



## **Vitiligine e melanoma**

Sara Grassi, Olga Ciocca, Sonia Torti, Giovanni Borroni

*Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Pavia,  
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***Vitiligine e melanoma***

La vitiligine è un'afezione caratterizzata dalla presenza di lesioni amelanotiche di forma ovalare o rotondeggiante aventi abitualmente margini netti, e interessa in egual misura il sesso maschile e quello femminile con un picco di incidenza tra la prima e la terza decade. La sua prevalenza è pari a circa l'1% nella popolazione generale. Tuttavia se si considera la popolazione costituita dai pazienti affetti da melanoma, tale prevalenza aumenta a circa il 2.8%. L'insorgenza di vitiligine può precedere o seguire la diagnosi di melanoma e assume delle caratteristiche cliniche differenti a seconda dell'uno o dell'altro caso. La valutazione della sopravvivenza a cinque anni dalla diagnosi nei soggetti affetti da melanoma e da vitiligine ha consentito di osservare un aumento della sopravvivenza di un valore statisticamente significativo nella popolazione di soggetti affetti sia da vitiligine che da melanoma in stadio III e IV, rispetto ai pazienti affetti solo da melanoma. Questi dati preliminari suggeriscono l'importanza di condurre uno studio clinico retrospettivo per valutare il dato di associazione vitiligine e melanoma e un possibile ruolo prognostico di tale associazione.

### ***Vitiligo and melanoma***

Vitiligo is a disease characterized by the presence of amelanotic, sharply demarcated margins, oval or round shape macules and patches, which affects equally male and female, and has a peak of incidence between the first and third decade of life. Its prevalence is approximately 1% in the general population. However, when a population of patients with melanoma is considered, this prevalence reaches about 2.8%. The onset of vitiligo may precede or follow the diagnosis of melanoma and assumes different clinical characteristics. Evaluation of five years survival period after diagnosis in patients with melanoma and vitiligo stresses the increase of survival in a statistically significant way in patients with vitiligo and melanoma stage III and IV, compared to patients with melanoma alone at same stages. These data suggest the importance of considering a retrospective clinical study to evaluate the entity of association between vitiligo and melanoma and a possible prognostic role of that association.

---

## Introduzione

Il melanoma è una neoplasia maligna che origina dalla proliferazione neoplastica dei melanociti, cellule deputate alla produzione di pigmento melanico e derivanti dalla cresta neurale. La sua incidenza è in costante aumento negli ultimi decenni, tuttavia è inferiore a quella di altre neoplasie cutanee, quali il carcinoma spinocellulare e il carcinoma basocellulare. Il melanoma è un tumore scarsamente immunogenico e fenomeni di autoimmunità diretti nei confronti dei melanociti tumorali sono generalmente insufficienti ad arrestarne la proliferazione. In circa un terzo dei casi può osservarsi una regressione parziale della neoformazione melanocitaria, talvolta focale. Nelle aree di regressione in fase attiva si può osservare all'esame istopatologico un denso infiltrato linfocitario nel derma, talvolta localizzato all'interfaccia dermo-epidermica, e la scomparsa delle cellule tumorali, accompagnata nel derma da presenza variabile di melanofagi. Negli stadi di melanoma con diffusione metastatica (stadio III e IV, classificazione TNM) la risposta alla chemioterapia e all'immunoterapia è temporanea e parziale, e la neoplasia è gravata da un'elevata mortalità [1].

## Scopo del lavoro

La finalità del presente lavoro è quella di indagare modelli patologici, in particolare la vitiligine, per chiarire i rapporti tra melanoma e autoimmunità. Si valuterà, inoltre, prioritariamente attraverso la letteratura, la prevalenza della vitiligine nei soggetti affetti e in quelli non affetti da melanoma cutaneo e un eventuale risvolto in termini prognostici di tale associazione.

## Risultati e discussione

### *Vitiligine*

La vitiligine è un'affezione caratterizzata dalla comparsa di macule o chiazze amelanotiche, di forma ovoidale o rotondeggiante, a margini ben definiti, di dimensioni variabili, talvolta circondate da un orletto iperpigmentato o eritematoso. L'esame istopatologico rivela l'assenza di melanociti a livello delle lesioni amelanotiche, e la presenza in sede perilesionale di infiltrato linfocitario dermico, nelle lesioni recenti, e di melanociti spesso di grandi dimensioni e provvisti di processi dendritici ricchi di granuli di melanina [2]. La prevalenza della patologia è stimata essere pari all'1% nella popolazione mondiale; il sesso maschile e femminile sono interessati in ugual misura e, sebbene l'esordio possa avvenire a qualsiasi età, si osserva un picco di incidenza tra la prima e la terza decade di vita.

La classificazione della vitiligine è basata sulla localizzazione e distribuzione delle lesioni amelanotiche e consente di distinguere le seguenti forme cliniche:

1. la forma focale, caratterizzata da macule melanotiche localizzate in una regione corporea;
2. la forma segmentale, nella quale le lesioni assumono una distribuzione unilaterale e talvolta dermatomera;
3. la forma acro-faciale, in cui le macule ipopigmentate sono presenti a livello delle falangi delle mani e/o dei piedi e nelle regioni periorificali;
4. la forma generalizzata o vitiligine *vulgaris*, nella quale vi è un interessamento di un'ampia superficie cutanea e spesso le lesioni hanno distribuzione simmetrica;

5. la vitiligine universale in cui è interessata tutta la superficie cutanea e che più frequentemente delle altre forme è associata ad endocrinopatie multiple, quali ad esempio l'ipotiroidismo o l'ipertiroidismo, morbo di Addison, tiroidite di Hashimoto, diabete mellito;
6. la forma mucosa, infine, nella quale vi è un esclusivo interessamento delle mucose.

I meccanismi patogenetici che sottendono l'insorgenza della vitiligine non sono ancora completamente compresi, sebbene nel corso degli anni siano state formulate diverse ipotesi patogenetiche [3], quali:

1. l'ipotesi neurale che considera prioritario nell'insorgenza della vitiligine il danno a carico dei melanociti prodotto dall'azione tossica di alcuni mediatori chimici, principalmente i cataboliti prodotti dall'azione enzimatica delle monoamminoossidasi (MAO) e delle cateto-o-metil transferasi (COMPT), liberati da terminazioni nervose periferiche presenti nel derma;
2. l'ipotesi biochimica che attribuisce il danno melanocitario ad un deficit del funzionamento del sistema antiossidante cellulare che, quindi, non è più in grado di rimuovere i radicali liberi prodotti dal metabolismo cellulare;
3. la teoria autoimmune, secondo la quale la distruzione dei melanociti è causata dall'attivazione di una risposta immunitaria sia di tipo umorale che cellulare diretta verso antigeni espressi sulla superficie dei melanociti;
4. la teoria convergente è ad oggi la teoria che raccoglie più consensi e ipotizza la compartecipazione dei suddetti meccanismi che, in presenza di predisposizione genetica e ad altri fattori ambientali, sarebbero responsabili dell'insorgenza di un danno a carico dei melanociti [4]. Tale danno attiverebbe una risposta del sistema immunitario diretta nei confronti di antigeni melanocitari responsabile del perpetuarsi del danno a carico dei melanociti [5-6].

Il ruolo dell'autoimmunità nell'insorgenza e nella progressione della vitiligine è, dunque, di primaria importanza. L'esame istologico della cute perilesionale, infatti, rivela la presenza di infiltrato infiammatorio costituito principalmente da linfociti T CD8+ e il dosaggio nel siero degli anticorpi diretti verso antigeni melanocitari nei pazienti affetti da vitiligine è un indicatore dell'attività di malattia [7-8]. La vitiligine, inoltre, si associa nel 2,8% dei casi ad altre patologie autoimmuni, quali ad esempio le tiroiditi autoimmuni, la celiachia, la gastrite atrofica, la miastenia gravis, il morbo di Addison e l'alopecia areata.

### ***Gli antigeni melanocitari***

Gli antigeni melanocitari verso i quali è diretta la risposta umorale sono sia proteine enzimatiche che prendono parte alla melanogenesi, in particolare tirosinasi (TYR), tyrosinase-related protein 1 (TRP-1) e tyrosinase-related protein 2 (TRP-2), sia proteine non enzimatiche, quali Pmel17. La risposta immunitaria di tipo cellulare è, invece, diretta principalmente verso gli antigeni proteici Pmel17 e MART1. Tali antigeni sono espressi dai melanociti sia in condizioni fisiologiche che nel melanoma [9-10].

Le TRP sono accomunate da alcune caratteristiche strutturali, quali la presenza di un dominio transmembrana, di due domini leganti metalli e da un dominio con struttura simile a quella dell'epidermal growth factor con una regione ricca di cisteina, tuttavia ognuno di essi ha una specifica attività catalitica. TYR è un cupro-enzima che ha un ruolo chiave nella regolazione del processo di melanogenesi sia in condizioni fisiologiche che nel melanoma. Catalizza la conversione della tirosina a 3,4-diidrossifenilalanina (DOPA) e poi di quest'ultimo a DOPA-chinone. Questo è un precursore indispensabile per la sintesi della eumelanina e della feomelanina. Questo enzima interviene anche nelle ultime fasi della sintesi dell'eumelanina ossidando 5,6-diidrossiindolo (DHI) e dell'acido 5,6-diidrossiindolico-carbossilico (DHICA) ai rispettivi chinoni.

L'enzima TRP-1 è espresso esclusivamente nei melanociti e prende parte al processo di melanogenesi e ha anche un ruolo di stabilizzatore dell'enzima tirosinasi, formando con esso un complesso enzimatico stabile. L'enzima TRP-2 è un importante regolatore enzimatico che svolge un ruolo di primaria importanza nella biosintesi sia dell'eumelanina che della feomelanina; interviene inoltre nel rapido catabolismo dei prodotti intermedi tossici. Concentrazioni elevate di TRP-2 aumentano la produzione di eumelanina, al contrario quando la concentrazione di questo enzima è bassa prevale la sintesi di feomelanina per ridotta conversione del dopachinone a dopacromo e quindi ad eumelanina. Pmel 17 è la principale proteina strutturale del melanosoma prematuro e poi va incontro ad un clivaggio in diversi frammenti che formano la matrice fibrillare di proteina filamentose su cui avverrà la sintesi di melanina. MART-1/MelanA forma un complesso con Pmel17 e influenza la sua espressione e stabilità. È infatti indispensabile per la funzione di Pmel17 e pertanto svolge un ruolo importante nella regolazione della pigmentazione dei mammiferi.

### ***Vitiligine e melanoma***

La vitiligine, come già detto, ha una prevalenza nella popolazione generale pari a circa l'1%, tuttavia è stato osservato che i casi di vitiligine sono più numerosi nei soggetti affetti da melanoma (prevalenza pari a circa 2.8%) [12]. Nei pazienti in cui c'è un'associazione delle due patologie, la diagnosi di vitiligine precede l'insorgenza di melanoma nel 20.5% dei casi e, generalmente, si ha una prevalenza della forma di vitiligine generalizzata caratterizzata da lesioni amelanotiche di forma ovalare o rotondeggiante e margini netti. Nel 79.5% dei casi, invece, la diagnosi di vitiligine segue quella di melanoma e in questi pazienti le lesioni amelanotiche sono localizzate in prossimità della cicatrice di asportazione melanoma nel 45.5% dei casi, a livello di metastasi di melanoma locoregionali nel 42% oppure a distanza nel 12% dei casi e nel 24% insorgono durante l'immunoterapia [11].

Nei casi in cui la diagnosi di vitiligine segue quella di melanoma, le lesioni amelanotiche hanno aspetti atipici, appaiono di forma irregolare, a margini frastagliati e sono localizzate soprattutto alla parte superiore del tronco e nelle regioni periorificali al volto. Inoltre è stato osservato che nei pazienti in cui vi è un'associazione di vitiligine e melanoma c'è anche una elevato riscontro, in circa 8.4% dei casi, di patologie autoimmuni, quali le tiroiditi autoimmuni (58.6%), l'artrite reumatoide (10.3%), il diabete mellito di tipo I (10.3%) e patologie infiammatorie intestinali (5.7%) [12].

### ***La vitiligine ha un ruolo prognostico?***

La valutazione della sopravvivenza dei pazienti affetti sia da vitiligine che da melanoma ha permesso di osservare una sopravvivenza variabile a cinque anni dalla diagnosi di melanoma a seconda dello stadio della neoplasia (Tabella 1) [13]. In particolare, la sopravvivenza nella popolazione di pazienti affetti da melanoma e vitiligine non è risultata diversa di un valore statisticamente significativo rispetto a quella dei pazienti affetti solo da vitiligine negli stadi I e II di malattia. Considerando, invece, la sopravvivenza nei soggetti affetti da melanoma metastatizzato (stadio III), è emerso che mentre nel gruppo di pazienti affetti da melanoma la sopravvivenza era pari al 21,5%, nel gruppo dei pazienti affetti anche da vitiligine essa era del 52.4%. Nello stadio IV, inoltre, la sopravvivenza dei pazienti affetti da melanoma era di 9.6 mesi, mentre nei pazienti in cui vi era anche la diagnosi di vitiligine la sopravvivenza era di circa 14.4 mesi [14]. Questi dati suggeriscono, quindi, che l'associazione della vitiligine al melanoma apporti un vantaggio in termini di sopravvivenza [15-17].

## Conclusioni

La prevalenza della vitiligine nella popolazione affetta da melanoma è superiore rispetto a quella riscontrata nella popolazione generale. Tale associazione sembrerebbe giocare un ruolo favorevole in termini di sopravvivenza a cinque anni dalla diagnosi di melanoma in quei pazienti affetti da melanoma in stadio metastatico (stadio III e IV). Nella vitiligine è noto il ruolo fondamentale della risposta immunitaria sia di tipo umorale che cellulare diretta verso antigeni espressi dai melanociti, anche in condizioni tumorali. La maggior distruzione di melanociti che sono andati incontro ad trasformazione tumorale da parte del sistema immunitario dell'ospite affetto da vitiligine e melanoma, potrebbe essere spiegata alla luce di una più intensa attivazione della risposta immunitaria nei confronti di antigeni espressi dai melanociti sia in condizioni fisiologiche che nel melanoma.

I dati preliminari ottenuti suggeriscono l'importanza di condurre studi clinici sia retrospettivi che prospettici volti sia all'elaborazione di una analisi della prevalenza del melanoma nei pazienti affetti con vitiligine che alla valutazione dell'incidenza della vitiligine in pazienti con diagnosi di melanoma a qualsiasi stadio ed un'eventuale impatto sulla sopravvivenza nei pazienti con melanoma metastatizzato.

## Tabelle e figure

**Tabella 1. Tassi di sopravvivenza a cinque anni dalla diagnosi di melanoma.**

Stadio (TNM)	Melanoma e Vitiligine	Melanoma
I	95.6%	95.4%
II	74.4%	68.8%
III	52.4%	21.5%
IV	14.4 mesi	9.6 mesi

## Bibliografia

1. Bouwhuis MG. Autoimmunity and treatment outcome in melanoma. *Curr Opin Oncol* 2011;23(2):170-176.
2. Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W et al. Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am J Pathol* 1996;148:1219-1228.
3. Boissy RE. On the pathophysiology of vitiligo: possible treatment options. *Indian J Dermatol* 2012;78(1):24-29.
4. Ram M. Harnessing autoimmunity (Vitiligo) to treat Melanoma. A myth or reality? *Ann NY Acad Sci* 2007:410-425.
5. Boissy R, Nordlund JJ. Vitiligo: Current medical and scientific understanding. *G Ital Dermatol et Venereol* 2011;46:21-23.
6. Nordlund JJ. Vitiligo: a review of some facts lesser known about depigmentation. *Indian J Dermatol* 2011;56(2):180-118.
7. Basak PY, Adiloglu AK, Ceyhan AM et al. The role of helper and regulatory T cells in the pathogenesis of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:256-260.
8. Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo: autoimmune pathways and an inverse relationship with malignant melanoma. *Genome Med* 2010;19;2(10):78.
9. Gwendolen YC. Cytotoxic T lymphocyte responses against melanocytes and melanoma. *J of Translational Medicine* 2011;9:122.
10. Palermo B, Campanelli R, Garbelli S et al. Specific cytotoxic T lymphocyte responses against Melan-A/MART1, tyrosinase and gp100 in vitiligo by the use of major histocompatibility complex/peptide tetramers: The role of cellular immunity in the etiopathogenesis of vitiligo. *J Invest Dermatol* 2001;117:326-332.
11. Fujita M. Development of vitiligo during melanoma treatment with a novel survivin inhibitor: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2009;48(4):426-430.
12. Quaglino P. Vitiligo is an independent favourable prognostic factor in stage III and IV metastatic melanoma patients: results from a single-institution hospital-based observational cohort study. *Annales of Oncology* 2010;21:409-414.

13. Katelyn T. New perspectives on the role of vitiligo in immune responses to melanoma. *Oncotarget* 2011;2:684-694.
14. Nishitani N. Complete remission of metastatic malignant melanoma after surgery in association with development of systemic vitiligo. *J Dermatol* 2010;37(8):770-772.
15. Onsun N. Do we have to pay more attention to vitiligo patients? Peculiar histopathological features of primary cutaneous melanoma preceded by vitiligo. *J Dermatol* 2009;36(11):612-615.
16. Bouwhuis MG. Immunologic functions as prognostic indicators in melanoma. *Mol Oncol* 2011;5(2):183-189.
17. Chunga D. Vitiligo: a good prognostic factor in melanoma? *Dermatology Online Journal* 2009;15(2):15.