

## Enfermedades Autoinmunes en Pacientes Portadores de Vitiligo

VIOLETA SEMINARIO, WENCESLAO CASTILLO, EBERT TORRES, ROSA MAITA, FELIO PALOMINO,  
JAVIER DE LA VEGA, DAVID DIAZ, JOHN VICTORIO, MIGUEL RIVERA.

Instituto de Patología de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

### RESUMEN

Se estudió 51 pacientes procedentes de Lima y otros lugares del Perú con vitiligo, enfermedad idiopática adquirida, que resulta de la destrucción gradual de melanocitos y disturbios inmunológicos. Los objetivos fueron establecer el diagnóstico temprano de otras enfermedades autoinmunes asociadas y realizar la correlación clínico patológica, incluyendo los antecedentes familiares. Se estudió autoanticuerpos circulantes e inmunomicroscopía de la biopsia de piel. El vitiligo más frecuente fue el generalizado vulgaris. El 33,3% del total de casos presentó otra enfermedad autoinmune asociada y el 37,2%, enfermedad por hipersensibilidad I. El 19,6% de familiares cercanos tuvieron vitiligo y 31,2%, otras enfermedades por autoinmunidad.

*Palabras claves:* Enfermedades autoinmunes, vitiligo, biopsia, microscopía, anticuerpos.

### AUTOIMMUNE DISEASES IN PATIENTS WITH VITILIGO SUMMARY

We studied 51 patients from Lima and other peruvian districts with vitiligo, acquired idiopathic illness, that is due to gradual melanocyte destruction and immunological disturbances. The purposes were the early diagnosis of other associated autoimmune diseases and to do a clinic pathological correlation including family data. We studied circulating autoantibodies and skin biopsy in immunomicroscopy. Generalized vulgaris vitiligo was the most frequent type of vitiligo. The 33.3% of all the cases had other associated autoimmune disease and 37.2% hypersensitivity I disease. The 19.6% has family members with vitiligo and 31.2% with other autoimmune diseases.

*Key words:* Autoimmune diseases, vitiligo, biopsy, microscopy antibodies

### INTRODUCCION

El vitiligo es una enfermedad idiopática que resulta de la destrucción gradual de melanocitos, observándose la piel con máculas de color blanco tiza. Ella afecta tanto a hombres como a mujeres, el 50% ocurre en personas de menos de 21 años y su frecuencia se está incrementando a nivel mundial.

En el presente trabajo se estudiaron los diferentes tipos de vitiligo, las características inmunomicroscópicas de la lesión en piel, los antecedentes patológicos familiares, los antecedentes personales como enfermedades autoinmunes y alergias asociadas, y la presencia de autoanticuerpos circulantes.

Los objetivos fueron el diagnóstico temprano de otras enfermedades autoinmunes en pacientes portadores de vitiligo, estableciendo la frecuencia en cada tipo de vitiligo y la inmunomicroscopía de la lesión.

### MATERIAL Y METODOS

El trabajo se realizó en el Instituto de Patología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, en 51 biopsias de pacientes proceden-

tes de Lima y de otros lugares del Perú. En cada paciente se realizó lo siguiente:

- a) Llenado de ficha clínico epidemiológica.
- b) Extracción de muestras de sangre para la búsqueda de autoanticuerpos circulantes en el suero, con el método de inmunofluorescencia indirecta.
- c) Obtención de biopsias de piel por sacabocado de 4 mm. de diámetro. Cada biopsia fue dividida en dos mitades, una se congeló para detectar anticuerpos y/o depósito de complejos, receptores HLA-II, receptores Fc de Ig en células de Langerhans con método de inmunofluorescencia directa; la otra mitad se fijó en formol tamponado para obtener cortes por parafina para estudio con: hematoxilina eosina, DOPA y Ag S<sub>100</sub> con método Streptavidin. Se usó la siguiente clasificación de vitiligo:

#### I. Localizado.

- Focal: De una a varias máculas aisladas en un área anatómica.
- Segmentario: De una a numerosas máculas en un dermatoma o con distribución casi dermatomal.

#### II. Generalizado.

- Diseminado (Vulgaris): Máculas dispersas sin patrón especial de distribución, aunque frecuentemente simétrico.
  - Tipo macular pequeño (numerosas máculas pequeñas de 0,5 a 2 cm. de diámetro mayor).
  - Tipo macular grande (máculas grandes distribuidas ampliamente).

#### Correspondencia:

Dra. Violeta Seminario.  
Facultad de Medicina U. N. M. S. M.  
Av Grau 755. Lima 1 - Perú

- Tipo macular que se inicia en labios, extremo distal de los dígitos y mucosa oral.
  - Universal
- III. Mixto (diseminado y segmentario).  
Se registraron todos los hallazgos y se efectuó la correlación clínico patológica.

**RESULTADOS**

El tipo de vitiligo más frecuente fue el vitiligo vulgaris a máculas grandes (85,7%) y el menos frecuente el vitiligo vulgaris a máculas pequeñas (2,9% tabla 1 y fig. 1).

TABLA 1.- Vitiligo según tipo de presentación clínica

| CLASIFICACION             | N° Casos | %     |
|---------------------------|----------|-------|
| I. LOCALIZADO             |          |       |
| A. Focal                  | 7        | 13,7  |
| B. Segmentaria            | 7        | 13,7  |
| II. LOCALIZADO            |          |       |
| A. Vulgaris               | 35       | 68,6  |
| 1. Máculas pequeñas       | 1        | 2,9   |
| 2. Máculas grandes        | 30       | 85,7  |
| 3. Máculas mucosa-dígitos | 4        | 11,4  |
| B. Universal              | 2        | 3,9   |
| III. MIXTO                | 0        | 0,0   |
| TOTAL                     | 51       | 100,0 |



Fig. 1.- Vitiligo generalizado vulgaris a máculas grandes

Todas las biopsias de piel con lesión de vitiligo se caracterizaron por: ausencia de melanocitos (DOPA), queratinocitos con receptores HLA II positivos en membrana e incremento de células de Langerhans sobretudo en los bordes de la lesión (Receptores de Fc para Ig). Cinco pacientes tuvieron vasculitis leucocitoclástica con depósito de complejos de IgM y C<sub>3</sub> positivos en el endotelio vascular y autoanticuerpos circulantes: Anticuerpos circulantes antineutrófilo (ANCA) y anticélulas endoteliales (fig. 2); estos dos últimos descritos en casos de vasculitis. Los pacientes correspondieron: 3 a vitiligo generalizado y 2 a vitiligo localizado.

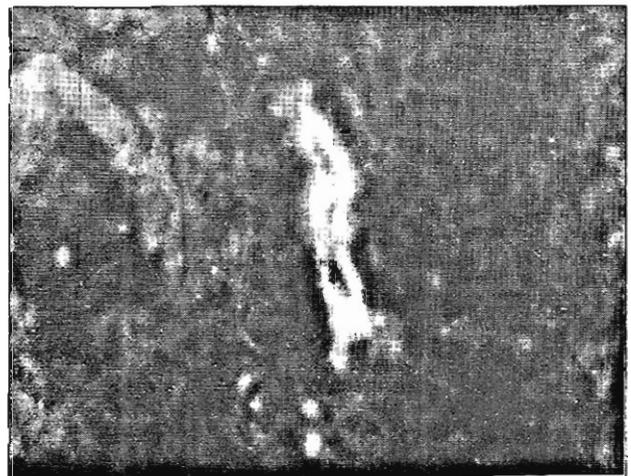


Fig. 2.- Anticuerpos anticélulas endotelial. Método de Inmunofluorescencia indirecta (400x)

Los pacientes con vitiligo generalizado a máculas grandes tuvieron otras enfermedades autoinmunes asociadas (46,7%) como: psoriasis, hipertiroidismo, anemia perniciosa, etc. y alergias (40%). Los antecedentes familiares más frecuentes en vitiligo generalizado fueron otras enfermedades autoinmunes como: anemia hemolítica, artritis reumatoidea, etc. Los autoanticuerpos circulantes más frecuentes fueron los órganos específicos como anticélula parietal gástrica (10%, fig. 3) y antimicrosomal tiroideo (10%).

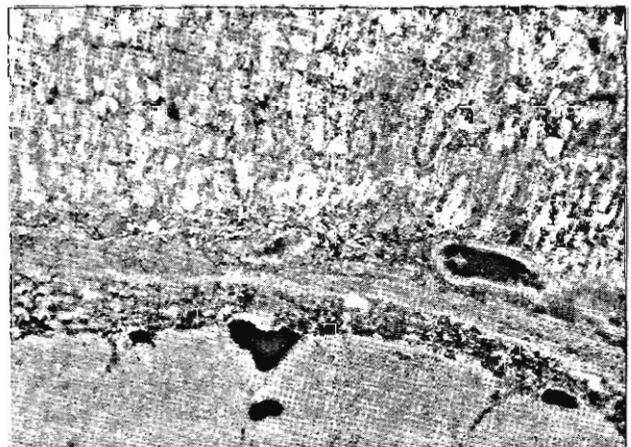


Fig. 3.- Autoanticuerpos anti célula parietal gástrica. (400 x)

Los pacientes con vitiligo localizado padecieron de alergias (42,9%) cutáneas o respiratorias, a predominio de las primeras. Los antecedentes familiares más frecuentes en vitiligo localizado segmentario fueron alergias (71,4%) cutáneas o respiratorias. Los autoanticuerpos circulantes más frecuentes en vitiligo localizado fueron los ANCA y anti célula endotelial, asociados a vasculitis leucocitoclástica. (tabla 4).

En las tablas 2 y 3 presentamos la distribución por edad según sexo y tiempo de enfermedad al momento del estudio. Esta distribución fue similar en hombres como en mujeres teniendo más de la mitad de los pacientes menos de 10 años de enfermedad.

Los dos pacientes con vitiligo universal correspondieron uno a sexo femenino y otro a sexo masculino, no tuvieron antecedentes patológicos personales, ni familiares de enfermedades autoinmunes. Se diagnosticó la enfermedad siendo niños de 6 a 8 años de edad, después de

aproximadamente más de 10 años tuvieron el cuadro clínico de vitiligo universal.

TABLA 3.- Vitiligo por tiempo de enfermedad

| Tiempo de enfermedad (años) | Nº | %   |
|-----------------------------|----|-----|
| 0 a 9                       | 30 | 59  |
| 10 a 19                     | 12 | 24  |
| 20 a 29                     | 3  | 6   |
| 30 a 39                     | 2  | 4   |
| 40 a 49                     | 4  | 8   |
| TOTAL                       | 51 | 100 |

El 33,3% del total de casos de vitiligo estudiados presentaron otra enfermedad autoinmune asociada y el 37,2% enfermedad por hipersensibilidad. El 19,6% de familiares cercanos tuvieron vitiligo y el 31,2%, otras enfermedades por autoinmunidad. (tabla 4).

TABLA 2.- Vitiligo por edad según sexo

| Edad en Años | Total General |     | SEXO      |     |          |     |
|--------------|---------------|-----|-----------|-----|----------|-----|
|              | Nº            | %   | Masculino |     | Femenino |     |
|              | Nº            | %   | Nº        | %   | Nº       | %   |
| 0 a 9        | 2             | 4   | 1         | 4   | 1        | 4   |
| 10 a 19      | 7             | 14  | 4         | 16  | 3        | 12  |
| 20 a 29      | 13            | 25  | 4         | 16  | 9        | 35  |
| 30 a 39      | 9             | 18  | 6         | 24  | 3        | 12  |
| 40 a 49      | 6             | 12  | 1         | 4   | 5        | 19  |
| 50 a 59      | 3             | 6   | 2         | 8   | 1        | 4   |
| 60 a 69      | 8             | 16  | 4         | 16  | 4        | 15  |
| 70 a 79      | 3             | 5   | 3         | 12  | -        | -   |
| Total        | 51            | 100 | 25        | 100 | 26       | 100 |

**DISCUSION**

El vitiligo es una amelanodermia idiopática, que se caracteriza por destrucción gradual de los melanocitos y ocurre aproximadamente en 1% de la población mundial. La enfermedad causa severo stress psicológico y dificultad en el empleo. Se desconoce la etiología y la patogenia no está debidamente aclarada, considerándosele una enfermedad por autoinmunidad (\*). Las hipótesis clásicas son: autodestrucción de los melanocitos, destrucción mediante una sustancia neuroquímica y disturbio inmunológico (\*).

El estudio por inmunomicroscopía de las biopsias realizadas demuestra: ausencia de melanocitos, incremento del número de células de Langerhans y queratinocitos con receptores para HLA II positivos

TABLA 4.- Presencia de autoanticuerpos circulantes y antecedentes patológicos en pacientes con vitiligo

| Tipo                                   | Autoanticuerpos %                             | Antecedentes personales |            | Antecedentes familiares |                 |            |      |
|--|---|-------------------------|------------|-------------------------|-----------------|------------|------|
|  |   | E. Autoinmu. %          | Alergias % | Vitiligo %              | Otras autoin. % | Alergias % |      |
| Localizado focal                       | --  | --                      | 42,9       | 2,0                     | 14,3            | --         |      |
| Localizado segmentaria                 | - ANCA-anticélula endotelial                  | 14,3                    | 2,9        | 42,9                    | 5,9             | 14,3       | 71,4 |
| Generalizado vulgaris, macular pequeño | - ANCA-anticélula endotelial                  | 100,0                   | --         | --                      | --              | --         |      |
| Generalizado vulgaris, macular grande  | - Anticélula parietal gastrica                | 10,0                    |            |                         |                 |            |      |
|  | - Antimicrosomal tiroideo                     | 10,0                    |            |                         |                 |            |      |
|  | - Anticélula endotelial                       | 6,7                     | 46,7       | 40,0                    | 9,8             | 36,7       | 10,0 |
|  | - ANCA  | 6,7                     |            |                         |                 |            |      |
|  | - Anticuerpos antinucleares patron periférico | 3,3                     |            |                         |                 |            |      |
| Generalizado vulgaris mucosa-dígitos   | - Antimicrosomal tiroideo                     | 25,0                    |            |                         |                 |            |      |
|  | - ANCA  | 25,0                    | --         | --                      | 2,0             | 50,0       | --   |

en la membrana; fenómenos que se observan en enfermedades con mecanismo inmune mediado por linfocitos T<sup>(5,1,6,7)</sup>. Cuando se hizo este estudio en pacientes con lesiones que estaban aumentando de tamaño, se diagnosticó en la biopsia, vasculitis leucocitoclásica con depósito de complejos antígeno-anticuerpo y en suero, y presencia de autoanticuerpos (anticélula endotelial y ANCA). Los autoanticuerpos circulantes, depósitos de complejos y el tipo de pacientes que son portadores de otras enfermedades por autoinmunidad, implican mecanismos autoinmunes en vitiligo, que pueden ser primarios o secundarios a una lesión inicial de etiología desconocida<sup>(2,3)</sup>.

La enfermedad se inició en pacientes jóvenes que padecían severa tensión emocional, la mayoría menores de 19 años.

No hubo diferencia significativa en la frecuencia por sexos, 25 de sexo femenino y 26 de sexo masculino. Nuestros resultados con respecto a edad y sexo están de acuerdo a la bibliografía mundial<sup>(6)</sup>.

Es de interés comentar que a pesar del interrogatorio exhaustivo y el examen clínico de los pacientes no encontramos: antecedentes familiares (enfermedades autoinmunes y por hipersensibilidad tipo I), ni enfermedades asociadas en los dos pacientes con vitiligo universal.

### CONCLUSIONES

1. En cinco pacientes con vitiligo, la investigación de autoanticuerpos circulantes órgano específicos y no órgano específicos, permitió el diagnóstico temprano de otra enfermedad autoinmune asociada.
2. El tipo de vitiligo más frecuente fue el generalizado vulgaris, tipo macular grande y el menos frecuente fue el generalizado universal.
3. El vitiligo generalizado, tipo macular grande, se asoció con mayor frecuencia a otras enfermedades autoinmunes. El vitiligo localiza-

do se asoció con mayor frecuencia a alergias cutáneas o respiratorias, a predominio de las primeras.

4. El veinte por ciento de pacientes tuvo antecedentes familiares de vitiligo y en la mitad de ellos el diagnóstico fue vitiligo generalizado vulgaris, tipo macular grande.
5. La inmunomicroscopía de la lesión de vitiligo se caracterizó por ausencia de melanocitos, incremento de Células de Langerhans, presencia anormal de receptores HLA II en la membrana de queratinocitos.

### BIBLIOGRAFIA

- 1) Abdel, Naser MB, Gollnick, N, Orfanos CE: Evidence for primary involvement of keratinocytes in vitiligo. Arch. Dermatol. Res. 1991; 283: 47 - 48.
- 2) Anichini A; et. al: Determination of frequency of HLA-A2-Restricted cytotoxic T lymphocyte precursors directed to melanoma and normal melanocytes; evidence for two classes of antigens on human melanoma (Meeting Abstract). Proc. Annu. Meet Am Assoc. Cancer Res: 35: A2942. 1994.
- 3) Bose SK: Absence of Merkel cells in lesional skin. International Journal of Dermatology, Vol. 33, Nº 7: 481 - 483. 1994.
- 4) Brouwer E; et. al: Predominance of IgG1 and IgG4 subclasses of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in patients with Wegener's Granulomatosis and clinically related disorders. Clin. Exp. Immunol. (1991) 83, 379 - 386. 1990.
- 5) Bystryn JC: Serum antibodies in vitiligo patients. Clinics in Dermatology, Vol. 7, Nº 2. 1989.
- 6) Fitzpatrick TB; et. al: Vitiligo, etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Update Dermatology in General Medicine. McGraw-Hill Book Company: 205 - 224, New York. 1993.
- 7) Hann SK; Park YK, Lee KG, et. al: Epidermal changes in active vitiligo. J Dermatol. 1992. 19: 217 - 222.
- 8) Schimenti CD: Mechanism of Dendritic Epidermal T cell mediated tolerance induction and inhibition of proliferation. Diss Abstr. int. IBT: 55(1)65 - 75. 1994.