

# Síndrome poliglandular autoinmune asociado a vitiligo

Vitiligo-associated autoimmune polyglandular syndrome

MARÍA ALEJANDRA ZULUAGA-SEPULVEDA<sup>1</sup>, SOL BEATRIZ JÍMENEZ-TAMAYO<sup>2</sup>

Forma de citar: Zuluaga-Sepulveda MA, Jiménez-Tamayo SB. Síndrome poliglandular autoinmune asociado a vitiligo. Rev CES Med. 2013; 27(2):227-233

## RESUMEN

**E**l síndrome poliglandular autoinmune es un desorden inmunológico que afecta diferentes glándulas endocrinas y que se asocia frecuentemente a enfermedades cutáneas de origen autoinmune como el vitiligo. Actualmente se clasifica en tres grupos de acuerdo a las glándulas comprometidas. El síndrome poliglandular autoinmune tipo IIIB es el más comúnmente reportado y se caracteriza por enfermedad tiroidea autoinmune con gastritis autoinmune. Aunque hay asociación con alopecia areata, es el vitiligo la enfermedad cutánea que más se asocia con este síndrome.

Se presenta el caso de una paciente de 50 años con síndrome poliglandular autoinmune tipo IIIB, quien presentó inicialmente una tiroiditis autoinmune, posteriormente fue diagnosticada con anemia perniciosa secundaria a deficiencia de vitamina B12 y finalmente un vitiligo generalizado, resistente a múltiples tratamientos, a pesar del control de sus endocrinopatías.

1 Residente de dermatología primer año, Universidad CES

2 Dermatóloga, Universidad CES. Grupo de investigación Dermatología CES

**Recibido:** marzo 16 de 2013. **Revisado:** septiembre 2 de 2013. **Aceptado:** septiembre 16 de 2013



## **PALABRAS CLAVE**

*Poliendocrinopatías autoinmunes*

*Vitiligo*

*Enfermedad tiroidea*

## **ABSTRACT**

Autoimmune polyglandular syndrome is an immune disorder, that affects different endocrine glands and that is frequently associated with cutaneous disorders of autoimmune etiology like vitiligo. It is currently classified in three groups depending on the compromised gland. Type IIIB autoimmune polyglandular syndrome is the most frequently reported and is characterized by autoimmune thyroid disease with autoimmune gastritis. Although, it is also associated with alopecia areata, vitiligo is the most frequently cutaneous disease reported in this syndrome. We report a 50 year old woman with a type IIIB autoimmune polyglandular syndrome who had an autoimmune thyroid disease with hyperthyroidism 25 years before, later she was diagnosed with pernicious anemia secondary to vitamin B12 deficiency and finally presented a generalized vitiligo, resistant to multiple treatments despite good control of her autoimmune illnesses.

## **KEY WORDS**

*Polyendocrinopathies*

*Vitiligo*

*Thyroid disease*

## **INTRODUCCIÓN**

El síndrome poliglandular autoinmune (SPA) es una rara poliendocrinopatía que se caracteriza

por la falla funcional de varias glándulas endocrinas, al igual que órganos no endocrinos, en los que se produce una destrucción de los tejidos mediados por inmunidad (1).

Inicialmente fue clasificada en 1980 por Neufeld y Blizzard en tres grupos, posteriormente esta clasificación fue modificada por Eisenbarth (2), en la que se describen tres grupos: el *SPA-I*: candidiasis crónica, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison (deben estar presentes al menos dos). *SPA-II*: enfermedad de Addison más enfermedad tiroidea autoinmune o diabetes mellitus tipo 1 (DM-1). Finalmente, *SPA-III*: enfermedad tiroidea autoinmune más otras enfermedades autoinmunes (excluyendo enfermedad de Addison e hipoparatiroidismo), que, a su vez, se subdivide en IIIA: tiroiditis autoinmune más DM tipo 2; IIIB: tiroiditis autoinmune más anemia perniciosa y puede acompañarse de vitiligo; y IIIC: tiroiditis autoinmune más alopecia areata o vitiligo u otras enfermedades autoinmunes órgano-específicas (enfermedad celíaca, hipogonadismo, miastenia gravis, síndrome de Sjogren, artritis reumatoideas, sarcoidosis) (2).

El vitiligo es un desorden hipomelanótico adquirido que afecta en su mayoría niños y adultos jóvenes, con un pico a los 10-30 años. No hay diferencias entre sexos ni razas; sin embargo, es mucho más notorio en personas con fototipos altos, lo cual tiene un gran impacto en la autoestima, relaciones interpersonales y calidad de vida de estas personas. Se clasifica en segmentario y no segmentario (3) el cual ha sido reportado en el SPA-I y II, pero su más frecuente asociación es con el SPA-III (4,5). En este artículo se reporta el caso de una paciente con síndrome poliglandular autoinmune IIIB asociado a un vitiligo generalizado

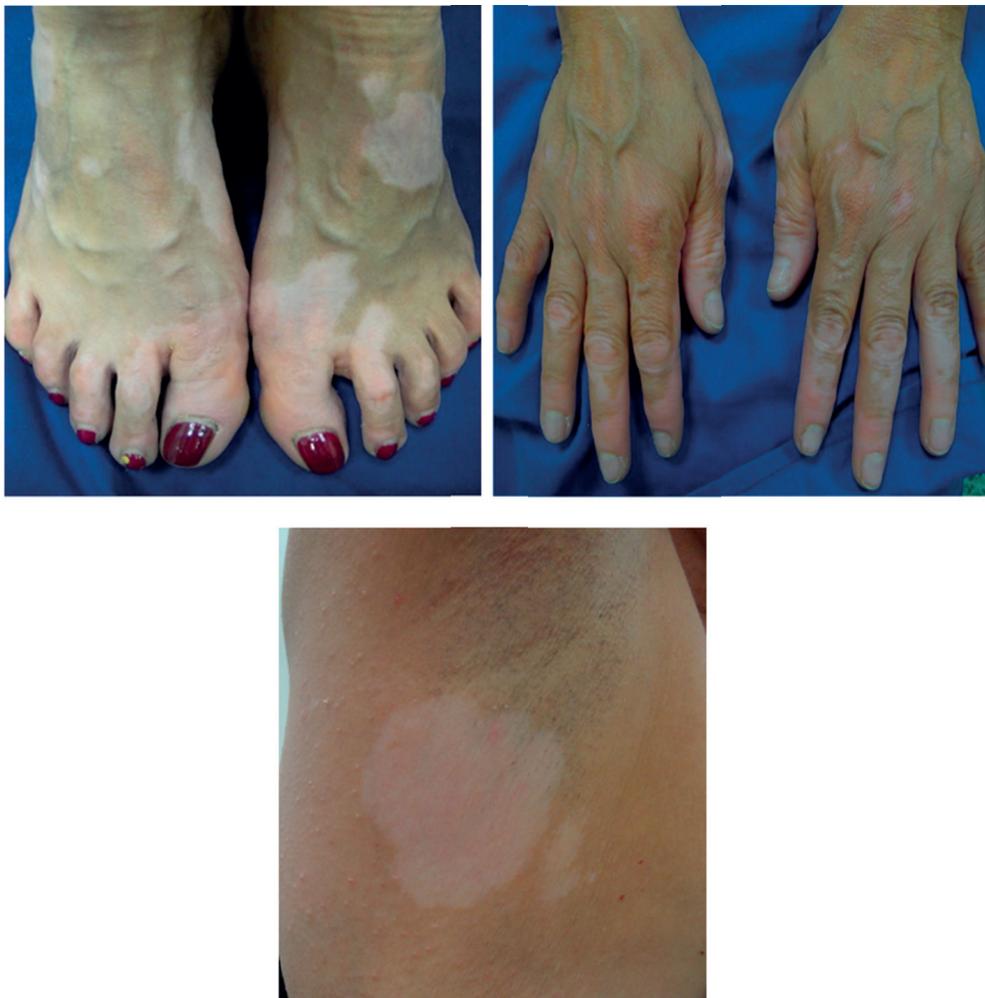
## **CASO CLÍNICO**

Se trata de una paciente femenina de 50 años de edad, con antecedente familiar de psoriasis en el padre, y quien comenzó a presentar, a los

25 años una tirotoxicosis, acompañada de arritmias cardíacas, asociado a anticuerpos antitiroideos positivos fue diagnosticada por endocrinología con enfermedad de Graves y manejada con yodo radioactivo, que desencadenó hipotiroidismo, tratado actualmente con levotiroxina.

Posteriormente se le realizó diagnóstico de anemia perniciosa por deficiencia de vitamina B12 con anticuerpos positivos contra las células parietales, para lo cual recibe tratamiento mensual con vitamina B12.

Hace 11 años, y después de iniciar sus enfermedades endocrinas, comenzó a presentar múltiples máculas acrómicas irregulares y de bordes bien definidos que comprometían el área perioral, línea de implantación del pelo, espalda, codos, dorso de pies y manos y axilas (fotos 1-3) con un compromiso del 10 % de área corporal total. Las lesiones resaltaban cuando se iluminaban con lámpara de Wood. Por la localización, la acromía que resaltaba a la luz de Wood y la extensión de las lesiones se hizo diagnóstico de vitiligo generalizado.



**Fotos 1-3.** Máculas acrómicas en dorso de pies, dorso de manos y axilas, en paciente con vitiligo generalizado

La paciente recibió tratamiento con esteroides tópicos y sistémicos, inhibidores de la calcineurina, fototerapia con luz ultravioleta A y B, y microinjertos de piel, con escasa respuesta. En el momento se encuentra sin tratamiento para su vitiligo.

La evolución de su enfermedad cutánea fue lenta y progresiva, con poca respuesta a las terapias, a pesar de tener controladas las otras enfermedades endocrinas, mostrando una mayor actividad durante los episodios de reactivación de la enfermedad tiroidea y gástrica. Se le realizaron exámenes paraclínicos como glucosa, test de tolerancia a la glucosa, cortisol y test de estimulación de hormona adrenocorticotropina, los cuales fueron normales, además anticuerpos antitiroideos, los cuales fueron positivos.

Basados en los antecedentes personales de la paciente de enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis de Hashimoto), enfermedad gastrointestinal autoinmune (anemia perniciosa) y el cuadro de vitiligo generalizado se hizo el diagnóstico de síndrome poliglandular autoinmune IIIB asociado a vitiligo generalizado.

## DISCUSIÓN

El síndrome poliglandular autoinmune es un desorden inmunitario que se caracteriza por las alteraciones de dos o más glándulas, asociada a otras enfermedades autoinmunes no endocrinológicas (3,4). Se han especulado varias hipótesis que expliquen su patogénesis: una de ellas sugiere que agentes externos comparten uno o más epítopes con un antígeno común en diferentes tejidos endocrinos y hace que se presente ese síndrome (6). Otra teoría atractiva es que los órganos se derivan de una misma capa germinal lo que puede hacer que expresen antígenos específicos de esa capa, que funcionarían como objetivo común en la respuesta autoinmune del síndrome poliglandular autoinmune (7).

Según la clasificación actual de la enfermedad, la paciente se encuentra dentro del tipo IIIB, por su enfermedad tiroidea autoinmune más anemia perniciosa. Hasta el momento, tipo III ha sido reportado como el más frecuente de todos los síndromes poliglandular autoinmune. Esto puede deberse a la alta prevalencia de la enfermedad tiroidea autoinmune, que es en promedio 7-8 % en la población general, siendo más habitual en la mujeres (10 %) que en los hombres (3 %) (8,9).

Betterle y Zanchetta evaluaron 288 pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, encontrando que 28 % tenían una segunda enfermedad autoinmune asociada y un 24 % adicional de los pacientes tenían uno o más anticuerpos órgano y no órgano específico, sin enfermedad clínicamente evidente, revelando un síndrome poliglandular autoinmune III incompleto. Considerando esto se estima que 3,5 a 4 % de la población total tiene un SPA III completo o incompleto (10).

El vitiligo es una enfermedad adquirida de la pigmentación con múltiples hipótesis de su etiología, sin embargo la más aceptada es la de autoinmunidad (11) por su asociación con algunos alelos HLA-DR (12), anticuerpos contra la tirosinasa, la proteína unidora de tirosinasa (13), factores de transcripción (SOX9, SOX10) (14) y por su alta asociación con enfermedades autoinmunes, siendo la enfermedad tiroidea autoinmune a la que con mayor frecuencia se asocia, además del síndrome poliglandular autoinmune (5,15,16).

Un estudio realizado en ochenta pacientes con vitiligo mostró que 55 % de los pacientes tenían una enfermedad autoinmune asociada, y entre ellas la más frecuente fue la tiroiditis de Hashimoto (17). Se ha estudiado el comportamiento del vitiligo en el síndrome poliglandular autoinmune y se ha encontrado una mayor prevalencia del vitiligo generalizado en los pacientes con otras enfermedades autoinmunes, en compara-

ción con personas no afectadas por el síndrome (15,18,19).

En un estudio recientemente publicado se encontró mayor tendencia al inicio tardío del vitiligo, mayor componente familiar, alta asociación con anticuerpos antitiroideos positivos (anti TPO y anti Tg) y actividad del vitiligo especialmente cuando los anticuerpos antitiroideos son positivos (15).

La diabetes mellitus tipo 1, la alopecia areata, la tiroiditis autoinmune y la gastritis autoinmune son las enfermedades que principalmente se asocian con vitiligo en síndrome poliglandular autoinmune III (1). En un estudio realizado por

Wallaschofsky *et al.* en el que se incluyeron 112 pacientes con SPA II y III con compromiso de un órgano, para evaluar la asociación con alelos HLA, encontraron que el alelo HLA DQA1\*0301 está relacionado con la presentación de SPA II y III, y que su expresión supone un mayor riesgo de presentar otras manifestaciones de la enfermedad (20).

Tanto las manifestaciones clínicas, como los títulos de anticuerpos específicos de cada órgano comprometido en el SPA-III, se necesitan para hacer el diagnóstico de SPA (ver cuadro 1). Lo recomendado actualmente es el monitoreo de estos anticuerpos cada dos o tres años en pacientes con alto riesgo y en familiares de primer grado de consanguinidad (1,4).

**Cuadro 1.** Otras enfermedades autoinmunes que se deben descartar en pacientes con vitiligo y anticuerpos a solicitar

Enfermedad	Anticuerpos
Diabetes mellitus 1	Anti-celulas de islotes, anti-acido glutámico descarboxilasa
Enfermedad tiroidea	Anti-tiroglobulina Antiperoxidasa, TRAb, TBII
Anemia perniciosas	Anti-celulas parietales
Enfermedad de Addison	Anti-21-hidroxilasa
Enfermedad celíaca	Anti-transglutaminasa (más específico) Anti-gliadina TRAb: anticuerpo anti receptor de hormona estimulante de tiroides

TBII: inmunoglobulina inhibitoria unidora de tiotropina

Debido a la alta prevalencia de formas latentes de síndrome poliglandular autoinmune en pacientes con vitiligo (21) se desarrolló un algoritmo de dos pasos (1) que ha sido aplicado por otros autores, para pacientes con enfermedades asociadas a vitiligo (5,22), en el cual se recomienda realizar anticuerpos antitiroideos cada tres años en aquellos pacientes con vitiligo y sin otras comorbilidades. Si estos son positivos se debe proceder a evaluar pruebas específicas para enfermedades asociadas al síndrome

poliglandular autoinmune y anticuerpos. De forma similar se deben buscar otras enfermedades autoinmunes como anemia perniciosa y vitiligo en pacientes con enfermedades tiroideas autoinmunes (23).

El tratamiento del síndrome poliglandular autoinmune es el de cada una de las enfermedades que lo componen. En el caso del vitiligo asociado a este síndrome, los tratamientos propuestos son iguales que para los vitiligos no asociados



a otras enfermedades autoinmunes: esteroides tópicos y orales, fototerapia con luz ultravioleta tipo B, aunque teniendo en cuenta que los casos de vitiligo que se acompañan de otras enfermedades autoinmunes, tienen mayor resistencia a los tratamientos convencionales.

## CONCLUSIÓN

La asociación de una o más alteraciones de origen autoinmune de glándulas debe hacer sospechar síndrome poliglandular autoinmune. De estos, el más reportado en adultos es el tipo III, al parecer relacionado con la alta frecuencia de enfermedad tiroidea autoinmune en la población total. La aparición de vitiligo, especialmente si es generalizado, obliga a descartar otras entidades de origen autoinmune debido a la usual asociación con tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, anemia perniciosa y diabetes mellitus tipo I, que hacen parte del síndrome poliglandular autoinmune III. El tratamiento del vitiligo es igual en los casos asociados y no asociados a otras enfermedades autoinmunes, no olvidando que el vitiligo asociado a enfermedades autoinmunes es más resistente a los tratamientos convencionales.

Los largos intervalos que hay entre la aparición de las diferentes enfermedades y al patrón subclínico que pueden tomar éstas antes de volverse clínicamente evidentes, justifican el monitoreo regular de los pacientes con enfermedades endocrinas de tipo autoinmune.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dittmar M. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003; 88(7):2983-92.
2. Eisenbarth GS. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Adv Exp Med Biol*. 2004; 552:204-18.
3. Amerio P, Di Rollo D, Carbone A, Auriemma M, Marra ME, De Remigis P, *et al*. Polyglandular autoimmune diseases in a dermatological clinical setting: vitiligo-associated autoimmune diseases. *Eur J Dermatol*. 2010; 20(3):354-8.
4. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *European J of Endocrinology*. 2009; 161(1):11-20.
5. Amerio P, Tracanna M, De Remigis P, Betterle C, Vianale L, Marra ME, *et al*. Vitiligo associated with other autoimmune diseases: polyglandular autoimmune syndrome types 3B + C and 4. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2006; 31(5):746-9.
6. Kamradt T, Mitchison NA. Tolerance and autoimmunity. *N Engl J Med*. 2001; 344(9):655-64.
7. Tadmor B, Putterman C, Naparstek Y. Embryonal germ-layer antigens: target for autoimmunity. *Lancet*. 1992; 339(8799):975-8.
8. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med*. 1996; 335(2):99-107.
9. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2000; 343(17):1236-48.
10. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomed*. 2003; 74(1):9-33.
11. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: autoimmunity and immune responses. *Int J Dermatol*. 2006; 45(5):583-90.
12. Orozco-Topete R, Córdova-López J, Yamamoto-Furusho JK, García-Benitez V, López-Martínez A, Granados J. 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(1):182-3.

13. Kemp EH, Waterman EA, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP. Autoantibodies to tyrosinase-related protein-1 detected in the sera of vitiligo patients using a quantitative radiobinding assay. *Br J Dermatol.* 1998; 139(5):798-805.
14. Hedstrand H, Ekwall O, Olsson MJ, Landgren E, Kemp EH, Weetman AP, et al. The transcription factors SOX9 and SOX10 are vitiligo autoantigens in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Biol Chem* 2001; 276(38):35390-5.
15. Berti S, Bellandi S, Bertelli A, Colucci R, Lotti T, Moretti S. Vitiligo in an Italian outpatient center: a clinical and serologic study of 204 patients in Tuscany. *Am J Clin Dermatol.* 2011; 12(1):43-9.
16. Rezaei N, Gavalas N, Weetman A, Kemp E. Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2007; 21(7):865-76.
17. Akay B, Bozkir M, Anadolu Y, Gullu S. Epidemiology of vitiligo, associated autoimmune diseases and audiological abnormalities: Ankara study of 80 patients in Turkey. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2010; 24(10):1144-50.
18. Halder RM, Chappell JL. Vitiligo Update. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery.* 2009; 28(2):86-92.
19. Birlea SA, Fain PR, Spritz RA. A Romanian population isolate with high frequency of vitiligo and associated autoimmune diseases. *Arch Dermatol.* 2008; 144(3):310-6.
20. Wallaschofski H, Meyer A, Tuschy U, Lohmann T. HLA-DQA1\*0301-associated susceptibility for autoimmune polyglandular syndrome type II and III. *Horm Metab Res.* 2003; 35(2):120-4.
21. Ingordo V, Gentile C, Iannazzone SS, Cusano F, Naldi L. Vitiligo and autoimmunity: an epidemiological study in a representative sample of young Italian males. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25(1):105-9.
22. Stinco G, Buligan C, Grimaldi F, Valent F, Patrone P. Serological screening for autoimmune polyendocrine syndromes in patients with vitiligo. *J European Academy of Dermatology and Venereology.* 2012; 26(8):1041-2.
23. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, et al. Prevalence and Relative Risk of Other Autoimmune Diseases in Subjects with Autoimmune Thyroid Disease. *Am J of Med.* 2010; 123(2):183.e1-183.e9.

