

El vitíligo y su patogenia autoinmune multifactorial: de cara al presente y futuro

Santiago Beuth-Ruiz¹; Margarita Maria Velasquez-Lopera²



RESUMEN

Introducción: la patogénesis del vitíligo es multifactorial. Su diagnóstico es principalmente clínico y, en casos seleccionados, se apoya en estudios histopatológicos que evidencian la ausencia de melanocitos. Se presentan los aspectos fundamentales del vitíligo con énfasis en los eventos inmunopatológicos.

Metodología: revisión narrativa. Se empleó el buscador PubMed y Google Scholar, con los términos “vitíligo”, “vitíligo etiology”, “immunopathogenesis of vitíligo” y “vitíligo history”. Fueron seleccionados 46 artículos, incluida literatura colombiana.

Resultados y discusión: el vitíligo es una enfermedad tan antigua como la humanidad. Hasta el día de hoy no se ha establecido un fenómeno causal claro, sino un conjunto de eventos relacionados con su origen y perpetuación. Gracias a décadas de investigación, se han puesto en evidencia algunas influencias genéticas y ambientales sobre los melanocitos, que llevan a una mayor susceptibilidad al daño oxidativo y a la disminución de su adhesión intercelular. En respuesta a distintas noxas se activan la inmunidad innata y adaptativa, que llevan a la destrucción del melanocito mediada por las células T CD8+ citotóxicas. Se resalta la participación del IFN- γ , la vía de JAK/STAT, especialmente JAK-1 y JAK-2, y del receptor de quimiocinas CXCR3B.

Conclusiones: en la etiopatogenia del vitíligo confluyen múltiples fenómenos biológicos. El resultado es la activación de los linfocitos T CD8+, responsables de la destrucción de los melanocitos. La comprensión de las vías inmunopatogénicas abre la puerta para el uso de terapias blanco tipo inhibidores JAK e inhibidores CXCR3B.

PALABRAS CLAVE: Autoinmunidad; Etiología; Genética; IFN- γ ; Inhibidores de las janocinas; Inmunología; Janocina 1; Janocina 2; Linfocitos T CD8+; Linfocitos T reguladores; Receptores CXCR3; Vitíligo.

1. Residente de primer año de Dermatología, Universidad de Antioquia; Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0202-6020/>
2. Médica Dermatóloga, Doctor en Ciencias Básicas Biomédicas, énfasis en Inmunología. Profesora Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8604-6488>

Correspondencia: Santiago Beuth-Ruiz; **email:** santiago.beuthr@udea.edu.co

Recibido: 21 / 11 / 2022; **aceptado:** 9 / 05 / 2023

Cómo citar: Beuth-Ruiz S. El vitíligo y su patogenia autoinmune multifactorial: de cara al presente y futuro. Rev. Asoc. Colomb. Dermatol. Cir. Dermatol. 2023;31(3):179-88.

DOI: <https://doi.org/10.29176/2590843X.1748>

Financiación: No hubo financiación para el manuscrito. **conflictos de interés:** ninguno

VITILIGO AND ITS MULTIFACTORIAL AUTOIMMUNE PATHOGENESIS: FACING THE PRESENT AND FUTURE

SUMMARY

Introduction: The pathogenesis of vitiligo is multifactorial; its diagnosis is mainly clinical and, in selected cases, is supported by histopathological studies that show the absence of melanocytes. The fundamental aspects of vitiligo are presented with emphasis on immunopathological events.

Methodology: Narrative review. The PubMed® and Google Scholar search engines were used, with the following terms: “vitiligo”, “vitiligo aetiology”, “immunopathogenesis of vitiligo” and “vitiligo history”. A total of 45 articles were selected, including Colombian literature.

Results and discussion: Vitiligo is a disease as old as humanity. Until today, a clear causal phenomenon has not been established, but rather a set of events related to its origin and perpetuation. Thanks to decades of research, some genetic and environmental influences on melanocytes have been revealed, which lead to a greater susceptibility to oxidative damage and a decrease in their intercellular adhesion. In response to different noxa, innate and adaptive immunity are activated, leading to the destruction of the melanocyte mediated by cytotoxic CD8+ T cells. Participation of interferon-gamma (IFN- γ), the Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT) pathway, especially JAK-1 and JAK-2, and the CXCR3B chemokine receptor are highlighted.

Conclusions: Multiple biological phenomena converge in the etiopathogenesis of vitiligo; the result is the activation of CD8+ T lymphocytes, responsible for the destruction of melanocytes. The understanding of immunopathogenic pathways opens the door to the use of target therapies, such as JAK inhibitors and CXCR3B inhibitors.

KEY WORDS: Autoimmunity; Causality; CD8-Positive T-Lymphocytes; CXCR3; Genetics; IFN- γ ; Immunology; Janus kinase 1; Janus kinase 2; Janus kinase inhibitors; Receptors; Regulatory; T-Lymphocytes; Vitiligo.

INTRODUCCIÓN

El vitiligo es una enfermedad adquirida que afecta la pigmentación cutánea como consecuencia de la destrucción de los melanocitos, lo que genera, como hallazgo clínico principal, la presencia de máculas y manchas hipomelanóticas y amelanóticas que tienden a coalescer y extenderse (**Figuras 1 y 2**) y pueden también afectar la pigmentación del folículo piloso. Para el

año 1500 a. C., ya era una afección conocida en el antiguo Egipto, que fue descrita en el papiro de Ebers, el primer tratado médico de esta importante civilización; desde entonces, ha sido reseñado en innumerables manuscritos médicos a lo largo de la historia⁽¹⁻³⁾. Se estima que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial, sin un claro patrón de preferencia por raza o sexo, con predilección de aparición entre los 10 y los 30 años; no obstante, puede surgir en cualquier edad⁽⁴⁻⁶⁾.



Figura 1. Vitiligo generalizado. Compromiso extenso de la piel con lesiones hipocrómicas y acrómicas que coalescen formando manchas de bordes irregulares y bien delimitados. Archivo fotográfico de la Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.



Figura 2. Vitiligo generalizado de inicio acral. Máculasacrómicas en manos y pies, de inicio en zonas acrales. Archivo fotográfico de la Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Aun cuando su diagnóstico es clínico, puede apoyarse en la histopatología para evidenciar la ausencia de melanocitos o del pigmento melánico (**Figura 3, 4 y 5**), lo

cual es importante para el diagnóstico diferencial con entidades como la micosis fungoide hipopigmentada y otros trastornos hipopigmentantes y acromiantes ⁽⁶⁾.

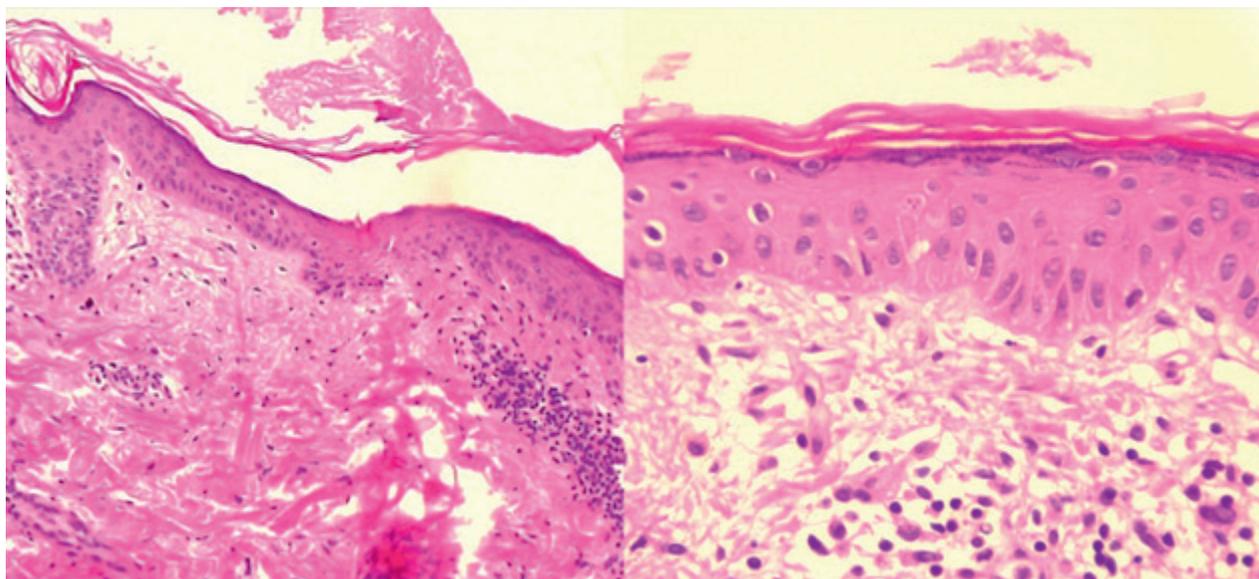


Figura 3. Histopatología del vitiligo. Epidermis sin melanocitos. Hematoxilina-eosina, 40x (izquierda) y 100x (derecha). Archivo fotográfico del Laboratorio de Dermatopatología, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

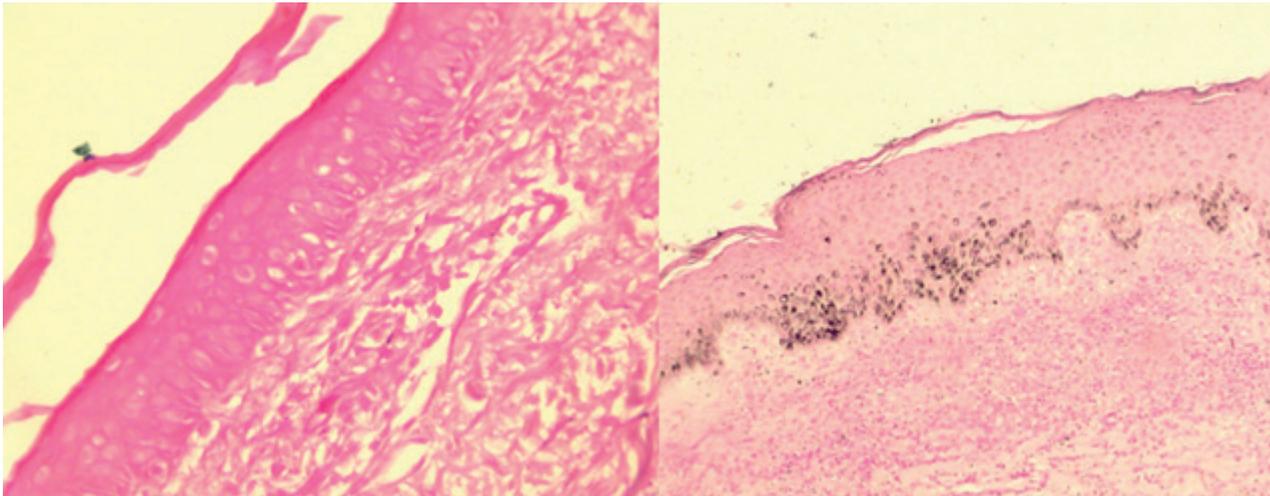


Figura 4. Tinción de Fontana Masson. Técnica basada en la reducción del nitrato de plata a plata elemental, que revela los gránulos argentafines de melanina. A la izquierda se observa la piel de un individuo afectado con vitiligo y a la derecha, la piel de un individuo sano con gránulos de melanina de color marrón. Archivo fotográfico del Laboratorio de Dermatopatología, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

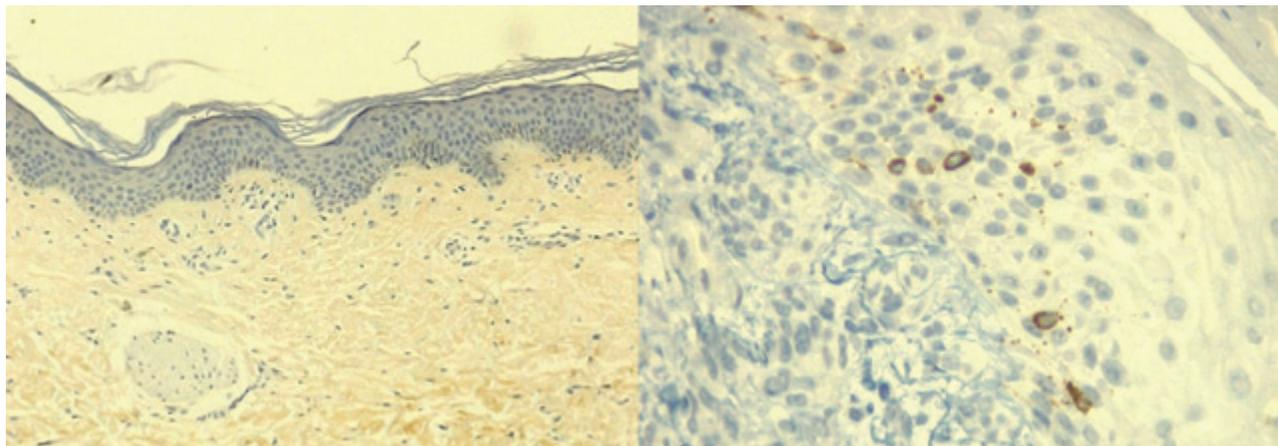


Figura 5. Inmunohistoquímica HMB-45 (antimelanosoma), que permite la identificación de los melanocitos con formación melanosómica inmadura. A la izquierda se observa un corte de piel de un paciente con vitiligo y a la derecha, la positividad citoplásmica marrón de los melanocitos presentes en la piel normal. Archivo fotográfico del Laboratorio de Dermatopatología, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

En el año 2012 la Vitiligo Global Issues Consensus Conference (VGICC) estableció un convenio para la clasificación del vitiligo delimitando tres categorías: no segmentario, segmentario y no clasificado. El vitiligo no segmentario es la forma más común y se caracteriza por la aparición de lesiones con distribución acrofacial que

tienden a diseminarse; en esta categoría se incluyen los subtipos mucoso, generalizado y mixto, entre otros ^(7,8). El vitiligo segmentario suele ser unilateral y frecuentemente se estabiliza de forma rápida ⁽⁹⁾.

La etiopatogenia del vitíligo ha sido ampliamente estudiada y a la fecha no se conocen completamente los eventos desencadenantes. Se han propuesto diversas hipótesis, dentro de las cuales destacan la participación primordial de la autoinmunidad asociada a la influencia genética, al desequilibrio entre mecanismos de oxidación-reducción (redox) y a la pérdida de adhesión de los melanocitos ⁽¹⁰⁾.

SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA

Alrededor de 50 loci han sido relacionados con el vitíligo. Se estima que el 80% del riesgo de padecer la enfermedad es por factores genéticos y solo el 20% involucra factores ambientales, dentro de los cuales predominan el traumatismo cutáneo, la exposición a la luz ultravioleta (LUV) y a químicos como la monobenzona ^(11, 12). El

riesgo genético inferido es poligénico y se vincula con la regulación de actividades propias del sistema inmunológico, la melanogénesis y la apoptosis ⁽¹³⁾. Los loci ligados al funcionamiento del sistema inmunitario que confieren una mayor susceptibilidad para el desarrollo de vitíligo son los que codifican proteínas que participan en la respuesta inmunitaria innata (en especial NLRP1 y NALP1) y en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), tanto el MHC I (HLA-A y HCG 9) como el MHC II (HLA-DRB1 y HLA-DQA1) ⁽¹⁴⁾. A su vez, algunos genes relacionados con la predisposición a otras enfermedades autoinmunitarias se asocian epidemiológicamente con el vitíligo; en cuanto a estos trastornos, se destacan la tiroiditis autoinmune, la enfermedad de Addison, la anemia perniciosa, el lupus eritematoso sistémico, entre otros ⁽¹⁵⁻¹⁹⁾. En la **Tabla 1** se mencionan los principales genes que proveen mayor susceptibilidad para desarrollar vitíligo.

| | |
|---|---|
| NLRP1 (Familia NLR que contiene un dominio de pirina 1) | IKZF4 (Proteína Eos con dedos de zinc 4) |
| XBP1 (Proteína de union X-Box 1) | FOXP3 (Cabeza de horquilla P3) |
| FOXD3 (Cabeza de horquilla D3) | DDR1 (Receptor de dominio de discoidina 1) |
| PDGFRA (Receptor α para el factor de crecimiento derivado de las plaquetas) | IFIH1 (Dominio 1 de la helicasa C inducida por interferon) |
| CASP7 (Caspasa 7) | CCR6 (Receptor de quimiocina 6) |
| TRIF (Dominio TIR que contiene el adaptador que induce interferon β) | PTPN22 (Proteína tirosina-fosfatasa no receptora tipo 22) |
| IL-2R (Receptor de interleucina 2) | HLA-A2 (Antígeno de histocompatibilidad A2) |
| HLA-DR4 (Antígeno de histocompatibilidad DR4) | HLA-DR7 (Antígeno de histocompatibilidad DR7) |

Tabla 1. Principales genes relacionados con la susceptibilidad de desarrollar vitíligo

Se muestran los principales genes relacionados con la predisposición genética al vitíligo. Tabla elaborada por el autor con base en: Shen C, et al.; 2016 (14); Marchioro HZ, et al.; 2022 (16); Spritz R, et al.; 2017 (18).

DAÑO OXIDATIVO Y DISMINUCIÓN DE LA ADHESIÓN INTERCELULAR

Los melanocitos, en el contexto del vitíligo, son particularmente propensos al daño oxidativo debido a las fallas en la vía del factor nuclear eritroide similar al factor 2 (Nrf2), requerido para la protección celular frente a los radicales libres⁽²⁰⁾ y a la susceptibilidad genética, ya mencionada. La acumulación de radicales de oxígeno (ROS) induce alteración proteica, daño del ADN y disfunción celular, lo que favorece la expresión de proteínas como la proteína de choque térmico inducible 70 (HSP70i) y la proteína del grupo de alta movilidad caja 1 (HMGB1), que actúan como patrones moleculares asociados a daño (DAMP)^(11, 21). De igual manera se ha encontrado depleción intracelular de compuestos antioxidantes como la catalasa, la glutatión-peroxidasa y la superóxido-dismutasa, con el subsiguiente incremento de moléculas lesivas, como el peróxido de hidrógeno^(10, 17, 22), que perpetúan un estado prooxidativo y propician la disfunción enzimática. Tal es el caso de la dihidropteridina-reductasa, encargada de la síntesis de bipterina: un componente vital en el ciclo de la oxidoreducción y de la proteína 1 relacionada con tirosina (TRP1), cuya alteración se relaciona con la retención de productos tóxicos del metabolismo de la melanina⁽²³⁾.

La disfunción mitocondrial, también demostrada en los melanocitos de pacientes con vitíligo, promueve el acúmulo del potencial receptor transitorio de tipo melastatina 2 (TRPM2), que provoca un incremento intracelular de calcio, lo que suscita la muerte celular por apoptosis⁽²⁴⁾. La anomalía estructural proteica ocasionada por el desequilibrio redox lleva a la activación de la respuesta a proteínas desplegadas (UPR), lo cual genera, entre otras, liberación de la quimiocina CXCL16 y la consecuente atracción de linfocitos T CD8+^(11, 25). La adhesión intercelular de los melanocitos, mediada por proteínas como el receptor de dominio de discoidina 1 (DDR1), las cadherinas y la zinc α -2 glicoproteína (ZAG), se encuentra alterada debido a la disminución de todos estos compuestos en la piel de los individuos afectados, en quienes también se han detectado bajos los niveles séricos de zinc^(11, 26-28).

CITOTOXICIDAD INMUNOMEDIADA

En respuesta al defecto estructural proteico, al daño celular y a la disminución en su adhesión, los DAMP generados a partir de los melanocitos activan la inmunidad innata y reclutan esencialmente células citolíticas naturales (NK) y células linfoides innatas tipo 1 (ILC1), las cuales producen y liberan citocinas, dentro de las que predominan los interferones (IFN) del grupo I, IFN- γ , factor necrosis tumoral α (FNT- α) y la interleucina 17 (IL-17)^(29, 30). El estímulo del IFN- γ mediante la vía de señalización janocinasa 1 y 2 y el transductor de señales y activador de la transcripción 1 (JAK1-2/STAT1) ocasiona una mayor expresión del receptor CXCR3, vinculado con el inicio y la perpetuación de la enfermedad⁽³¹⁾. La quimiocina CXCL10, uno de los ligandos del receptor CXCR3, produce la apoptosis de los melanocitos con la consecuente expresión de autoantígenos como gp100, Melan-A/MART-1 y tirosinasa, y su presentación por parte de las células dendríticas, que actúan como un puente que induce la respuesta inmune adaptativa, a linfocitos T^(13, 32-34).

La cúspide de esta serie de fenómenos inmunológicos es la diferenciación de linfocitos T CD8+ CXCR3+ auto-reactivos contra antígenos autólogos de los melanocitos. Se ha documentado que estos linfocitos expresan antígeno leucocitario cutáneo (CLA) que favorece la adhesión al endotelio de los vasos dérmicos y su localización en la piel, especialmente en áreas perilesionales, donde se ha detectado mayor actividad del vitíligo⁽³⁵⁾. En estas zonas potencian la liberación de IFN- γ y FNT- α ⁽³⁶⁾, lo que genera mayor quimiotaxis de linfocitos T CD8+, cuya cuantía ha resultado ser directamente proporcional a la intensidad de las manifestaciones clínicas^(24, 30, 35, 37). La vía del IFN- γ actúa como un bucle de retroalimentación positiva que genera una mayor atracción de linfocitos T CD8+ a la piel y, en consecuencia, mayor apoptosis de melanocitos⁽³⁸⁾.

En cuanto a los linfocitos T reguladores CD4+FOXP3+, se reporta que pudieran estar disminuidos en número, proporción y función tanto en la sangre periférica como en la piel; sin embargo, estos hallazgos no son consistentes en todos los estudios.⁽³⁹⁻⁴²⁾ Tanto en la piel con lesiones activas como estables se han encontrado linfocitos T CD8+ de memoria que, al detectar nuevamente

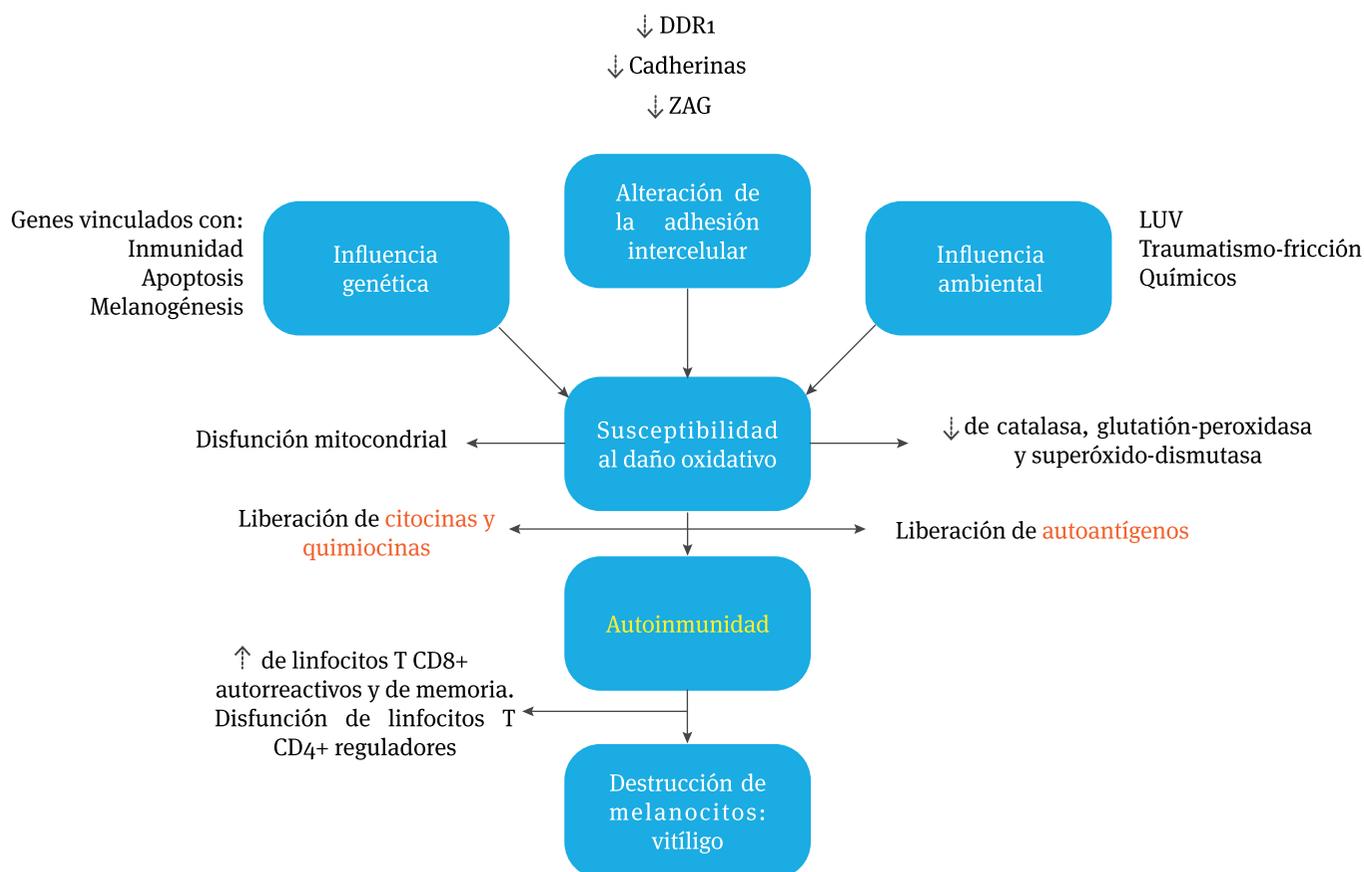


Figura 6. Principales eventos en la etiología del vitiligo. La susceptibilidad al daño oxidativo es el punto donde convergen las principales influencias etiológicas del vitiligo (genética, ambiental y alteración en adhesión intercelular de los melanocitos). Como consecuencia, se produce la liberación de autoantígenos de los melanocitos (gp100, Melan-A/MART-1 y tirosinasa) y citocinas proinflamatorias, que favorecen la presentación antigénica y la formación de linfocitos T CD8+ que generarán la destrucción de los melanocitos y las consecuentes manifestaciones clínicas.

DDR1: receptor de dominio de discoidina 1; LUV: luz ultravioleta; ZAG: zinc α -2 glicoproteína.

autoantígenos específicos de los melanocitos, incrementan la citotoxicidad y reactivación del vitiligo⁽⁴³⁾. En la **Figura 6** se resumen las principales vías que intervienen en la etiología del vitiligo.

CONCLUSIÓN

La etiopatogenia del vitiligo involucra numerosos fenómenos biológicos. Gracias a los avances en la ciencia y la tecnología, se ha puesto en manifiesto la susceptibilidad de los melanocitos de individuos afectados por esta enfermedad, la cual responde a una compleja interacción de sucesos genéticos y metabólicos que, en conjunto, inducen la participación del sistema inmune

y culminan en la activación de linfocitos T CD8+ autorreactivos, los directos responsables del daño celular, las manifestaciones clínicas y las recaídas de la patología. Estas vías biológicas son la base de estudios para obtener futuros tratamientos farmacológicos dirigidos, como los inhibidores de la JAK y los anticuerpos monoclonales contra CXCR3B^(11, 12, 44, 45), con los que se espera impactar la enfermedad desde sus pilares etiológicos. El conocimiento de la etiopatogenia del vitiligo y de los avances científicos más recientes facilitará al profesional el abordaje clínico con una visión integral que le permita seleccionar una o varias terapias que se enfoquen en cada uno de los sucesos etiopatogénicos de la enfermedad, lo que aumentará las tasas de éxito terapéutico y la restauración de la calidad de vida de los pacientes⁽⁴⁶⁾.

Puntos clave

- El vitiligo es una patología frecuente que afecta la pigmentación cutánea como resultado de la destrucción inmunomediada de los melanocitos.
- Esta enfermedad suele asociarse con otras patologías autoinmunes, principalmente tiroidopatías, y genera un gran impacto negativo en la calidad de vida de las personas afectadas.
- En su etiopatogenia confluyen múltiples fenómenos biológicos: susceptibilidad genética, mayor daño oxidativo, disminución de la adhesión intercelular de los melanocitos y activación del sistema inmunológico.
- El resultado final de estas interacciones es la activación de linfocitos T CD8+, que responden a antígenos autólogos de los melanocitos, los cuales son responsables de su destrucción y, por ende, de las manifestaciones clínicas.
- En las citocinas relacionadas está el IFN- γ , cuya señalización está mediada por JAK1 y JAK2.
- Es interesante el papel de las quimiocinas CXCL9 y CCL10 con su receptor CXCR3, cuya expresión se ve estimulada en los queratinocitos por el IFN- γ . Por lo anterior, los inhibidores de dicho receptor son un grupo de fármacos promisorios en el tratamiento del vitiligo.
- La comprensión de las vías inmunopatogénicas abre la puerta al uso de terapias blanco como los inhibidores de JAK y los anticuerpos monoclonales dirigidos contra CXCR3.

REFERENCIAS

1. Millington GWM, Levell NJ. Vitiligo: the historical curse of depigmentation. *Int J Dermatol.* 2007;46(9):990-5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2007.03195.x>
2. Rodríguez-Cerdeira C, Arenas Guzmán R. El vitiligo, una enfermedad estigmática: un recorrido a través de su historia. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2011;39(6):278-82.
3. Trujillo Correa MC, Gómez Vargas LM. Vitiligo. *Rev Colombiana Dermatol.* 2019;17(2):76-86.
4. Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol.* 2012;51(10):1206-12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05377.x>
5. Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. Vitiligo: A review of the published work: Vitiligo. *J Dermatol.* 2011;38(5):419-31. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2010.01139.x>
6. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part 1. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(3):473-91. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.11.061>
7. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CCE, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012;25(3):E1-13. <https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x>
8. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):1-13. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.10.048>
9. Eleftheriadou V, Atkar R, Batchelor J, McDonald B, Novakovic L, Patel JV, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with vitiligo 2021. *Br J Dermatol.* 2022;186(1):18-29. <https://doi.org/10.1111/bjd.20596>

10. Mohammed GF, Gomaa A, Saleh M. Highlights in pathogenesis of vitiligo. *World J Clin Cases*. 2015;3(3):221-30. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i3.221>
11. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A focus on pathogenesis and its therapeutic implications. *J Dermatol*. 2021;48(3):252-70. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15743>
12. Wang Y, Li S, Li C. Clinical Features, Immunopathogenesis, and Therapeutic Strategies in Vitiligo. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(3):299-323. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08868-z>
13. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology*. 2020;236(6):571-92. <https://doi.org/10.1159/000506103>
14. Shen C, Gao J, Sheng Y, Dou J, Zhou F, Zheng X, et al. Genetic Susceptibility to Vitiligo: GWAS Approaches for Identifying Vitiligo Susceptibility Genes and Loci. *Front Genet*. 2016;7. <http://doi.org/10.3389/fgene.2016.00003>
15. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Gowan K, Riccardi SL, Holland PJ, et al. Variant of TYR and Autoimmunity Susceptibility Loci in Generalized Vitiligo. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1686-97. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0908547>
16. 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. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.09.008>
17. Malhotra N, Dytoc M. The Pathogenesis of Vitiligo. *J Cutan Med Surg*. 2013;17(3):153-72. <http://doi.org/10.2310/7750.2012.12005>
18. Spritz R, Andersen G. Genetics of Vitiligo. *Dermatol Clin*. 2017;35(2):245-55. <https://doi.org/10.1016/j.det.2016.11.013>
19. Sandru F, Carsote M, Albu SE, Dumitrascu MC, Valea A. Vitiligo and chronic autoimmune thyroiditis. *J Med Life*. 2021;14(2):127-30. <http://doi.org/10.25122/jml-2019-0134>
20. Denat L, Kadekaro AL, Marrot L, Leachman SA, Abdel-Malek ZA. Melanocytes as Instigators and Victims of Oxidative Stress. *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1512-8. <http://doi.org/10.1038/jid.2014.65>
21. 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;25(1):88-98. <http://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2011.00916.x>
22. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015;386(9988):74-84. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60763-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60763-7)
23. Spencer JD, Gibbons NCJ, Rokos H, Peters EMJ, Wood JM, Schallreuter KU. Oxidative Stress Via Hydrogen Peroxide Affects Proopiomelanocortin Peptides Directly in the Epidermis of Patients with Vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2007;127(2):411-20. <http://doi.org/10.1038/sj.jid.5700538>
24. Kang P, Zhang W, Chen X, Yi X, Song P, Chang Y, et al. TRPM2 mediates mitochondria-dependent apoptosis of melanocytes under oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2018;126:259-68. <http://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.022>
25. Li S, Zhu G, Yang Y, Jian Z, Guo S, Dai W, et al. Oxidative stress drives CD8+ T-cell skin trafficking in patients with vitiligo through CXCL16 upregulation by activating the unfolded protein response in keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):177-189.e9. <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.10.013>
26. Ricard AS, Pain C, Daubos A, Ezzedine K, Lamrissi-Garcia I, Bibeyran A, et al. Study of CCN3 (NOV) and DDR1 in normal melanocytes and vitiligo skin. *Exp Dermatol*. 2012;21(6):411-6. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2012.01473.x>
27. Sanad EM, El-Fallah AA, Al-Doori AR, Salem RM. Serum Zinc and Inflammatory Cytokines in Vitiligo. 2020;13(12 Suppl 1):S29-S33.
28. Wagner RY, Luciani F, Cario-André M, Rubod A, Petit V, Benzekri L, et al. Altered E-Cadherin Levels and Distribution in Melanocytes Precede Clinical Manifestations of Vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2015;135(7):1810-9. <http://doi.org/10.1038/jid.2015.25>
29. Tulic MK, Cavazza E, Cheli Y, Jacquelin A, Luci C, Cardot-Leccia N, et al. Innate lymphocyte-induced CXCR3B-mediated melanocyte apoptosis is a potential initiator of T-cell autoreactivity in vitiligo. *Nat Commun*. 2019;10(1):2178. <http://doi.org/10.1038/s41467-019-09963-8>

30. Khaitan BK, Sindhuja T. Autoimmunity in vitiligo: Therapeutic implications and opportunities. *Autoimmun Rev.* 2022;21(1):102932. <http://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102932>
31. Wang XX, Wang QQ, Wu JQ, Jiang M, Chen L, Zhang CF, et al. Increased expression of CXCR3 and its ligands in patients with vitiligo and CXCL10 as a potential clinical marker for vitiligo. *Br J Dermatol.* 2016;174(6):1318-26. <http://doi.org/10.1111/bjd.14416>
32. Kemp EH, Emhemad S, Akhtar S, Watson PF, Gawkrödger DJ, Weetman AP. Autoantibodies against tyrosine hydroxylase in patients with non-segmental (generalised) vitiligo. *Exp Dermatol.* 2011;20(1):35-40. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2010.01181.x>
33. Chen J, Li S, Li C. Mechanisms of melanocyte death in vitiligo. *Med Res Rev.* 2021;41(2):1138-66. <http://doi.org/10.1002/med.21754>
34. Nathan C, Cunningham-Bussell A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(5):349-61. <http://doi.org/10.1038/nri3423>
35. van den Boorn JG, Konijnenberg D, DelleMijn TAM, Wietze van der Veen JP, Bos JD, Melief CJM, et al. Autoimmune Destruction of Skin Melanocytes by Perilesional T Cells from Vitiligo Patients. *J Invest Dermatol.* 2009;129(9):2220-32. <http://doi.org/10.1038/jid.2009.32>
36. Bertolotti A, Boniface K, Vergier B, Mossalayi D, Taieb A, Ezzedine K, et al. Type I interferon signature in the initiation of the immune response in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27(3):398-407. <http://doi.org/10.1111/pcmr.12219>
37. Wańkiewicz-Kalińska A, van den Wijngaard RMJG, Tigges BJ, Westerhof W, Ogg GS, Cerundolo V, et al. Immunopolarization of CD4+ and CD8+ T Cells to Type-1-Like is Associated with Melanocyte Loss in Human Vitiligo. *Lab Invest.* 2003;83(5):683-95. <http://doi.org/10.1097/01.lab.0000069521.42488.1b>
38. Qi F, Liu F, Gao L. Janus Kinase Inhibitors in the Treatment of Vitiligo: A Review. *Front Immunol.* 2021;12:790125. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2021.790125>
39. Dwivedi M, Helen Kemp E, Laddha NC, Mansuri MS, Weetman AP, Begum R. Regulatory T cells in vitiligo: Implications for pathogenesis and therapeutics. *Autoimmun Rev.* 2015;14(1):49-56. <http://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.002>
40. Lili Y, Yi W, Ji Y, Yue S, Weimin S, Ming L. Global Activation of CD8+ Cytotoxic T Lymphocytes Correlates with an Impairment in Regulatory T Cells in Patients with Generalized Vitiligo. *PLoS One.* 2012;7(5):e37513. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0037513>
41. Ben Ahmed M, Zaraa I, Rekek R, Elbeldi-Ferchiou A, Kourda N, Belhadj Hmida N, et al. Functional defects of peripheral regulatory T lymphocytes in patients with progressive vitiligo: Regulatory T lymphocytes in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012;25(1):99-109. <http://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2011.00920.x>
42. Wang Y, Li S, Li C. Perspectives of New Advances in the Pathogenesis of Vitiligo: From Oxidative Stress to Autoimmunity. *Med Sci Monit.* 2019;25:1017-23. <http://doi.org/10.12659/MSM.914898>
43. Riding RL, Harris JE. The Role of Memory CD8+ T Cells in Vitiligo. *J Immunol.* 2019;203(1):11-9. <http://doi.org/10.4049/jimmunol.1900027>
44. Seneschal J, Harris JE, Le Poole IC, Passeron T, Speeckaert R, Boniface K. Editorial: Immunology of Vitiligo. *Front Immunol.* 2021;12:711080. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2021.711080>
45. Rashighi M, Harris JE. Vitiligo pathogenesis and emerging treatments. *Dermatol Clin.* 2017;35(2):257-65. <http://doi.org/10.1016/j.det.2016.11.014>
46. Elbuluk N, Ezzedine K. Quality of Life, Burden of Disease, Co-morbidities, and Systemic Effects in Vitiligo Patients. *Dermatol Clin.* 2017;35(2):117-28. <http://doi.org/10.1016/j.det.2016.11.002>