

Dieta fără gluten – posibilă abordare terapeutică în vitiligo

Gluten-free diet – possible therapeutic approach to vitiligo

Asist. Univ. Dr. Ana Maria Alexandra STĂNESCU¹, Șef Lucr. Dr. Ioana Veronica GRĂJDEANU¹,
Șef Lucr. Dr. Mihaela Adela IANCU¹, Dr. Andreea Alexandra HLESCU²,
Conf. Dr. Ovidiu Gabriel BRATU^{1,3,4}, CS II Andrei KOZMA^{4,6}, Șef Lucr. Habil. Dr. Camelia Cristina DIACONU^{1,5}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România

³Departamentul Urologie, Spitalul Militar Central Universitar de Urgență, București, România

⁴Academia Oamenilor de Știință din România

⁵Spitalul Clinic de Urgență, București, România

⁶Departamentul Cercetare în Pediatrie Socială și Obstetrică, INSMC „Alessandrescu-Rusescu”, București, România

REZUMAT

Vitiligo este o boală cronică dobândită, cu etiologie necunoscută, caracterizată prin apariția maculelor hipopigmentare din cauza distrugerii melanocitelor. De obicei, este o afecțiune asimptomatică ce afectează calitatea vieții pacienților din cauza impactului asupra aspectului fizic. Ținta terapeutică este reprezentată de repigmentare, însă nu întotdeauna se poate atinge ținta terapeutică. În anumite cazuri, stoparea extinderii zonelor depigmentate reprezintă un succes. Dieta fără gluten poate reprezenta o nouă abordare terapeutică în vitiligo.

Cuvinte cheie: vitiligo, tratament, dieta fără gluten, repigmentare

ABSTRACT

Vitiligo is a chronic acquired disease with unknown aetiology, characterized by the appearance of hypopigmentation macules due to the destruction of melanocytes. It is usually an asymptomatic condition that affects patients' quality of life due to their impact on physical appearance. The therapeutic target is repigmentation, but it is not always possible to achieve the therapeutic target. In some cases, stopping the depigmentation areas is a success. The gluten-free diet may represent a new therapeutic approach to vitiligo.

Keywords: vitiligo, treatment, gluten-free diet, repigmentation

INTRODUCERE

Termenul vitiligo derivă din latină și a fost folosit pentru prima oară de Celsus în *De Medicina* (1). Vitiligo este o boală comună cronică dobândită de depigmentare, de etiologie necunoscută, ce se caracterizează prin distrugerea melanocitelor în piele, cauzând macule hipopig-

mentate, de obicei distribuite simetric, asimptomatice, cu margini ascuțite delimitate (2).

Prevalența globală variază între 0,5 și 2%, cu cea mai mare incidență înregistrată în India, urmată de Mexic și Japonia (3,4). Vitiligo afectează ambele sexe în mod egal, însă, din cauza aspectului cosmetic, femeile sunt mai afectate psiho-

Autor de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Ana Maria Alexandra Stănescu, Intrarea Pinului nr. 34, bl. 6, ap. 10, sector 6, post code 060564, București, România
E-mail: alexandrazotta@yahoo.com

logic. Vârsta de debut este înainte de 30 de ani în 70%-80% dintre cazuri (5).

Patogenia vitiligo are la bază mai multe mecanisme posibile: stresul oxidativ, autoimunitatea, autocitotoxicitatea, melanocitoragia, neuronii și factorii genetici (6,7).

Deși este în general o afecțiune asimptomatică, calitatea vieții acestor pacienți este foarte scăzută din cauza aspectului fizic; de asemenea, este des asociată cu depresia. Poate să apară o distrugere sistemică a melanocitelor în membrane, ochi și labirintul membranos al urechii interne, apărând asocierea între vitiligo, manifestarea oculară, pierderea auzului (cu o incidență ce variază între 4% și 20%) și bolile autoimune (8).

De asemenea, vitiligo se asociază (are potențial declanșator) cu sindroamele generalizate, legate în principal de sistemul imunitar. A fost relatat că 10% până la 15% dintre pacienții cu vitiligo dezvoltă boli autoimune, în comparație cu prevalența de 1% până la 2% dintre bolile autoimune din populația generală, iar prezența autoanticorpilor împotriva melanocitelor susține etiopatogeneza autoimună a bolii și caracterizează o parte a implicării sistemice (9,10,11). Vitiligo poate fi segmental, non segmental, mixt sau neclasificat, iar fiecare dintre aceste categorii are la rândul ei mai multe subcategorii.

Opțiuni terapeutice în vitiligo

Scopul tratamentului este de a obține repigmentarea pielii, deși acest scop poate fi foarte dificil de atins în practică. Zonele cu o compleanță redusă la tratament sunt în general zonele afectate de traumă fizică. În unele cazuri (1%-25% dintre pacienți) apare repigmentarea spontană (12).

Terapia topică

Corticosteroizii topici sunt considerați principalul tratament al formelor localizate de vitiligo; cu toate acestea, au efecte secundare cunoscute ca atrofia sau telangiectazia, au eficacitate bună, cost redus și sunt disponibili pe scară largă (13,14). În cazul leziunilor pe suprafețe mici se recomandă corticosteroizii topici cu potență mare, pe zonele de flexură și la nivelul feței se indică corticosteroizii topici cu potență mică (risc de subțiere) (15). Se pare că corticosteroizii cu potență mare ar avea o eficacitate crescută și o rată scăzută a atrofiei comparativ cu cei cu potență medie, de asemenea, se pot utiliza corticosteroizi intralezional (16). Durata tratamentului cu corticosteroizi cu potență mare nu trebuie să depășească 2-4 luni (17).

Inhibitorii calcineurinei – această clasă de medicamente include două imunosupresoare topice, și anume tacrolimus și pimecrolimus; acestea nu provoacă atrofie, însă există o posibilă asociere cu malignitatea (18,19). Unguentul tacrolimus 0,1% a fost aproape la fel de eficace ca unguentul 0,05% clobetasol propionat, iar tacrolimus a fost considerat ca având aceeași eficacitate cu corticosteroizii topici cu potență medie, în timp ce aplicarea de două ori pe săptămână a unguentului tacrolimus 0,1% previne depigmentarea zonelor care au fost anterior tratate cu succes (20,21). A fost demonstrat că pimecrolimus este inefficient pentru leziunile corporale, iar propionatul de clobetasol 0,05% a fost superior cremei de pimecrolimus 1% pentru inducerea repigmentării, cu toate acestea, s-a raportat că pimecrolimus funcționează statistic mai bine pentru față decât pentru membrele superioare (22).

O altă abordare abordare terapeutică este tacrolimus 0,1% unguent plus laser excimer (308 nm), aceasta fiind o terapie eficientă și sigură, totodată un rezultat bun a fost obținut cu terapia pimecrolimus local 1% asociat cu laser excimer (23,24). Tacrolimus 0,1% unguent în asociere cu UVB cu bandă îngustă (NB-UVB) reduce dimensiunea leziunii în vitiligo mai eficient decât NB-UVB în monoterapie și are o rată de repigmentare mai bună (25,26).

Terapia UV și laser

NB-UVB (311 nm) este considerat acum unul dintre cele mai eficiente și mai sigure tipuri de terapie pentru vitiligo, fiind mai sigură și mai eficientă decât terapia cu psoralen UVA (PUVA), nu s-a putut demonstra că ar crește riscul de cancer, iar rata de repigmentare este cuprinsă între 41,6% și 100% (27,28).

PUVA necesită utilizarea UVA (320-400 nm) și a unui medicament fotosensibilizant, de obicei 8 metoxisporalen, această terapie este utilizată și în psoriazis, însă are un risc de carcinom al celulelor scuamoase ale pielii, fototoxicitate cutanată și greață (29,30,31).

MEL de clorură de xenon cu o lungime de undă de 308 nm este cea mai cunoscută terapie laser utilizată în vitiligo, cu o rată de eficacitate crescută.

Terapia sistemică

Pe primul plan în terapia sistemică sunt steroizii. Alte terapii posibile pentru vitiligo ar fi: metotrexatul administrat oral, prednisolon i.v. (0,3 mg/kg/zi), impulsurile săptămânale de

dexametazonă de 10 mg, metilprednisolon i.v. (8 mg/kg greutate corporală) 3 zile consecutive (32,33).

Terapie chirurgicală

Tehnica grefei cu blistere implică crearea unei bule subepidemale de la locul donatorului, acoperisul bulei este apoi plasat în zona recipientului, pregătit pentru a permite preluarea grefei folosind diferite tehnici pentru a obține o suprafață abrazivă, această procedură poate determina o repigmentare completă la până la 90% dintre pacienți (34).

Pe suprafețe mari se poate utiliza pentru repigmentare grefa de piele cu grosimea divizată, această procedură necesită intervenția unui chirurg și poate fi incompatibilă culoarea în zona de primire, însă studiile au arătat că se poate obține o rată de repigmentare de până la 100% (35).

Punching-ul este cea mai simplă și mai ieftină procedură chirurgicală, însă utilă pe suprafețe mici, cu o rată de repigmentare de 90-100% la 74,5% dintre pacienții (36).

Transplantul suspensiei melanocitare auto-logice este o tehnică complexă compusă din trei

etape: obținerea de piele din zona donatorului, prepararea unei suspensii de keratinocite și melanocite, apoi transplantarea în locul destinatarului. Rezultatele acestei proceduri sunt bune, mai puțin la nivel facial (37).

Terapia chirurgicală este în general recomandată în cazurile în care celelalte terapii nu au dat rezultate.

Dieta fără gluten în vitiligo

Vitiligo este o afecțiune autoimună care implică interacțiunea dintre stresul oxidativ și sistemul imunitar. Sunt multe cazuri în care terapiile convenționale sunt ineficiente sau doar parțial eficiente. A fost studiat rolul suplimentelor orale (vitamine, minerale, substanțe botanice), datorită activității antioxidante și imunomodulatoare, ca terapii adjuvante la terapia topică și la fototerapie, dar și ca monoterapie. În ceea ce privește alimentația, prezența glutenului pare să joace un rol în dezvoltarea vitiligo la anumiți indivizi; cu toate acestea, foarte puține studii au abordat această ipoteză.

A fost raportat un caz al unei femei în vârstă de 22 de ani, de etnie sud-indiană, tratată în America, diagnosticată cu vitiligo acrofacial în

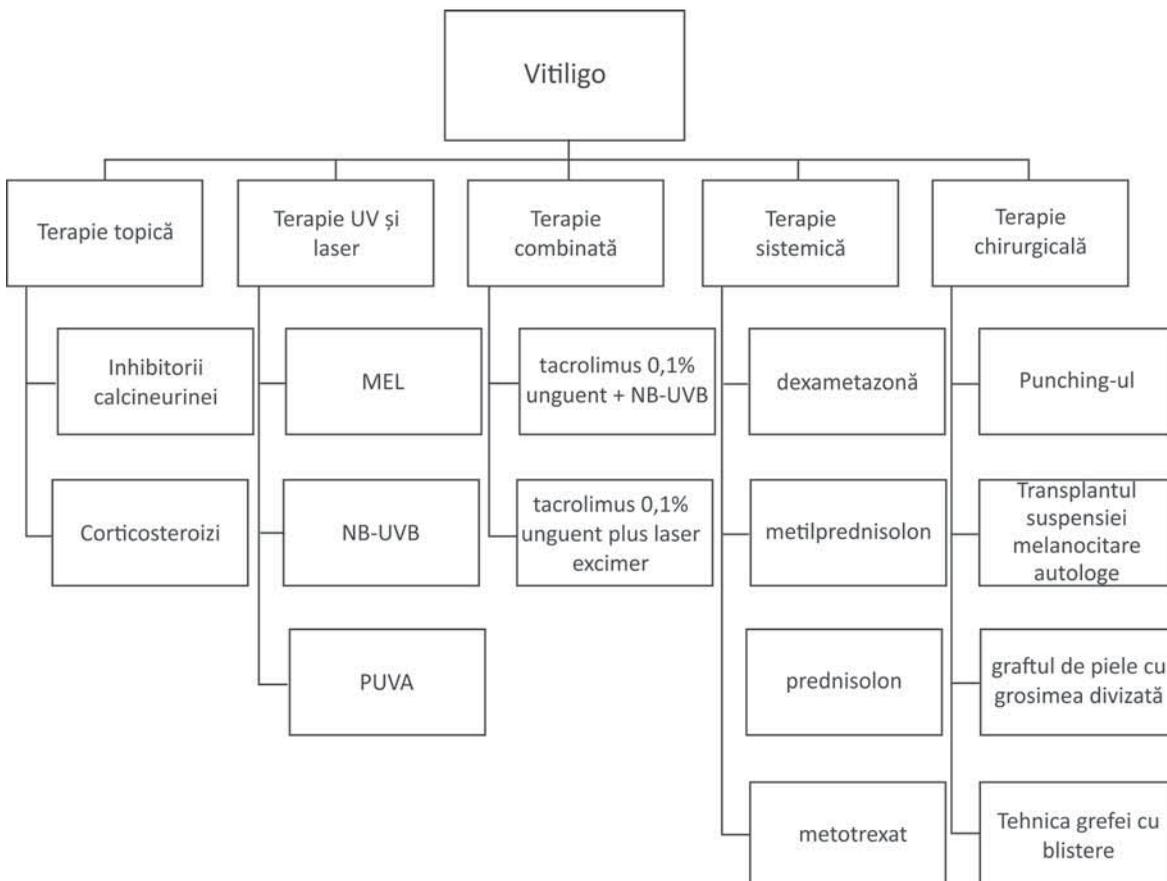


FIGURA 1. Opțiuni terapeutice în vitiligo

urmă cu 3 ani, fără simptomatologie gastrointestinală sau sistemică și fără antecedente personale sau familiale de boală celiacă sau de alte tulburări autoimune. S-a încercat tratamentul cu: unguent tacrolimus, calcipotrienă, substanțe sterioide, apoi dapsonsă simultan cu fototerapie, toate acestea fiind ineficiente. S-a menținut dapsonsă oral și s-a introdus dieta fără gluten. După o lună, repigmentarea a fost evidentă, îmbunătățirea maximă a survenit la trei luni de la începerea dietei fără gluten (38).

În cazul pacienților care răspund la tratamentul clasic, repigmentarea survine lent (6-12 luni) (39), în cazul menționat mai sus repigmentarea a survenit la 1 lună, cu efectul maxim de repigmentare la 3 luni.

Au mai fost menționate în literatură cazuri de repigmentare în urma dietei fără gluten în cazul pacienților care aveau simultan vitiligo și boală celiacă.

Din punctul de vedere al asocierii între vitiligo și boala celiacă, s-a raportat în literatură un procent de 9% dintre pacienții cu boală celiacă ca având vitiligo (40). Un alt studiu a raportat prezența bolii celiace la pacienții cu vitiligo în 15% dintre cazuri la adulți și în 24% dintre cazuri la copii (41).

Lipsa studiilor la scară largă, necesitatea urmării pacienților pe termen lung pentru a determina gradul de repigmentare și recăderea în cazul întreruperii dietei reprezintă încă necunoscute în ceea ce privește tratamentul vitiligo prin dieta fără gluten.

CONCLUZII

În concluzie, terapia topică și NB-UVB sunt cele mai bune opțiuni terapeutice din punct de vedere al eficacității și al siguranței. Având în vedere cazurile în care terapia este încă ineficientă, alte opțiuni cum ar fi dieta fără gluten trebuie luate în considerare. Din puținele date disponibile, introducerea dietei fără gluten într-un stadiu incipient al bolii ar putea avea un potențial încurajator. Este necesară studiarea amănunțită, la scară largă, a posibilității introducerii dietei fără gluten la pacienții cu vitiligo, dar și posibila asociere între vitiligo și boala celiacă.

Mențiuni

Toți autorii au contribuție egală la realizarea acestui articol.

BIBLIOGRAFIE

- Nair NK. Vitiligo – a retrospect. *Int J Dermatol* 1978;17:755-757.
- Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference *Pigment Cell Melanoma Res* 2012; 25: E1-13.
- Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *International Journal of Dermatology* 2012;51(10): 1206–1212.
- Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. *Indian Journal of Dermatology, Venereology & Leprology* 2007; 73(3):149–156.
- Alikhan A, Felsten LM, Daly M et al. Vitiligo: A comprehensive overview part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:473-491.
- Wang XX, Wang QQ, Wu JQ et al. Increased expression of CXCR3 and its ligands in patients with vitiligo and CXCL10 as a potential clinical marker for vitiligo. *British Journal of Dermatology* 2016;174(6):1318–1326.
- Stanescu AMA, Matei A, Grajdeanu IV et al. The Multifactorial approach in the management of psoriasis and its associated comorbidities. *Revista Practica Medicala* 2016; 11,1(43): 49-52.
- Akay BN, Bozkir M, Anadolu Y et al. Epidemiology of vitiligo, associated autoimmune diseases and audiological abnormalities: Ankara study of 80 patients in Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1144-1150.
- Lotti T, Hautmann G, Hercogovă J. Vitiligo: Disease or symptom? From the confusion of the past to current doubts. T. Lotti, J. Hercogovă (Eds.), Vitiligo. Problems and solutions, Basel: Marcel Dekker, Inc., New York, NY (2004), pp. 1-14
- Brostoff J. Autoantibodies in patients with vitiligo. *Lancet*, 26 (1969), pp. 2177-2178
- Faria AR, Tarlé RG, Dellatorre G et al. Vitiligo – part 2 – classification, histopathology and treatment. *An Bras Dermatol* 2014;89:784-790
- Fishman P, Azizi E, Shoenfeld Y et al. Vitiligo autoantibodies are effective against melanoma. *Cancer* 1993;72:2365-2367
- Abu Tahir M, Pramod K, Ansari SH, Ali J. Current remedies for vitiligo. *Autoimmun Rev* 2010;9:516-520
- Stanescu AMA, Grajdeanu IV, Diaconu C et al. Evolutia psoriazisului prenatal si postnatal, afectarea fatului, modificari imune si hormonale, tratament. *Practica Medicala* 2018;13,1(54):36-40.
- Colucci R, Lotti T, Moretti S. Vitiligo: An update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13:1885-1899
- Njoo MD, Spuls PI, Bos JD et al. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 1998;134:1532-1540
- Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009;22:42-65
- Arellano FM, Wentworth CE, Arana A et al. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127:808-816
- Stanescu AMA, Grajdeanu IV, Appiah EA et al. Abordare diferentiata a psoriazisului in functie de varsta pacientului. *Practica Medicala* 2017;12,4(53):204-207
- Choi CW, Chang SE, Bak H et al. Topical immunomodulators are effective for treatment of vitiligo. *J Dermatol* 2008;35:503-507

21. Cavalié M, Ezzedine K, Fontas E et al. Maintenance therapy of adult vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment: A randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015;135:970-974
22. Lubaki LJ, Ghanem G, Vereecken P et al. Time-kinetic study of repigmentation in vitiligo patients by tacrolimus or pimecrolimus. *Arch Dermatol Res* 2010;302:131-137
23. Nisticò S, Chiricozzi A, Saraceno R, et al. Vitiligo treatment with monochromatic excimer light and tacrolimus: Results of an open randomized controlled study. *Photomed Laser Surg* 2012;30:26-30
24. Hui-Lan Y, Xiao-Yan H, Jian-Yong F et al. Combination of 308-nm excimer laser with topical pimecrolimus for the treatment of childhood vitiligo. *Pediatr Dermatol* 2009;26:354-356
25. Nordal EJ, Guleng GE, Rønnevig JR. Treatment of vitiligo with narrowband-UVB (TL01) combined with tacrolimus ointment (0.1%) vs. placebo ointment, a randomized right/left double-blind comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1440-1443
26. Stanescu AMA, Grajdeanu IV, Bejan GC et al. Sindromul metabolic in raport cu nivelul seric al vitaminei D corelat cu afectarea cutanata. *Revista Medicala Romana* 2017;LXIV(4): 300-304
27. Arca E, Taştan HB, Erbil AH et al. Narrow-band ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo. *J Dermatol* 2005;33:338-343
28. Kanwar AJ, Dogra S, Parsad D et al. Narrow-band UVB for the treatment of vitiligo: An emerging effective and well-tolerated therapy. *Int J Dermatol* 2005;44:57-60
29. Tallab T, Joharji H, Bahamdan K, et al. Response of vitiligo to PUVA therapy in Saudi patients. *Int J Dermatol* 2005;44:556-558
30. Stănescu AMA, Matei A, I Grăjdeanu IV et al. Asocierea între psoriazis și sindromul metabolic, corelată cu deficitul vitaminei D în ambele afecțiuni. *Revista Medicală Română* 2016; 1: 81-85
31. Stanescu AMA, Diaconu C, Iancu MA et al. Psoriazisul și bolile cardiovasculare: Actualități în cercetarea medicală. *Revista Medicală Română* 2018;LXV(1):41-44
32. Alghamdi K, Khurram H. Methotrexate for the treatment of generalized vitiligo. *Saudi Pharm* 2013;21:423-424
33. Seiter S, Ugurel S, Tilgen W et al. Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *Int J Dermatol* 2000;39:624-627
34. Gupta S, Shroff S, Gupta S. Modified technique of suction blistering for epidermal grafting in vitiligo. *Int J Dermatol* 1999;38:306-309
35. Agrawal K, Agrawal A. Vitiligo: repigmentation with dermabrasion and thin split-thickness skin graft. *Dermatol Surg* 1995;21:295-300
36. Malakar S, Dhar S. Treatment of stable and recalcitrant vitiligo by autologous miniature punch grafting: a prospective study of 1000 patients. *Dermatology* 1999;198:133-139
37. Mulekar SV. Long-term follow-up study of segmental and focal vitiligo treated by autologous, noncultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation. *Arch Dermatol* 2004;140:1211-1215
38. Khandalavala BN, Nirmalraj MC. Rapid Partial Repigmentation of Vitiligo in a Young Female Adult with a Gluten-Free Diet. *Case Rep Dermatol* 2014;6:283-287
39. Habif TP. *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy*, ed 5. Edinburgh, Elsevier, 2010, pp. 764-769.
40. Seyhan M et al. The mucocutaneous manifestations associated with celiac disease in childhood and adolescence. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(1):28-33.
41. Seyhan M et al. Is celiac disease common in patients with vitiligo? *Turk J Gastroenterol*. 2011;22(1):105-6.