

ARTIGO ORIGINAL

Associação entre vitiligo e doenças auto-imunes: prevalência no Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Evangélico de CuritibaAnelise Roskamp Budel¹, Ana Maria Gori Gomes², Ana Cecília Silva Gonçalves²,
Juliana Merheb Jordão², Ana Carolina Ossowski², Thelma Larocca Skare³**Resumo**

Objetivo: Analisar os portadores de vitiligo acompanhados no Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba quanto à prevalência de doenças auto-imunes.

Materiais e Métodos: Realizou-se estudo retrospectivo no qual foram analisados os prontuários de 93 pacientes com diagnóstico de vitiligo. A partir dos dados obtidos, foi preenchido protocolo no qual constava: dados pessoais, história de doença auto-imune associada e a idade de seu diagnóstico, testes laboratoriais (TSH, T4 livre, FAN e glicemia de jejum), história familiar de vitiligo e de doenças auto-imunes. Os resultados foram analisados, estatisticamente, por estudo de frequência.

Resultados: Entre os 93 prontuários analisados encontraram-se 65,59% mulheres, sendo a média de idade ao diagnóstico de vitiligo de 23,1±18,05. Cerca de 7,52% dos pacientes apresentavam história familiar de vitiligo. 12,90% dos indivíduos apresentavam alguma patologia auto-imune. A mais prevalente foi a tireoidite de Hashimoto (n=5), seguida do lúpus eritematoso sistêmico (n=3). Entre os pacientes com patologia auto-imune apenas 3 apresentavam história familiar de doença auto-imune. Relacionando-se a idade de aparecimento do vitiligo com a idade do diagnóstico da doença auto-imune, observou-se o seguinte resultado: em 25%, a auto-imunidade precedeu o vitiligo; em 8,33% foi simultâneo; em 50% foi posterior. Em 2 prontuários não existia o dado disponível.

Conclusão: Devido a pequena amostra de pacientes acometidos por doença auto-imune, recomendamos que seja realizado um estudo prospectivo em que exames laboratoriais sejam coletados de forma sistemática, para obtenção de diagnóstico precoce e avaliação da real associação entre o vitiligo e essas patologias.

Descritores: 1. Vitiligo;
2. Auto-imunidade;
3. Tireoidite de Hashimoto.

Abstract

Background and objective: Analyze the prevalence of autoimmune diseases (AID) in vitiligo's bearers assisted by the Department of Dermatology of Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

Material and methods: A retrospective study has been realized in which 93 handbooks of patients with the diagnosis of vitiligo were analyzed. By the obtained data, a protocol that contained the patient's personal data, history of AID associated and the age of this diagnosis, laboratory tests (TSH, T4 free, FAN and fast glycem), family history of vitiligo and of autoimmune diseases, was filled. The results were statistically analyzed by frequency study.

Results: 65,59% of the patients were women and the age prevalence of all patients were 23,1± 18,05. 7,52% had family history of vitiligo. 12,90% of the individuals had some autoimmune pathology. The most prevalent autoimmune disease was Hashimoto thyroiditis (n=5), followed by systemic erythematous lupus (n=3). Among the patients, 3 had family history of autoimmune disease. Connecting the age of the appearance of vitili-

1. Disciplina de Dermatologia da Faculdade Evangélica do Paraná.

2. Internato 5º ano de medicina da Faculdade Evangélica do Paraná.

3. Disciplina de Reumatologia da Faculdade Evangélica do Paraná.

Instituição: Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

go with the age of the diagnosis of the auto-immune disease, in 25% of the cases AID preceded the vitiligo; in 8,33% it was simultaneous; in 50% was posterior and in 2 cases there was no available data.

Conclusion: Due to the little sample of patients with autoimmune disease, we recommend that a prospective study, with laboratory tests collected in a systematic form, should be performed in order to obtain an earlier diagnosis and the valuation of the real association between vitiligo and these pathologies.

Keywords: 1. Vitiligo;
2. Auto immunity;
3. Hashimoto Thyreoiditis.

Introdução

Vitiligo é uma desordem cutânea presente em cerca de 1 a 2% da população^{1,4}, sem predileção para sexo ou raça.^{1,4,7} O pico de incidência da doença ocorre entre 10 e 30 anos.^{4,8} Apesar de, conhecidamente, estar relacionada com mecanismos genéticos, neuro-imunológicos e autodestrutivos, sua etiopatologia ainda é desconhecida.^{3,9}

Clinicamente, aparece como máculas hipocrômicas que evoluem para acrômicas, com aspecto marfínico, bem delimitadas, de tamanho variado e com borda hiperemiada.^{1,5,6,10} O acometimento ocorre geralmente no dorso da mão, face, maléolos, punhos, umbigo, face ântero-lateral das pernas, axilas, dedos, genitália e pescoço.^{1,5,8,10}

Diversas teorias já foram formuladas na tentativa de se explicar a etiopatogenia desta doença. A mais aceita é a teoria auto-imune, a qual se baseia na simples associação desta dermatose com doenças de autoimunidade como diabetes mellitus tipo I, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, síndrome de Sjögren, tireoidite de Hashimoto, doença de Addison, alopecia areata, anemia perniciosa e candidíase mucocutânea crônica.^{2,5,6,9,11,15} As outras teorias são referentes à destruição dos melanócitos, à genética e à disfunção neural.^{15,16}

A evidência mais convincente de que o vitiligo é uma doença auto-imune é que os anticorpos que reagem contra antígenos, presentes na superfície dos melanócitos, estão presentes na circulação de quase a totalidade dos indivíduos com vitiligo.^{12,15}

Em virtude da freqüente associação da patologia

cutânea com doenças auto-imunes, procedeu-se o estudo com a finalidade de identificar as principais doenças correlacionadas e demais fatores presentes ao diagnóstico.

Objetivo

Analisar os portadores de vitiligo acompanhados no Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, quanto à prevalência de doenças auto-imunes.

Métodos

Realizou-se estudo retrospectivo no Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, no período de março a junho de 2005. Foram revisados os prontuários de 93 pacientes com diagnóstico pré-estabelecido de vitiligo. A partir dos dados obtidos foi preenchido protocolo no qual constava: dados pessoais (nome, sexo e idade de diagnóstico do vitiligo), história de doença auto-imune associada e a idade de seu diagnóstico, testes laboratoriais (TSH, T4 livre, FAN e glicemia de jejum), história familiar de vitiligo e de doenças auto-imunes.

Os resultados foram analisados, estatisticamente, por estudo de freqüência.

Resultados

Dos 93 pacientes analisados, 65,59% (n=61) eram mulheres e 35,11% homens (n=32). A idade de diagnóstico de vitiligo variou de 2 a 75 anos, sendo a média de 23,1±18,05. Apenas 7,52% (n=7) dos pacientes apresentavam história familiar de vitiligo. Quanto à pesquisa de doenças auto-imunes nos pacientes, mostrou-se que 12,90% (n=12) dos indivíduos apresentavam alguma patologia desta origem. Dentre estas, a mais prevalente foi a tireoidite de Hashimoto, observada em 5 pacientes, seguida do lúpus eritematoso sistêmico incidente em 3 pacientes (Tabela 1). Em 2 pacientes existiam outras três doenças auto-imunes associadas além do vitiligo. Um apresentava tireoidite de Hashimoto, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e alopecia areata; outro, além das duas primeiras, dermatomiosite. De toda a amostra, 3 (3,22%) pacientes apresentavam história familiar de doença auto-imune. Em todos os casos as patologias foram semelhantes àquelas encontradas nos pacientes.

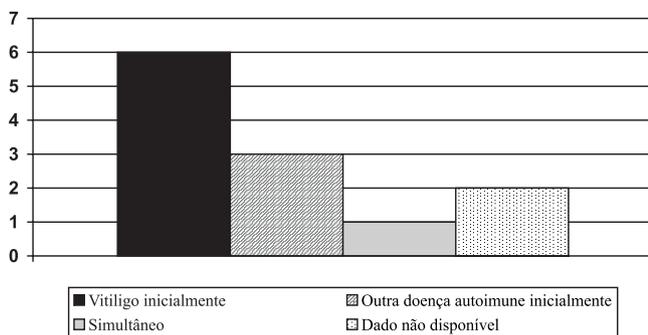
Tabela 1 - Prevalência de doenças auto-imunes na população portadora de vitiligo estudada comparada com a literatura vigente.

Doença	Prevalência de doenças auto-imunes na população estudada (n=93)	Prevalência das doenças auto-imunes em seus portadores (n=12)
Hashimoto	5,37 % (n=5)	31,25%
Lupus	3,22% (n=3)	18,75%
Alopecia areata	2,15% (n=2)	12,5%
Graves	2,15% (n=2)	12,5%
Halus nevus	2,15% (n=2)	12,5%
DM tipo 1	1,07% (n=1)	6,25%
Dermatomiosite	1,07% (n=1)	6,25%

n= número na amostra estudada

Relacionando-se a idade de aparecimento do vitiligo com a idade de diagnóstico da doença auto-imune observou-se o seguinte resultado: em 25% (n=3) a doença precedeu o vitiligo; em 8,33% (n=1) os diagnósticos foram simultâneos; em 50% (n=6) a doença auto-imune foi evidenciada após o vitiligo; em 16,66% (n=2) não existia o dado disponível (Gráfico 1).

Gráfico 1- Relação temporal de aparecimento das doenças auto-imunes e o diagnóstico do vitiligo



O exame de TSH foi realizado em 47 pacientes. Todos aqueles que apresentaram exame alterado tinham tireoideopatia, sendo 5 com tireoidite de Hashimoto e 1 com doença de Graves.

A glicemia de jejum foi avaliada em 42 pacientes. Destes, 3 (7,1%) apresentaram exame compatível com diabetes, sendo 2 com diabetes mellitus tipo 2 e 1 com diabetes mellitus tipo 1.

A pesquisa do FAN foi executada em 19 pacientes pelo método de imunofluorescência indireta. Destes, 3 pacientes tinham exame positivo e apresentavam doença auto-imune associada. Sendo 2 pacientes (66,6%) portadores de LES (um deles em forma de doença mista com dermatomiosite) e 1 paciente portador de alopecia areata.

Discussão

O vitiligo é um tipo específico de leucodermia caracterizada por despigmentação da epiderme.⁸ Acomete 1% da população e, segundo dados da literatura^{8,17,18}, não tem predileção por raça ou sexo. Steiner e cols., Fernandes e cols. não observaram diferenças entre os sexos, ao contrário do presente estudo, no qual prevalece o sexo feminino.^{18,19}

No que diz respeito à média de idade ao diagnóstico do vitiligo, não houve diferença significativa com relação à literatura. A Sociedade Brasileira de Informações de Patologias Médicas (SBIPM) refere que o início da doença ocorre mais comumente entre 10 e 30 anos de idade, com média de 20 anos.⁸

Com relação ao comprometimento familiar dos portadores desta patologia, alguns estudos evidenciaram incidência de 30%.^{10,20} Handa e col. notaram este dado em apenas 11,5%.²¹ No presente estudo esta relação ocorreu em menor frequência (7,52%).

O relato da ocorrência em gêmeos sugere que em alguns pacientes há uma herança genética, por defeito de expressão dos melanócitos. Alguns HLA's anormais têm sido relacionados com vitiligo, incluindo associação com Dr4, B13, BW35 e A30.¹⁵

Em alguns pacientes, o vitiligo associa-se a distúrbios de origem auto-imune. Estes incluem doença auto-imune da tireóide, diabetes mellitus dependente de insulina (tipo 1), alopecia areata, anemia perniciosa, doença de Addison, síndromes poliendócrinas auto-imunes, entre outros.⁸ Relata-se a associação, estatisticamente significativa, com alopecia areata, doença de Addison, hiper ou hipotireoidismo e anemia perniciosa.¹⁷ A SBIPM aponta a tireoidite auto-imune como a patologia mais incidente nestes indivíduos (30%), atingindo níveis muito superiores ao da população geral (1%).⁸ Nesta amostra, a tireoidite de Hashimoto representou a patologia auto-imune mais frequente, porém, com baixa incidência (5,37%) comparada à literatura.

Pesquisadores afirmam que a associação entre a doença de Graves e o vitiligo é frequente.²² Neste estudo apenas 2 pacientes tiveram tal associação.

A presença de vitiligo, alopecia areata, uveíte, meningoencefalite linfocitária asséptica e disacusia compõem a síndrome de Vogt-Koyanagi¹⁷, e a sua forma unilateral é conhecida como síndrome de Alezzandrini.¹ Ambas não foram observadas nos pacientes avaliados. A prevalência da alopecia areata isoladamente varia nos diferentes estudos de 0,4%²¹ a 16%.⁸ Tais dados diferem da presente amostragem (2,15%).

Neste relato houve discrepância dos dados obtidos com os da literatura no que se refere à incidência de diabetes mellitus tipo 1 na vigência de vitiligo.⁸ A associação de distúrbios auto-imunes endócrinos e não-endócrinos caracteriza a síndrome de Schmidt ou síndrome poliglandular auto-imune. Ela é dividida em tipos I e II. A síndrome tipo II é resultado de uma mutação de um gene localizado no cromossoma 6. Esta desordem ocorre em adultos, está associada ao sistema HLA (DR3 e DR4) e tem a insuficiência supra-renal auto-imune como manifestação inicial em 50% dos casos. As demais condições incluem diabetes mellitus tipo 1, falência ovariana precoce, tireoidite de Hashimoto, hipo ou hipertireoidismo. A presença de duas ou mais desordens endócrinas em um mesmo paciente define o seu diagnóstico. Dentre os achados adicionais encontra-se o vitiligo, além de alopecia areata, anemia perniciosa, espru não tropical e miasthenia gravis.²³ Em 2 pacientes observou-se associação entre doenças auto-imunes além do vitiligo, porém, nenhuma combinação caracterizava a síndrome de Schmidt.

Em um estudo com 17 casos de halus nevus associado ao vitiligo encontrou-se, simultaneamente, lesões com anticorpos anti-melanócitos pela imunofluorescência, sugerindo semelhança etiopatogênica entre elas.²⁴ Este tipo de lesão foi evidenciada em 2 pacientes analisados. Os anticorpos anti-melanócitos também estão presentes no melanoma maligno. Relatos recentes referem ação deletéria in vitro e in vivo de soro de doentes com vitiligo sobre células de melanoma maligno. Cerca de 10% dos pacientes com melanoma metastático têm vitiligo. Em linfomas, especialmente micose fungóide, Hodgkin e mieloma múltiplo pode surgir vitiligo.¹ Não houve ocorrência de neoplasias na amostragem.

Não foram encontrados estudos a respeito da prevalência de doenças auto-imunes em familiares de portadores de vitiligo. Sampaio e cols. relatam desenvolvimento de anticorpos anti-melanócitos, não-citotóxicos, em doentes com endocrinopatias familiares e candidose mucocutânea.¹ Dentre os pacientes analisados nessa amostra, aqueles que apresentavam história familiar positiva para patologias auto-imunes desenvolveram a mesma doença em associação com o vitiligo. Da mesma forma não foram encontrados relatos publicados sobre a relação temporal de aparecimento das doenças auto-imunes e o diagnóstico do vitiligo.

Nossos resultados indicam que em 50% dos casos a doença desenvolveu-se posteriormente ao diagnóstico desta dermatose. Isso sugere que o mecanismo auto-

imune responsável pelo desenvolvimento das lesões no vitiligo seja um “gatilho” para o surgimento dos demais anticorpos contra outros tecidos. Um estudo muito sugestivo, a respeito desta afirmação, foi realizado em pacientes mexicanos com vitiligo e doença auto-imune da tireóide, no qual se encontrou aumento da frequência de estado homozigoto de HLA DR4/DR4 quando comparado àqueles somente com vitiligo e/ou saudáveis.²⁵ Além disso, existe redução da frequência de HLA DRB108 em pacientes com vitiligo e doença da tireóide comparada aos saudáveis. Este alelo não está significativamente reduzido nos pacientes com vitiligo sem doença da tireóide comparado aos saudáveis, demonstrando seu efeito protetor contra essa doença glandular.^{3,25}

Conclusão

Devido à pequena amostra de pacientes acometidos por doença auto-imune neste estudo, recomendamos que seja realizado um estudo prospectivo em que exames laboratoriais sejam coletados de forma sistemática para obtenção de diagnóstico precoce e avaliação da real associação entre o vitiligo e essas patologias.

Referências Bibliográficas

1. Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 1st ed. São Paulo: Artes Médicas; 1998.
2. Grimes PE, Sevall JS, Vodjani A. Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:21-6.
3. Bechelli L, Curban G. Compêndio de Dermatologia. 6th ed. São Paulo: Atheneu; 1998.
4. Nordlund JJ, Halder RM, Grimes P. Management of vitiligo. *Dermatol Clin* 1993;11:27-33.
5. Kim NY, Pandey G. Pigmentary diseases. *Medical Clinicals of North America* 1998;82:1200-02.
6. Korane RV, Sachdeva KG. Vitiligo. *Int J Dermatol* 1998;27:676-80.
7. Han SK, Lee HJ. Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:671-4.
8. Sociedade Brasileira de Informações de Patologias Médicas: Atualização em Vitiligo *Dermatonews*. 2002;(1):03-17. (cited 2004 June 22); Available from: URL: <http://www.dermatonews.org.br/>
9. Koga M. Vitiligo: a new classification and therapy. *Br J Dermatol* 1997;97:255-61.
10. Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 2nd ed. São Paulo: Artes Médicas; 2000.

11. Koga M, Tango T. Clinical features and course of type A and type B vitiligo. *Br J Dermatol* 1987;118:223-8.
12. Betterle A, Caretto A, De Zio B, et al. Incidence and significance of organ-specific autoimmune disorders (clinical, latent or only antibodies) in patients with vitiligo. *Dermatologica* 1985;171:419-23.
13. Grimes PE, Ghoneum M, Stockton T, et al. T cells profiles in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:196-201.
14. Bacci MAS, Rojas REM. Avaliação em pacientes com vitiligo tratados com extrato hidroalcoólico de placenta humana a 50%. *An Bras Dermatol* 2000;75:21-9.
15. Bystryn, JC. Imunne Mechanisms in Vitiligo. *Clinics in Dermatology* 1997;15:853-61.
16. Mosher DB. Vitiligo. In: Freeberg IM, Eisen A, Wolf K. et al, editors. *Hipomelanoses and hipermelanoses*. New York: Mc Graw- Hill, 1999:949-60.
17. Azulay-Abulafia L, Azulay DR, Azulay RD. Discromias. In: Azulay DR, Azulay RD, editors. *Dermatologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004;57-9.
18. Fernandes NC, et al. Vitiligo na infância: análise terapêutica de 95 casos. *Anais Bras de Dermatol* 2001;76:575-81.
19. Steiner D, Steiner T, Dias MCCPO. Análise da sorologia para citomegalovírus em pacientes com vitiligo. *Anais Bras de Dermatol* 2002;77:411-5.
20. Castanet J, Ortonne JP. Patophysiology of vitiligo. *Clin Dermatol*. 1997;15:845-51.
21. Handa S, Kaur I. Vitiligo: clinical findings in 1436 patients. *J Dermatol* 1999;26:653-7.
22. Ai J, Leonhardt JM, Heymann WR. Autoimmune thyroid diseases: Etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:641-59.
23. Zelissen PM, Bast EJ, Croughs RJ. Associated autoimmunity in Addison's disease. *J Autoimmun* 1995;8:121.
24. Souza Filho LGC, et al. Estudo comparativo entre vitiligo, nevo halo e lúpus eritematoso vitiligoide por meio de métodos imunológicos, histológicos e imuno-histoquímicos. *An Bras Dermatol* 2005;80:143-8.
25. Orozco-Topete R, et al. HLA-DRB1 *04 is associated with the genetic susceptibility to develop vitiligo in Mexican patients with autoimmune thyroid disease. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:182-3.

Endereço para correspondência:

Juliana Merheb Jordão
 Rua: Nunes Machado, 471. Apartamento 1601.
 Rebouças - Curitiba - PR.
 CEP: 80250-000
 E-mail: juzaomj@hotmail.com