113475
62. Sisti A, Sisti G, Oranges CM. Effectiveness and safety of topical tacrolimus monotherapy for repigmentation in vitiligo: a comprehensive literature review. *An Bras Dermatol.* 2016;91(2):187–95. doi:10.1590/abd1806-4841.20164012
63. Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol.* 2003 May;139(5):581–5. doi:10.1001/archderm.139.5.581

64. Köse O, Arca E, Kurumlu Z. Mometasone cream versus pimecrolimus cream for the treatment of childhood localized vitiligo. *J Dermatolog Treat.* 2010 May;21(3):133–9. doi:10.3109/09546630903266761
65. Varikasuvu SR, Aloori S, Varshney S, Bhongir AV. Decreased circulatory levels of Vitamin D in Vitiligo: a meta-analysis. *An Bras Dermatol.* 2021;96(3):284–94. doi:10.1016/j.abd.2020.10.002
66. Chiavérini C, Passeron T, Ortonne JP. Treatment of vitiligo by topical calcipotriol. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002 Mar;16(2):137–8. doi:10.1046/j.1468-3083.2002.00407.x
67. Addor FAS. Antioxidants in dermatology. *An Bras Dermatol.* 2017;92(3):356–62. doi:10.1590/abd1806-4841.20175697
68. Zhang J, Hu W, Wang P, Ding Y, Wang H, Kang X. Research Progress on Targeted Antioxidant Therapy and Vitiligo. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Mar 14;2022:1821780. doi:10.1155/2022/1821780
69. Middelkamp-Hup MA, Bos JD, Rius-Diaz F, Gonzalez S, Westerhof W. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow-band UVB and oral Polypodium leucotomos extract: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Aug;21(7):942–50. doi:10.1111/j.1468-3083.2006.02132.x
70. Segars K, McCarver V, Miller RA. Dermatologic Applications of Polypodium leucotomos: A Literature Review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2021 Feb;14(2):50–60.
71. Parsad D, Pandhi R, Juneja A. Effectiveness of oral Ginkgo biloba in treating limited, slowly spreading vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2003 May;28(3):285–7. doi:10.1046/j.1365-2230.2003.01207.x
72. Zhou Y, Khan M, Jiang L, Fu C, Dong Y, Luo L, i sur. The Current Status of Antioxidants in the Treatment of Vitiligo in China. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Feb 24;2022:2994558. doi:10.1155/2022/2994558
73. Barros N de M, Sbroglio LL, Buffara M de O, Baka JLC e S, Pessoa A de S, Azulay-Abulafia L. Phototherapy. *An Bras Dermatol.* 2021;96(4):397–407. doi:10.1016/j.abd.2021.03.001
74. Myers E, Kheradmand S, Miller R. An Update on Narrowband Ultraviolet B Therapy for the Treatment of Skin Diseases. *Cureus.* 13(11):e19182. doi:10.7759/cureus.19182
75. Ibbotson SH. A Perspective on the Use of NB-UVB Phototherapy vs. PUVA Photochemotherapy. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:184. doi:10.3389/fmed.2018.00184
76. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JLM. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs Narrowband-UV-B therapy. *Arch Dermatol.* 2007 May;143(5):578–84. doi:10.1001/archderm.143.5.578

77. Bae JM, Jung HM, Hong BY, Lee JH, Choi WJ, Lee JH, i sur. Phototherapy for Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017 Jul 1;153(7):666–74. doi:10.1001/jamadermatol.2017.0002
78. Ling TC, Clayton TH, Crawley J, Exton LS, Goulden V, Ibbotson S, i sur. British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for the safe and effective use of psoralen-ultraviolet A therapy 2015. *Br J Dermatol.* 2016 Jan;174(1):24–55. doi:10.1111/bjd.14317
79. Shenoi SD, Prabhu S. Photochemotherapy (PUVA) in psoriasis and vitiligo. *IJDVL.* 2014 Nov 1;80:497. doi:10.4103/0378-6323.144143
80. Stanimirović A, Kostović K. Vitiligo - terapijski izbor. *Poremećaji pigmentacije.* 2011.
81. Post NF, Ezekwe N, Narayan VS, Bekkenk MW, Van Geel N, Hamzavi I, i sur. The use of lasers in vitiligo, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Jun;36(6):779–89. doi:10.1111/jdv.18005
82. Hong SB, Park HH, Lee MH. Short-term effects of 308-nm xenon-chloride excimer laser and narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a comparative study. *J Korean Med Sci.* 2005 Apr;20(2):273–8. doi:10.3346/jkms.2005.20.2.273
83. Ju HJ, Han JH, Kim MS, Lee SH, Shin JW, Choi M, i sur. The long-term risk of lymphoma and skin cancer did not increase after topical calcineurin inhibitor use and phototherapy in a cohort of 25,694 patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Jun;84(6):1619–27. doi:10.1016/j.jaad.2021.01.067
84. Kim HJ, Hong ES, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Fractional Carbon Dioxide Laser as an ‘Add-on’ Treatment for Vitiligo: A Meta-analysis with Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 2018 Feb 7;98(2):180–4. doi:10.2340/00015555-2836
85. Ju HJ, Bae JM, Lee RW, Kim SH, Parsad D, Pourang A, i sur. Surgical Interventions for Patients With Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2021 Mar 1;157(3):307–16. doi:10.1001/jamadermatol.2020.5756
86. Frączek A, Kasprowicz-Furmańczyk M, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A. Surgical Treatment of Vitiligo. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Apr 15;19(8):4812. doi:10.3390/ijerph19084812
87. Chandrashekar B, Madura C, Varsha D. Autologous Mini Punch Grafting: An Experience of Using Motorized Power Punch in 10 Patients. *J Cutan Aesthet Surg.* 2014;7(1):42–5. doi:10.4103/0974-2077.129977
88. Kar BR, Raj C. Suction Blister Epidermal Grafting for Vitiligo Involving Angles of Lip: Experience of 112 Patients. *J Cutan Aesthet Surg.* 2018;11(1):13–9. doi:10.4103/JCAS.JCAS_111_15
89. Khunger N, Kathuria SD, Ramesh V. Tissue grafts in vitiligo surgery – past, present, and future. *Indian J Dermatol.* 2009;54(2):150–8. doi:10.4103/0019-5154.53196

90. Stanimirović A, Šitum M, Kostović K, Kovačević M, Kaštelan M, Puizina-Ivić N, i sur. Algoritmi za liječenje vitiliga. Vitiligo perspektive i smjernice. 2015.
91. Sameem F, Sultan SJ, Ahmad QM. Split Thickness Skin Grafting in Patients with Stable Vitiligo. *J Cutan Aesthet Surg*. 2011;4(1):38–40. doi:10.4103/0974-2077.79189
92. Machado Filho CDAS, Timoner FR. Epidermal curettage technique (ECT) for tissue harvest from the donor area for melanocyte autologous grafting in cases of vitiligo. *An Bras Dermatol*. 2014;89(4):681–3. doi:10.1590/abd1806-4841.20142865
93. Zokaei S, Farhud Dd, Keykhaei M, Zarif Yeganeh M, Rahimi H, Moravvej H. Cultured Epidermal Melanocyte Transplantation in Vitiligo: A Review Article. *Iran J Public Health*. 2019 Mar;48(3):388–99.
94. Bassiouny D, Esmat S. Autologous non-cultured melanocyte–keratinocyte transplantation in the treatment of vitiligo: patient selection and perspectives. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018 Oct 26;11:521–40. doi:10.2147/CCID.S151503
95. Lotti T, Buggiani G, Troiano M, Assad GB, Delescluse J, De Giorgi V, i sur. Targeted and combination treatments for vitiligo. Comparative evaluation of different current modalities in 458 subjects. *Dermatol Ther*. 2008 Jul;21 Suppl 1:S20-26. doi:10.1111/j.1529-8019.2008.00198.x
96. Czarnowicki T, Harari M, Ruzicka T, Ingber A. Dead Sea climatotherapy for vitiligo: a retrospective study of 436 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Aug;25(8):959–63. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03903.x
97. Kaliyadan F, Kumar A. Camouflage for patients with vitiligo. *IJDVL*. 2012 Jan 1;78:8. doi:10.4103/0378-6323.90940
98. Sarveswari KN. Cosmetic camouflage in vitiligo. *Indian J Dermatol*. 2010;55(3):211–4. doi:10.4103/0019-5154.70663
99. Morales-Sánchez MA, Laguna-Meraz JP, Peralta-Pedrero ML, Jurado-Santa Cruz F. [Effect of Cosmetic Camouflage in Adults With Vitiligo]. *Actas Dermosifiliogr*. 2022 Mar 1;113(3):T316–8. doi:10.1016/j.ad.2020.04.018. Španjolski
100. Gupta D, Kumari R, Thappa DM. Depigmentation therapies in vitiligo. *IJDVL*. 2012 Jan 1;78:49. doi:10.4103/0378-6323.90946
101. Rzepecki AK, McLellan BN, Elbuluk N. Beyond Traditional Treatment: The Importance of Psychosocial Therapy in Vitiligo. *J Drugs Dermatol*. 2018 Jun 1;17(6):688–91.
102. Baykal Selçuk L, Katkat E, Aksu Arıca D, Yaylı S, Bahadır S. Sun-protection habits and knowledge of patients with vitiligo. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2020 Mar;29(1):7–10.

103. Dunlap R, Wu S, Wilmer E, Cho E, Li WQ, Lajevardi N, i sur. Pigmentation Traits, Sun Exposure, and Risk of Incident Vitiligo in Women. *J Invest Dermatol.* 2017 Jun;137(6):1234–9. doi:10.1016/j.jid.2017.02.004
104. Feng Y, Lu Y. Advances in vitiligo: Update on therapeutic targets. *Front Immunol.* 2022;13:986918. doi:10.3389/fimmu.2022.986918
105. Qi F, Liu F, Gao L. Janus Kinase Inhibitors in the Treatment of Vitiligo: A Review. *Front Immunol.* 2021 Nov 18;12:790125. doi:10.3389/fimmu.2021.790125
106. Mobasher P, Guerra R, Li SJ, Frangos J, Ganesan AK, Huang V. Open Label Pilot Study of 2% Tofacitinib for the Treatment of Refractory Vitiligo. *Br J Dermatol.* 2020 Apr;182(4):1047–9. doi:10.1111/bjd.18606
107. Li X, Sun Y, Du J, Wang F, Ding X. Excellent Repigmentation of Generalized Vitiligo with Oral Baricitinib Combined with NB-UVB Phototherapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023 Mar 11;16:635–8. doi:10.2147/CCID.S396430
108. Custurone P, Di Bartolomeo L, Irrera N, Borgia F, Altavilla D, Bitto A, i sur. Role of Cytokines in Vitiligo: Pathogenesis and Possible Targets for Old and New Treatments. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 22;22(21):11429. doi:10.3390/ijms222111429
109. Webb KC, Tung R, Winterfield LS, Gottlieb AB, Eby JM, Henning SW, i sur. Tumour necrosis factor- α inhibition can stabilize disease in progressive vitiligo. *Br J Dermatol.* 2015 Sep;173(3):641–50. doi:10.1111/bjd.14016

17. ŽIVOTOPIS

Zovem se Tena Matek i rođena sam u Zagrebu 1998. godine. Završila sam XV. gimnaziju i 2017. godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Na fakultetu sam dvije godine bila demonstrator na predmetu anatomija, te jednu godinu na kliničkoj propedeutici. Član sam udruge CroMSIC i sudjelovala sam u provedbi radionica za djecu u srednjim školama. Imala sam priliku sudjelovati i na studentskoj razmjeni, pa sam mjesec dana provela na Malti na odjelu endokrinologije. Dobitnica sam Dekanove nagrade za uspjeh za petu godinu studija. Od 2015. godine volontiram u Klubu mladih Gradskog društva Crvenog križa Zagreb. Održavala sam tečajeve prve pomoći za djecu u osnovnim i srednjim školama, te sudjelovala u provedbi natjecanja iz prve pomoći. Također, volontirala sam u bolnicama u programu *Bolnica bezbolnica* gdje sam imala priliku provoditi radionice za hospitaliziranu djecu. Aktivno govorim engleski jezik, a u slobodno vrijeme volim putovati.