

Expressões Wnt1 na repigmentação perifolicular de vitiligo após terapia com radiação ultravioleta B de banda estreita

WNT1 expressions on vitiligo perifollicular repigmentation post-narrow band ultraviolet B therapy

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191141198>

RESUMO

Introdução: O vitiligo é um distúrbio de pigmentação, caracterizado por manchas brancas na pele e mucosas. A proteína Wnt1 pertence à via de sinalização Wnt. A indução de Wnt1 está ligada à diferenciação de células-tronco de melanócitos nos folículos pilosos do lentigo solar, que constitui um distúrbio da pele por hiperpigmentação em áreas expostas ao sol. Isso pressupõe a possibilidade de indução de Wnt1 com a terapia NB-UVB, o que causaria a repigmentação perifolicular no vitiligo.

Objetivos: Comparar as expressões Wnt1 na repigmentação do vitiligo após o tratamento com NB-UVB e identificar a relação entre as expressões Wnt1 e a área de repigmentação do vitiligo.

Materiais e métodos: Os sujeitos do estudo foram 18 pacientes com vitiligo. O exame imuno-histoquímico foi realizado em áreas de pele com vitiligo pré e pós-tratamento com fototerapia duas vezes por semana durante dois meses.

Resultados: Houve diferenças significativas na área de lesão do vitiligo pré e pós-terapia. Também houve diferenças significativas nas expressões de Wnt1 pré e pós-terapia. Ainda, observou-se correlação entre as expressões de Wnt1 e a área de lesão de vitiligo pós-terapia.

Conclusões: A indução de Wnt1 ocorre nos folículos pilosos após a terapia NB-UVB, causando pigmentação em torno dos folículos pilosos. Mais estudos são necessários sobre o mecanismo de ação da proteína Wnt1, resultando em pigmentação ao redor dos folículos pilosos.

Palavras-chave: Folículo piloso; Melanócitos; Terapia Ultravioleta; Proteína Wnt1; Fototerapia; Vitiligo

ABSTRACT

Introduction: Vitiligo is a pigmentation disorder characterized by white spots on the skin and mucous membranes. Wnt1 protein belongs to the Wnt signaling pathway. Wnt1 induction is linked with melanocyte stem cell differentiation in hair follicles on lentigo solaris, which is a hyperpigmentation skin disorder in sun-exposed area. This assumes the possibility of Wnt1 induction with NB-UVB therapy, which causes perifollicular repigmentation on vitiligo.

Objectives: To compare Wnt1 expressions in vitiligo repigmentation after NB-UVB treatment and to identify the relationship between Wnt1 expressions and vitiligo repigmentation area.

Materials and methods: The subjects of the study were 18 vitiligo patients. Immunohistochemical examination was conducted on vitiligo skin tissues pre- and post-phototherapy treatment twice a week for two months.

Results: There were significant differences in the vitiligo lesion area between pre and post-therapy. Also, there were significant differences in Wnt1 expressions between pre and post-therapy. There was a correlation between the post-therapy Wnt1 expressions and the post-therapy vitiligo lesion area.

Conclusions: Wnt1 induction occurs in hair follicles post-NB-UVB therapy, causing pigmentation around hair follicles. Further studies are needed on the Wnt1 protein mechanism resulting in pigmentation around hair follicles.

Keywords: Hair Follicle; Melanocytes; Ultraviolet Therapy; Wnt1 Protein; Phototherapy; Vitiligo

Artigo Original

Autores:

Dian Ardiana¹
Nanny Herwanto²
Cita Rosita Sigit Prakoeswa²
Indropo Agusni²

¹ Departamento de Dermatologia e Venereologia, Faculdade de Medicina, University of Hang Tuah, Dr. Ramelan Naval Hospital Surabaya, Surabaya, Indonésia.

² Departamento de Dermatologia e Venereologia, Faculdade de Medicina, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo Teaching Hospital Surabaya, Surabaya, Indonésia.

Correspondência:

Cita Rosita Sigit Prakoeswa
Departamento de Dermatologia e Venereologia, Faculdade de Medicina, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo Teaching Hospital
R. Prof. Dr. Moestopo, 47
Surabaya, Indonesia
E-mail: drcita.rosita@gmail.com

Data de recebimento: 18/05/2019

Data de aprovação: 23/09/2019

Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia e Venereologia, Faculdade de Medicina, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo Teaching Hospital, Surabaya, Indonésia.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de interesse: Nenhum.



INTRODUÇÃO

O vitiligo é um distúrbio de pigmentação na pele, marcado por manchas brancas semelhantes a giz na pele e na mucosa, caracterizado histologicamente pela falta de melanócitos (célula de formação de pigmento de melanina). O vitiligo é detectado em todo o mundo, com prevalência em torno de 0,1 a 2%.¹ Índices baixos de qualidade de vida estão relacionados à atividade da doença bem como ocorrência em idade baixa e manchas nas mãos.²

A radiação ultravioleta B de banda estreita (*Narrow Band-Ultraviolet B* - NB-UVB) tem sido um tratamento comum para o vitiligo. A terapia NB-UVB apresentou estatística e clinicamente melhores respostas do que a ultravioleta A (UVA);³⁻⁵ no entanto, o NB-UVB precisa de luz especial, sendo um tratamento demorado (de vários meses a anos), e a repigmentação pode não atingir 100%.

Ortonne *et al* mencionam depósitos de melanócitos nos folículos pilosos humanos e a proliferação desses melanócitos com a exposição ao PUVA, causando repigmentação no vitiligo.⁶ Porém, o mecanismo da repigmentação perifolicular do vitiligo a partir de células-tronco de melanócitos após o tratamento com NB-UVB ainda não está claro.

O Wnt é uma proteína sinalizadora e seu papel na pigmentação da pele e do cabelo humano ainda não foi bem explicado, tanto durante o desenvolvimento fetal quanto no período pós-natal. Os sinais de Wnt são importantes no desenvolvimento das cristas neurais na embriologia de camundongos, particularmente Wnt1 e 3^a. Wnt1, que também desempenham papéis significativos no desenvolvimento da crista neural para formar células de pigmento; e quando ocorre a depleção de células de crista neural por ambas as proteínas, esta tenderá a formar neurônios ao invés de células de pigmento. O Wnt1 transmite sinais nos melanoblastos como parácrinos para aumentar a quantidade de melanócitos, enquanto os sinais Wnt3a e β -catenina atuam mais na determinação da crista neural para formar melanócitos.⁷ As células-tronco Wnt fazem com que as células-tronco dos melanócitos se diferenciem para formar melanoblastos que produzirão melanócitos que, por sua vez, fornecerão pigmentação aos folículos pilosos em crescimento.⁸

Um estudo realizado por Yamada *et al* (2013)⁹ em camundongos mostrou que as células-tronco de melanócitos na região bulge induzem pigmentação epidérmica após o tratamento com NB-UVB. Células-tronco de melanócitos se diferenciam para formar melanoblastos pela ativação da via Wnt/ β -catenina. O experimento em ratos também demonstrou aumento na expressão de Wnt1, estimulando a diferenciação de células-tronco de melanócitos e causando hiperpigmentação da pele após a exposição à UVB.

OBJETIVOS

O objetivo deste estudo é comparar a expressão de Wnt1 da lesão perifolicular do vitiligo pré-terapia com NB-UVB e a expressão de Wnt1 na repigmentação da lesão pós-terapia com NB-UVB e identificar a relação entre a expressão de Wnt1 e a área de repigmentação do vitiligo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi conduzido um estudo pré-experimental de grupo único com desenho pré-teste/pós-teste. Obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, Dr. Ramelan Navy Hospital Surabaya. Todos os sujeitos deste estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes do processo de pesquisa.

A população do estudo foi composta de pacientes com vitiligo acompanhados na Policlínica de Pele e Doenças Venéreas, Dr. Ramelan Navy Hospital Surabaya, Surabaya, Indonésia. Os critérios de inclusão foram pacientes de 15 a 60 anos de idade com o fototipo de pele 4/5 na escala de Fitzpatrick, possuindo pelos escuros na lesão do vitiligo. Os critérios de exclusão foram pacientes com fotodermatoses, vitiligo em mucosa, acrofacial, generalizado e universal; mulheres grávidas; imunodeficientes; pacientes submetidos à terapia tópica ou sistêmica para vitiligo nos últimos dois meses; pacientes apresentando eritema marcante ou lesões de queimadura devido à radiação; e pacientes com histórico de cicatriz hipertrófica.

Os dados foram coletados e as medições foram realizadas. Uma biópsia por punção de 4mm foi realizada inicialmente na pele com lesão de vitiligo envolvendo folículos pilosos. No final do estudo, foram realizadas medições nas áreas da lesão de vitiligo e na área de repigmentação adjacente à biópsia inicial. A área de repigmentação foi considerada como a diferença de área pigmentada entre o período pré e pós-terapia NB-UVB.

A radiação foi conduzida com *DermaPal™ Daavlin* NB-UVB no comprimento de onda 311-312nm e pico de 311nm (Bryan, OH, EUA), com duas luzes *PL-S 9W/01/2P Philips*, irradiando em área de 2,54 x 11,4cm. A terapia foi realizada duas vezes por semana, em dias não consecutivos, por dois meses. A radiação NB-UVB na visita inicial foi administrada com dose de 320mJ/cm² e 390mJ/cm² nas visitas seguintes.

O exame imuno-histoquímico da biópsia foi realizado no Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Airlangga University Surabaya, com Wnt1 rato anti-humano (Novus Biologicals: Wnt-1 Anticorpo (10C8) NBP1-51575) anticorpo primário, coelho antirrato (*TL-012-MHRA MultiVision anticoelho/AP+* antirrato/polímeros HRP) e anticorpo secundário.

Os resultados da medição da área e os cálculos da expressão Wnt1 foram registrados em uma folha de coleta de dados. Foi realizado o teste de normalidade usando-se o teste Shapiro-Wilk. As diferenças na área da lesão de vitiligo pré e pós-NB-UVB foram analisadas com o *Wilcoxon Signed Ranks Test*, assim como as diferenças na expressão de Wnt1 antes e após a terapia NB-UVB. A relação entre a expressão de Wnt1 e a área da lesão de vitiligo foi analisada com o teste de coeficiente de correlação de Spearman. O nível de significância α é de 5%.

RESULTADOS

Participaram do estudo 18 pacientes com vitiligo, que preencheram os critérios de inclusão e exclusão. A característica básica da população do estudo pode ser vista na tabela 1. A área da lesão de vitiligo anterior ao tratamento com NB-UVB variou entre 2,16 - 283,38cm². A média da área da lesão pré-NB-UVB é de 50,83 \pm 65,8cm². A área de lesão de vitiligo pós-NB-UVB

TABELA 1: CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

		Quantidade (porcentagem %) N = 18
Sexo	Homens	10 (55,6)
	Mulheres	8 (44,4)
Idade	15 - 19 anos	1 (5,6)
	20 - 29 anos	3 (16,7)
	30 - 39 anos	5 (27,8)
	40 - 49 anos	7 (38,9)
	≥ 50 anos	2 (11,1)
Duração da doença	≤ 1 ano	0
	1 - 4 anos	6 (33,3)
	5 - 9 anos	7 (38,9)
	≥ 10 anos	5 (27,8)
Idade quando a lesão foi primeiramente identificada	≤ 1 ano	0
	1 - 4 anos	0
	5 - 9 anos	1 (5,6)
	≥ 10 anos	17 (94,4)
Histórico familiar de vitiligo	Sim	2 (11,1)
	Não	16 (88,9)
Fototipo de pele	4	8 (44,4)
	5	10 (55,6)
Localização da lesão de vitiligo	Parte anterior do corpo	3 (16,7)
	Parte posterior do corpo	8 (44,4)
	Extremidades superiores	1 (5,6)
	Extremidades inferiores	6 (33,3)

variou entre 1,98 - 269,17cm². A média da área da lesão após o NB-UVB é de 43,2 ± 63,97cm². A área de repigmentação variou entre 0,18 - 20,23cm². A média da repigmentação é de 7,62 ± 6,16cm² (Tabela 2). A progressão clínica foi observada na linha de base, na semana quatro e na semana oito (Figura 1) e o exame imuno-histoquímico foi realizado na linha de base e na semana quatro (Figura 2).

Há uma diferença significativa da área da lesão de vitiligo pré e pós-tratamento com NB-UVB (p=0,000). Uma comparação entre a área de repigmentação e a área pré-terapia com NB-UVB demonstrou que a menor porcentagem de área é de 3,2% e a maior é de 80,5%. A porcentagem da média da área de repigmentação é de 24,82 ± 21,67%. Um paciente apresentou área de repigmentação de 80%, enquanto a maioria dos outros (61,1%) apresentou área de repigmentação <25% (Tabela 3).

A expressão de Wnt1 foi calculada com base em dois parâmetros: I. Porcentagem de células positivas (0: nenhuma ocorrência de células que expressam Wnt1; 1: ocorrência de ≤10% de células que expressam Wnt1; 2: ocorrência de 11-50% de células que expressam Wnt1; 3: ocorrência de 51-80% de células que expressam Wnt1; 4: ocorrência de >80% de células que expressam Wnt1), e II. Intensidade da reação de cor (0: sem reação de

TABELA 2: ÁREA DA LESÃO E DA REPIGMENTAÇÃO DO VITILIGO PRÉ E PÓS-NB-UVB

Área da lesão do vitiligo	Quantidade (%)		
	Pré-NB-UVB	Pós-NB-UVB	Repigmentação
< 5 cm ²	2 (11,1)	3 (16,7)	7 (38,9)
5 - 9,9 cm ²	1 (5,6)	2 (11,1)	6 (33,3)
10 - 19,9 cm ²	4 (22,2)	4 (22,2)	4 (22,2)
≥ 20 cm ²	11 (61,1)	9 (50,0)	1 (5,6)
Total	18 (100)	18 (100)	18 (100)



FIGURA 1: Progressão clínica: linha de base, semana 4 e semana 8

cor; 1: intensidade de cor baixa; 2: intensidade de cor média; 3: intensidade de cor alta). O escore de imunoreatividade (IR) é a multiplicação dos escores I e II (0: sem reação; 1-2: reação fraca [+]; 3-4: reação média [++]; 6-12: reação forte [+++]).

A maioria dos pacientes do estudo apresentou um forte escore de reação da imunoreatividade da expressão de Wnt1 antes da terapia NB-UVB, enquanto que, após NB-UVB, todos os pacientes demonstraram um forte escore de reação da imunoreatividade da expressão de Wnt1 (Tabela 4). Há uma diferença significativa dos escores de imunoreatividade da expressão de Wnt1 nos folículos pilosos pré e pós-NB-UVB ($p=0,009$). Existe uma correlação significativa entre a área da lesão e a expressão Wnt1 pós-NB-UVB ($p=0,036$).

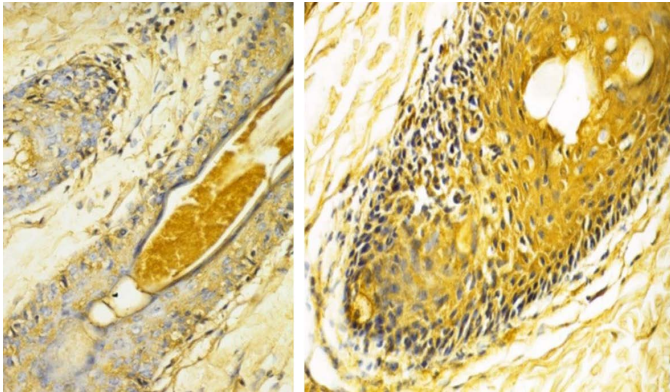


FIGURA 2: Exame imuno-histoquímico: linha de base e semana 8

TABELA 3: COMPARAÇÃO ENTRE A PORCENTAGEM DA ÁREA DE REPIGMENTAÇÃO E DA ÁREA DE LESÃO DE VITILIGO PRÉ-NB-UVB

Área de repigmentação	Quantidade (%)
0 - 25%	11 (61,1)
26 - 50 %	4 (22,2)
51 - 75 %	2 (11,1)
76 - 100%	1 (5,6)
Total	18 (100)

TABELA 4: EXPRESSÃO DE WNT1 NOS FOLÍCULOS PILOSOS PRÉ E PÓS-NB-UVB

Escore IR	Expressão de Wnt1 (%)	
	Pré-NB-UVB	Pós-NB-UVB
0 (sem reação)	0	0
1 - 2 (reação fraca / [+])	0	0
3 - < 6 (reação média / [++])	2 (11,1)	0
6 - 12 (reação forte / [+++])	16 (88,9)	18 (100)
6 - < 8	4 (22,4)	1 (5,6)
8 - < 10	6 (33,3)	3 (16,7)
10 - < 12	2 (11,1)	4 (22,2)
12	4 (22,4)	10 (55,6)

DISCUSSÃO

A terapia NB-UVB é uma das mais utilizadas atualmente. O NB-UVB fornece melhores respostas estatísticas e clínicas do que o UVA.^{3,4,5} Esses estudos identificaram diferenças significativas entre a área da lesão de vitiligo pré e pós-NB-UVB ($p=0,000$). A melhora na lesão do vitiligo foi marcada pela diminuição da área da lesão pálida do vitiligo devido à pigmentação (repigmentação) com a terapia NB-UVB duas vezes por semana, durante dois meses. Apesar da diferença significativa entre as áreas das lesões antes e após o tratamento, este trabalho mostrou que a maioria dos pacientes (61,1%) apresentou repigmentação inferior a 25% ao final do estudo (Tabela 3). El-Zawahry *et al* mencionaram que 65% dos pacientes apresentaram repigmentação variando de 40% a mais de 80% com tratamento com NB-UVB por três meses.⁵ Kumar *et al* demonstraram que apenas 34% dos pacientes experimentam repigmentação inferior a 25%, enquanto 48,6% experimentam repigmentação de 25% a 75% e 17,4% experimentam mais de 75% de repigmentação com terapia NB-UVB por 12 meses.⁴ O número de pacientes com repigmentação abaixo de 25% neste estudo ainda excede o de vários outros estudos, o que pode ser devido ao tratamento com NB-UVB ter sido implementado duas vezes por semana durante dois meses (oito semanas), quando a repigmentação ainda não atingiu uma área maior.

A repigmentação começa a ocorrer após a primeira até a quinta aplicação de fototerapia para quase 35% dos pacientes, e após a sexta até a décima para quase 50% dos pacientes. A repigmentação mais rápida ocorre após a terceira terapia.^{4,10} A repigmentação inicial ocorre nas semanas três a 10, com três tratamentos por semana.¹¹ A duração variável indica alteração nas respostas individuais de NB-UVB. As respostas terapêuticas também dependem da duração da doença.¹² O presente estudo não mostrou que a repigmentação depende da duração da doença ($p=0,969$).

Este estudo demonstrou uma diferença significativa da expressão de Wnt1 no folículo piloso da lesão de vitiligo antes do tratamento com NB-UVB e da expressão de Wnt1 na lesão de repigmentação perifolicular após NB-UVB ($p=0,009$). Isso mostra a ocorrência de indução da expressão de Wnt1 em folículos pilosos com NB-UVB durante o tratamento de dois meses. A proteína Wnt1 pode estar ligada a vários tipos de receptores, incluindo o receptor transmembrana-7 Frizzled (Fzd). O sinal que ocorre a partir da ligação de Wnt1 ao receptor é ainda transmitido por meio de três linhas separadas: a linha canônica, que envolve Wnt/ β -catenina, a linha não canônica, que envolve Wnt/ Ca^{2+} e Wnt/linha de polaridade (ou chamada linha de polaridade celular planar).^{13,14} Wnt1 geralmente ativa a linha Wnt/ β -catenina.⁷

Sabe-se que a linha Wnt/ β -catenina desempenha um papel importante na diferenciação de células-tronco de melanócitos do folículo piloso que causa pigmentação epidérmica em camundongos induzidos com NB-UVB.⁹ A diferenciação de células-tronco de melanócitos produz melanoblastos, seguido por sua diferenciação e pela produção de melanócitos no infundíbulo, proliferando e migrando ainda mais na epiderme e causando pigmentação em pacientes com vitiligo tratados com

NB-UVB.¹⁵ Este estudo demonstrou uma correlação significativa entre a expressão de Wnt1 em folículos pilosos e área de lesão pós-NB-UVB ($p=0,036$).

Espera-se que o aumento da expressão de Wnt1 nos folículos pilosos pós-NB-UVB, como encontrado neste estudo, ligue-se ao receptor Fzd para ativar sinais intercelulares através da via Wnt/ β -catenina, que eventualmente ativa o gene-alvo do FTAM. A ativação do FTAM induzirá células-tronco de melanócitos a se diferenciarem em melanoblastos. Portanto, a indução da expressão de Wnt1 nos folículos pilosos com o tratamento com NB-UVB afeta a pigmentação da lesão de vitiligo ao redor dos folículos pilosos. Mais estudos são necessários para provar o mecanismo.

O presente estudo mostrou que 94% dos pacientes apresentam expressões Wnt1 nos folículos pilosos com forte reação, com escore de imunoreatividade de 12 em quatro pacientes (22,4%) antes da terapia. A avaliação do tratamento pós-NB-UVB mostrou que todos os pacientes apresentam forte imunoreatividade com escore de 12 em 10 pacientes (55,65). Existem 19 genes Wnt que codificam 19 proteínas identificadas no ser humano. Mais linhas de melanócitos estão conectadas com os sinais Wnt1, 3a, 5a e 10b. A proteína Wnt na pele humana raramente foi estudada. Rabbani *et al* mostram que células-tronco epiteliais ao redor de células-tronco de melanócitos produzem proteína Wnt10b, que é capaz de ativar o sinal de Wnt em células-tronco de melanócitos. Então, ocorre a diferenciação das células-tronco

dos melanócitos para se transformarem em melanoblastos e, em seguida, os melanoblastos em melanócitos, que fornecem pigmentação aos folículos pilosos em crescimento.⁸ O estudo de Yamada em ratos demonstrou que o Wnt7a é expresso pela linha epitelial (células-tronco dos folículos pilosos, queratinócitos na haste do folículo piloso e queratinócitos epidérmicos) após a exposição ao UVB, enquanto as células-tronco dos melanócitos não expressam Wnt7a. O Wnt7a expresso pela linha epitelial ativa os sinais Wnt/ β -catenina, que acionam a diferenciação das células-tronco dos melanócitos para se tornarem melanoblastos. O estudo adicional de Yamada em camundongos mostrou que a expressão canônica de mRNA Wnt1 e Wnt2 experimentando hiperpigmentação aumentou significativamente devido à exposição ao UVB, enquanto as expressões não canônicas de Wnt9a e Wnt5a sofreram desregulação.⁹

CONCLUSÕES

O estudo demonstrou que um tratamento com NB-UVB por dois meses em pacientes com vitiligo apresentou alteração na expressão de Wnt1 nos folículos pilosos das lesões de vitiligo e esta mudança está relacionada à ocorrência de repigmentação periférica do vitiligo. Estudos adicionais são necessários para examinar a expressão de outras proteínas Wnt no vitiligo, que desempenham um papel maior na diferenciação de células-tronco de melanócitos no vitiligo, e o papel de Wnt1 no melanócito na epiderme. ●

REFERÊNCIAS

1. Halder R, Taliaferro. Vitiligo. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill; 2008.
2. Karelson M, Silm H, Kingo K. Quality of life and emotional state in vitiligo in an Estonian sample: comparison with psoriasis and healthy controls. *Act Derm Venereol*. 2013;93(4):446-50.
3. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JLM. Randomized Double-blind Trial of Treatment of Vitiligo. Efficacy of Psoralen-UV-A Therapy vs Narrowband-UV-B Therapy. *Arch Dermatol*. 2007;143(5):578-84.
4. Kumar YHK, Rao GRR, Gopal KVT, Shanti G, Rao KV. Evaluation of narrow-band UVB phototherapy in 150 patients with vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(2):162-6.
5. El-Zawahry BM, Bassiouny DA, Sobhi RM, Abdel-Aziz E, Zaki NS, Habib DF, et al. A comparative study on efficacy of UVA vs. Narrow-band UVB phototherapy in the treatment of vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2012;28(2):84-90.
6. Ortonne JP, MacDonald DM, Micoud A, Thivolet J. UVA-induced repigmentation of vitiligo: a histochemical (spilt-DOPA) and ultrastructural study. *Br J Dermatol*. 1979;101(1):1-12.
7. O'Connell MP, Weeraratna AT. Hear the Wnt Ror: how melanoma cells adjust to changes in Wnt. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2009;22(6):724-39.
8. Rabbani P, Takeo M, Chou W, Myung P, BoseNBerg M, Chin L, et al. Coordinated activation of Wnt in epithelial and melanocyte stem cells initiates pigmented hair regeneration. *Cell*. 2011;145(6):941-55.
9. Yamada T, Hasegawa S, Inoue Y, Date Y, Yamamoto N, Mizutani H, et al. Wnt/beta-catenin and kit signaling sequentially regulate melanocyte stem cell differentiation in UVB-induced epidermal pigmentation. *J Invest Dermatol*. 2013;133(12): 2753-62.

10. Girish PN, Narendra JS, Vinma HS, Sandhya I, Umananda M, Ranjith KSB, et al. Evaluation of narrow-band UV B phototherapy for vitiligo. *J Evolut Med Dental Sci.* 2013; 2(44):8591-8.
11. Khullar G, Kanwar AJ, Singh S, Parsad D. Comparison of efficacy and safety profile of topical calcipotriol ointment in combination with NB-UVB vs. NB-UVB alone in the treatment of vitiligo: a 24-week prospective right-left comparative clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(5):925-32.
12. Hallaji Z, Ghiasi M, Eisazadeh A, Damavandi MR. Evaluation of the effect of disease duration in generalized vitiligo on its clinical response to narrowband ultraviolet B phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2012; 28(3):115-9.
13. Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. *Cell.* 2006;127(3):469-80.
14. Van Camp JK, Beckers S, Zegers D, Van Hul W. Wnt signaling and the control of human stem cell fate. *Stem Cell Rev.* 2014;10(2):207-29.
15. Goldstein NB, Koster MI, Hoaglin LG, Spoelstra NS. Narrow Band Ultraviolet B Treatment for Human Vitiligo Is Associated with Proliferation, Migration, and Differentiation of Melanocyte Precursors. *J Invest Dermatol.* 2015;135(8):2068-76.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Dian Ardiana |  ORCID 0000-0002-8592-1989

Aprovação da versão final do manuscrito, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito.

Nanny Herwanto |  ORCID 0000-0002-1908-8407

Aprovação da versão final do manuscrito, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito.

Cita Rosita Sigit Prakoeswa |  ORCID 0000-0001-5325-2963

Aprovação da versão final do manuscrito, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito

Indropo Agusni |  ORCID 0000-0001-6729-8831

Aprovação da versão final do manuscrito, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito.