



Poremećaji pigmentacije (dishromije) mogu da budu *urođeni i stečeni, generalizovani i ograničeni*.

Urođeni poremećaji

pigmentacije, često su posljedica mutacija mnogobrojnih gena koji upravljaju procesima razvoja melanoblasta, njihovog usmjerenog kretanja ka periferiji i diferencijacije u zrele melanocyte koji proizvode pigment.

□

Stečeni poremećaji pigmentacije su uglavnom posljedica oštećenja melanocita u koži i sluzokožama. Razlikujemo hipopigmentacijske (hipohromije) i hiperpigmentacijske (hiperhromije) poremećaje.

HIPOPIGMENTACIJSKI POREMEĆAJI

Poremećaji pigmentacije

Napisao Prof. dr Bogdan Zrnić, spec. dermatovenerolog; Dr med Kristina Zrnic-Vranjes dermatovenerolog

Kod hipopigmentacijskih poremećaja količina melanina je snižena, a pigment može biti i potpuno odsutan kada govorimo o depigmentaciji.

ALBINIZAM

Albinizam je grupa nasljednih okulo-kutanih poremećaja s generalizovanom hipopigmentacijom (koža, kosa, oči).

Incidenca oboljenja je približno 1:20 000.

Albinizam se prenosi autozomno recesivno (AR). Kod oboljeleih postoji normalan broj melanocita, ali je smanjena količina melanina zbog mutacije gena za tirozinazu i posljedične abnormalne melanogeneze.

Poremećaji pigmentacije

Napisao Prof. dr Bogdan Zrnić, spec. dermatovenerolog; Dr med Kristina Zrnic-Vranjes dermatovenerolog

Postoji veliki broj različitih tipova albinizma koji su određeni na osnovu genskih analiza i kliničke slike oboljelih. Najznačajniji su tirozinaza negativni oblik (TN), kod kojeg nedostaje aktivnost tirozinaze i tirozinaza pozitivni oblik (TP), gdje je aktivnost tirozinaze vrlo niska.

Koža oboljelih je bijelo-ružičasta, a dlaka bijela, dužica je sivo-ružičasta. Postoji fotofobija, nistagmus, smanjena oštrina vida. Moguća je mentalna retardacija.

Zbog nedostatka melanina bolesnici lako dobijaju opekotine, česte su aktinične keratoze i karcinomi kože. Kod TN oblika promjene perzistiraju tokom života, a kod TP oblika s godinama kosa postaje žućkasta, dužica plava, a fotofobija manje izražena.

PIJEBALDIZAM

Piebaldizam je rijedak autozomno dominantno uslovljen poremećaj razvoja melanocita, koji se

manifestuje fokalnim odsustvom melanocita u zahvaćenoj koži i folikulima dlake.

Incidenca oboljenja je približno 1:20 000.

Utvrđene su mutacije C-kit proto-onkogen na hromozomu 4q12, koji kodira transmembranski receptor i aktivnost tirozin kinaze.

U kliničkoj slici su karakteristične polioza (bijeli pramen na čelu) i multiple, simetrične, leukodermične makule, tipične distribucije na bočnim stranama trupa, prednjem trbušnom zidu i iznad i ispod laktova i koljena.

Polioza na čelu je prisutna kod 80-90% oboljelih. Tipične su hiperpigmentovane makule unutar amelanotičnih područja. Fenotipske karakteristike su kompletno formirane na rođenju i permanentne, obično se ne šire poslije.

VITILIGO

Vitiligo je stečeno oboljenje, najverovatnije autoimune prirode, ponekad sa jasnom nasljednom komponentom, koje se karakteriše progresivnim, jasno ograničenim, mliječnobijelim mrljama na koži i/ili sluzokožama, koje nastaju usljed destrukcije melanocita.

Od vitiliga boluje 1-2% svjetske populacije. Učestalost javljanja kod oba pola je približno ista. Može da se pojavi u svakom uzrastu, ali se kod polovine bolesnika javlja prije 20 godine života.

Etiologija i patogeneza vitiliga nisu u potpunosti objašnjene. Poznato je da genetski faktori imaju izvjesnu ulogu u nastanku vitiliga. Kao moguće teorije o nastanku vitiliga navode se:

- autoimuna,
- teorija oksidativnog stresa (teorija o samouništenju melanocita),
- i neurogena teorija.

Autoimuna teorija

Ona ima najčvršću podlogu u kliničkim i bazičnim istraživanjima. Poznato je da geni na hromozomu 17p13 doprinose nastanku određenih automunih bolesti, koje uključuju generalizovani vitiligo, autoimuni tireoiditis, insulin zavisni (IZ) dijabetes melitus, reumatoidni artritis, psorijazu, pernicioznu anemiju, sistemski lupus (SLE) i *Addison*-ovu bolest.

Novija istraživanja opisuju NALP1 protein, kao gen koji reguliše intaktnost imunog sistema. Promjene u nizu DNA u oblasti NALP1 udružene su sa povećanim rizikom za nastanak generalizovanog vitiliga i/ili drugih združenih autoimunih bolesti. Smatra se da autoimuni mehanizmi imaju ključnu ulogu za nastanak nesegmentnog vitiliga.

Teorija oksidativnog stresa

U melanocitima aktivnog vitiliga ustanovljeno je povećanje oksidanata kao i deficit antioksidantnih enzimskih sistema, sa posljedičnim oksidativnim oštećenjem melanocita.

Neurogena teorija

Nastanak segmentnog vitiliga najbolje se može objasniti neurogenom teorijom, prema kojoj se iz nervnih završetaka oslobađaju neurohemijski medijatori, koji inhibišu melanogenezu ili imaju toksično dejstvo na melanocyte uništavajući ih.

Vitiligo se karakteriše jasno ograničenim, okruglim ili ovalnim, mlečnobelim mrljama na koži i/ili sluzokožama. Broj i veličina makula su veoma varijabilni.

Površina kože kod vitiliga je glatka. Hipo- ili depigmentovane makule se mogu pojaviti bilo gdje na koži ili sluzokoži.

Predilekciona mjesta su oko prirodnih otvora - oči, usta, bradavice, pupak i genitalije. Kod većine bolesnika prve lezije vitiliga se javljaju na koži izloženoj suncu. Bolest napreduje naglo (u toku nekoliko mjeseci) ili postepeno (godinama) povećanjem starih makula ili razvojem novih.

Moguća je spontana djelimična repigmentacija. U izolovanim makulama vitiliga često se može zapaziti leukotrihija. Međutim i na normalnoj koži se može vidjeti depigmentovana dlaka, što je znak destrukcije melanocita u bulbusu dlake. Prema rasporedu depigmentovanih makula vitiligo se može podijeliti na nesegmentni i segmentni oblik bolesti.

Nesegmentni vitiligo obuhvata fokalni, generalizovani, akrofacijalni i univerzalni tip vitiliga.

Kod *fokalnog vitiliga* na ograničenom području kože, u nedermatomskom rasporedu nalaze se jedna ili nekoliko izolovanih ili slivenih depigmentovanih makula.

Generalizovani vitiligo je najčešći tip vitiliga. Promjene su obostrane, najčešće simetrične. Posebna predilekcija je prema licu, vratu, gornjem dijelu trupa, ekstenzornim površinama ekstremiteta, laktovima i koljenima.

Kod *akrofacijalnog vitiliga* područja depigmentacije su na prstima i distalnim dijelovima ekstremiteta, uz cirkumferentnu depigmentaciju oko očiju, nosa, usta i ušiju.

Kod *univerzalnog vitiliga* postoji gubitak pigmentacije na koži gotovo čitavog tijela.

Segmentni vitiligo se češće javlja kod djece nego kod odraslih. Depigmentovani plakovi su ograničeni na dermatome (zona kože koja odgovara radikulo-ganglionarnoj inervaciji). Ovaj tip vitiliga, za razliku od nesegmentnog, nije udružen sa endokrinim i/ili autoimunim oboljenjima.

Udruženost vitiliga sa drugim endokrinim i/ili autoimunim oboljenjima

Odrasli bolesnici sa vitiligom imaju povećan rizik obolijevanja od brojnih endokrinih i/ili autoimunih bolesti, uključujući oboljenja štitaste žlijezde, IZ dijabetes melitus, pernicioznu anemiju, *Addison-ovu* bolest, sindrom autoimune poliglandularne insuficijencije (APS), reumatoidni artritis i alopeciju areatu.

Vitiligo se može javiti prije, istovremeno ili poslije nastanka jedne ili više endokrinih i/ili autoimunih bolesti.

Kod oboljelih od vitiliga najčešće se javlja autoimuni *Hashimoto-v* tireoditis (HT). Epidemiološke studije, rađene na velikom broju djece sa vitiligom, nisu pokazale povećan rizik obolijevanja od navedenih bolesti, izuzev HT. S obzirom na to da vitiligo najčešće prethodi

Hashimoto-vom

tireoiditisu, moguća je rana dijagnoza HT.

Stoga se predlaže da se kod oboljelih od nesegmentnog vitiliga, bez obzira na uzrast, jednom godišnje uradi skrining na tireoperoksidazna (TPO-At), tireoglobulinska (Tg-At) antitijela i tireostimulišući hormon (TSH). Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze i karakteristične kliničke slike. Kod osoba svijetle puti, kod kojih je teže uočiti hipopigmentaciju ili depigmentaciju,

Wood-ova lampa (emituje UV zrake talasne dužine 320-400 nm), olakšava postavljanje dijagnoze.

Biopsija kože i patohistološka analiza lezija vitiliga najčešće nije potrebna i ne koristi se rutinski za postavljanje dijagnoze. Patohistološkom analizom, može se uočiti nekoliko melanocita u svježim i kompletno odsustvo melanocita u stabilnim lezijama vitiliga. Diferencijalno-dijagnostički i treba misliti na oboljenja kao što su, pityriasis alba, pityriasis versicolor varietas alba, postinflamatorne hipopigmentacije, pijebaldizam, tuberozna skleroza, naevus depigmentosus, naevus anemicus, lichen sclerosus et atrophicus, morfea, lepra, hemijske hipopigmentacije.

Liječenje vitiliga treba da započne dermatolog u dogovoru sa bolesnikom, nakon što mu se predoče terapijske mogućnosti i njihova efikasnost.

Repigmentacija se može očekivati u predjelima gdje ima folikulaj ali je često nekompletna i kozmetički nezadovoljavajuća. Izbor terapijske opcije zavisi prije svega od uzrasta bolesnika i tipa vitiliga. Kod svih oboljelih neophodna je primjena mjera zaštite od sunčevog zračenja.

Oralna fotohemoterapija –PUVA (psoralen + UVA zraci) se preporučuje za generalizovani vitiligo kod odraslih i adolescenata.

Ter

apija UVB zracima uskog spektra (311 nm)

, se koristi za generalizovani vitiligo kod djece i odraslih, a

ciljana laserska fototerapija

za fokalni vitiligo.

Lokalna primjena PUVA terapije se savjetuje kod djece i odraslih, kod kojih vitiligo zahvata manje od 20% površine tijela i kod kojih nije bila uspješna lokalna terapija kortikosteroidima. Na depigmentovana polja se nanosi rastvor ili krem 8-metoksipsoralena i započinje se izlaganje UVA zracima, po posebnim protokolima.

Lokalna kortikosteroidna terapija se primjenjuje kod ranih, lokalizovanih oblika vitiliga, posebno kod djece. Liječenje traje najmanje 3 do 4 mjeseca, uz česte kontrole zbog neželjenih dejstava kortikosteroida.

Drugi vidovi lokalne terapije (melagenin, kalcineurin inhibitor i- pimekrolimus, takrolimus, kalcipotriol, pseudokatalaza) imaju ograničeno dejstvo kao monoterapija, pa se uglavnom koriste u kombinovanoj terapiji.

Depigmentacija zdrave kože (monobenzil etar hidrokvion i 4-metoksi-fenol) se primjenjuje kod ekstenzivnog i generalizovanog vitiliga, isključivo kod odraslih i adolescenata.

Hirurško liječenje

(presađivanje epiderma dobijenog sukcijom, metoda autolognog kožnog grafta, minitransplantacije) je metod izbora za segmentni vitiligo kod odraslih i adolescenata. Savjetuju se i

kozmetička kamuflažna sredstva u vidu korektivnih kremova.

Tuberozna skleroza

Tuberozna skleroza je AD uslovljen, multisistemijski neurokutani sindrom koji se karakteriše nastajanjem multiplih hamartoma lokalizovanih najčešće na koži, mozgu, srcu, bubrezima, jetri i plućima. Kod 2/3 oboljelih bolest nastaje kao posljedica sporadične mutacije gena. Karakterističnu trijadu čine gluvoća, mentalna retardacija i kutani angiofibromi, a viđa se kod svega 29% oboljelih. Rana dijagnoza je veoma značajna. Na rođenju ili tokom prvih mjeseci života kod 97,2% oboljelih uočavaju se **hipopigmentovane makule** (3 ili više), krembele ili žućkastobijele boje. Predstavljaju major dijagnostički znak.

Karakteristične su *ash-leaf spot* ili makule poligonalnog i kopljastog oblika, veličine 0,5-2 cm, lokalizovane uglavnom na trupu ili natkoljenicama. Rjeđe se viđaju konfeti makule ili makule u dermatomskom rasporedu. Veličina može varirati od 4 mm do 12 cm. Od kožnih obilježja kasnije se mogu javiti šagrinjska ploča, angiofibromi lica i ungvani fibromi. Sistemske manifestacije tuberozne skleroze spadaju u domen pedijatrije.

Postinflamatorne hipopigmentacije

Postinflamatorne hipopigmentacije nastaju kao rezidua osnovnog oboljenja. Karakteristične su hipopigmentovane makule kod psorijaze i parapsorijaze, a nerijetko se uočavaju i nakon numularnog dermatitisa.

Hemijske hipopigmentacije

Nakon lokalne aplikacije kortikosteroida, benzoil peroksida, retinoida, jedinjenja koja sadrže fenolne/kateholske i sulfhidrilne grupe, takođe se mogu uočiti hipopigmentovane makule.

Ostale hipomelanoze

Hipopigmentovane promjene se javljaju i kod infektivnih oboljenja (Pityriasis versicolor varietas alba, sifilis, lepra, pinta i druga), kao i kod atopijskog dermatitisa (Pityriasis alba), morfee, sistemske sklerodermije, lichen sclerosus et atrophicus, diskoidnog eritemskog lupusa, mycosis fungoides i drugih stanja koja se rjeđe viđaju (naevus depigmentosus, naevus anemicus, incontinentia pigmenti achromians).