

Pigmentation disorders

د. عماد الدين يوسفان
أختصاصي أمراض جلدية

لون الجلد

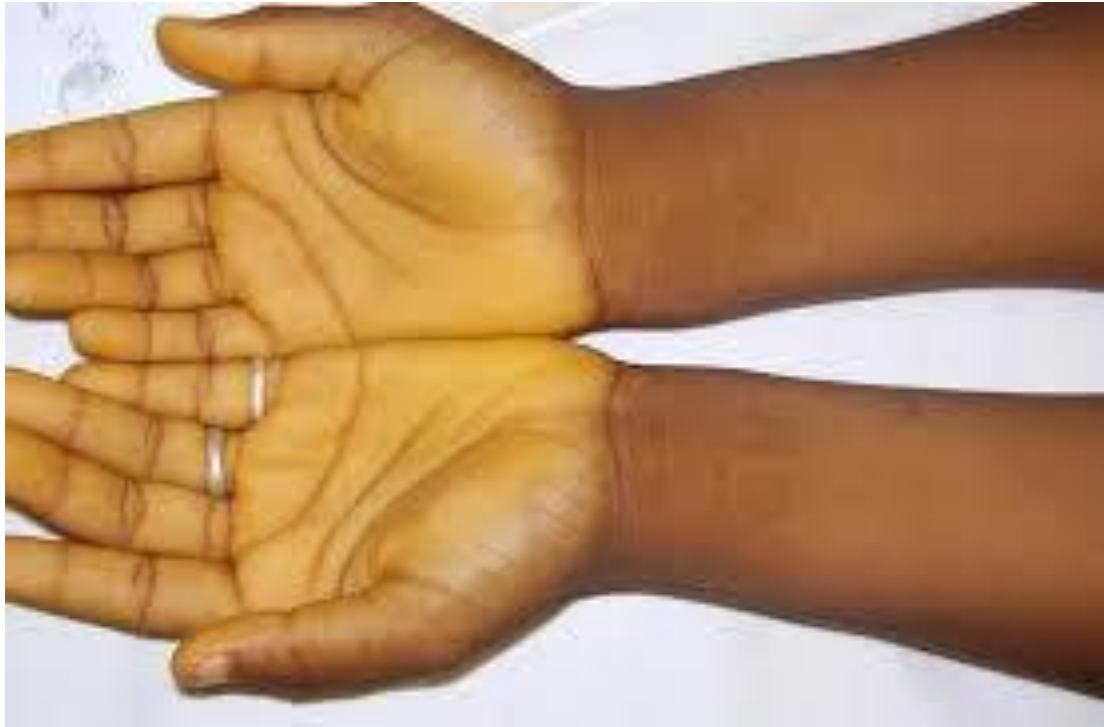
- يتفاوت لون الجلد عند الانسان بين اللون الأبيض مرورا بالبني الى الأسود.
- لون الجلد حاصل تمازج أربعة أصبغة رئيسيه:
- -الهيموغلوبين المؤكسد(أحمر) في الشعيرات الدمويه
- -الهيموغلوبين المحمل بثاني أكسيد الكربون في الوريدات ضمن الأدمة (أزرق) .
- -الكاروتينات المنتجة خارجيا (الأصفر) .
- -و الميلانين الصباغ المنتج داخليا (البني) .
- ويبقى كمية و نوع الميلانين المنتج من قبل الخلايا الميلانية (البشرية وفي جريبات الأشعار) هو المقرر للون الجلد و الأشعار بين الأفراد.
- قد تطفئ بعض الأصبغة كالبيلوروبين في حالات مرضية (اليرقان)

Carotenemia

- Carotenemia حالة سريرية تتميز باصطباج الجلد بلون أصفر (xanthoderma) و ازدياد مستوى بيتا كاروتين beta-carotene في الدم . في معظم الحالات تكون الحالة ناجمة عن استهلاك زائد لأغذية غنية بالكاروتين مثل الجزر ، squash ، السبانخ و البطاطا الحلوة. معظم الحالات تشاهد عند الأطفال .



- Carotenemia حالة غير ضارة و لكن قد تخطئ تشخيصيا مع اليرقان jaundice .
- تتميز الكاروتينيميا باصطباج الجلد بلون أصفر برتقالي يبدو أكثر وضوحا تحت الضوء الصناعي.
- بما أن الكاروتين يفرز من قبل الغدد الزهمية و يتواجد في العرق لذلك يلاحظ اللين الأصفر بوضوح في الأماكن التي تكثر فيها الغدد العرقية و الزهمية ، و غالبا ما يتظاهر اللون الأصفر أولا على قمة الأنف ، الراحتين والأخمصين و الطيات الأنفية الشفوية nasolabial folds ثم ينتشر تدريجيا ليغطي كامل الجسم . التغيرات اللونية تنجم عن توضع الكاروتين في المواد الدهنية المتوضعة في الطبقة المتقرنة stratum corneum
- غالبا ما يعف اللون عن الصلبة sclerae مما يميز الكاروتينيميا عن اليرقان.





Melanocytes

الخلايا الميلانية خلايا اختصاصية في البشرة تنتج الميلانين. يوجد حوالي ٢٠٠٠ خلية ميلانية في ١ ملم مربع في المناطق المعرضة للضياء في الوجه، الصفن، والقلبة. و ١٠٠٠ حتى ١٥٠٠ في باقي أنحاء الجسم عند البيض و السود والأسويين سواء. وعليه فان اختلاف اللون لا علاقة له بعدد الخلايا الميلانية.

تتوزع الخلايا الميلانية بانتظام بين الخلايا القاعدية في البشرة و بنسبة ١:١٠ وتوزع كل خلية ميلانية الميلانين الذي تنتجه الى حوالي ٤٠ خلية من الخلايا القرنية فوق الطبقة القاعدية عبر التغصنات المتطاولة للخلية الميلانية وعبر الخلايا المجاورة بالتماس خلية/خلية.

The anatomical relationship between keratinocytes and melanocytes is known as “the epidermal melanin unit”.

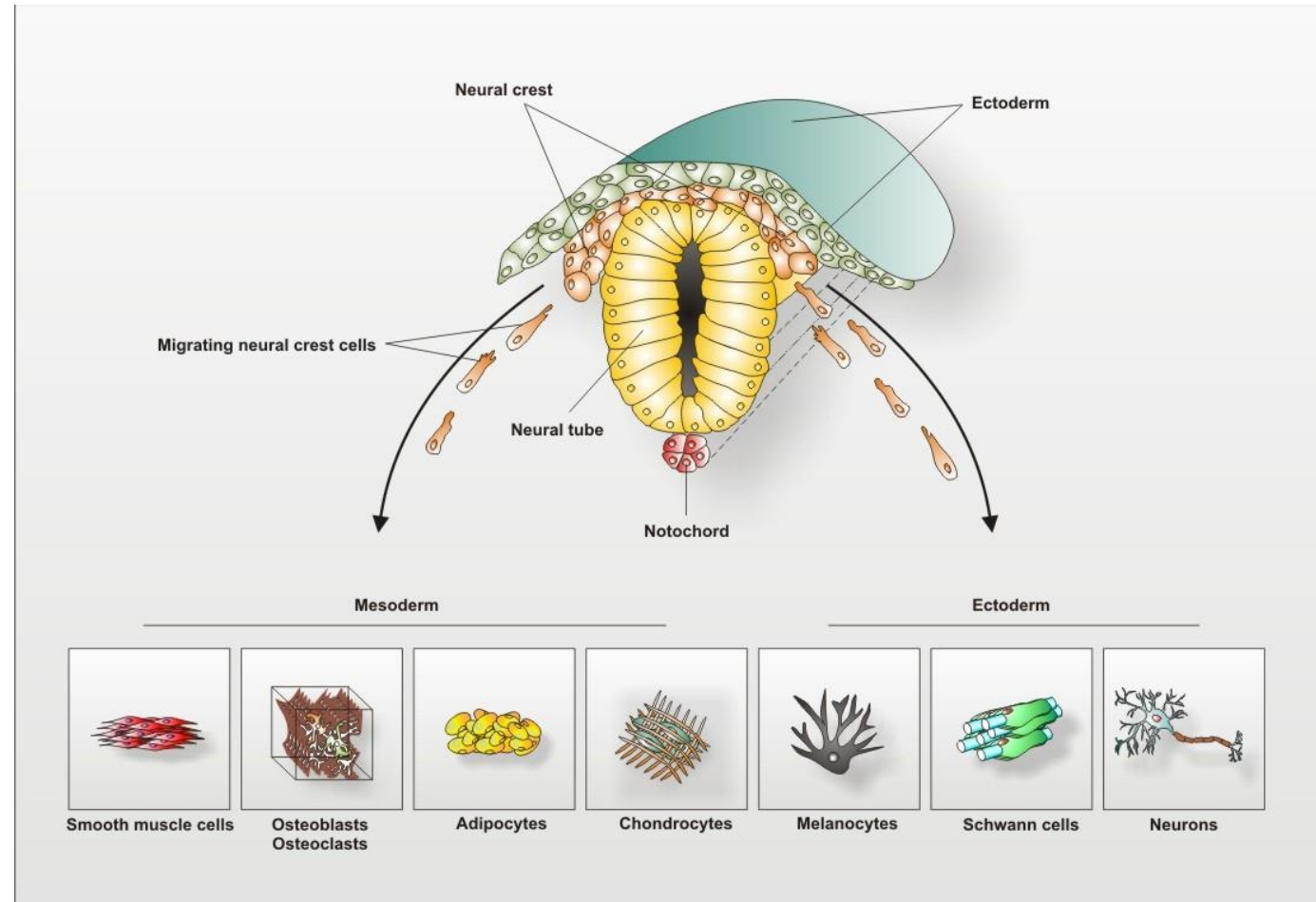
الأمر نفسه ينطبق على الخلايا الميلانية والقرنية ضمن الأجرية الشعريه.

Melanocytes

- تنحدر الخلايا الميلانية من سلفها melanoblasts خلال التطور الجنيني. (Melanoblasts) المخصصة للجلد و المشتقة من القنزعة العصبية the neural crest تبدأ بالظهور خلال الشهر الثاني من الحياة الجنينية.
- Melanoblasts خلايا كبيرة مدورة أو بيضوية تتمايز differentiate الى خلايا ميلانية melanocytes وذلك بأن تصبح مغصنة dendritic و DOPA oxydase-positive .
- تصل melanoblasts الأدمة بين الاسبوعين ١٠-١٢ من التطور الجنيني و بعدها باسبوعين تصل البشرة و تتمايز الى الخلايا الميلانية . في بداية الشهر السادس من عمر الجنين تكون الخلايا الميلانية قد تمايزت تماما و أخذت توضعها على الوصل الأدمي البشري epidermal-dermal junction
- تتناقص الخلايا الميلانية الأدمية خلال الحمل و تختفي تماما وقت الولادة ،حالما تتوضع الخلايا الميلانية البشرية على الوصل الأدمي البشري تستمر بالتكاثر و تبدأ بانتاج الميلانوزوم melanosomes و التي ضمنها يتصنع الميلانين.

Neural crest

Neural crest cells are a temporary group of cells unique to vertebrates that arise from the embryonic ectoderm cell layer, and in turn give rise to a diverse cell lineage—including melanocytes, craniofacial cartilage and bone, smooth muscle, peripheral and enteric neurons and glia.



The melanosome

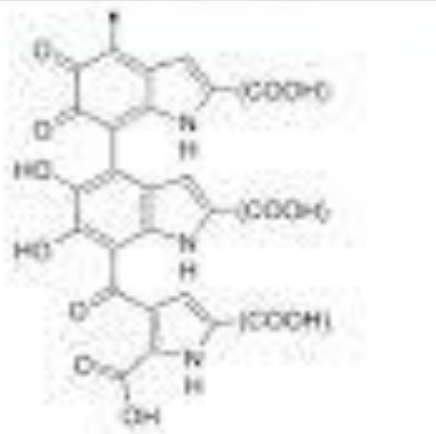



تختلف بنية الميلانوزوم melanosome تبعاً لنوع الميلانين المنتج:

- الفيوميلانوزوم pheomelanosomes ينتج الفيوميلانين pheomelanin مدورة و تحوي حويصلات كروية vesiculoglobular matrix لونها أصفر/أحمر

الايوميلانوزوم eumelanosomes تنتج ايوميلانين eumelanin اهليلجية الشكل ببنية ليفية a fibrillar matrix لونها بني/اسود

• ضمن الميلانوزومات يوجد ثلاث أنواع من الأنزيمات الضرورية لتصنيع الميلانين باشكاله:

- -tyrosinase,
- - Tyrosinase-related protein 1 (Tyrp1),
- -and Tyrosinase-related protein 2 (Tyrp2/Dct).

	Melanin	Melanosomes
Eumelanin	 <p>The image shows the chemical structure of Eumelanin, a linear polymer of indole-5,6-diol units. Each unit consists of an indole ring with hydroxyl groups at the 5 and 6 positions and a carboxylic acid group at the 3 position. The units are linked together at the 2-position of one indole ring to the 3-position of the next.</p>	 <p>The image shows a scanning electron micrograph of Eumelanosomes. These are dark, rod-shaped structures, typically 100-200 nm in length and 20-30 nm in diameter, arranged in a somewhat disordered pattern.</p>
Pheomelanin	 <p>The image shows the chemical structure of Pheomelanin, a branched polymer of indole-5,6-diol units. It features a central indole-5,6-diol unit with a cysteine-derived side chain (a -CH2-CH2-SH group) attached to the 2-position. This side chain is linked to another indole-5,6-diol unit, which is then linked to a third indole-5,6-diol unit. The main chain continues with indole-5,6-diol units linked at the 2 and 3 positions.</p>	 <p>The image shows a scanning electron micrograph of Pheomelanosomes. These are light-colored, spherical structures, typically 100-200 nm in diameter, arranged in a somewhat disordered pattern.</p>

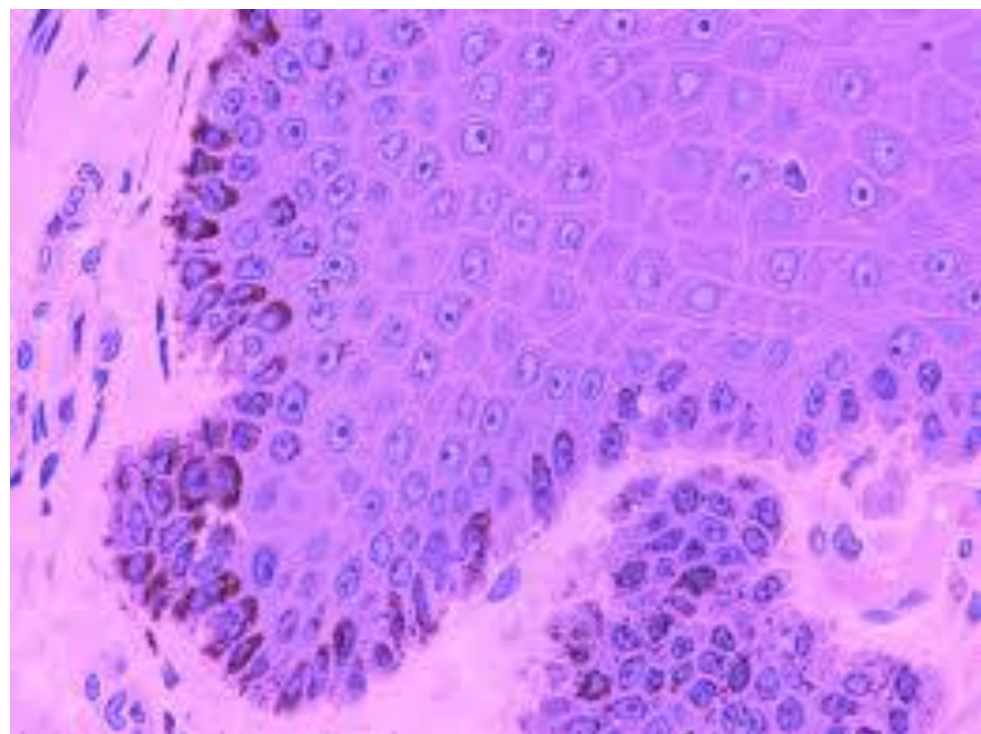
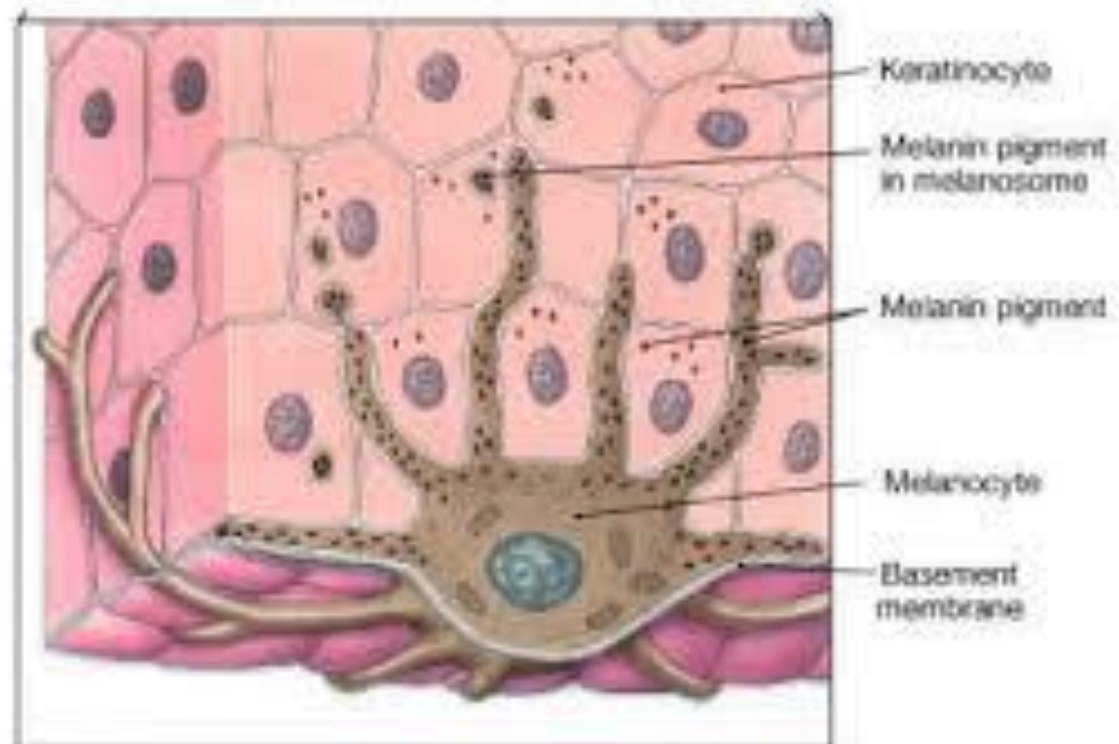
Factors that regulate skin pigmentation

- العديد من العوامل الداخلية و الخارجية تتدخل في عملية انتاج الصباغ (التملن) و من أهمها عدد و توزع الخلايا الميلانية في كل ناحية من الجلد، اختلافات العرق و الجنس، العمر، العديد من الاستجابات الهرمونية، المناخ والفصل، الأشعة فوق البنفسجية و العوامل الكيميائية .

melanogenesis

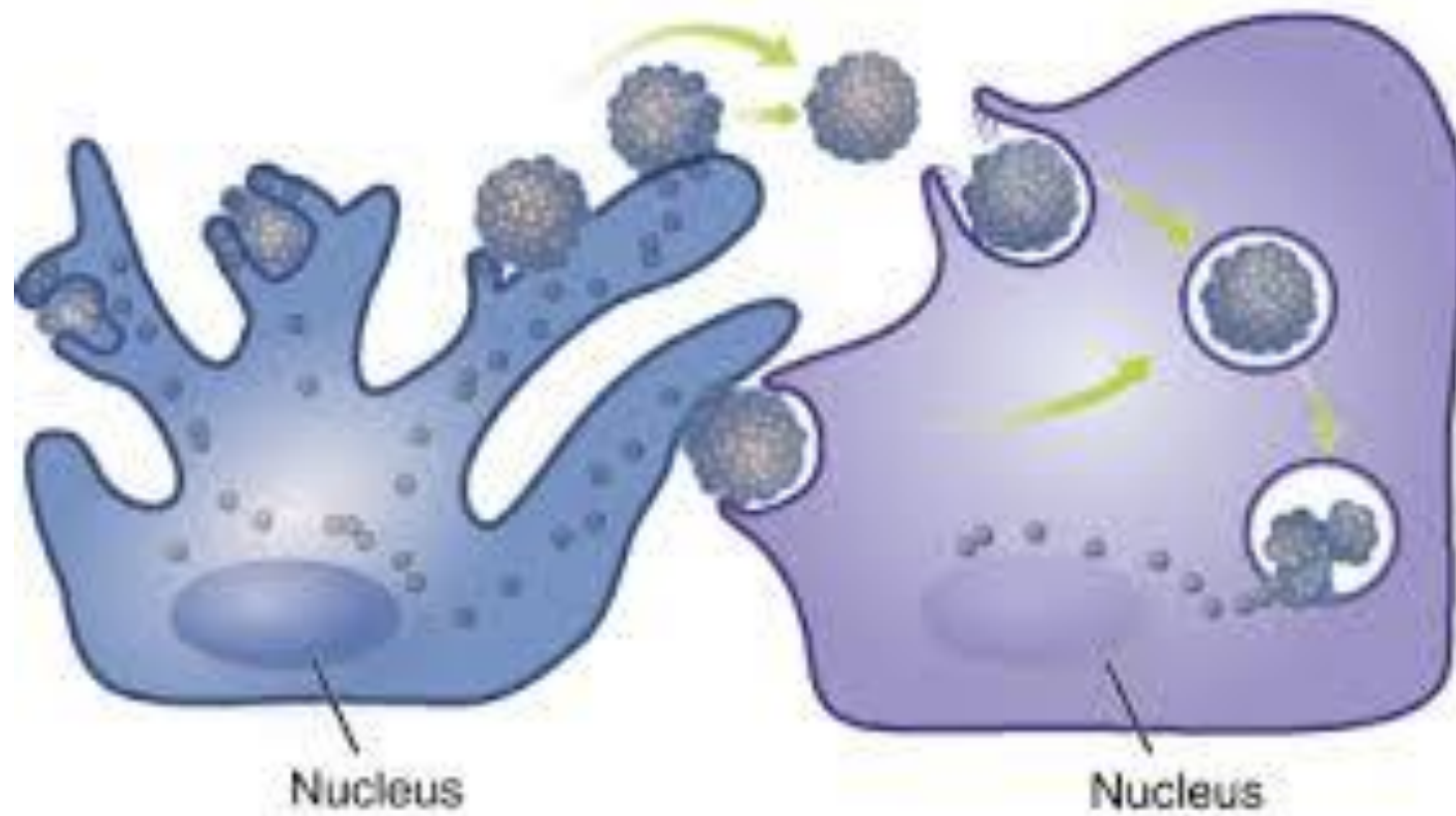
- التملن melanogenesis وهي عملية انتاج الميلانين وهو الصباغ الموجود في الجلد و العينين و الأشعار، و التملن عملية تقود الى تصبغ طويل الأمد long-lasting pigmentation ، أما التصبغ pigmentation فينجم عن أكسدة الميلانين المصنوع سابقا.
- يوجد عادة مستوى أساسي للتملن و مستوى مفعّل، عموما أصحاب البشرات الفاتحة مستوى التملن الأساسي لديهم منخفض، ولكن التعرض للأشعة فوق البنفسجية UV-B radiation لديهم يزيد من عملية التملن.
- هدف عملية التملن حماية الخلايا القاعدية و الفوق قاعدية والأدمة من ضرر الأشعة فوق البنفسجية (DNA photodamage). B حيث أن لون الميلانين الأسود يمتص معظم UV-B و يمنعها من المرور عبر طبقات الجلد .
- عندما تخترق UV rays الجلد و تؤدي لأذية DNA فان thymidine dinucleotide (pTpT) fragments المتشكل من أذية DNA سيحرض عملية التملن .

- تخضع عملية التملن لاشراف هرموني MSH and ACTH
- تصبغ الجلد الطبيعي عملية معقدة تبدأ (سواء في البشرة أو في جريبات الأشعار) بتصنيع الميلانين ضمن الميلانوزومات في الخلايا الميلانية، يليها عملية نقل للميلانوزومات للخلايا القاعدية و فوق القاعدية المجاورة عبر التغصنات، حيث تتوضع حبيبات الميلانين على القطب العلوي للنواة مشكلة قبة ميلانين melanin cap والتي تحمي DNA النواة من تأثير أشعة UV. تتلاشى حبيبات الميلانين في النهاية مع التمايز النهائي terminal differentiation للخلايا القرنية.



Melanocyte

Keratinocyte



Fitzpatrick skin phototype

- The classification known as the Fitzpatrick skin type (or phototype) depends on the amount of melanin pigment in the skin. This is determined by constitutional color (white, brown or black skin) and the result of exposure to ultraviolet radiation (tanning).
- Pale or white skin burns easily and tans slowly and poorly: it needs more protection against sun exposure. Darker skin burns less and tans more easily. It is also more prone to develop post inflammatory pigmentation after injury (brown marks).

Fitzpatrick skin phototype

Skin type	Typical Features	Tanning ability
I	Pale white skin, blue/green eyes, blond/red hair	Always burns, does not tan
II	Fair skin, blue eyes	Burns easily, tans poorly
III	Darker white skin	Tans after initial burn
IV	Light brown skin	Burns minimally, tans easily
V	Brown skin	Rarely burns, tans darkly easily
VI	Dark brown or black skin	Never burns, always tans darkly



The six Fitzpatrick skin types

Type 1



Type 2



Type 3



Type 4



Type 5



Type 6



- التأثيرات الهرمونية للاستروجين خلال الحمل أو تناوله كدواء يمكن ان تحدث تصبغا للحلمتين،الفرج، و البطن (linea nigra) .
- بعض الأمراض الجلدية و الجهازية قد ينجم عنها فرط تصبغ معمم أو موضع generalised or localised hyperpigmentation أي ازدياد لون الجلد. أو نقص تصبغ hypopigmentation حيث يتناقص لون الجلد. أو غياب تام للون achromia .
- مصباح وود Wood lamp أداة مساعدة مفيدة في تقييم التصبغات.

- Wood lamp examination is a diagnostic test in which the skin or hair is examined while exposed to the black light emitted by Wood lamp. Black light is invisible to the naked eye because it is in the ultraviolet spectrum, with wavelength just shorter than the colour violet. The lamp glows violet in a dark environment, because it also emits some light in the violet part of the electromagnetic spectrum.

linea nigra



Generalised hyperpigmentation

- فرط التصبغ المعمم نادرا ماينجم عن زيادة هرمون melanocyte stimulating hormone (MSH) في الدوران ، وعنها غالبا ما يأخذ الجلد مسحة برونزية وذلك يحدث في :
 - عند ٩٥% من مرضى داء أديسون Addison disease ويكون التصبغ واضحا على مناطق الضغط ،الطيات الجلدية ،الندبات و ضمن جوف الفم .
- عند ٩٠% من مرضى haemochromatosis ويكون التصبغ أوضحه في المناطق التناسليه، الطيات الجلدية و المناطق المعرضه للضياء.
- نادرا جدا عند مرضى انتقالات الميلانوما . diffuse melanosis cutis.

Addison disease

- Addison disease is a hormonal disorder resulting from a severe or total deficiency of the hormones made in the adrenal cortex.
- The adrenal cortex is the outer portion of the adrenal gland, of which there are two, located above each kidney.
- Two important hormones made by the adrenal cortex are cortisol and aldosterone. They are both essential for the normal functioning of the body. In particular, aldosterone regulates salt and water levels which affect blood volume and blood pressure.
- Near total or total destruction of the adrenal glands results in neither of these hormones being produced and a condition called primary adrenal insufficiency or Addison disease (first described by Dr Thomas Addison in 1855).

causes of Addison disease

- There are several causes of Addison disease:
- Tuberculosis was the leading cause of Addison disease up until the middle of the 20th century, when antibiotics were introduced that successfully treated TB.
- Nowadays, the major cause is an auto-immune disorder in which the body's immune system makes antibodies which attack the cells of the adrenal cortex and slowly destroys them. This can take months to years.
- Other less common causes include other chronic infections, cancer that has spread to the adrenals, CMV virus, and surgical removal of the adrenal glands.



JFK is one of the best-known Addison's disease sufferers



Haemochromatosis

- Haemochromatosis is a genetic disorder that causes the body to absorb excessive amounts of iron from the diet. Excess iron is normally metabolised and excreted from the body but in haemochromatosis, excess iron is deposited in organs, mainly the liver, but also the pancreas, heart, endocrine glands and joints. The liver becomes enlarged and damaged and other organs and joints may also be damaged.
- Increased pigmentation is seen in more than 90% of patients
- Skin pigmentation is often one of the first signs of the disease and may precede other signs by many years
- Hyperpigmentation is most evident on sun-exposed skin, particularly on the face
- The colour of skin can be slate grey or brownish bronze
- Ichthyosis-like changes (scaling)
- Skin thinning
- Partial loss of body hair, pubic region most affected
- Koilonychia (thinned spoon-shaped nail), usually of the thumb and index and middle fingers

Primary Haemochromatosis

Also known as hereditary haemochromatosis (HH),
an **autosomal recessive** condition.

In the majority of cases, this is due to a mutation in the **HFE gene**. [The remainder of these notes will focus on HH.]

Secondary Haemochromatosis

Due to **acquired** causes of iron overload:

Iron-loading anaemia's with transfusions e.g. thalassaemia major, sideroblastic anaemia.

Excessive dietary ingestion.

Chronic liver disease e.g. alcoholic liver disease, hepatitis B and C viruses.

Skin

- Skin pigmentation -characteristic metallic or slate-gray hue.
- Results from increased melanin and iron in the dermis.
- Pigmentation usually is generalized,
 - **More pronounced on:**
 - The face, neck,
 - Extensor aspects of the lower forearms,
 - Dorsa of the hands, lower legs,
 - Genital regions,
 - In scars.





أمراض نقص تصبغ الجلد

المهق

Albinism

- المهق هو الحالة التي يكون فيها الشخص ليس لديه صبغ الميلانين أو لديه القليل منه، في عينيه، جلده وشعره.
- لذا يكون مثل هؤلاء الأشخاص مختلفين عن غيرهم وحتى عن أفراد عائلاتهم بلون جلدهم الشاحب الذي يجعلهم عرضة لحرق الشمس، شعرهم الأبيض (أو الملون قليلا) وعيونهم ترتجف يمينا ويسارا (رأوة) بسبب حساسيتهم للضياء.
- المهق غالبا مرض وراثي مقهور recessively inherited disease أي بحاجة لمورثتين واحدة من كل والد . من يحمل مورثه واحدة فقط يكون لديه المعلومات الجينية الكافية لصنع صبغ يعطيه المنظر الطبيعي.

Classification of albinism

- تصنيف المهق: للمهق نوعين رئيسيين.
- - المهق العيني الجلدي: **Oculocutaneous albinism** ويشكل النسبة العظمى من مرضى المهق و فيه يغيب الصباغ عن الجلد و الأشعار والعينين . وينضوي تحته عدة أنواع من المهق تصنف اعتمادا على الخلل الجيني الموجود أشهرها .
Oculocutaneous albinism type 1 and type 2
- المهق العيني: **Ocular albinism** و يغيب الميلانين فيه عن العينين فقط بينما يبدو الجلد والأشعار طبيعيين أو أفتح قليلا. ويصيب ١٠-١٥% فقط من مرضى المهق.

- إذا المشكلة الرئيسية في المهق هي عدم قدرة الجسم على إنتاج الميلانين و الذي دوره الأساسي هو امتصاص الأشعة فوق البنفسجية لحماية الجلد، وله دور أساسي في الرؤية الطبيعية للعينين ، نقص اللون في الأشعار لا يسبب أي مشكلة، إذا المشكلة الرئيسية في الجلد والعيين.
- الجلد:- يحترق بسهولة.
- زيادة فرصة حدوث سرطانات الجلد و خاصة squamous cell carcinomas .
- العينين :- ضعف الرؤية ، رغم أنها لاتصل للعمى و لكن الرؤية تضعف و من الصعب تصحيحها بالنظارات .
- رهاب الضياء Photophobia : حساسية للضياء أو الوهج .
- الرؤية Nystagmus : حركات لا إرادية للعينين جيئة و ذهابا .
- الحول Strabismus: لا تثبت العينان بنفس الاتجاه .
- إصابة الشبكية التي تعتبر أهم منطقة في العين لمسؤوليتها عن إرسال الإشارات للدماغ مما يؤدي للعديد من اضطرابات الرؤية .
- أنواع أخرى نادرة من المهق قد تترافق مع اضطرابات تخثر الدم ،نقص المناعة ، أو اضطرابات في السمع.
- النقطة التي يجب أخذها بالاعتبار أن مريض المهق إنسان طبيعي ولا يجب أن يعزل اجتماعيا في كافة نشاطاته (لا يجب أن يكون الحذر وفرط الاهتمام دافعا لذلك).
- It is a myth that people with albinism are mentally impaired or intellectually-challenged.









• التدبير:

- الوقاية من الشمس: تجنب، ملابس و قبعات ونظارات شمسية وواقيات شمسية بعامل وقاية عالي . و الفحص المتكرر لجلد خاصة في الأعمار المتقدمة لكشف أي سرطان جلدي.
- لا يستطيع طبيب العينية شفاء المرض و لكنه قد يقدم الكثير من المساعدة لتصحيح الرؤية.

البهاق Vitiligo

- البهاق اضطراب نقص تصبغ مكتسب تفقد فيه الخلايا الميلانية .
- يتظاهر على شكل بقع واضحة الحدود بلون ابيض حليبي (leukoderma) .
- البهاق مشكلة تجميلية ونفسية و اجتماعية ذات تأثير كبير خاصة على المرضى من ذوي الجلد الداكن.
- البهاق مرض شائع يصيب ٠,٥-١ % من السكان يصيب الذكور والنساء و ٥٠% من الحالات تبدأ الإصابة قبل سن ٢٠ سنة.
- كثيرا ما يترافق البهاق مع أمراض المناعة الذاتية مثل :
 - diabetes,
 - thyroid disease (in 20% of patients over 20 years with Vitiligo),
 - pernicious anemia (B12 deficiency),
 - Addison disease (adrenal gland disease),
 - systemic lupus erythematosus,
 - rheumatoid arthritis
 - psoriasis, and alopecia areata (round patches of hair loss).

What causes vitiligo?

- ينجم البهاق عن فقدان أو تخريب الخلايا الميلانية.
- المسبب الحقيقي للبهاق ما زال مجهولاً. ولكن يعتقد انه من أمراض المناعة الذاتية ولكن مازال هناك ثلاث نظريات للمرض قيد البحث :
- ١- أذية الخلايا الميلانية تالية لخلل وظيفي في الأعصاب المغذية للمنطقة المصابة. يدعم النظرية شكل من البهاق يدعى البهاق القطعي segmental vitiligo .
- ٢- البهاق مرض مناعي ذاتي (غالباً ما يرافق أحد أمراض المناعة الذاتية).
- ٣- نظرية السمية الذاتية Auto toxic theory أي الخلايا الميلانية تدمر نفسها بنفسها.

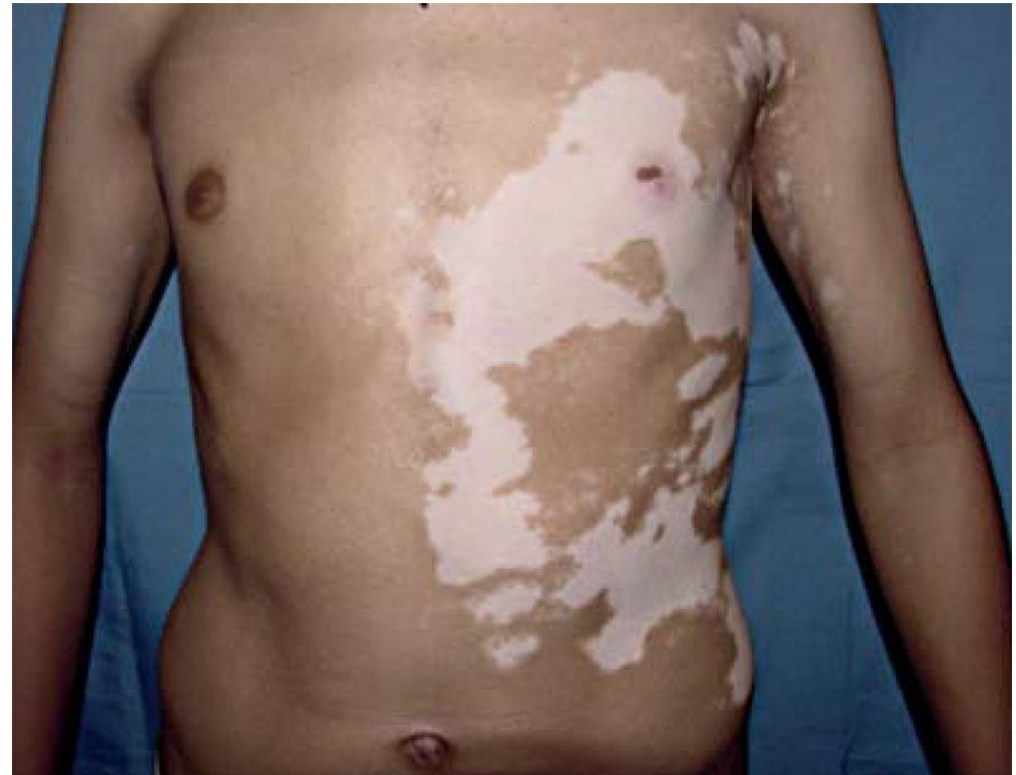
- Current investigations are evaluating the pattern of cytokines (messenger proteins) and the role of the hair follicle in repigmentation.
- A vitiligo-like leukoderma may occur in patients with metastatic melanoma. It can also be induced by certain drugs, such as immune checkpoint inhibitors (pembrolizumab, nivolumab) and BRAF inhibitors (vemurafenib, dabrafenib) used to treat metastatic melanoma.

What are the clinical features of vitiligo?

- يمكن ان يصيب البهاق أي منطقة من الجسم .فقدان الصباغ الكامل قد يصيب لطفة patch وحيدة من الجلد أو لطف متعددة .
- من مناطق الاصابة الأشيع الاماكن المكشوفة (وجه، عنق، أجفان ،رؤوس الأصابع و الأقدام..).
- ثنيات الجسد، الحلمتين، السرة، الشفتين و المناطق التناسلية.
- البهاق يفضل مناطق الرضوض (cuts, scrapes, thermal burns and sunburn) وهذا ما يدعى بظاهرة كوبنر Koebner phenomenon
- أحيانا قد يلي البهاق شدة عاطفية emotional stress .
- قد يبدأ البهاق على شكل وحمات هالية متعددة. multiple halo naevi .
- فقدان اللون قد يصيب الشعر و الفروة، الحاجبين و الرموش . الشعر الأبيض يدعى 'leukotrichia' or 'poliosis'
- شبكية العينين retina قد تتأثر، ولكن لون القرنية لا يتغير.



segmental vitiligo



multiple halo naevi

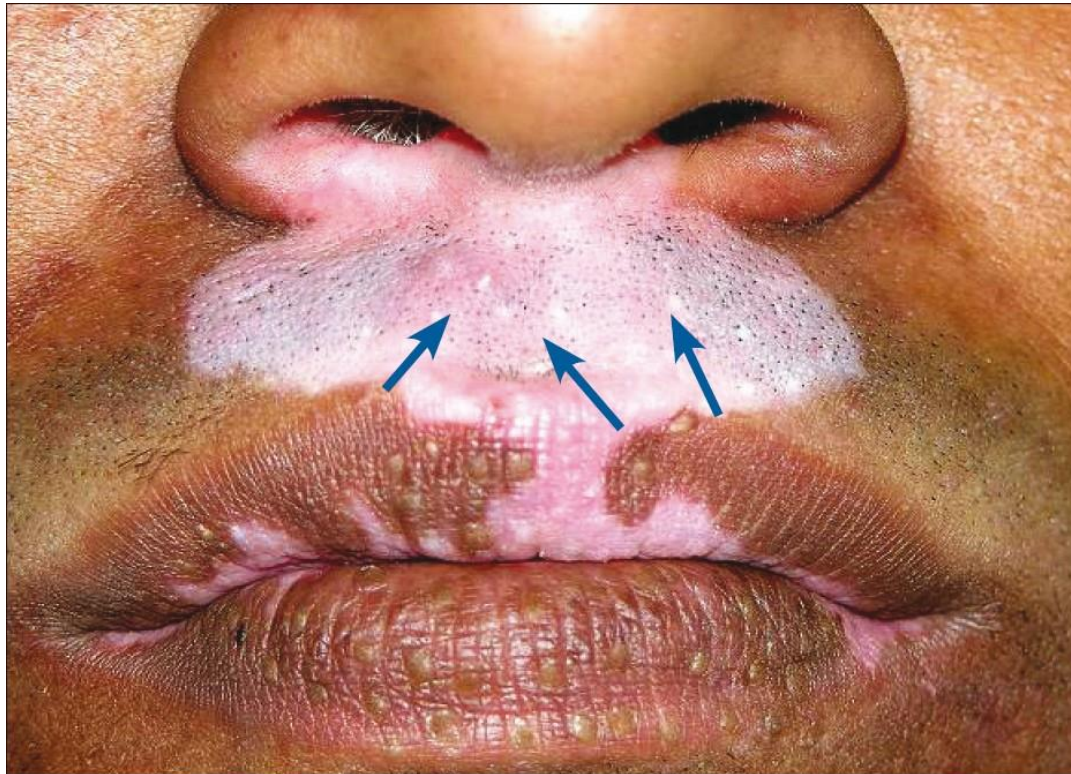


leukotrichia' or 'poliosis



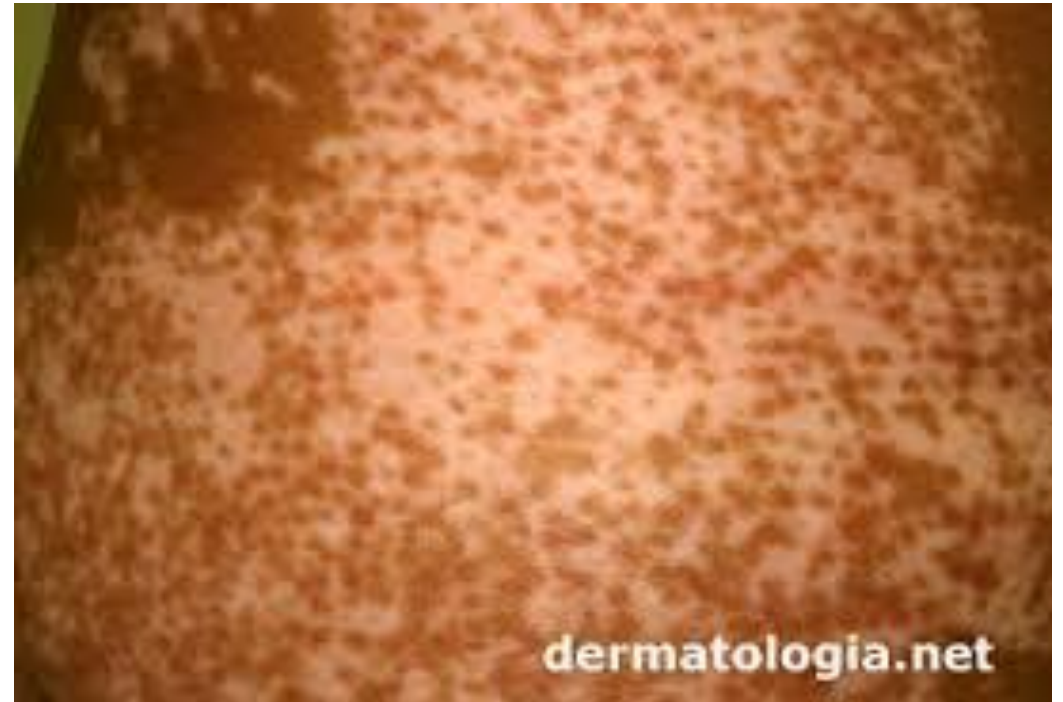
Koebner phenomenon vitiligo

Depigmentation of grafts in the recipient area of stable vitiligo



- تختلف شدة البهاق من شخص لأخر. و لا توجد وسيلة لتوقع مساحة فقدان الصباغ و الزمن الذي ستزول به.
- البهاق يبدو أوضح لدى ذوي الجلد الداكن. قد لا يكتشف أصحاب الجلد الفاتح لطخات و بقع البهاق الا خلال العطلات الصيفيه عندما يتسفع جلدهم نتيجة التعرض للشمس فتبدو أفات البهاق اوضح.
- قد يستمر البهاق وتمتد مساحته لعدة أشهر قبل أن يدخل بحالة ثبات.
- قد يحدث اعادة تصبغ عفوي يبدأعادة بتصبغ نقطي حول الأجرية الشعرية تمتد لتعيد اللون لكامل اللطخة. ولكن بعد فترة من الزمن يعود البهاق للتمدد ثانية. وهكذا قد ندخل بدورة من التمدد و الثبات periods of stability عدة مرات.
- سجلت حالات فقدان صباغ لكامل مساحة الجلد .

vitiligo repigmentation



How is vitiligo diagnosed?

• البهاق يشخص سريريا ولا حاجة لأي فحوصات ،تبدو بقع و لطخات البهاق أوضح بفحصها بمصباح وود.

قد ينصح بأخذ خزعة جلدية والتي تبدي في المرحلة الباكرة الالتهابية رشاحة لمفاوية ، ولكن في الأوقات الثابتة فان غياب الخلايا الميلانية و الصباغ هو كل ما يشاهد.

- **Blood tests** to assess other **potential autoimmune diseases** or polyglandular syndromes may be arranged, such as thyroid function, B12 levels and autoantibody screen.
- **Clinical photographs** are useful to **document the extent of vitiligo** for monitoring. Serial digital images may be arranged on follow-up. The extent of vitiligo may be scored according to the **body surface area** affected by depigmentation.

vitiligo Wood lamp examination



How is vitiligo treated?

- ما تزال نتائج معالجة البهاق حتى الآن غير مرضية ، و معالجات اعادة التصبغ تنجح عادة على الوجه و الجذع أما اليدين والقدمين و المناطق ذات الشعر الأبيض فان استجابتها أخف.
- البقع و اللطخات حديثة التشكل تستجيب بشكل أسرع من اللطخات القديمة.
- تحدث الاستجابة لاعادة التصبغ عندما تتفعل الخلايا الميلانية الجذعية melanocyte stem cells الموجودة في بصلة الشعرة the bulb في قاعدة الجراب الشعري و تهاجر نحو سطح الجلد (و يتجلى ذلك سريريا بتصبغات بنية نقطية حول جريبات الأشعار)
- الاحتياطات العامة: لبس ملابس واقية لتجنب الحروق الجلدية للجلد المصاب، الحذر من أذية الجلد لتجنب ظاهرة كوبنر.

• المعالجة التمويهية التجميلية **Cosmetic camouflage** تفيد باخفاء بقع البهق وهذه قد تكون:

- Make-up, dyes and stains
- Waterproof products
- Dihydroxyacetone-containing products "tan without sun"
- Micropigmentation or tattooing for stable vitiligo

Cosmetic camouflage



Sun protection

- **stay indoors** when sunlight is at its peak, **cover up** with sun protective clothing and apply SPF 50+ sunscreen to exposed skin.
- White skin can only burn on exposure to ultraviolet radiation (UVR); it cannot tan
- Sunburn **may** cause vitiligo to **spread**
- Tanning of normal skin makes vitiligo patches appear **more obvious**

Topical treatments

- Topical treatments for vitiligo include:
- **Corticosteroid creams.** These can be used for vitiligo on trunk and limbs for up to 3 months. Potent steroids should be avoided on thin-skinned areas of face (especially eyelids), neck, armpits and groin.
- **Calcineurin inhibitors** (pimecrolimus cream and tacrolimus ointment). These can be used for vitiligo affecting eyelids, face, neck, armpits and groin.

Phototherapy

- Phototherapy refers to **treatment with ultraviolet (UV) radiation**. Options include:
- **Whole-body or localized broadband or narrowband (311 nm) UVB**
- **Excimer laser UVB (308 nm)** for small areas of vitiligo
- Oral, topical, or bathwater **photochemotherapy (PUVA)**
- Phototherapy probably works in vitiligo **by 2 mechanisms**.
 - **Immune suppression**—preventing destruction of the melanocytes
 - **Stimulation of cytokines** (growth factors)
- Treatment is usually given twice weekly for a trial period of 3–4 months. If repigmentation is observed, treatment is continued until repigmentation is complete or for a maximum of 1–2 years.
- Phototherapy is unsuitable for very fair skinned people.
- Treatment times are generally brief. The aim is to cause the treated skin to appear very slightly pink the following day.
- It is important to avoid burning (red, blistered, peeling, itchy or painful skin), as this could cause the vitiligo to get worse.

Systemic therapy

Systemic treatments for vitiligo include:

- Mini-pulses of **oral steroids** for 3 to 6 months
- Subcutaneous **afamelanotide**
- It is anticipated that monoclonal antibody biologic agents will be developed to treat vitiligo.

Surgical treatment of stable vitiligo

Surgical treatment for **stable and segmental vitiligo** requires removal of the top layer of vitiligo skin (by shaving, dermabrasion, sandpapering or laser) and replacement with pigmented skin removed from another site.

- Techniques include:
- Non-cultured melanocyte-keratinocyte cell suspension transplantation.
- Punch grafting
- Blister grafts, formed by suction or cryotherapy
- Split skin grafting
- Cultured autografts of melanocytes grown in tissue culture

Depigmentation therapy

- Depigmentation therapy, using [monobenzyl ether of hydroquinone](#), may be considered in severely affected, dark skinned individuals.
- [Cyotherapy and laser treatment](#) (eg 755 nm Q-switched alexandrite or 694 nm Q-switched ruby) have also been used successfully to depigment small areas of vitiligo.

Depigmentation therapy



Psychosocial effects

- Psychosocial effects of vitiligo
- Vitiligo results in **reduced quality of life** and **psychological difficulties** in many patients, especially in adolescents and in females. The psychosocial effects of vitiligo tend to be more severe in some countries, cultures and religions than in others. Family support, counselling and cognitive behavioral treatment can be of benefit.

النخالية البيضاء

Pityriasis alba

- اضطراب جلدي شائع عند الأطفال و اليافعين بي عمر ٣-١٦ سنة .
- يتميز بوجود لطخات خمامية فاتحة وسفية غير واضحة الحدود ill-defined ،تخبو هذه الافات لاحقا لتترك خلفها بقع ناقصة التصبغ hypopigmented و التي تدريجبا تعود للون الجلد الطبيعي.
- The term is derived from the words pityriasis (scaly) and alba (white).





Hyperpigmentation disorder

الكلف

Melasma

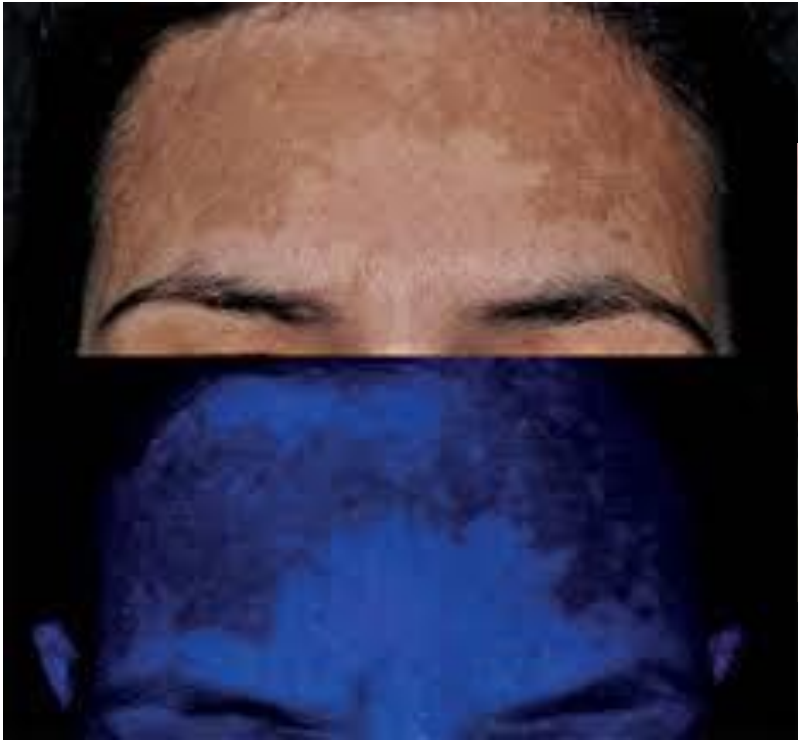
- فرط التصبغ الوجهي ذو أهمية تجميلية ، وله تأثيرات نفسية هامة.
- الكلف فرط تملن للجلد مكتسب شائع يتظاهر بلطخات بنية- رمادية brown-grey تتواجد بشكل ظاهر على مناطق المعرضة للشمس. الكلف أشيع أسباب فرط التصبغ التي تصيب الوجه.
- الكلف يصيب كافة الأعراق all races وخاصة عند الأشخاص ذوي الجلد الداكن (Fitzpatrick skin types IV to VI) such as Hispanic and Asian ethnicities.
- يصيب النساء أكثر من الرجال. ٩٠% نساء. ولكن السبب الأكيد وراء ذلك مازال غير واضحا.
- ما زالت الآلية الامراضية للكلف غير معروفة ولكن يوجد العديد من العوامل التي تؤثر في حدوثه و أهمها الاستعداد الجيني، الهرمونات و التعرض للأشعة فوق البنفسجية.
- تفاقم الكلف بعد التعرض الشديد للشمس معروف. الحمل و حبوب منع الحمل (oestrogen/ progesterone therapies)، التحسس الضيائي للأدوية المضادة للاختلاج. اضطرابات الدرق. المزوقات، و بعض الأدوية قد تؤثر في الكلف . دراسات حديثة أشارت الى مستويات عالية من مستقبلات الأستروجين oestrogen receptor expression وجدت في الجلد المصاب عند المريضات اللواتي يتناولن مانعات الحمل الفموية.
- ينجم الكلف عن زيادة توضع الميلانين في البشرة، في الأدمة ضمن البالعات ، أو في الاثنين معا.







- اعتمد على مصباح وود في تقسيم الكلف لأربع أنواع اعتمادا على عمق توضع الميلانين .
 - الكلف البشري: أشيع الأنواع يتميز بتوضع الميلانين ضمن الخلايا البشرية و عبر طبقاتها جميعا و التصبغ يزداد وضوحا بالفحص بمصباح وود.
 - الكلف الأدمي: والذي تنتشر فيه خلايا بالعة للميلانين melanophages ضمن الأدمة و هذا النوع لا يزداد وضوحا بمصباح وود.
 - الكلف المختلط : مزيج من الأدمي و البشري.
- الكلف الغير واضح : حيث التصبغ يظهر فقط بالاستعانة بمصباح وود ،(غير ظاهر سريريا)



Treatment options

- نظرا لوجود المشاركة الأدمية بفرط التملن للكلف لذلك غالبا ما يكون الكلف صعب المعالجة، و النكس بعد إيقاف المعالجة هو الغالب، وهذا ممكن حدوثه مباشرة أو بعد سنه من إيقاف المعالجة ،لذلك يجب أن يعلم جميع مرضى الكلف الراغبين بالمعالجة بهذه الحقيقة و أن يكونوا على استعداد للمتابعة الطويلة.
- يجب أخذ تفصيل كامل من المريض عن العوامل المحرضة و ضرورة الابتعاد عنها.(شمس، أدوية، حمل، حبوب منع حمل فموية، مزوقات...)
- هدف معالجة الكلف هو كبح عملية التملن و إزالة الميلانين الزائد من الأدمة والبشرة.
- استعمال دارنات شمسيه فعاله broad spectrum UVA and UVB sunscreen إجباري لمرضى الكلف لتساعد في الحد من عملية التملن.
- فرط التصبغ البشري يمكن إزالته بسهولة بالمقشرات الكيميائية العديدة طالما استطعنا إيقاف التملن بنفس الوقت.
- التحدي الأكبر بمعالجة المركب الأدمي.

- المعالجات الموضعية للكلف تعمل على التدخل في عملية التملن و ايقافها في احدى مراحلها ومعظم هذه المعالجات يستهدف تثبيط انزيم التيروسيناز tyrosinase
- المركبات المفتحة (هيدروكينون hydroquinone، تريتينوين tretinoin، أزيليك اسيد azelaic acid و الستيروئيدات يمكن استخدامها بمفردها أو مع بعضها للحصول على نتيجة تآزرية ضد فرط التصبغ.

hydroquinone

- Despite controversies regarding hydroquinone-induced **ochronosis**, hydroquinone remains the most effective topically applied bleaching agent approved by the FDA.
- Depigmentation becomes evident only after five to seven weeks of therapy and should be continued for a minimum of three months, and often for up to one year.
- Irritation is the most common complication.

Ochronosis



- Ochronosis is the bluish black discoloration of certain tissues, such as the ear cartilage and the ocular tissue, seen with alkaptonuria, a metabolic disorder.
- Additionally, ochronosis can occasionally occur from exposure to various substances such as phenol, trinitrophenol, resorcinol, mercury, picric acid, benzene, **hydroquinone**, and antimalarials.

Tretinoin

- Tretinoin promotes the rapid loss of pigment through epidermopoiesis and increased epidermal turnover.
- However, clinically significant lightening only becomes apparent after 24 weeks and has common side effects like burning, dryness, scaling and erythema.
- Sunscreen is advised during treatment.
- Topical steroids in combination with other therapies has a synergistic effect and helps to reduce irritation from tretinoin.
- **Topical hydroquinone 2-4% in combination with tretinoin 0.05 to 0.1% has been an established treatment protocol.**

Topical azelaic acid 15-20%

- Topical azelaic acid 15-20% can be as effective, and one study indicated it was more successful than monotherapy with hydroquinone but without the same irritation to the skin.
- Inhabitation of tyrosinase is key and topical azelaic acid has no depigmentation effect on normally pigmented skin because it selectively affects abnormal melanocytes.

pityriasis versicolor



Kojic acid

- Kojic acid alone or in combination with glycolic acid or hydroquinone has also shown good results.
- Kojic acid, used in concentrations of 1-4%, is a potent antioxidant that also inhibits the production of free tyrosinase thereby inhibiting melanogenesis.
- Glycolic acid is an alpha hydroxy acid that has skin lightening properties when used in a 5 to 10% concentration. It directly reduces melanin formation by tyrosinase inhibition but should be used cautiously because of the risk of inducing hyperpigmentation from excessive skin irritation.

Other new and experimental agents

- Mequinol, N-acetyl-4-cysteaminylphenol, and **arbutin** are other hydroquinone derivatives that have also been used successfully in the treatment of hyperpigmented disorders.
- Other new and experimental agents including **ascorbic acid**, **niacinamide**, liquorice derivatives, and flavonoids have been used to affect melanin pigmentation.

Chemical peeling

- Trichloroacetic acid, Jessner's solution, alpha-hydroxy acid preparations, kojic acid alone or in combination also show good results by reducing hyperpigmentation and recurrences. Peels are best used in conjunction with a topical pigment suppressing preparation.

Laser and IPL treatments

- Laser treatments and intense pulse light (IPL) therapy are other modalities that are used to help improve hyperpigmentation with varying success.
- Treatment with high energy pigment specific lasers, ablative laser resurfacing and fractional lasers can result in high rates of post inflammatory hyper and hypopigmentation with significant rebound melasma.
- Q-switched lasers can target melanosomes without damaging surrounding tissue structures. Its high pressure acoustic wave leads to melanocyte death but has a high incidence of hyperpigmentation, hypopigmentation and rebound melasma.
- IPL has also been used to treat melasma; however it is not possible to target dermal melanosomes with IPL. Consequently, IPL will produce transient improvement in epidermal pigmentation but not dermal pigmentation and may induce post inflammatory hyperpigmentation.
- Similarly, ablative resurfacing lasers and fractional resurfacing lasers showed early promise in treating melasma but long-term follow-up studies have suggested that there is a high incidence of rebound melasma and post inflammatory hyperpigmentation.

Conclusion

- الكلف : اضطراب فرط تصبغ مزمن ، شائع ، له تأثيرات نفسية سلبية كبيرة ،
- مع أنه يوجد عدد كبير من الخيارات العلاجية ، إلا أن المعالجة غالبا ما تكون مخيبة .
تتطلب المعالجة وقتا طويلا . و لا يوجد معالجة عالمية نوعية وفعالة .
- معظم الخبرات تتفق على أن المعالجات المشتركة هي الأكثر فاعلية و أهمها مشاركة الهيدروكينون hydroquinone مع التريتينوين tretinoin مع ستيرويد موضعي (تركيبة كليجمان) هي الأكثر فعالية على المدى البعيد .
- و مع ذلك يجب وضع المريض بصورة أن النتائج غالبا ما تكون غير مرضية مع فترات تحسن يليها نكس لفرط التصبغ rebound hyperpigmentation

شكرا لاصغائكم

