

# НОВОСТИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ВИТИЛИГО



10 и 30 година.

Витилиго обикновено се свързва с някои автоимунни заболявания, най-често със заболявания на щитовидна жлеза.

Множество са факторите, които участват в развитието на заболяването, като имунните Т-клетки играят важна роля. През последните няколко години има голям напредък в разбирането на етиологията и патогенезата, което доведе до разработването на нови таргетни терапии.

**Е**тиологията на витилигото е неизвестна, но има различни теории, които обясняват патогенезата му<sup>[2,3]</sup>. Патолофизиологията е комплексна и включва генетично предрасположение, фактори на околната среда, оксигативен стрес, метаболитни дисфункции и абнормални възпалителни/имунни реакции. Генетичните изследвания показват мултигенетична наследственост. CMV, HIV, Epstein-Barr вирус и хроничният хепатит са свързани с развитието или влошаването на заболяването<sup>[4]</sup>.

Депигментацията при витилиго се получава от прогресивното разрушаване на меланоцитите. In vivo и ex vivo проучвания показват данни, че меланоцит-специфичните CD8+ Т-клетки, участват в елиминирането и унищожаването на меланоцитите. IFN- $\gamma$  е ключовият цитокин,

продуциран от CD8+ Т-клетки, и играе централна роля в патогенезата на заболяването. Друго важно откритие е, че има и повишена експресия на CXCR3 рецептор върху меланоцит-специфични Т-клетки в кръвта и кожата на пациенти с витилиго.

Двата основни вида на заболяването са несегментно витилиго (NSV) и сегментно витилиго (SV), Табл. 1<sup>[1]</sup>. Типичните кожни промени при витилиго са поява на амеланотична бяла макула, с ясни граници, без десквамация. Белите петна обикновено започват да се появяват по пръстите на ръцете и краката, областта около устните, очите и половите органи.

Освен засягането на кожата, може да има загуба на пигмент на косата, брадата, миглите, веждите. В зависимост от разпространението витилиго се разделя на три типа: генерализирано, сегментно и локализирано<sup>[5]</sup>. Тежестта на заболяването се оценява според засегнатата телесна повърхност.

Характерен белег на заболяването е Феноменът на Коебнер (поява на витилиго на места на травма). Често срещан е Sutton nevus (Halo nevus), който се характеризира с поява на бяло хало около невус.

Диагнозата се поставя на базата на клиничен преглед от дерматолог. Рядко се налага взимане на биопсия. Допълнително може да се използва лампа на Wood, за да се от диференцира от други кожни заболявания.



## ВИТИЛИГО Е ПРИДОБИТО ЗАБОЛЯВАНЕ, КОЕТО СЕ ХАРАКТЕРИЗИРА С НАРУШЕНИЕ В ПИГМЕНТАЦИЯТА.

Нарушенията в пигментацията настъпват вследствие деструкцията на меланоцити. Заболяването засяга около 0.5-2% от населението по света, с най-висока честота е населението в Индия, 8.8%<sup>[1]</sup>. Витилиго се среща еднакво при двата пола, като средна възраст за начало е между

д-р Бисера Котевска  
Трифунова, гм,  
проф. д-р Здравка  
Демерджиева, гмн

Аджибадем Сити  
Клиник Tokuda  
Болница, гр. София

**Ключови думи:**  
витилиго,  
таргетна  
терапия, лечение

таблица 1

КЛАСИФИКАЦИЯ НА ВИТИЛИГО	
Видове витилиго	Погвидове
Несегментно витилиго (NSV)	Фокално (може да еволюира в сегментно или несегментно витилиго), мукозно, акрофациално, генерализирано, универсално и редки варианти на витилиго (левкодерма пунктата, хипохромно витилиго и фоликуларно витилиго)
Сегментно (SV)	Фокално (може да еволюира в сегментно или несегментно витилиго) едносегментно, бисегментно или мултисегментно
Смесено (NSV+SV)	Съпътстваща проява на сегментно и несегментно според тежестта на сегментно витилиго
Некласифицирано	Фокално в началото, мултифокално, асиметрично, несегментно и лигавично (едностранно)

## Лечение

Лечението на заболяването е индивидуално и основно зависи от тежестта на заболяването, възрастта на пациента, големината на петната, кои зони обхващат. От основно значение е лечението да започне при поява на първи признаци на болестта.

### Най-често използваните лекарства са:

- Локални кортикостероиди – те са средство на първи избор<sup>[6]</sup>.
- Локални калциневринови инхибитори (Такролимус и Пимекролимус) – често се прилагат за лечение, като основното им предимство е, че не причиняват атрофия на кожата и могат да се използват по лицето и половите органи<sup>[7]</sup>.
- Витамин Д3 аналози – прилагат се в комбинация с кортикостероиди или калциневринови инхибитори.
- Фототерапията е една от най-често използваните процедури, самостоятелно или в комбинация с локални лекарства. NB-UVB фотодинамичната терапия (дължина на вълната 311 nm) потиска имунната система, предизвиква

отделяне на меланоцити, повишава синтеза на меланин и помага за емигрирането на меланоцити от перилезионна кожа<sup>[8]</sup>.

- PUVA терапия – UVA лъчите (дължина на вълната 320-340 nm) помагат в производството на меланин чрез потискане на имунната система. При PUVA терапията се прилага псорален локално или перорално и след това кожата се излага на UVA лъчи.
- Системни кортикостероиди (Метотрексат, Циклоспорин) – прилагат се по-рядко с оглед на НЛР.
- GUNA нискодозирани цитокини – препоръчителна комбинация за витилиго – GUNA FGF + GUNA IL-4 + GUNA IL-10 + GUNA anti-IL-1, като терапията се приема 6 месеца<sup>[9]</sup>.
- Лазерни процедури – комбинирани лазери Fraxel Erbium и UVA1 и ексимерен лазер (EL).
- До този момент стандартната терапия не винаги е достатъчно ефективна. В последните години се разработват нови терапии, които се смята, че са обещаващи и ще променят изцяло подхода в лечението на витилиго.

## Малки молекули

### Janus-activated kinase (JAK) инхибитори

- Tofacitinib е одобрен от FDA, JAK1/3 инхибитор за лечение на ревматоиден артрит, псориазичен артрит и улцерозен колит. Клинични проучвания показват и добра ефективност при лечение на витилиго. Най-честите НЛР са: инфекции, злокачествени заболявания, цитопения, тромбози<sup>[10]</sup>.
- Ruxolitinib е JAK1/2 инхибитор, предназначен за лечение на полицитемия вера и първична миелофиброза. Проучвания показват, че инхибира диференциацията и миграцията на DCs при витилиго, повишавайки CD8+ цитотоксичните Т-клетъчни отговори. Добър терапевтичен отговор има и при перорален прием и при локално прилагане. По-добър ефект се постига при лезиите, които са локализирани в областта на лицето<sup>[11]</sup>.
- Ifidancitinib (ATI-50002) е JAK1/3 инхибитор за лечение на алопеция ареата. В момента има фаза II клинични проучвания за приложението му при витилиго.
- Ritlecitinib (PF-06651600) и Breprocitinib (PF-06700841). Ritlecitinib е инхибитор на JAK3 и тирозинкиназа, прилага се за лечение на ревматоиден артрит. Breprocitinib е инхибитор на TYK2/JAK1. Двата препарата в момента са подложени на оценка на тяхната ефективност и профил на безопасност при несегментно витилиго в комбинация с фототерапия<sup>[12]</sup>.
- Baricitinib – в момента тече клинично проучване фаза 2, което изследва ефективността на препарата<sup>[13]</sup>.

### Локални JAK инхибитори

За разлика от пероралните форми, локалните JAK обикновено се понасят добре и имат добър профил на безопасност. НПР са: еритем на мястото на приложение, акнеиформени ерупции, десквамация, фоликулит, пруритус и хиперпигментация.

- Tofacitinib – локален Тофацитиниб 2% крем показва добра ефективност в няколко клинични проучвания. С по-добра ефективност е, когато е комбиниран с фототерапия. Най-добър ефект се получава при лечение на петната в областта на лицето.
- Ruxolitinib 1/5% крем – също и при този препарат данните показват по-добра ефективност за лезиите в областта на лицето.
- Cerdulatinib е двоен инхибитор на SYK/JAK-киназа, под формата на гел, за локално приложение<sup>[14]</sup>.

Необходими са все още допълнителни данни за ефективността и безопасността на тези препарати.

Wnt signaling и неговите агонисти – доказано е, че сигнализирането на Wnt/ $\beta$ -катенин играе ключова роля в пролиферацията, миграцията и диференциацията на меланоцитите при пациенти с витилиго. Микронаняването, както и някои производни на фенантридин Wnt-специфични агонисти, свързващи се с протеина Axin, помагат в меланогенезата и индуцират репигментация<sup>[15]</sup>.

Нови терапевтични средства, насочени към микроРНК (miRNA) – данни показват, че miРНК може да участва в патогенезата на витилиго чрез модулиране на експресията на гени в меланоцитите<sup>[16]</sup>.

Нови терапевтични средства, насочени към регулаторните Т-клетки

(Tregs) – при витилиго се наблюдава намаляване на Трег клетките в лезионни, нелезионни и перилезионни участъци, което показва, че увеличаването на броя на Трег с нормална функция може да бъде нов терапевтичен подход в лечението на витилиго<sup>[17]</sup>.

## Сytokine-таргетна терапия

- IFN- $\gamma$  – Доказано е, че анти-IFN- $\gamma$  е ефективен при артрит, множествена склероза и аутоимунни кожни заболявания. В проучване е приложено интрадермално перилезионално инжекция с IFN- $\gamma$  неутрализиращо антитяло (XMG-6) и се наблюдава репигментация на третиранията зона. Необходимо е да се направят още проучвания, за да се докаже каква е точно ролята на IFN- $\gamma$  в патогенезата на заболяването<sup>[18]</sup>.
- CXCL10 и инхибиторите – нови проучвания показват, че Th1/IFN- $\gamma$  имунен отговор има при хора и при мишки с витилиго, както и повишено производство на CXCL 9, 10 и 11. CXCL10 участва в миграцията на Т-клетки и в регулирането на кератиноцитния гликопротеин неметастатилен меланомен протеин (GPNMB) В. Друго проучване показва, че мишки, получаващи CXCL10 неутрализиращи антитела, развиват репигментация след 4 седмици лечение, което потвърждава, че потискането на CXCL10 може да бъде добър терапевтичен вариант<sup>[19]</sup>.
- IL-15 и инхибиторите – установено е, че IL-15 участва в регулирането на IL-17 и поддържането на TRM сигнали, като TRM е отговорен за хроничния ход на витилигото. Про-

учване показва по-високо серумно ниво на IL-15 при пациенти с витилиго, отколкото при контролите. При мишки с витилиго се установява, че анти-CD122 антитяло, което е насочено към сигнализирането на IL-15, ефективно помага в репигментацията. Анти-CD122 терапията, системно или локално, намалява TRM-синтеза на IFN- $\gamma$  и води до дългосрочна репигментация<sup>[20]</sup>.

## Други цитокин таргетни терапии

- IL-17/23 и инхибиторите – проучванията показват, че сигналът на IL-17/23 най-вероятно не играе пряка роля в патогенезата на витилиго. Необходими са и други проучвания, за да докажат тази теория<sup>[21]</sup>.
- TNF- $\alpha$  инхибитори – доказано е, че анти-TNF- $\alpha$  агенти, адалимумаб и инфликсимаб, могат да влошат витилиго или да предизвикат новопоявило се витилиго по време на лечение на други аутоимунни заболявания. С оглед на това не са показани за лечение на витилиго<sup>[22]</sup>.
- Rituximab – прилага се за лечение на лимфоми, левкемии, други аутоимунни заболявания. Венозно прилагане на Rituximab бе приложено на пет пациенти с активно дисеминирано витилиго и показва значително подобрение при три от пациентите<sup>[23]</sup>.

## Заклучение

Витилигото е хронично заболяване, което сериозно засяга качеството на живот на пациента. Лечението все още остава предизвикателство. Определено в последните години

има голям напредък в разработването на нови медикаменти. Към днешна дата за JAK инхибиторите е доказано, че имат добър профил на поносимост и добри резултати при лечение на витилиго. В ход са проучвания за изследване на важни цитокини, участващи в патогенезата на витилиго – IFN- $\gamma$ , CXCL10, CXCR3, HSP70i, IL-15, IL-17/23 и TNF. В допълнение, проучванията, базирани на miRNA, както и Treg, също са обект на проучване. ■

#### книгопис:

1. Rutuja R, Joge, Piyush U, Kathane, et al. Vitiligo: A Narrative Review Cureus, 2022 Sep;14(9):e29307.
2. Wei-Ling Chang, Woan-Ruoh Lee, et al. Vitiligo: An Autoimmune Skin Disease and its Immunomodulatory Therapeutic Intervention Front Cell Dev Biol 2021 Dec 14;9:797026.
3. Fei Qi, 1 Fang Liu, Janus Kinase Inhibitors in the Treatment of Vitiligo: A Review, Front Immunol. 2021; 12: 790125.
4. Mohammed G, Goma A, Al-Dhubaibi MS. Highlights in pathogenesis of vitiligo. World J Clin Cases. 2015;3(3):221–230.
5. Naila Ahmed Jan 1, Sadiya Masood 2, Vitiligo StatPearls Publishing; 2022 Jan.
6. Westerhof W: Vitiligo management update. Skin Ther Lett. 2000, 5:1-2,5.
7. Lotti T, Agarwal K, Podder I, et al.: Safety of the current drug treatments for vitiligo. Expert Opin Drug Saf. 2020, 19:499-511.
8. Bouceiro Mendes R, Alpalhão M, Filipe P. UVB phototherapy in the treatment of vitiligo: State of the art and clinical perspectives. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2022;38:215-223.
9. М. Стоянова, М. Хитова, ВИТИЛГО: ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ; Medinfo;2021:4.
10. Mobasher P, Guerra R, et al. Open-label pilot study of tofacitinib 2% for the treatment of refractory vitiligo. Br J Dermatol 2020;182:1047–9.
11. Rothstein B, Josphipura D, Saraiya A et al. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib. J Am Acad Dermatol. 2017;76:1054–1060.
12. A phase 2b study to evaluate the efficacy and safety profile of PF-06651600 and PF-06700841 in active non-segmental vitiligo subjects (2018). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03715829>.
13. University Hospital B. Evaluation of Effect and Tolerance of the Association of Baricitinib and Phototherapy Versus Phototherapy in Adults With Progressive Vitiligo. (2023)
14. Christopher White, Richard Miller, A Literature Review Investigating the Use of Topical Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Vitiligo J Clin Aesthet Dermatol. 2022 ; 15: 20–25.
15. Birlea SA, Costin GE, et al. Trends in regenerative medicine: Repigmentation in vitiligo through melanocyte stem cell mobilization. Med Res Rev 2017; 37:907–35.
16. Kwekkeboom RF, Lei Z, Doevendans PA, Musters RJ, Sluijter JP. Targeted delivery of miRNA therapeutics for cardiovascular diseases: opportunities and challenges. Clin Sci (Lond) 2014;127:351–65.
17. Levings MK, Sangregorio R, Roncarolo MG. Human cd25(+ )cd4(+) T regulatory cells suppress naive and memory T cell proliferation and can be expanded in vitro without loss of function. J Exp Med 2001; 193:1295–302.
18. Maouia A, Sormani L, Youssef M, et al. Differential expression of CXCL9, CXCL10, and IFN-gamma in vitiligo and alopecia areata patients. Pigment Cell Melanoma Res 2017;30:259–61.
19. Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM, Harris TH, Dresser K, Su M-W, et al. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. Sci Trans Med 2014 ; 6(223):223ra23.
20. Richmond JM, Strassner JP, Zapata L, et al. Antibody blockade of IL-15 signaling has the potential to durably reverse vitiligo. Sci Trans Med (2018) 10(450):eaam7710.
21. Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, et al. Dysregulation of melanocyte function by Th17-related cytokines: significance of Th17 cell infiltration in autoimmune vitiligo vulgaris. Pigment Cell Melanoma Res (2012) 25(2):219–30.
22. Bae JM, Kim M, Lee HH, Kim KJ, et al. Increased risk of vitiligo following anti-tumor necrosis factor therapy: A 10-year population-based cohort study. J Invest Dermatol (2018) 138(4):768–74.
23. Ruiz-Arguelles A, García-Carrasco M, Jimenez-Brito G, et al. Treatment of vitiligo with a chimeric monoclonal antibody to CD20: A pilot study. Clin Exp Immunol (2013) 174(2):229–226.