

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v67i2.8743>

## **Demanda de atención médica y efecto a largo plazo del tratamiento en el curso clínico del vitíligo**

### *Medical care demand and long-term impact of treatment on the clinical course of vitiligo.*

María Luisa Peralta-Pedrero,<sup>1,2</sup> Germán Guerrero-Oliva,<sup>1</sup> Martha Alejandra Morales-Sánchez,<sup>1</sup> Fermín Jurado Santa-Cruz,<sup>1</sup> Georgina Quetzalli Chirino-Castillo,<sup>1</sup> Agnes Cruz-Avelar<sup>2</sup>

#### **Resumen**

**OBJETIVO:** Comparar si existe diferencia a largo plazo en gravedad, extensión y rapidez de la progresión en pacientes con vitíligo no segmentario que han recibido tratamiento vs los que no lo han recibido.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio transversal prospectivo efectuado de enero de 2017 a diciembre de 2019 en el Centro Dermatológico Pascua, Ciudad de México. Se incluyeron pacientes de 18 años y más con vitíligo no segmentario. La extensión se midió con el *Vitiligo Extension Score*, la gravedad con el *Vitiligo Area Scoring Index* y la velocidad de progresión con la tasa de progresión anual.

**RESULTADOS:** Participaron 492 pacientes, con edad media de  $46 \pm 15$  años, el 63% eran mujeres, edad de inicio de  $36 \pm 17$  años (intervalo: 1 a 80). El 67% de los pacientes tenían menos de 10 años de evolución. Casi un tercio informó no haber recibido tratamiento. Los tratamientos recibidos fueron tópicos y en orden decreciente: psoralenos, inhibidores de calcineurina y esteroides. El tiempo de tratamiento fue de un mes a 25 años. Al comparar a los pacientes con tratamiento durante 7 meses o más versus los pacientes que no recibieron tratamiento o lo recibieron por un máximo de 6 meses, los primeros aumentaron la superficie corporal afectada en un 2.8%, mientras que los que no recibieron tratamiento la aumentaron un 12.7%.

**CONCLUSIONES:** Los pacientes que no habían recibido tratamiento tuvieron cuatro veces más superficie corporal afectada. A pesar del empeoramiento de la enfermedad, la demanda de atención médica se redujo con el mayor tiempo de evolución.

**PALABRAS CLAVE:** Vitíligo; tratamiento.

#### **Abstract**

**OBJECTIVE:** To compare whether there is a long-term difference in severity, extent and speed of progression in patients with non-segmental vitiligo who have received treatment vs those who have not.

**MATERIALS AND METHODS:** A prospective cross-sectional study was conducted at Centro Dermatológico Pascua, Mexico City, from January 2017 to December 2019. Patients 18 years and older with non-segmental vitiligo were included. Extension was measured with the *Vitiligo Extension Score*, severity with the *Vitiligo Area Scoring Index*, and rate of progression with the annual rate of progression.

**RESULTS:** A total of 492 patients participated, age  $46 \pm 15$  years, 63% women, age of onset  $36 \pm 17$  years (range 1 to 80); 67% of patients had lesser than 10 years of evolution. Nearly a third reported receiving no treatment. The treatments received were topical and in decreasing order: psoralens, calcineurin inhibitors and steroids. The treatment time was from one month to 25 years. Comparing patients with treatment

<sup>1</sup> Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Unidad de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

**Recibido:** julio 2022

**Aceptado:** octubre 2022

#### **Correspondencia**

María Luisa Peralta Pedrero  
luisa.peraltap@gmail.com

#### **Este artículo debe citarse como:**

Peralta-Pedrero ML, Guerrero-Oliva G, Morales-Sánchez MA, Jurado Santa-Cruz F, Chirino-Castillo GQ, Cruz-Avelar A. Demanda de atención médica y efecto a largo plazo del tratamiento en el curso clínico del vitíligo. *Dermatol Rev Mex* 2023; 67 (2): 168-175.

for 7 months or more versus patients who received no treatment or received it for a maximum of 6 months, the former increased the affected body surface area by 2.86%, while those who did not receive treatment increased by 12.7%.

**CONCLUSIONS:** Patients who had not received treatment had four times more affected body surface. Despite worsening of the disease, medical care demand was reduced with longer time of evolution.

**KEYWORDS:** Vitiligo; Therapeutics.

## ANTECEDENTES

El vitíligo es una enfermedad crónica que afecta del 0.5 al 2% de la población mundial.<sup>1</sup> El país con mayor prevalencia es India con un 8.8% seguido de México y Japón.<sup>2</sup> En México, el vitíligo ocupa entre el tercero y quinto lugar entre todas las enfermedades de la piel.<sup>3</sup>

La gravedad del vitíligo se mide con el *Vitiligo Area Scoring Index* (VASI) que combina el porcentaje de superficie corporal afectada con el grado de despigmentación;<sup>4</sup> la extensión de la enfermedad con el *Vitiligo Extent Score* (VES) que mide el porcentaje de superficie corporal afectada mediante un método pictográfico con formato electrónico y de libre acceso.<sup>5</sup> Para medir la rapidez de la diseminación recientemente se propuso la tasa de progresión.<sup>6</sup>

Anbar y su grupo, en un estudio longitudinal, describieron el alivio y el empeoramiento simultáneo de las múltiples lesiones de vitíligo durante tratamiento con fototerapia NB-UVB, reconociendo que la enfermedad no tiene comportamiento uniforme en todas las lesiones.<sup>7</sup> Es bien conocida la dificultad de evaluar los resultados del tratamiento, pues existe gran heterogeneidad en las formas de medir el desenlace primario, lo que ha impedido sacar conclusiones

útiles de la efectividad de las intervenciones en las revisiones sistemáticas. La última revisión sistemática Cochrane incluyó 96 estudios de intervención, con un total de 4512 participantes. La mayor parte de los estudios evaluaron terapias combinadas, que informaron mejores resultados. Se identificaron siete nuevas intervenciones quirúrgicas. Todos los estudios evaluaron la repigmentación aunque de formas diferentes, seis estudios midieron el cese de la diseminación, pero ninguno evaluó la permanencia a largo plazo de la repigmentación como resultado del tratamiento.<sup>8</sup>

Se realizó una encuesta prospectiva transversal en Ámsterdam entre 2017 y 2019, en la que el 94% de los pacientes con vitíligo no segmentario informaron que se necesitan tratamientos nuevos y mejorados y el 86% estaría dispuesto a participar en ensayos clínicos que investiguen una nueva terapia. El 69% estaría de acuerdo en recibir inyecciones semanales si esto condujera a resultados de tratamiento efectivos. De los pacientes que habían recibido terapia previamente, el 49% informó que los tratamientos actuales no eran efectivos y el 50% no estaba satisfecho con los tratamientos.<sup>9</sup>

A pesar de los múltiples tratamientos que se ofrecen contra esta enfermedad, Rodrigues y su

grupo mencionan que “a los pacientes con vitíligo a menudo sus médicos les dicen que no hay nada que se pueda hacer para solucionarlo y que simplemente deben aprender a vivir con él”.<sup>10</sup>

El objetivo de esta investigación es comparar si existe diferencia a largo plazo en gravedad, extensión y rapidez de la progresión en pacientes con vitíligo no segmentario que han recibido tratamiento comparado con los que no lo han recibido.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal prospectivo efectuado en el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua (CDP) de enero de 2017 a diciembre de 2019. Se incluyeron pacientes de 18 años y más, el diagnóstico de vitíligo no segmentario lo estableció un dermatólogo experimentado mediante interrogatorio y un examen físico completo. Se utilizó lámpara de Wood y control iconográfico. Se excluyeron los pacientes con vitíligo segmentario, subtipos mixtos y focal, vitíligo universal como consecuencia de tratamientos despigmentantes, melanosis *guttata* idiopática, hipomelanosis macular progresiva, leucoderma puntiforme. La superficie corporal afectada se midió en porcentaje con el *Vitiligo Extent Score* (VES). La gravedad con el *Vitiligo Area Scoring Index* (VASI). Se calculó la tasa de progresión anual dividiendo el porcentaje de superficie corporal afectada obtenida con VES por el tiempo vivido con vitíligo. Fórmula:  $TPA = \%SCA / (\text{tiempo vivido con vitíligo})$ .

El comité de investigación y ética del CDP aprobó y registró el protocolo de investigación, los pacientes firmaron el consentimiento informado.

## RESULTADOS

Participaron en el estudio 492 pacientes adultos con vitíligo no segmentario, con edad media de  $46 \pm 15$  años (intervalo: 18 a 81 años), el 63%

eran mujeres, con edad de inicio de  $36 \pm 17$  años (intervalo: 1 a 80 años), tiempo de evolución de un mes a 69 años, promedio 6 años (intervalo: 2-14 años). El 4.5% tenía fototipo cutáneo II, un 86% fototipo III/IV y un 9.5% fototipo V y más. El 16% tenía diagnóstico de diabetes mellitus 2, hipertensión arterial o ambas y un 7.7%, enfermedad tiroidea.

Como es bien sabido, la respuesta al tratamiento en vitíligo es lenta y la mayor parte de las veces parcial,<sup>11</sup> por lo que se agruparon los pacientes sin tratamiento con los que tenían un máximo de 6 meses de tratamiento.

Del total de pacientes un 29% no había recibido tratamiento (**Cuadro 1**). De los 349 pacientes restantes, el tiempo que permanecieron con tratamiento varió de un mes a 25 años, con promedio de 8 meses (3 meses a 2 años). De los pacientes que refirieron haber recibido algún tratamiento, los más frecuentes en orden decreciente fueron los psoralenos, los inhibidores de la calcineurina y esteroide en todos los casos por vía tópica.

Para identificar el efecto del tratamiento a largo plazo se agruparon los pacientes con 6 meses o menos de tratamiento ( $n = 128$ ) con los que nunca recibieron tratamiento ( $n = 143$ ), para un total de 271. Los 221 pacientes restantes recibieron tratamiento por más de 6 meses (**Cuadro 2**). Los pacientes que habían recibido algún tratamiento tenían el doble de tiempo de evolución, sin diferencias significativas en la superficie corporal afectada o la gravedad.

Para observar el comportamiento del daño acumulado expresado por la extensión de la enfermedad a través del tiempo, en ambos grupos se estatificó por tiempo de evolución. **Cuadro 3**

En el **Cuadro 3** las dos últimas filas son pacientes con inicio del vitíligo en la infancia o adolescencia. Los que tienen tiempo de evolución de

**Cuadro 1.** Características epidemiológicas de los pacientes que han recibido algún tratamiento contra el vitiligo no segmentario y los que no han recibido ningún tratamiento

	Con tratamiento (n = 349)	Sin tratamiento (n = 143)	P
Edad (x ± de, R)	46 ± 15 (18-81 a)	46 ± 16 (18-80 a)	0.09 <sup>†</sup>
Femenino, n (%)	222 (64)	86 (60)	0.47 <sup>‡</sup>
Edad de inicio (x ± de, R)	35 ± 17(3-80 a)	36 ± 17 (1-74 a)	0.75 <sup>†</sup>
Tiempo de evolución md (p25-75) (R)	6 (2-14 a) (1 m-69 a)	4 (1-12 a) (2 m-57 a)	0.09 <sup>§</sup>
Progresión persistente n (%)	291 (83.4)	121 (84.6)	0.89 <sup>†</sup>
Sin diabetes mellitus 2 ni hipertensión arterial	300 (86)	115 (80)	
Diabetes mellitus 2 e hipertensión arterial	40 (11.5)	25 (17.5)	0.20 <sup>†</sup>
Diabetes mellitus 2 o hipertensión arterial	9 (2.6)	3 (2)	
Enfermedad tiroidea	34 (9.7)	4 (2.8)	0.008
% SCA	0.57 (0.19-2.7)	0.75 (0.19-3.3)	0.51
VASI	1.6 (0.50-5.4)	1.8 (0.5-6.3)	0.82
TPA	0.15 (0.04-0.49)	0.19 (0.06-.61)	0.07

x ± de, R: promedio ± desviación estándar, intervalo; md (p25-75) (R): mediana, percentil 25-75, intervalo; a: años; m: meses.

<sup>‡</sup>  $\chi^2$ .

<sup>†</sup> t de Student.

<sup>§</sup> U de Mann-Whitney.

**Cuadro 2.** Efecto de la atención médica a largo plazo en pacientes con vitiligo no segmentario

	Tratamiento		Significación estadística*
	7 meses-25 años N = 221 (100%)	≤ 6 meses y nulo N = 271 (100%)	
Edad (x ± de)	46 ± 16 a	45 ± 15 a	0.52 <sup>†</sup>
Femenino	136 (61.5)	172 (63.5)	0.71 <sup>†</sup>
Edad de inicio (x ± de)	34 ± 17 a	37 ± 17 a	0.04 <sup>†</sup>
Tiempo de evolución	8 (3-15 a)	4 (1-12 a)	0.000 <sup>§</sup>
Progresión persistente	185 (84)	228 (84)	0.66 <sup>†</sup>
Sin diabetes mellitus 2 ni hipertensión arterial	189(85.5)	226 (83)	
Diabetes mellitus 2 más hipertensión arterial	26(11.8)	39 (14)	0.66 <sup>†</sup>
Diabetes mellitus 2 o hipertensión arterial	6 (5)	6 (2.2)	
Enfermedad tiroidea	23(10.4)	15 (15.9)	0.04 <sup>†</sup>
% SCA	0.58 (0.20-3.2)	0.59 (0.18-2.2)	0.47 <sup>§</sup>
VASI	1.7 (0.50-6.29)	1.7 (0.50-5.3)	0.52 <sup>§</sup>
TPA	0.10 (0.02-0.46)	0.19 (0.06-.58)	0.002 <sup>§</sup>

% SCA: porcentaje de superficie corporal afectada; VASI: Vitiligo Area Scoring Index; TPA: tasa de progresión anual; m: meses; a: años.

<sup>‡</sup>  $\chi^2$ .

<sup>†</sup> t de Student.

<sup>§</sup> U de Mann-Whitney.

**Cuadro 3.** Comparación del efecto del tratamiento a largo plazo en la superficie corporal afectada estratificada por tiempo de evolución

Tiempo de evolución	Tratamiento					
	7 meses-25 años			≤ 6 meses y nulo		
	N = 221	% de SCA		N = 271	% de SCA	
	Núm. (%)	Md (P25-75)	Intervalo	N (%)	Md (P25-75)	Intervalo
1 m-2 a	44 (20)	0.34 (0.10-2.22)	0.02-74	116 (43)	0.30 (0.14-0.85)	0.01-53.5
3-10	87 (39)	0.58 (0.20-2.4)	0.02-39.2	83 (31)	0.70 (0.22-2.1)	0.03-22.6
11-18	49 (22)	1.07 (0.26-4.9)	0.03-61.3	30 (11)	1.5 (0.37-3)	0.01-10.4
19-36	24 (11)	0.53 (0.24-8)	0.05-74.7	36 (13)	1.7 (0.77-11.6)	0.05-74
37-69 a	17 (8)	3.2 (0.24-16.7)	0.04-73.3	6 (2)	13 (2.8-29)	0.26-52
Incremento	-	2.8%	-	-	12.7%	-

m: meses; a: años.

19 a 36 años con inicio a la edad de 16.5 años en promedio (9 a 32.5). Los 23 pacientes con mayor tiempo de evolución tuvieron edad de 58 ± 10 años, edad de inicio a los 9 años (7-12) y superficie corporal afectada del 3.6% (0.26-20%).

## DISCUSIÓN

Aunque esta investigación no es de base poblacional, se obtuvo un tamaño de muestra adecuado y probablemente representativo de la población de pacientes adultos con vitíligo no segmentario, ya que el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua atiende pacientes ambulatorios directamente de la población sin pasar por ningún filtro de referencia. Según los resultados obtenidos, podemos decir que los pacientes adultos con vitíligo no segmentario que solicitan consulta son en su mayoría mujeres, con edades comprendidas entre la cuarta y quinta décadas de la vida; que después de 18 años de evolución, la proporción de pacientes que buscan atención médica disminuye drásticamente a pesar del empeoramiento de la enfermedad, esto es consistente con la mayor parte de los estudios epidemiológicos a gran escala realizados en varias partes del mundo

(**Cuadro 3**). Por ejemplo, Mahajan y su grupo y Vora y colaboradores, con muestras de 945 y 1010 personas, respectivamente, reportan menos del 20% con 11 o más años de evolución de la enfermedad.<sup>12,13</sup> La falta de continuidad y cobertura de la atención de estos pacientes puede deberse a la insatisfacción de los usuarios o a la falta de accesibilidad a la atención médica; en cualquier caso, el sistema de salud no está respondiendo a estas necesidades. Llama la atención el alto porcentaje de pacientes que no había recibido tratamiento, el **Cuadro 1** muestra que el 25% de ellos tendría 12 a 57 años de evolución. El decremento de la demanda asistencial a mayor tiempo de evolución y la gran proporción de pacientes no tratados demandan la investigación de factores psicosociales y del sistema de salud relacionados con esta enfermedad.

Al comparar el grupo de pacientes que habían recibido tratamiento con aquellos sin tratamiento, la edad y el sexo fueron similares. A pesar de esto, se observa mayor tiempo de evolución en el grupo con tratamiento, aunque sin significación estadística. Con respecto a enfermedades concomitantes, no hubo diferencias en diabetes mellitus 2 ni hipertensión arterial, pero sí en

enfermedad tiroidea, que fue más frecuente en el grupo con tratamiento. La enfermedad autoinmunitaria que se ha reportado consistentemente asociada con vitíligo es la disfunción tiroidea, en la mayor parte de los casos hipotiroidismo,<sup>14,15</sup> sin embargo, no se ha estudiado lo suficiente y se desconoce si el tratamiento del vitíligo puede proteger al paciente de esta complicación a largo plazo. La diferencia observada en el **Cuadro 1** no tiene una explicación satisfactoria, ya que es más frecuente en el grupo que refirió tratamiento, aunque podría suponerse que el mayor tiempo de evolución podría favorecerla. En cambio, en el **Cuadro 2** esto se invierte: el grupo formado por los que no habían recibido tratamiento y los que tenían 6 meses o menos de tratamiento fueron pacientes con edad de inicio más tardío y la mitad de tiempo de evolución, aunque el daño acumulado (superficie corporal afectada) fue similar, pero la rapidez de la progresión fue mayor, lo que tal vez expresa una respuesta inmunitaria más agresiva.

En el **Cuadro 2** persiste la similitud en edad y sexo, pero se hace significativa la diferencia en edad de inicio, lo que es más congruente con el incremento en la diferencia en tiempo de evolución. Llama la atención que la frecuencia de enfermedad tiroidea se invierte siendo significativamente más frecuente en el grupo con inicio del vitíligo más tardío y, por tanto, menor tiempo de evolución. Existen reportes del efecto de la edad de inicio del vitíligo, considerando que la aparición a edades más tempranas puede implicar mayor gravedad y complicaciones; sin embargo, los resultados no son consistentes.<sup>16,17,18</sup> Es relevante observar que en el **Cuadro 1** la diferencia en daño acumulado no alcanza significación estadística, pero es claro que la rapidez de la progresión es mayor en el grupo no tratado; en el **Cuadro 2** el daño acumulado se empareja pero se incrementa más la diferencia de rapidez de progresión, por todo esto puede concluirse que los 128 pacientes con 6 meses o menos de tratamiento tienen una enfermedad más agresiva

pues presentan en la mitad del tiempo el mismo daño acumulado con inicio más tardío de la enfermedad.

Una de las grandes interrogantes en esta enfermedad es su curso clínico.<sup>9</sup> En ambos grupos se observó la gran proporción de pacientes que evolucionan con progresión persistente (negaron periodos en que dejaron de aparecer nuevas manchas o que cesara el incremento de las existentes), siendo claro que no hay ningún efecto del tratamiento al respecto.

Es interesante que, al estratificar por tiempo de evolución, el aumento del daño acumulado fue 4 veces mayor en los pacientes no tratados o con tratamiento de menos de 6 meses. En cambio, eliminando el último estrato (pacientes con más de 36 años de evolución), la diferencia sería sólo del doble, considerando una superficie corporal afectada promedio de pacientes tratados con 11 a 36 años de evolución del 0.80% [(1.07 + 0.53)/2] en comparación con el 1.6% no tratado.

Por el momento, la diferencia entre el vitíligo de inicio temprano y el de inicio tardío es controvertida. Se ha sospechado que el inicio temprano se asocia con peor evolución,<sup>16,17,18</sup> esto pudo ocurrir en la muestra de estudio, ya que en el último estrato se observaron 23 pacientes de inicio en la infancia y con superficie corporal afectada muy extensa, aunque esto podría ser también un efecto del amplio rango en el tiempo de evolución y pequeño tamaño de muestra (**Cuadro 3**). De cualquier forma, sí hubo diferencia en el daño acumulado que fue mayor en los pacientes no tratados y con menos de 6 meses de tratamiento.

Aunque en la mayor parte de los ensayos clínicos se considera resultado primario una repigmentación de al menos un 75%, no es suficiente porque no se ha detenido la diseminación, ni se ha documentado la persistencia de la repigmentación lograda.

El paciente debe ser informado de lo que puede esperar a largo plazo del tratamiento, lo más cercano posible a la realidad. Que se considere el fototipo de piel, costo en tiempo invertido, calidad de vida y dinero que costará el tratamiento. La decisión debe ser el resultado de una reflexión médico-paciente. Decir que el curso clínico del vitiligo es "impredecible" sólo confunde y genera ansiedad en el paciente, dificulta la toma de decisiones para el clínico y no permite avanzar en la investigación.<sup>19</sup> Los pacientes con fototipos I y II pueden considerar no ser tratados, ya que el mismo tratamiento hace más visibles las lesiones; sin embargo, deben continuar su vigilancia médica. El registro de la evolución de los pacientes tratados y no tratados puede ayudar a comprender mejor el curso clínico con fines de pronóstico, conocer el efecto del tratamiento en la evolución de la enfermedad y las comorbilidades asociadas.

## CONCLUSIONES

El tratamiento a largo plazo parece disminuir al menos la mitad de daño acumulado, pero no modifica la persistencia de la progresión.

## Limitaciones

La principal limitación es el diseño transversal, es claro que se requieren estudios longitudinales. Los resultados obtenidos pueden no ser válidos para otras poblaciones con mayores recursos económicos que puedan proporcionar tratamientos combinados con fototerapia, tratamiento quirúrgico o ambos. Es necesario investigar si los tratamientos a largo plazo pueden cambiar el curso clínico de la enfermedad considerando sus consecuencias económicas, sociales y psicológicas.

## REFERENCIAS

- Zhang Y, Cai Y, Shi M, Jiang S, Cui S, Wu Y, et al. The prevalence of vitiligo: A meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11 (9): 1-17. doi: 10.1371/journal.pone.0163806.
- Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol* 2012; 51: 1206-1212. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05377.x.
- Cervantes-González M, Morales-Sánchez M, Jurado-Santa Cruz F. Epidemiology of dermatologic disorders at a referral skin center in Mexico City. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5):AB97.
- Komen L, Da Graça V, Wolkerstorfer A, De Rie MA, Terwee CB, Van Der Veen JPW. Vitiligo Area Scoring Index and Vitiligo European Task Force assessment: Reliable and responsive instruments to measure the degree of depigmentation in vitiligo. *Br J Dermatol* 2015; 172 (2): 437-43. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.02.403>.
- Van Geel N, Lommerts J, Bekken M, Wolkerstorfer A, Prinsen CAC, Eleftheriadou V, et al. Development and Validation of the Vitiligo Extent Score (VES): an International Collaborative Initiative. *J Invest Dermatol* 2016; 136 (5): 978-84. doi: 10.1016/j.jid.2015.12.040.
- Peralta-Pedrero ML, Morales-Sánchez MA, Jurado Santa-Cruz F, Guerrero-Oliva G, Chirino-Castillo GQ, Cruz-Avelar A. Index for measuring speed of progression of non-segmental vitiligo (pilot study). *Rev Cent Dermatol Pascua* 2019; 28 (3): 113-116.
- Anbar T, Abdel-Rahman A, Hegazy R, El-Khayyat M, Ragale M. Simultaneous improvement and worsening of vitiligo lesions during the course of NB-UVB phototherapy; vitiligo may not act as one unit. *Dermatol Ther* 2017; 30 (1): 1-6. doi: 10.1111/dth.12420.
- Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Leonardi-Bee J, González U, Jiyad Z, et al. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 24 (2): CD003263. doi: 10.1002/14651858.CD003263.pub5.
- Narayan VS, Uitentuis SE, Luiten RM, Bekken MW, Wolkerstorfer A. Patients' perspective on current treatments and demand for novel treatments in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020. doi: 10.1111/jdv.16927.
- 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 doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.048.
- Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology* 2020; 236 (6): 571-592. doi: 10.1159/000506103.
- Mahajan VK, Vashist S, Chauhan PS, Mehta KI, Sharma V, Sharma A. Clinico-epidemiological profile of patients with vitiligo: A retrospective study from a tertiary care center of North India. *Indian Dermatol Online J* 2019; 10: 38-44. doi: 10.4103/idoj.IDOJ\_124\_18.
- Vora RV, Patel BB, Chaudhary AH, Mehta MJ, Pilani AP. A clinical study of vitiligo in a rural set up of Gujarat. *Indian J Community Med* 2014; 39 (3):143-146. doi: 10.4103/0970-0218.137150.
- Narita T, Oiso N, Fukai K, Kabashima K, Kawada A, Suzuki T. Generalized vitiligo and associated autoimmune diseases in Japanese patients and their families. *Allergol Int* 2011; 60 (4): 505-8. doi: 10.2332/allergolint.11-OA-0303.

15. Laberge G, Mailloux CM, Gowan K, Holland P, Bennett DC, Fain PR, Spritz RA. Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo. *Pigment Cell Res* 2005; 18 (4): 300-5. doi: 10.1111/j.1600-0749.2005.00242.x.
16. Sola KB, Dikicier BS, Cosansu NC, Erdem T. Effects of age onset on disease characteristics in non-segmental vitiligo. *Int J Dermatol* 2017; 56: 341-345. doi: 10.1111/ijd.13425.
17. Nicolaidou E, Antoniou C, Miniati A, Lagogianni E, Matkovits A, Stratigos A, Katsambas A. Childhood- and later-onset vitiligo have diverse epidemiologic and clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66 (6): 954-8. doi: 10.1016/j.jaad.2011.07.010.
18. Esfandiarpour I, Saeedeh F. Clinical characteristics of late-onset vitiligo in an Iranian population. *Dermatologica Sinica* 2012; 30 (2): 43-46. 10.1016/j.dsi.2012.03.005.
19. Peralta-Pedrero ML, Jurado-Santa Cruz F. What we know about the clinical course of nonsegmental vitiligo: Experience of a researcher and a dermatologist. *Actas Dermosifiliogr* 2018; 109 (9): 767-770. DOI: 10.1016/j.adengl.2018.05.032.

