QMC
Quaderni di Medicina e Chirurgia

VITILIGINE

Ruolo della vitamina D

Giovanni Menchini
Medico Chirurgo, specialista in Dermatologia e Venereologia, Pisa

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Edizione
Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300
info@pacinieditore.it • www.pacinimedicina.it

Divisione Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli
Medical Project - Marketing Director • atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini
Sales Manager • fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato
Junior Sales Manager • acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori
Advertising and New Media Manager • mmori@pacinieditore.it

Redazione
Lucia Castelli • lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione
Massimo Arcidiacono • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa
Industrie Grafiche Pacini • Pisa

© Copyright by Pacini Editore Srl • Pisa

ISSN 2532-7593
Registrazione al Tribunale di Pisa n. 23 del 12/12/1998
Quaderni di Medicina e Chirurgia 2017, suppl. 2 al n. 2
L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.
Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org

Finito di stampare nel mese di Ottobre 2017
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it

Introduzione

La vitamina D è di estremo interesse per il dermatologo non solo perché viene prodotta attraverso una serie di passaggi enzimatici a partire dal colecalciferolo (vitamina D3) sintetizzato nella cute grazie all'esposizione solare, ma anche perché l'ipovitaminosi D è stata riscontrata nei pazienti affetti da diverse patologie cutanee. Inoltre i derivati della vitamina D rappresentano uno dei principali trattamenti topici utilizzati in numerose patologie dermatologiche.
Il ruolo principale della vitamina D è quello di regolare il metabolismo del calcio e del fosfato e preservare la mineralizzazione del tessuto osseo. Più recentemente sono state studiate anche le funzioni extra-scheletriche della vitamina D, inclusa quella immuno-modulante e anti-proliferativa e il suo possibile ruolo nelle malattie infiammatorie croniche e neoplastiche [1].
In ambito dermatologico è stato documentato un deficit di vitamina D nella psoriasi, vitiligine, dermatite atopica, melanoma e nei tumori epiteliali della cute. Il significato clinico dell'ipovitaminosi D in queste condizioni e l'importanza della sua eventuale supplementazione sono attualmente oggetto di studio e di discussione [1].
Scopo di questa pubblicazione è quello di raccogliere le principali evidenze sul ruolo della vitamina D nella vitiligine, patologia dermatologica che, assieme alla psoriasi e alla dermatite atopica, viene considerata estesa per il coinvolgimento di vaste aree corporee [2].

Vitiligine

Aspetti generali ed epidemiologia

La vitiligine è un disordine acquisito della pigmentazione, caratterizzato dalla comparsa di chiazze acromiche o ipocromiche a livello cutaneo. La patologia è a eziologia sconosciuta ma a patogenesi prevalentemente autoimmune. La cute colpita mostra la completa assenza di melanina e melanociti nell'epidermide (Fig. 1).
La vitiligine costituisce il più comune disordine della pigmentazione, colpendo l'1% circa della popolazione mondiale indipendentemente dal sesso o dal fototipo [3]. La sua incidenza presenta un'ampia variabilità geografica con il riscontro di valori vicini allo 0,4% in stati come la Danimarca e picchi fino all'8,8% in alcune regioni dell'India [3 4]. Per quanto riguarda l'Italia, si stima che circa lo 0,7-1% della popolazione sia affetto da vitiligine. L'insorgenza della malattia avviene prima dei 20 anni nel 50% dei casi e lo sviluppo è generalmente graduale, sebbene, in alcuni casi, abbia un decorso rapido (alcuni mesi) e poi si arresti. Le zone più comunemente colpite da ipopigmentazione o depigmentazione sono quelle intorno al naso, alla bocca e agli occhi (Fig. 2). Per tale motivo, la vitiligine è una malattia con risvolti sociali e psicologici importanti, specialmente nelle popolazioni di pelle nera [4]. La malattia ha infatti un impatto sulla qualità di vita dei pazienti e interferisce con lo stato di benessere psico-fisico e con le relazioni sociali.

Figura 1.
Immagine clinica di vitiligine alla mano.

Eziopatogenesi

Sebbene i meccanismi patogenetici alla base della vitiligine non siano ancora stati completamente chiariti e molte ipotesi per stabilire la causa della distruzione dei melanociti siano in corso di verifica, appare evidente una complessa interazione tra predisposizione genetica, fattori ambientali e autoimmunitari.
In merito alla componente genetica, solo pochi geni, tra quelli studiati, presentano una chiara correlazione con la vitiligine, risultando quindi responsabili di un aumentato rischio di sviluppo della malattia. Un possibile ruolo dei fattori genetici è inoltre suggerito dal fatto che circa il 20% dei soggetti con vitiligine riferisce la presenza della malattia nei parenti di primo grado [1 5].
L'ipotesi autoimmunitaria risulta tuttavia la più accreditata tra le teorie che sono state sviluppate per spiegare cosa determini il danneggiamento dei melanociti e la loro conseguente scomparsa dalle zone colpite dalla malattia. È largamente nota, infatti, la frequente associazione con altre patologie di presunta o accertata patogenesi autoimmunitaria, quali anemia perniciosa, ipertiroidismo e tiroidite di Hashimoto, lupus eritematoso sistemico, sclerodermia, alopecia areata e, in misura minore, gastrite atrofica autoimmune, diabete mellito, malattia di Addison [1 3]. Il ruolo della reazione immunitaria, sia di tipo cellulo-mediata che umorale, è supportato dalla presenza di linfociti T citotossici, con un rapporto tra CD8+/ CD4+ notevolmente aumentato, in vicinanza dei melanociti apoptotici e da quella di anticorpi anti-melanociti in alte concentrazioni nel siero di pazienti affetti dalla malattia [1 3 5]. Infine, anche il ruolo delle citochine è stato studiato nella vitiligine, ipotizzando che l'aumentata concentrazione di citochine quali interferone gamma (IFN-γ)

Figura 2.
Immagine clinica di vitiligine nella faccia.

e TNF-α, rilasciate dai linfociti T, possa iniziare il processo di apoptosi di melanociti [1 3 6].

Ruolo fisiologico della vitamina D

La vitamina D svolge importanti funzioni anche al di fuori del metabolismo del tessuto osseo. Il recettore per la vitamina D (*vitamin D receptor*, VDR) è presente infatti quasi ubiquitariamente nel nostro organismo, anche in tessuti extrascheletrici e in ambito dermatologico nei cheratinociti e melanociti [7].
Birlea et al. hanno descritto una interessante associazione tra il polimorfismo VDR-ApaI e la vitiligine, rivelando come il genotipo aa del VDR Apa-I fosse significativamente più frequente nei pazienti con vitiligine [7]. Sono stati descritti inoltre polimorfismi del gene del VDR che sembrano influenzare i livelli di 25(OH)D e il rischio di sviluppare la vitiligine. In particolare, gli alleli BsmI-B, ApaI-A e TaqI-t sono stati associati a un minore rischio di sviluppare vitiligine, ed è stata descritta una relazione dose-risposta tra un rischio ridotto e un aumentato livello di 25(OH)D negli individui con l'allele ApaI [7].
Interessanti studi *in vitro* hanno mostrato inoltre che la vitamina D stimola la melanogenesi e incrementa il contenuto della tirosinasi nei melanociti umani e che l'attività immunomodulatoria della vitamina D sembra giocare un ruolo importante inibendo l'espressione di citochine proapoptotiche e proinfiammatorie implicate nella patogenesi della vitiligine [7].
La vitamina D e i suoi analoghi sono utilizzati per la terapia della vitiligine spesso in combinazione con NB-UVB o corticosteroidi.
La vitamina D rappresenta senza dubbio una sostanza ricca di multiple potenziali attività biologiche che si possono esprimere in maniera endocrina, paracrina o autocrina. Anche i meccanismi di attivazione sono diversi e coinvolgono la cute, il fegato e il rene nella via metabolica classica alla base soprattutto degli effetti scheletrici. Esistono tuttavia vie alternative legate alla capacità di molte singole cellule e tessuti di realizzare le stesse tappe enzimatiche sfruttando la vitamina D nella sua forma attivata a livello cellulare o locale. Si tratta del meccanismo alla base di gran parte degli effetti extrascheletrici ed esso si può realizzare solo quando le cellule hanno un'adeguata disponibilità del precursore: cioè la vitamina D nativa o colecalciferolo. Questo spiega perché molte malattie, compresa la vitiligine, presentino forti associazioni con gli stati carenziali.

Carenza di vitamina D e vitiligine

Numerose sono le evidenze scientifiche pubblicate che hanno valutato lo stato vitaminico D nei pazienti con vitiligine.
Tra i primi lavori più interessanti quello di Silverberg et al. ha evidenziato come i livelli di vitamina D siano risultati nella norma (> 30 ng/ml) solo nel 31,1% dei pazienti affetti da vitiligine, mentre il 55,6% dei pazienti presentava livelli insufficienti di vitamina D (< 30 ng/ml) e il 13,3% livelli carenti (< 15 ng/ml) [8].
Una recente metanalisi che ha selezionato 7 studi osservazionali condotti su un totale di 1200 pazienti adulti con vitiligine ha identificato una significativa correlazione tra bassi livelli di 25-idrossivitamina D [25(OH)D] e vitiligine sottolineando l'importanza della valutazione dello stato vitaminico D in questi pazienti per stimarne la replezione [9].
Tra gli studi inclusi nella suddetta metanalisi, di particolare interesse risulta quello condotto da Saleh et al., in cui è stato valutato lo stato vitaminico D non solo nel gruppo di pazienti affetti da vitiligine e in quello dei controlli sani ma anche nei rispettivi sottogruppi di pazienti affetti da malattie autoimmuni. I risultati hanno mostrato livelli sierici di vitamina D carenti (< 20 ng/ml) in una percentuale significativamente più alta di pazienti con vitiligine rispetto ai controlli (97,5% *vs* 12,5%); trend opposto è stato evidenziato considerando i valori di vitamina D ≥ 30 ng/ml (82,5% dei controlli *vs* 2,5% dei pazienti) (Fig. 3) [10]. I pazienti con vitiligine e concomitanti malattie autoimmuni hanno mostrato livelli più bassi di vitamina D rispetto a quelli non affetti da malattie autoimmuni.
Nella suddetta metanalisi va tuttavia sottolineata la presenza di studi con esito parzialmente differente. Ustun et al.,

confrontando 25 pazienti con 41 controlli, hanno mostrato come una larga percentuale (52%) degli individui affetti da vitiligine volgare risulti carente di vitamina D (< 15 ng/ml), e che tale valore non differiva in maniera statisticamente significativa da quello riscontrato nei controlli sani, che risultava addirittura maggiore (65,9%) [11].
Il risultato di Ustun è stato confermato da un recente lavoro nel quale i livelli di vitamina D misurati durante i mesi invernali (dicembre-marzo) in 50 pazienti adulti affetti da vitiligine sono risultati mediamente più bassi, ma non in maniera statisticamente significativa, rispetto a quelli dei 47 controlli sani (12,04 ± 8,84 ng/ml *vs* 12,91 ± 6,08 ng/ml rispettivamente) [12].
Infine, in un recentissimo studio osservazionale caso-controllo egiziano, il livello sierico medio di vitamina D valutato nei 40 pazienti affetti da vitiligine differiva significativamente da quello registrato nei controlli sani (20,75 nmol/l ± 9,16 *vs* 39,90 nmol/l ± 12,69; p < 0,05). Lo studio ha mostrato inoltre una interessante e significativa correlazione tra i livelli di vitamina D e il VASI (Vitiligo Area & Severity Index) score [13].

Conclusioni

L'ipovitaminosi D è una condizione comune nella popolazione italiana e la sua prevalenza aumenta principalmente con l'avanzare dell'età, l'obesità, la scarsa esposizione al sole e la stagione invernale, l'uso di alcuni trattamenti farmacologici.
I dati epidemiologici suggeriscono di presumere carenti tutti gli anziani che non stiano assumendo supplementi, anche se la letteratura più recente afferma come questa condizione coinvolga anche i giovani adulti e i bambini.
Le evidenze disponibili mostrano inoltre come, nel caso specifico di patologie dermatologiche estese, quali per esempio la vitiligine, la carenza di vitamina D sia presente in una percentuale piuttosto elevata di soggetti affetti. Il significato clinico dell'ipovitaminosi D in questa patologia e l'importanza della supplementazione sono ancora oggetto di studio.
Il dosaggio della 25(OH)D rappresenta dunque il metodo più appropriato e raccomandabile per stimare lo stato di replezione vitaminica D, pertanto nei pazienti con vitiligine, e in quelli con psoriasi e dermatite atopica descritti nei precedenti numeri di questa rivista, ove possibile è opportuno evitare condizioni di carenza attualmente prevenibili e trattabili con colecalciferolo, la vitamina D nativa.

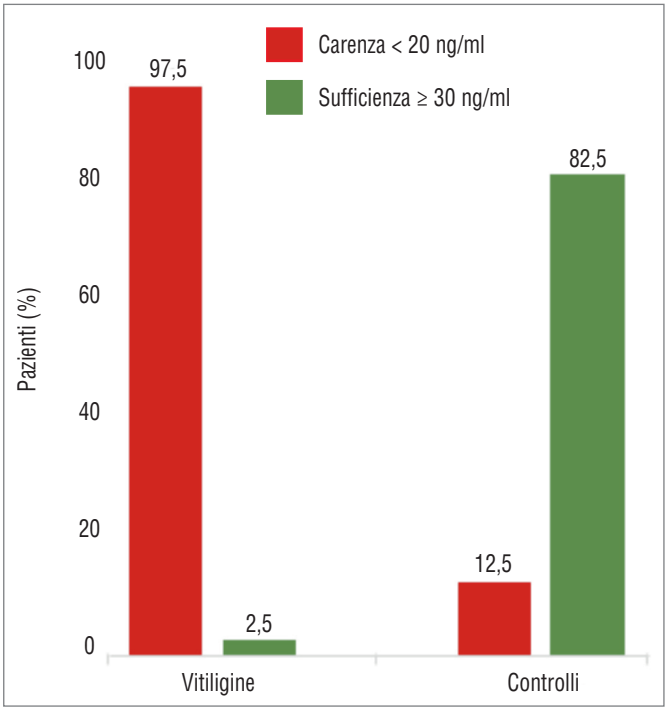

Figura 3.
Livelli sierici di 25(OH)D valutati nei pazienti con vitiligine e nei controlli (da Saleh et al., 2013, mod.) [10].

Bibliografia

1. Società Italiana di Dermatologia medica, chirurgica, estetica e delle Malattie Sessualmente Trasmesse. *Linee guida e Raccomandazioni Sidemast.* 2011.
2. Prignano F. *Focus on vitamina D.* Progr in Nutr 2014;16:143-51.
3. Iannella G, Greco A, Didona D, et al. *Vitiligo: pathogenesis, clinical variants and treatment approaches.* Autoimmun Rev 2016;15:335-43.
4. Beheshti A, Ghadami H, Barikani A, et al. *Assessment of vitamin D plasma levels in patients with vitiligo vulgaris.* Acta Med Iran 2014;52:601-6.
5. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, et al. *Vitiligo: A comprehensive overview.* J Am Acad Dermatol 2011;65:473-91.
6. Speeckaert R, Speeckaert MM, van Geel N. *Why treatments do(n't) work in vitiligo: an autoinflammatory perspective.* Autoimmun Rev 2015;14:332-40.
7. AlGhamdi K, Kumar A, Moussa N. *The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo.* Indian J Dermatol Venereol Leprol 2013;79:750-8.
8. Silverberg J, Silverberg A. *A pilot study assessing the role of 25 hydroxyvitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris.* J Am Acad Dermatol 2010;626:938-41.
9. Upala S, Sanguankeo A. *Low 25-hydroxyvitamin D levels are associated with vitiligo: a systematic review and meta-analysis.* Photodermatol Photoimmunol Photomed 2016;32:181-90.
10. Saleh HM, Abdel Fattah NS, Hamza HT. *Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in vitiligo patients with and without autoimmune diseases.* Photodermatol Photoimmunol Photomed 2013;29:34-40.
11. Ustun I, Seraslan G, Gokce C, et al. *Investigation of vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris.* Acta Dermatovenerol Croat 2014;22:110-3.
12. Karagün E, Ergin C, Baysak S, et al. *The role of serum vitamin D levels in vitiligo.* Postepy Dermatol Alergol 2016;33:300-2.
13. El Sayed Shalaby M, Mahmoud Ibrahim S, Saied El Shorbagy M, et al.. *Evaluation of serum level of 25-hydroxy vitamin D in vitiligo patients.* The Gulf Journal of Dermatology and Venereology 2017:24:45-9.