

COEXISTÊNCIA DE MORFEIA, VITÍLIGO E DIABETES AUTO-IMUNE LATENTE DO ADULTO

André Laureano¹, Cândida Fernandes², Jorge Cardoso³

¹Interno de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology; Serviço de Dermatologia/ Department of Dermatology, Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa

²Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology; Serviço de Dermatologia/ Department of Dermatology, Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa

³Chefe de Serviço, Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia /Consultant Chief and Head of the Department of Dermatology and Venereology, Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

RESUMO – Cerca de 30% dos adultos com morfeia apresentam simultaneamente outras doenças auto-imunes, o que suporta a presença de mecanismos de auto-imunidade na patogénese desta doença fibrosante da pele e tecidos subjacentes.

Os autores descrevem o caso de um doente do sexo masculino, 27 anos, que notou o aparecimento na região abdominal, cerca de 1 ano antes da observação, de placa eritematosa, ovalada, endurecida, assintomática, com crescimento progressivo. Referiu vitiligo acro-facial desde os 12 anos de idade e antecedentes maternos de vitiligo e tiroidite de Hashimoto. A avaliação histopatológica evidenciou escasso infiltrado inflamatório perivascular e espessamento das fibras de colagénio, suportando o diagnóstico clínico de morfeia. Na avaliação laboratorial destacou-se a marcada elevação no título do auto-anticorpo anti-descarboxilase do ácido glutâmico, permitindo o diagnóstico de diabetes auto-imune latente do adulto (LADA), uma forma de diabetes tipo 1 de início tardio.

A morfeia e o vitiligo são dermatoses raramente descritas em simultâneo, apesar da sua provável etiologia auto-imune. Neste doente, a investigação de outras doenças auto-imunes permitiu o diagnóstico de LADA. Esta associação, raramente descrita, favorece a hipótese auto-imune.

PALAVRAS-CHAVE – Morfeia; Vitiligo; Doenças auto-imunes; Diabetes mellitus tipo 1; Adulto.

COEXISTENCE OF MORPHEA, VITILIGO AND LATENT AUTOIMMUNE DIABETES OF ADULTHOOD

ABSTRACT – About 30% of adults with morphea have a simultaneous autoimmune disease, which may support the involvement of autoimmunity in the pathogenesis of this fibrosing disorder of the skin and underlying tissues.

A 27-year-old man presented with an asymptomatic, erythematous, slightly depressed, indurated oval plaque on the abdominal region that had been present for 1 year. Another dermatological finding was acro-facial vitiligo presented for 15 years. In family history, his mother had been diagnosed with vitiligo and Hashimoto's thyroiditis. Histopathological examination of the abdominal plaque supported the clinical diagnosis of morphea. Laboratory findings were unremarkable except for positive anti-glutamic acid decarboxylase antibody, which made the diagnosis of latent autoimmune diabetes of adulthood (LADA), a late-onset type 1-diabetes.

Morphea and vitiligo are skin diseases that have only rarely been reported to occur simultaneously, despite the possible autoimmune etiology in both. In this patient the investigation of other associated autoimmune diseases allowed the diagnosis of LADA. This very rare association supports an autoimmune hypothesis.

KEY-WORDS – Autoimmune diseases; Diabetes mellitus, type 1; Adult; Scleroderma, localized; Vitiligo.

Caso Clínico

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

Recebido/Received – Março/March 2013; Aceite/Accepted – Abril/April 2013

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Correspondência:

Dr. André Laureano

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central

Rua da Beneficência, nº8

1069-166 Lisboa, Portugal

Email: andre.oliveira@sapo.pt

INTRODUÇÃO

Os doentes com morfeia podem apresentar simultaneamente outras doenças auto-imunes, nomeadamente anemia perniciosa, diabetes mellitus tipo¹, tiroidite de Hashimoto, doença de Graves, doença de Addison ou *miastenia gravis*. Este facto suporta a presença de mecanismos de auto-imunidade envolvidos na patogénese desta doença fibrosante da pele e tecidos subjacentes¹.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 27 anos, caucasóide, observado em Consulta de Dermatologia por dermatose com cerca de 1 ano de evolução, localizada à região abdominal, composta por placa eritematosa, assintomática, com progressivo aumento da sua dimensão. Negou queixas constitucionais e outros sintomas, assim como traumatismos, aplicação local de tópicos ou picada de artrópodes. Nos seus antecedentes, destacou-se vitiligo acro-facial, com início aos 12 anos de idade, estável à data da observação. Referiu antecedentes familiares maternos de vitiligo e tiroidite de Hashimoto. Negou outros antecedentes, nomeadamente hábitos farmacológicos. No exame dermatológico, para além de vitiligo acro-facial, observou-se na região abdominal uma placa eritematosa ovalada,

bem delimitada, com cerca de 6cm de maior eixo, endurecida e com bordo ligeiramente violáceo (Fig. 1 a, b).

Foi efectuada biopsia cutânea da referida lesão e a avaliação histopatológica evidenciou escasso infiltrado inflamatório perivascular, com linfócitos e plasmócitos, marcado espessamento das fibras de colagénio, particularmente na derme reticular, com envolvimento e redução das estruturas anexiais (Fig.1 c, d).

As referidas manifestações clínicas e os achados histológicos favoreceram o diagnóstico de morfeia, num doente com história prévia de vitiligo acro-facial. Foi solicitada avaliação laboratorial, incluindo hemograma e velocidade de sedimentação, que foram normais. O estudo da auto-imunidade, excluiu a presença de alguns auto-anticorpos possivelmente associados à morfeia, tendo incluindo os anticorpos anti-nucleares (ANA), anti-DNA de dupla-cadeia, anti-fracção nuclear das ribonucleoproteínas (RNP) e anti-topoisomerase II. Do mesmo modo, permitiu excluir outras patologias auto-imunes possivelmente associadas, incluindo os anticorpos anti-célula parietal, anti-factor intrínseco, anti-receptores da hormona tiroestimulante, anti-tireoglobulina e anti-transglutaminase tecidular. Na avaliação hormonal, o doseamento do cortisol e da hormona adrenocorticotrópica séricos foi normal, no entanto, destacou-se um peptídeo C no limite inferior do normal, pelo que foi solicitado, adicionalmente, o doseamento do

Caso Clínico

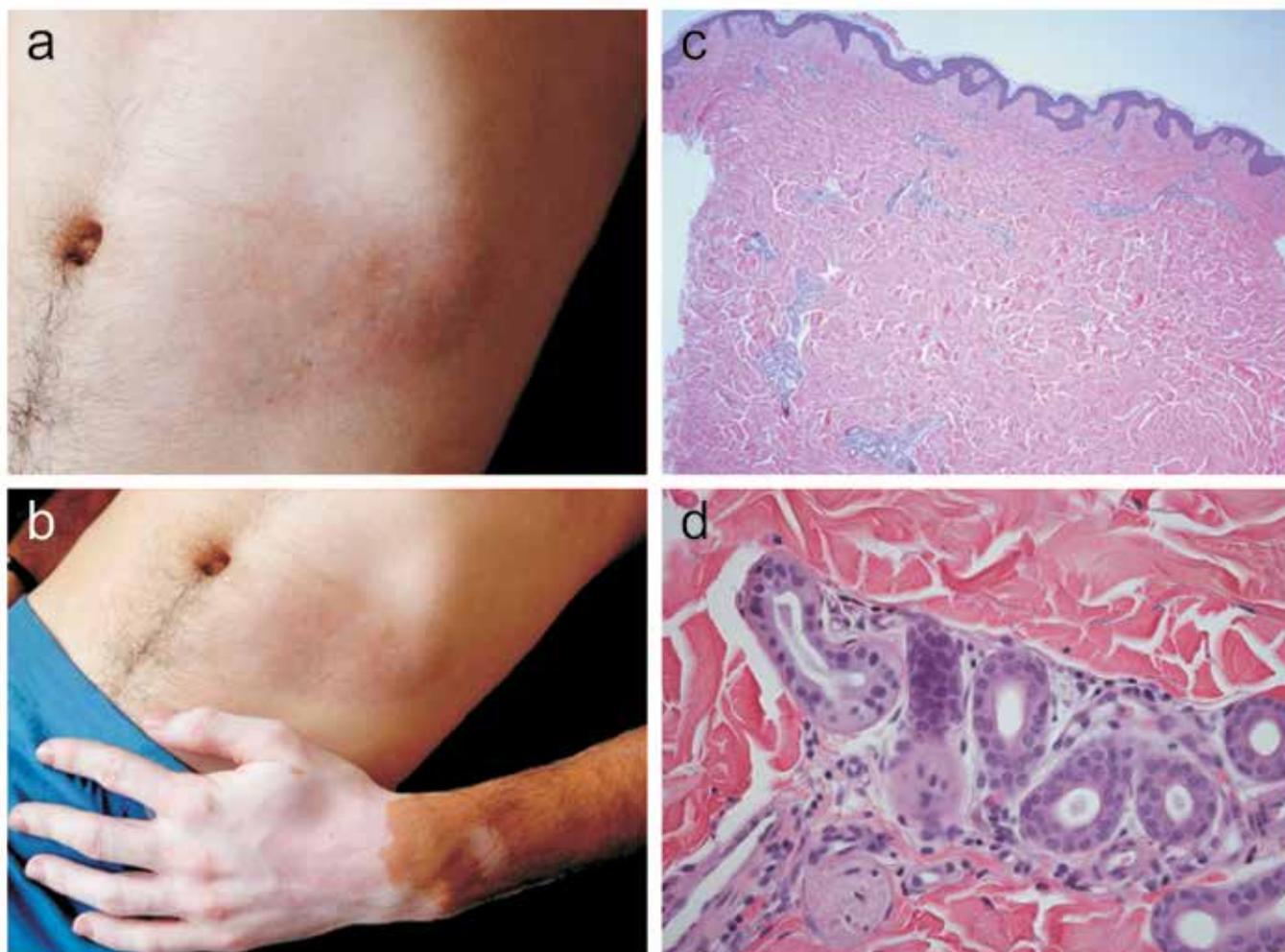


Fig 1 - Coexistência de placa de morfeia na região abdominal e vitiligo acro-facial (a, b); evidência histopatológica de escasso infiltrado inflamatório perivascular com linfócitos e plasmócitos, e marcado espessamento das fibras de colagénio (c – H&E, 10x), envolvimento e redução das estruturas anexas (d – H&E, 100x).

anticorpo anti-descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), tendo sido determinado um valor de 93,8U/mL (limite superior do normal: 1,0U/mL).

Deste modo, considerando um doente com idade superior a 25 anos, sem cetoacidose diabética ou hiperglicemia sintomática à data do diagnóstico, tendo-se verificado posteriormente a ausência de necessidade de terapêutica com insulina por um período posterior a 6 meses e com presença de auto-anticorpos pancreáticos, especificamente os anti-GAD, e ainda a ausência de história familiar de diabetes mellitus tipo 2 e o baixo índice de massa corporal do doente, foi possível estabelecer o diagnóstico de diabetes auto-imune latente do adulto (LADA).

Portanto, neste doente verificou-se a coexistência de vitiligo (15 anos de evolução, estável), morfeia (1 ano de evolução) e LADA. Iniciou-se terapêutica tópica com dipropionato de betametasona em creme, uma aplicação diária na placa de morfeia e, para acompanhamento da diabetes, procedeu-se à sua referência aos cuidados de Endocrinologia.

DISCUSSÃO

Estas três entidades clínicas partilham como possível mecanismo etiológico a hipótese auto-imune.

A etiopatogenia da morfeia pode incluir factores

Caso Clínico

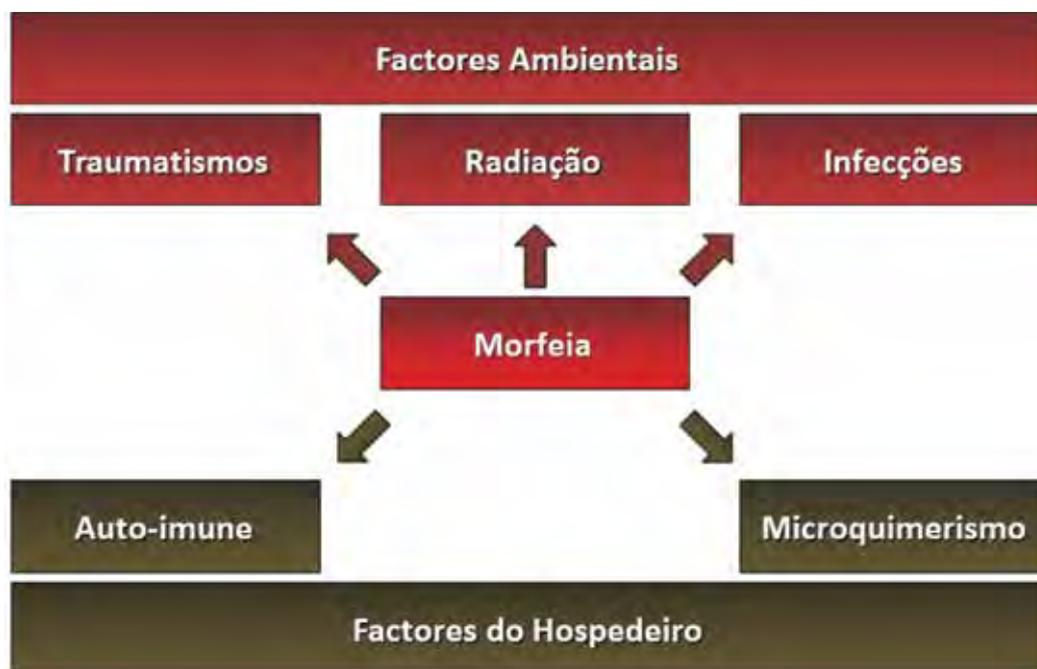


Fig. 2 - Possíveis mecanismos etiopatogênicos da morfeia.

ambientais e do hospedeiro (Fig. 2)¹. Nestes últimos, destacam-se os mecanismos de auto-imunidade, suportados pela sua associação com doenças auto-imunes, identificada em 2 a 5% das crianças com morfeia² e em cerca de 30% dos adultos³. Por outro lado, a presença de auto-anticorpos positivos, destacando-se os ANA, anti-topoisomerase II, anti-histona e os anti-RNP⁴ e ainda o aumento de citocinas circulantes, como os receptores de IL-2, IL-6, IL-13 e o factor de necrose tumoral^{5,6}. Do mesmo modo, dos vários factores propostos para a etiologia do vitiligo, destaca-se aqui a hipótese auto-imune⁷. Esta é sustentada igualmente pela sua associação com outras doenças auto-imunes⁸ e pela presença de mecanismos de imunidade humoral e celular. Estes incluem a identificação de auto-anticorpos dirigidos aos melanócitos, sendo a tirosinase o principal auto-antígeno (imunidade humoral)⁹, e a activação de células T CD8 citotóxicas, com elevação da relação CD8/CD4 (imunidade celular)¹⁰. Acrescenta-se também a associação do vitiligo com vários haplotipos que determinam um risco superior para o seu desenvolvimento e com um início mais precoce¹¹, e a identificação de polimorfismos do antígeno-4 dos linfócitos T citotóxicos, associados a uma maior relação com outras doenças auto-imunes^{12,13}.

A LADA é igualmente uma doença auto-imune, associada à presença de auto-anticorpos pancreáticos, os

anti-GAD, os anti-insulina e os anti-ilhéus pancreáticos. Nestes doentes verifica-se uma prevalência superior de auto-anticorpos extra-pancreáticos, quando comparados com os diabéticos anti-GAD negativos. Do mesmo modo, encontra-se uma maior associação com o HLA-DQB1*0302, associado a um risco superior de diabetes tipo 1. Verifica-se frequentemente nestes doentes uma relação directa entre os títulos de anti-GAD e a deterioração funcional das células β pancreáticas, a presença de auto-anticorpos extra-pancreáticos e a necessidade precoce de terapêutica com insulina¹⁴.

Admitindo-se, no entanto, a possibilidade de coincidência, reporta-se esta associação, raramente descrita¹⁵⁻¹⁸, de três entidades clínicas, que partilham, conforme demonstrado, possíveis mecanismos etiológicos comuns, suportando deste modo a hipótese auto-imune, igualmente favorecida, neste caso, pelos antecedentes maternos de duas patologias auto-imunes, vitiligo e tiroidite de Hashimoto.

REFERÊNCIAS

1. Fett N, Werth VP. Update on morphea. Part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64(2):217-28.
2. Zulian F, Athreya BH, Laxer R, Nelson AM, Feitosa

- de Oliveira SK, Punaro MG, et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology*. 2006; 45:614-20.
3. Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, Adams-Huet B, Bergstresser PR, Jacobe HT. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. *Arch Dermatol*. 2009; 145-50.
 4. Arkachaisri T, Fertig N, Pino S, Medsger TA Jr. Serum autoantibodies and their clinical association in patients with childhood-and-adult-onset linear scleroderma. A single center study. *J Rheumatol*. 2008; 35:2439-44.
 5. Ihn H, Sato S, Fujimoto M, Kikuchi K, Takehara K. Clinical significance of serum levels of soluble interleukin-2 receptor in patients with localized scleroderma. *J Invest Dermatol*. 2006; 126:1761-9.
 6. Nagaoka T, Sato S, Hasegawa M, Ihn H, Takehara K. Serum levels of soluble interleukin-6 receptor and soluble gp130 are elevated in patients with localized scleroderma. *J Rheumatol*. 2000; 27:1917-21.
 7. Rezaei N, Gavalas NG, Weetman AP, Kemp EH. Autoimmunity as an etiological factor in vitiligo. *J Am Acad Dermatol*; 21:865-76.
 8. Alkhateeb J, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune disorders in Caucasian probands and their relatives. *Pigment Cell Res*. 2003; 16:18-24.
 9. Naughton GK, Reggiardo D, Bystryk JC. Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 1986; 15:978-81.
 10. Badri AM, Todd PM, Garioch JJ, Gudgeon JE, Stewart DG, Goudie RB. An immunohistological study of cutaneous lymphocytes in vitiligo. *J Pathol*. 1994; 170:149-55.
 11. Dunston G, Halder RM. Vitiligo is associated with HLA-DR4 in black patients. *Arch Dermatol*. 1990; 126:56-60.
 12. Badri AM, Todd PM, Garioch JJ, Gudgeon JE, Stewart DG, Goudie RB. An immunohistological study of cutaneous lymphocytes in vitiligo. *J Pathol*. 1994; 170: 149-55.
 13. Blomhoff A. CTLA-4 polymorphisms are associated with vitiligo in patients with concomitant autoimmune diseases. *Pigment Cell Res*. 2005; 18:55-8.
 14. Buzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C, et al. Non insulin requiring autoimmune diabetes study group. High titer of GAD antibodies identifies a specific phenotype of adult-onset-diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30:932-8.
 15. Finkelstein E, Amichai B, Metzker A. Coexistence of vitiligo and morphea: a case report and review of the literature. *J Dermatol*. 1995; 22(5):351-3.
 16. Soylu S, Gül U, Gönül M, Kiliç A, Cakmak SK, Demiriz M. An uncommon presentation of the co-existence of morphea and vitiligo in a patient with chronic hepatitis B infection: is there a possible association with autoimmunity. *Am J Clin Dermatol*. 2009; 10(5):336-8.
 17. Dervis E, Acbay O, Barut G, Karaoglu A, Ersoy L. Association of vitiligo, morphea, and Hashimoto's thyroiditis. *Int J Dermatol*. 2005; 44(7):617.
 18. Bonifati C, Impa G, Morrone A, Pietrangeli A, Carducci M. Simultaneous occurrence of linear scleroderma and homolateral segmental vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20:63-5.