

Vitiligo ile birlikte görülen organ özgül otoantikolar ve eşlik eden otoimmün hastalıklar

Mukaddes KAVALA (*), Filiz ÇAVUŞ (**), İlkin ZİNDANCI (***)

ÖZET

Vitiligolu hastalarda sıklıkla eşlik eden başka otoimmün hastalıklar bildirilmiş ve vitiligonun bir hastalık olabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada vitiligo patogenezinde otoimmünite teorisinin rolünü değerlendirmek amacıyla hastalarda organ özgül otoantikolar ile eşlik eden otoimmün hastalıklar araştırıldı.

Klinik olarak vitiligo tanısı konan 45 hastada antimitokondriyal otoantikor (AMA), antitiroglobulin otoantikor (ATG), tiroid mikrozomal otoantikor (TPO), gastrik pariyetal hücre otoantikoru (GPC), adacık hücre otoantikoru (ICA), düz kas otoantikoru (SMA), karaciğer-böbrek mikrozomal otoantikor (LKM) ve antinükleer otoantikor (ANA) düzeyleri ve eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar araştırıldı. Kontrol grubu 35 sağlıklı bireyden oluşturuldu ve sonuçlar vitiligo hasta grubunun bulguları ile karşılaştırıldı.

Hasta grubunda 13 (% 28.8), kontrol grubunda ise 7 (% 20) olguda bir veya birden fazla otoantikor pozitif bulundu. İki grup arasında otoantikor pozitifliği açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Hastalık süresi uzun olgularda GPC seropozitifliği anlamlı derecede yüksek bulundu.

Bulgular otoimmün etyopatogenezi desteklememekle birlikte, uzun süren vitiligolu hastalarda otoantikoların saptanması subklinik veya klinik otoimmün hastalıkların gelişme olasılığını göstermesi açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Vitiligo, otoimmün hastalık, organ özgül antikor

SUMMARY

Tissue specific autoantibodies and autoimmune diseases associated with vitiligo

Many studies suggest that vitiligo might be an autoimmune disease and has been frequently described in association with other autoimmune diseases. The purpose of this study was to determine the presence and frequency of organ-specific autoantibodies and other autoimmune diseases in vitiligo patients.

45 vitiligo patients were involved to study and Anti-mitochondrial antibody (AMA), antithyroglobulin antibody (ATG), thyroid microsomal antibody (TPO), gastric parietal cell antibody (GPC), islet cell antibody (ICA), smooth muscle antibody, liver-kidney antibody and antinuclear antibody were determined in their sera. Concomitant autoimmune diseases were investigated. 35 normal patients were used as control and the findings were compared with vitiligo patient's.

One or more positive autoantibodies were established in 13 (% 28.8) patients and 7 (% 20) healthy people. There was no significant difference between two groups. However a correlation was found between the duration of illness and GPC seropositivity.

Our findings does not support an autoimmune etiology in vitiligo but we suggest that presence autoantibodies in patients who have the disease for a long time may show probability of a clinical or subclinical autoimmune disease.

Key words: Vitiligo, autoimmune disease, tissue specific autoantibodies

Deri ve mukozalarda melanosit kaybına bağlı hipopigmente maküllerle seyreden vitiligonun etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Etiyopatogenezinde otoimmün, ototoksik ve nöral teoriler üzerinde durulmaktadır (1). Literatürde vitiligolu hastaların serumlarında çeşitli otoantikolarla rastlanması ve vitiligoya eşlik eden otoimmün hastalıkların bildirilmesi, otoimmün mekaniz-

mayı destekler niteliktedir (2,3).

Vitiligo patogenezinde otoimmünite teorisinin rolünü değerlendirmek amacıyla vitiligolu hastalarda organ özgül otoantikolar ile eşlik eden otoimmün hastalıklar araştırıldı ve bulgular kontrol grubu ile karşılaştırarak değerlendirildi.

MATERYAL ve METOD

Mart 2003-Ocak 2004 tarihleri arasında klinik olarak vitiligo tanısı konan 45 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet oranı hasta grubu ile uyumlu olan 35 sağlıklı birey seçildi. Hastalar yaş, hastalık süresi, eşlik eden otoimmün hastalıklar ve aile anamnezi açısından sorgulandı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerde tam kan sayımı, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, SGOT, SGPT, Fe, TDBK, vitamin B₁₂, folik asid, T₃, T₄, TSH, FT₃, FT₄ değerleri ölçüldü. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin serumlarında indirekt immünfloresan yöntemi ile organ özgül otoantikordardan antimitokondriyal otoantikor (AMA), antitroglobulin otoantikor (ATG), tiroid mikrozomal otoantikor (TPO), gastrik pariyetal hücre otoantikor (GPC), adacık hücre otoantikor (ICA), düz kas otoantikor (SMA), karaciğer-böbrek mikrozomal otoantikor (LKM) ve organ özgül olmayan antinükleer otoantikor (ANA) düzeyleri araştırıldı. AMA, SMA, GPC ve LKM için mouse liver-kidney stomach-IFA-Slide antihuman IgG, ANA için Hep2 Cell-IFA-slide antihuman IgG, ICA için monkey pancreas-IFA-slide antihuman IgG, TPO ve ATG için monkey tiroid slide antihuman IgG conjugate with Evans blue kitleri kullanıldı. Hastaların açlık venöz kanları alındı ve Kubota 5010 cihazı ile santrifüje edilerek serumları ayrıldı. Otoantikordardan ANA 1/40, AMA, SMA, LKM, GPC 1/20 ve ICA, TPO 1/10 dilüsyonlarda çalışıldı. Pozitif olarak değerlendirilen sonuçlar için ileri dilüsyonlar hazırlandı.

TPO seropozitifliği saptanan hasta ve kontrol grubunun serumlarında T₃, T₄, TSH, FT₃ ve FT₄ değerleri ölçüldü. GPC seropozitifliği saptanan hasta ve kontrol grubunda B₁₂ vitamini düzeyleri araştırıldı, tam kan sayımı ile periferik yaymaları değerlendirildi ve serum gastrin düzeyleri ölçüldü. Serum gastrin düzeyi yüksek olan hastalara endoskopik gastrik biyopsi yapıldı ve histopatolojik olarak değerlendirildi. ANA seropozitifliği saptanan hasta ve kontrol grubu otoimmün hastalıklar açısından değerlendirildi.

Çalışmadan elde edilen bulguların değerlendirmesinde SPSS for Windows 10 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda student's t, Mann Whitney-u, ki-kare ve Fisher exact testleri kullanıldı ve p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 45 hastanın 29'u kadın, 16'sı erkek olup yaş ortalaması 33.51±16.62 olarak saptandı. 22 kadın ve 13 erkekten oluşan kontrol grubunun yaş ortalaması ise 33,43±9,85 idi. Hastalar başlangıç yaşına göre gruplandırıldığında vitiligonun 25 hastada 20 yaş üstünde, 20 hastada 20 yaş altında başladığı saptandı. Hastalık sürelerine göre gruplandırıldığında ise, vitiligonun 37 hastada 10 yıldan kısa, 8 hastada 10 yıldan uzun süredir devam ettiği öğrenildi.

Otoantikor pozitifliği ile cinsiyet arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; hasta grubunda 10 kadın 3 erkek, kontrol grubunda ise 6 kadın ve 1 erkekte pozitiflik görüldü.

Tablo 1. Otoantikor pozitiflikleri ve gruplar arasındaki dağılımı.

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
Otoantikor	13 (% 28.8)	7 (% 20)	p>0.05
TPO	6 (13.3)	2 (% 5.7)	p>0.05
ANA	5 (% 11.1)	3 (% 8.6)	p>0.05
GPC	6 (% 13.3)	3 (% 8.6)	p>0.05

ve kadınlarda pozitifliğin yüksek olduğu saptandı.

Hasta grubunda 13, kontrol grubunda ise 7 olguda bir veya birden fazla otoantikor pozitif bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında ANA, GPC ve TPO pozitifliği açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p>0.05). Diğer otoantikordlar hasta ve kontrol grubunda negatif olarak saptandı (Tablo 1).

GPC pozitifliği saptanan 6 hastada pernisiyöz anemi açısından Hb, MCV, B₁₂ vitamin ve gastrin düzeyleri araştırıldı, periferik yaymaları incelendi. İki yıl önce pernisiyöz anemi tanısı konan 1 hastada anemi ile uyumlu bulgular gözlenirken, diğer olgularda patolojik bulgu saptanmadı. Gastrin düzeyleri 4 hastada yüksek bulundu ve biyopsiyi reddeden bir hasta dışında 3 hastaya kronik otoimmün gastrit ön tanısı ile endoskopik gastrik biyopsi uygulandı. Biyopsi sonucunda Hb, Hct ve B₁₂ vitamin düzeyleri de düşük olan pernisiyöz anemili hastaya otoimmün kronik atrofik gastrit tanısı kondu. Diğer 2 hastada atrofi görülmedi ve kronik gastritleri *Helicobacter pylori* pozitifliğine bağlandı. Yüksek serum gastrin düzeyleri ise GPC varlığına ikincil gelişmiş olabilecek hipoasidite ile ilişkilendirildi.

TPO pozitif hasta ve kontrol grubunda otoimmün tiroidit açısından TSH, T₃, T₄, FT₃, FT₄ düzeyleri araştırıldı. Çalışma grubunda 20 yıldır insüline bağımlı diabeti olan 1 hastada multinodüler guatr saptandı. Aynı hasta 2 yıl önce pernisiyöz anemi ve çalışma sırasında da otoimmün kronik atrofik gastrit tanısı aldığından "poliglandüler otoimmün sendrom" olarak değerlendirildi. Hastanın ANA ve GPC otoantikordları da pozitif bulundu.

ANA seropozitifliği hasta grubunda 5, kontrol grubunda 3 olguda saptandı ve aradaki fark anlamlı bulunmadı (p>0.05). Seropozitif olgular SLE, skleroderma, dermatomyozit, romatoid artrit, Sjögren sendromu, ilaca bağlı lupus, diskoid lupus, Hashimoto tiroiditi, hepatit ve otoimmün kolanjit açısından değerlendirildi ve "poliglan-

Tablo 2. Otoantikor pozitifliği ile hastalık süresi arasındaki ilişki.

Hastalık süresi		<10 yıl		>10 yıl		ki kare p
		n	%	n	%	
ANA	Pozitif	4	10.8	1	12.5	-
	Negatif	33	89.2	7	87.5	
GPC	Pozitif	2	5.4	4	50	0.006*
	Negatif	35	94.6	4	50	
TPO	Pozitif	33	89.2	6	75	0.286
	Negatif	4	10.8	2	25	

Tablo 3. Otoantikor pozitifliği ile yaş arasındaki ilişki.

Başlangıç süresi		<20 yaş		>20 yaş		ki kare p
		n	%	n	%	
ANA	Pozitif	3	15.8	2	7.7	0.636
	Negatif	16	84.2	24	92.3	
GPC	Pozitif	1	5.3	5	19.2	0.222
	Negatif	18	94.7	21	80.8	
TPO	Pozitif	1	5.3	5	19.2	0.222
	Negatif	18	94.7	21	80.8	

dular otoimmün sendrom” dışında otoimmün hastalık saptanmadı.

Otoantikor pozitifliği ile hastalık süresi arasındaki ilişki araştırıldığında, hastalık süresi ile ANA ve TPO seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$), hastalık süresi 10 yıldan fazla olan olgularda GPC seropozitifliği anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 2). Otoantikor pozitifliği ile yaş arasındaki ilişki değerlendirildiğinde yaşı 20'nin altında ve üstünde olan bireyler arasında ANA, GPC ve TPO seropozitifliği açısından istatistiksel bir anlamlılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 3). Toplam 9 hastada vitiligoya eşlik eden başka bir hastalık gözlemlendi (Tablo 4). Bu hastalıklardan insüline bağımlı diabetes mellitus, multinodular toksik guatr, pernisiyöz anemi, kronik otoimmün atrofik gastrit ve meme kanseri poliglandular otoimmün sendrom tanısı alan vitiligolu hastada tespit edildi. Soygeçmişleri sorgulanan hastaların 7'sinde birinci derece yakınlarında vitiligo, 2'sinde romatoid artrit ve 1'inde Still hastalığı saptandı.

TARTIŞMA

Organ özgül otoantikoların varlığı ile karakterize oto-

Tablo 4. Vitiligoya eşlik eden hastalıklar.

Eşlik eden hastalık	n	%
Allerjik astım	3	6.6
Alopesi areata	2	4.4
Behçet hastalığı	1	2.2
Down sendromu	1	2.2
Kronik ürtiker	1	2.2
Atopik dermatit	4	8.9
İnsüline bağımlı diabetes mellitus*	1	2.2
Meme ca *	1	2.2
Pernisiyöz anemi *	1	2.2
Tiroid hastalığı	2	4.4
Multinodüler toksik guatr *	1	
Tiroidhiperplazisi	1	
Otoimmün atrofik gastrit *	1	2.2

*poliglandular otoimmün sendrom tanısı alan hasta

immün hastalıkların vitiligoya eşlik etmesi etiyopatogenezde otoimmünitenin rolünü desteklemektedir (2,3). İmmün hipotezde, immün sistemdeki bozukluğun melanosit tahribine neden olduğu ileri sürülmektedir. Bu defekt melanojenik sistemin bir antijenine karşı gelişen otoantikolar ile birincil otoimmünizasyon şeklinde olabileceği gibi, antijenik madde salınımını takiben otoimmünizasyon şeklinde de olabilir (1). İnsan ve hayvan modellerinde dolaşan antimelanosit antikoların saptanması humoral immünitenin rolünü yansıtmaktadır (4).

Literatürde vitiligolu hastalarda organ özgül otoantikoları saptamak amacıyla yapılan çalışmalara rastlanmaktadır. 321 vitiligolu hastanın incelendiği bir çalışmada, hastaların % 20'sinde tiroid otoantikoru, % 16.2'sinde gastrik pariyetal hücre otoantikoru, % 2.7'sinde ise adrenal otoantikoların saptandığı bildirilmiştir (5). 20 hastalık bir seride ise % 70 hastada organ özgül otoantikor, % 10 hastada otoimmün hastalık saptanmıştır (6). Bir başka çalışmada da, hastaların yarısında bir veya daha fazla organ özgül otoantikor görülmüş ve bunların % 29'unun tiroid, % 9.8'nin gastrik pariyetal hücre, % 3.2'sinin paratiroid, % 3.2'sinin adrenal, % 3.2'sinin pankreas adacık hücresi, % 3.2'sinin ise düz kas otoantikoları olduğu bildirilmiştir (3). Betterle ve ark. da 373 vitiligolu hastanın % 7.5'inde tiroid, % 0.8'inde mide, % 1'inde paratiroid ve % 1.3'ünde adrenal gland antikoru ile % 10.8 hastada gastrik pariyetal hücre, % 3.7 hastada antiadrenal antikolar ve % 2.9 hastada antinükleer otoantikolar saptamışlardır (2). Çalışmamızda % 28.8 oranında saptanan otoantikor varlığı literatürde bildirilen çalışmalara benzerlik göstermekle birlikte, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmamıştır.

Yapılan bazı çalışmalarda otoantikörlerin varlığı vitiligonun süresi ile korele iken, bazılarında hasta yaşı ile bağlantılı bulunmuştur (2,6). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, hastalık süresi 10 yıldan uzun olanlarda gastrik periyetal hücre otoantikörleri belirgin olarak yüksek bulunurken, hastanın yaşı ile otoantikör düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (6).

Vitiligo ile birlikte en sık tiroid hastalıkları, diabetes mellitus, lupus eritematosus ve pernisiyöz anemi görülür. Ayrıca otoimmün gastrit, adrenal yetersizlik, miyastenia gravis, romatoid artrit, kronik aktif hepatit, alopesi areata, atopik ekzema ile Vagt-Koyanagi-Harada, Schmit's ve Down sendromu ile birliktelikler de bildirilmiştir (5). Yapılan bir çalışmada, vitiligolu hastalarda tiroid hastalıkları sıklığı % 7.8, atopik ekzema % 5, alopesi areata % 3.4, pernisiyöz anemi % 0.06, lupus eritematosus % 0.6, diabetes mellitus % 0.6, Addison hastalığı % 0.6, Schmidt's sendromu % 0.6 oranında saptanırken, başka bir çalışmada alopesi areata % 4.5, diabetes mellitus ise % 1 oranında bulunmuş ve gastrik pariyetal hücre otoantikörleri pozitif olan hastaların % 95'inde gastrik biyopside atrofik gastrit gösterilmiştir (2,5). Bizim çalışmamızda da hastaların % 4.4'ünde tiroid hastalığı, % 6.6'sında allerjik astım, % 8.9'unda atopik ekzema, % 4.4'ünde alopesi areata, % 2.2'sinde Behçet hastalığı, % 2.2'sinde diabetes mellitus, % 2.2'sinde pernisiyöz anemi, % 2.2'sinde Down sendromu, % 2.2'sinde kronik ürtiker ve % 6.6'sında kronik gastrit saptandı ve bulgular literatür uyumlu bulundu.

Vitiligoya eşlik eden sistemik hastalıklar arasında sıklıkla endokrin sistem hastalıkları yer alır. Vitiligonun

tip 2 poliglanduler otoimmün sendromun içinde yer alması da otoimmünitenin etiyopatogenezdeki rolünü desteklemektedir (7). Çalışmamızda hastalarımızdan birinde saptadığımız poliglanduler otoimmün sendromda vitiligoya otoimmün endokrin sistem hastalıkları eşlik ediyordu. Aynı hastada saptanan meme kanseri ise, otoimmün patoloji ile ilişkilendirilmedi.

Sonuçlarımız literatürde bildirilen çalışmalara benzer nitelikte olmakla birlikte, örnekleme sayısının azlığı nedeniyle gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı. Bu nedenle, vitiligo etiyopatogenezinde otoimmünitenin rolünü aydınlatmak için daha geniş gruplarla çalışmalara gereksinim vardır. Ayrıca, uzun süren vitiligolu hastalarda otoantikörlerin saptanmasının, subklinik veya klinik otoimmün hastalıkların gelişme olasılığını göstermesi açısından önemli olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Koranne RV, Sachdeva KG: Vitiligo. Int J Dermatol 27:676-681, 1988.
2. Betterle C, Caretto A, De Zio A, et al: Incidence and significance of organ-specific autoimmune disorders (clinical, latent or only autoantibodies) in patients with vitiligo. Dermatologica.171(6):419-23, 1985.
3. Korkij W, Soltani K, Simjee S ve ark: Tissue-specific autoantibodies and autoimmune disorders in vitiligo and alopecia areata: a retrospective study. J Cutan Pathol. 11(6):522-30, 1984.
4. Ongenaes K, Van Geel N, Naeyaert JM: Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. Pigment Cell Res. 16(2):90-100, 2003.
5. Schallrauter KU, Lemke R, Brandt O ve ark: Vitiligo and other disease: Coexistence or true association ? Dermatology 15:978-981, 1994.
6. Rocio M, Ortiz LJ, Lugo-Somolinos et al: Organ spesific autoantibodies in vitiligo patients and their relatives. Int J Dermatol 35:18-21, 1996.
7. Kovasc SO: Vitiligo. A Am Acad Dermatol 38:647-666, 1998.