



# Vitiligo ile ilişkili otoimmün poliglandüler sendrom: TİP 3B+C

## *Vitiligo related to autoimmune polyglandular syndrome: Type 3B-3C*

Yeşim Doğan Sabuncuoğlu, Şirin Yaşar, Bülent Yaşar\*, Zehra Aşiran Serdar

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Bölümü, İstanbul, Türkiye

\*Çamlıca Erdem Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

### Özet

Vitiligo, sık rastlanılan, melanosit kaybı ile giden depigmente maküllerle karakterize bir deri hastalığıdır. Etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte otoimmün hipotez üzerinde durulmaktadır. Burada otoimmün tiroidit, vitiligo ve otoimmün gastritin bir arada olduğu OPS-3B+C olarak değerlendirilen 32 yaşındaki bir erkek olgu bildirilmiştir. (Türkderm 2013; 47: 183-6)

**Anahtar Kelimeler:** Vitiligo, otoimmün poliglandüler sendrom, otoimmün tiroidit, otoimmün gastrit

### Summary

Vitiligo is a relatively common skin disease characterised by development of patchy depigmented macules. Although etiopathogenesis of vitiligo, which progresses with melanocyte destruction, is not exactly known. It is usually based on the autoimmune hypothesis. We report a case of APS-3B-3C in a 32-year-old man with generalized autoimmune thyroiditis associated with vitiligo and autoimmune gastritis. (Turkderm 2013; 47: 183-6)

**Key Words:** Vitiligo, autoimmune polyglandular syndrome, autoimmune thyroiditis, autoimmune gastritis

### Giriş

Vitiligo melanositlerin sayı ve fonksiyonunda azalma ile karakterize sık görülen deri hastalıklarındandır<sup>1</sup>. Prevalansı %0,5-2 arasında değişmektedir<sup>2</sup>. Patogenezi henüz bilinmemekle birlikte otoimmün, genetik ve nörohumoral faktörler suçlanmaktadır<sup>2</sup>. Yapılan çalışmalar, vitiligonun otoimmün hastalıklar ile ilişkili olduğunu göstermektedir; ayrıca otoimmün poliglandüler sendromların da (OPS) komponenti olarak değerlendirilmiştir<sup>3</sup>. OPS, otoimmün hastalıklarla ilişkili multipl endokrin organ yetmezliği ile giden heterojen bir hastalık grubudur. Son çalışmalarda 4 sınıfa bölünmüştür<sup>4</sup>. Vitiligo OPS'nin bütün tipleri içinde bulunabilir; fakat en sık OPS-3 ile birlikte görülmektedir<sup>5</sup>. OPS-3, farklı otoimmün hastalıklarla ilişkili olarak alt sınıflara ayrılmıştır. OPS-3B otoimmün gastrit hastalıklarla ilişkili iken, OPS-3C ise deri, nörolojik ve hematolojik komponentleri içermektedir<sup>6</sup>.

Bu yazıda nadir görülen otoimmün tiroidit, vitiligo ve otoimmün gastritin bir arada olduğu OPS-3B+C olarak değerlendirilen bir olgu sunulmaktadır.

### Olgu

Otuz iki yaşında erkek, polikliniğimize vücudunda giderek artan deride beyazlamalar nedeniyle başvurdu. Üç yıldır renkte açılmalar olan hastanın özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik yoktu. Dermatolojik muayenede yüzde, gövde ön-arka yüzünde, kollarda ve bacaklarda yaygın hipopigmente yamalar saptandı (Resim 1a,b,c). Hastadan onam alınarak fotoğrafları çekildi, biyopsisi yapıldı. Klinik ve patolojik olarak hastaya "jeneralize vitiligo" tanısı konuldu. Yapılan tetkiklerde ANA: 1/100 homojen pozitif, TSH seviyesi; 6,35 µIU/ml (normal sınırı: 0,34-5,60), tiroglobulin antikoru 22,3 IU/ml (normal sınırı: 0-9), antimikrozomal antikor seviyesi 652,8

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Yeşim Doğan, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Bölümü, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 216 414 45 02-1049 E-posta: dr.yesimdogan@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 22.04.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 05.07.2011

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*



IU/ml (normal sınırı: 0,9-4,0) yüksek olarak bulundu. Serbest T3 ve T4 seviyesi normal olarak saptandı. Tiroid ultrasonografisinde; tiroid bezinde parankimde hipoekojenite ve heterojen yapı saptanıp, tiroid boyutlarında artma görüldü. İstenen endokrin konsültasyonu sonucunda "otoimmün tiroidit" tanısı konuldu. Hastanın antiparietal antikorusunun 1/80 titresinde pozitif olması üzerine gastroenterolojinin önerisiyle yapılan gastroskopik incelemesi; eritematöz gastrit, evre 2 duodenit olarak değerlendirildi. Hastanın pernisiyöz anemi açısından yapılan laboratuvar tetkiklerinde; vitamin B12 seviyesi düşük, folik asit değeri normal olup, antiparietal hücre antikoru pozitif olarak değerlendirilmesi üzerine "otoimmün gastrite bağlı pernisiyöz anemi" düşünüldü. Diğer eşlik edebilecek endokrin organ yetmezliği açısından istenen kan şekeri, kortizol, insülin, paratiroid hormon, kalsiyum ve fosfor düzeyi normal sınırlarda saptandı. Çölyak açısından istenen antigliadin ve antiendomisyum IgA ve Ig G düzeyleri normaldi. Hasta mevcut bulgularla vitiligo, otoimmün gastrit ve otoimmün tiroidit tanıları ile OPS-3B+C tipi olarak değerlendirildi.

## Tartışma

Vitiligo, epidermiste melanosit kaybı nedeniyle depigmentasyon ile sonuçlanan bir hastalıktır<sup>7</sup>. Vitiligoda lezyonlarının çapları değişken olup, lezyonlar lokalize veya yaygın şekillerde olabileceği gibi lineer, segmental ya da fokal olabilir<sup>8</sup>. Beyaz yamalar sıklıkla el, kol, ayak ve yüzden başlayarak zaman içinde ilerleyebilir. Olgumuzda 3 yıl öncesinde gözkapağı, el ve ayakta fokal başlayan lezyonlar, zaman içinde vücudun tamamına yayılarak jeneralize hale gelmişti.

Vitiligonun patogenezi bilinmemekle birlikte otoimmün, nöral ve bozulmuş redoks teorileri en fazla kabul gören görüşlerdir<sup>3</sup>. Ayrıca vitiligo genetik olarak HLA-DR grupları ile ilişkili bulunmuştur<sup>9</sup>. Hastalığın otoimmün temellere dayandırılmasının temel nedenlerinden biri bazı sistemik otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilmesi ve bu hastalıklarla ilişkili otoantikörlerin saptanmasıdır. Vitiligoya eşlik edebilecek otoimmün hastalıklar açısından bakıldığında, en sık anti-tirozinaz ve anti-tirozinaza bağlı protein ve transkripsiyon faktörlerine karşı otoantikörler saptanmıştır<sup>7</sup>. Literatürde vitiligoda en sık otoimmün tiroidit ile birliktelik bildirilmiştir (%14-34)<sup>10</sup>.

Vitiligo ile birlikte otoimmün poliglandüler sendromlar (OPS) tanımlanmıştır<sup>2</sup>. OPS, otoimmün hastalıklarla ilişkili multipl endokrin organ yetmezliği birlikte giden heterojen bir hastalık grubudur<sup>4</sup>. Otoimmün hastalıklar ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda vitiligo ve otoimmünite arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Amerio ve ark.<sup>11</sup> yapmış olduğu çalışmada 113 vitiligo hastasının 31'inde OPS'un eşlik ettiğini bildirmiştir. Otoimmünite ile ilişkili olgular sıklıkla kadın ve nonsegmental, jeneralize vitiligo ile birliktelik göstermektedir<sup>11</sup>. Neufeld ve Blizzard tarafından OPS 4 farklı subtipi ayrılmıştır. (Tablo 1)<sup>4,11,12</sup> OPS-1 (Whitaker's sendromu) kronik kandidiyazis, kronik hipoparatiroidizm ve addison hastalığı (kronik hipoparatiroidizm ve addison hastalığı mutlaka olmalı), OPS-2 ise addison hastalığı varlığında (mutlaka olmalı), otoimmün tiroidit ve/veya tip 1 diyabetes mellitus olarak sınıflandırılmıştır. Otoimmün poliglandüler sendrom tip 3'de ise otoimmün tiroid hastalıkları ile birlikte diğer otoimmün hastalıklar izlenmektedir. Nadir bir sendrom olup, endokrin ve endokrin olmayan spesifik dokularda T hücre infiltrasyonu ile hedef hücrelerde fonksiyon bozukluğuna ve otoimmün hastalıkların oluşumuna neden olmaktadır<sup>8</sup>. Yeni sınıflamaya göre OPS-3 organa spesifik ve non-spesifik olmasına göre 4 farklı alt tiplere bölünmüştür. Otoimmün tiroidite eşlik eden hastalığa göre (Addison hastalığı ve hipoparatiroidizm dışlanarak); OPS-3A: bütün endokrin hastalıklar, OPS-3B; gastrointestinal otoimmün hastalıklar, OPS-3C; deri, sinir sistemi ve hematopoetik sistem patolojilerini içerir. OPS-3D ise; bütün kollajen doku hastalıkları ve vaskülitden oluşur<sup>4,6</sup>. Vitiligo, OPS-1 ve OPS-2 ile birlikte çeşitli sıklıklarda tanımlanmıştır; ancak en sık OPS-3 ile birliktelik bulunmuştur<sup>5</sup>. Olgumuzda otoimmün tiroidit, vitiligo ve otoimmün gastrit olması nedeniyle OPS 3B+3C kombinasyonu olarak değerlendirilmiştir.

Otoimmün poliglandüler sendromu açıklamak için çeşitli teoriler öne sürülmüştür. En çok kabul gören görüş; otoimmün genetik hipotezdir. Nitekim olgumuzda da lezyon kenarındaki normal deriden yapılan histopatolojik inceleme sonucunda dermiste lenfosit infiltrasyonunun gözlenmesi, vitiligoda otoimmün patogenezi desteklemektedir. Otoimmün poliglandüler sendromda otozomal dominant geçişli olgular bildirilmiştir. Olguda genetik yatkınlık lehine aile öyküsü bulunmamaktaydı. Yapılan çalışmalarda anti-düz kas antikor (ASMA),



Resim 1

Tablo 1. Otoimmün poliglandüler sendrom sınıflaması<sup>11</sup>

OPS 1	OPS 2	OPS 3				OPS 4
Kronik kandidiyazis	Addison hastalığı mutlaka olmalı	Otoimmün tiroidit hastalıkları (Hashimoto tiroidit, primer miksödem, semptomsuz otoimmün tiroidit, Graves hastalığı, pretibial miksödem, endokrin oftalmopati) mutlaka olmalı				Daha önce bildirilen grupların özelliklerini taşımayan kombinasyonlardır. Örn; Tip 1 DM ve çölyak hastalığı Tip 1 DM, vitiligo ve diğerleri
Ve/veya kronik hipoparatiroidizm	Otoimmün tiroid hastalıkları	OPS 3A	OPS 3B	OPS 3C	OPS 3D	
Ve/veya Addison Hastalığı	Ve/veya Tip 1 diyabetes mellitus	Endokrin Hastalıklar	Gastrointestinal veya Hepatik otoimmün hastalıklar	Deri, nöral veya nöromuskular otoimmün hastalıklar	Kollajen, vasküler veya hematolojik otoimmün hastalıklar	
Yukarıdaki hastalıklardan 2 veya daha fazlası olmalı	Addison hastalığı mutlaka olmalı ek olarak yukarıdaki hastalıklardan bir veya ikisi	Tip 1 DM, ade-no ve nörohipofiz hastalıkları, prematüre over yetmezliği, Hirta hastalığı	Otoimmün gastrit, pernisiyöz anemi, çölyak hastalığı, kronik inflamatuvar barsak hastalıkları, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz	Vitiligo, alopesi, myastenia gravis, multipl skleroz, stiff-man sendromu, kronik ürtiker	Sistemik ve diskoid lupus eritematosus, romatoid artirit, seronegatif artirit, sistemik skleroz, Sjogren sendromu, Werlhof sendromu, antifosfolipid sendromu, vaskülitler	

anti-mitokondrial antikor (AMA), gastrik parietal hücre antikoru (GPCA) ve antikardiolipin pozitifliği Hashimoto tiroidit ile birlikte bildirilmiştir<sup>8</sup>. Olgumuzda da ANA, antitiroglobulin, antitiroid peroksidaz (anti-TPO) ve antipariyetal hücre antikoru pozitif olarak saptandı. Adrenal yetmezlik, hipoparatiroidizm ve Tip 1 DM görülmedi. Otoimmün tiroid hastalıkları; Hashimoto tiroidit ve Graves hastalıklarını içerir. Hashimoto tiroidit ilk kez 1912 yılında tanımlanmıştır ve en sık Tip 1 DM ile birliktelik saptanmıştır<sup>12</sup>. Bizim olgumuzda TSH yüksekliği ve yapılan tiroid lobu renkli doppler incelemesinde tiroidit ile uyumlu olarak görülmesi üzerine "Hashimoto tiroidit" olarak değerlendirilmiştir. Tiroid otoantikor pozitifliği olan ötiroid olgularda yıllar içinde hipotirodi gelişebilir. Whickham 20 yıllık kohort çalışmasında; başlangıçta TSH seviyesi (>5,0 µU/ml) ve TPO yüksekliği olan hastalarda tiroid yetmezliği insidansı yıllık %4,3 olarak bildirilmiştir. Yüksek TSH veya tiroid otoantikor yüksekliğinin olması, yüksek progresyon hızını gösterir<sup>13</sup>. Simetrik, ağrısız guatr genellikle Hashimoto tiroiditin ilk bulgusudur. Hastaların %10'unda atrofik tiroid bezleri bulunur. Tiroid lenfoması oldukça nadir görülmesine rağmen, Hashimoto tiroidit bulunan hastalarda sıklığı 6-7 kat artar. Vitiligo ile birlikte Hashimoto tiroidit sıklığı arttığı için, yıllık TSH ve anti-TPO düzeyleri değerlendirilmelidir. Otoimmün tiroidit, otoimmün gastrit, pernisiyöz anemi, Tip 1 DM ve vitiligo ile birliktelik gösterebilir. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında, vitiligo hastalarında sırasıyla %30, %15, %5 ve %10 daha sık birliktelik gösterir<sup>13</sup>. Otoimmün gastrit, parietal hücre ve intrinsik faktöre karşı otoantikor gelişimi ile korpus ve fundus mukozasında atrofi ile seyreden bir sendromdur. Parietal hücre antikoru; hastaların %60-85' inde, intrinsik faktör antikoru ise %30-50'sinde izlenir. Kronik H+/K+ ATPase proton pompa kanalına otoagregasyon, gastrik asit

sekresyonunun azalmasına ve hipergastrinemi ve demir eksikliği anemisi ile sonuçlanır. Son evrede B12 eksikliği ve pernisiyöz anemiye neden olur. Otoimmün gastrit, hastaların %10 ve üzerinde; gastrik karsinoid tümör ve adenokarsinomlarına neden olabilir. Endoskopik özellikleri; parlak ve kırmızı mukoza, mide duvarında incelleme, rugal kıvrımların düzleşmesi ve kaybolmasıdır. Biyopside; submukoza ve lamina propiyada lenfositik infiltrat, sonraki evrelerde; intestinal metaplazi veya enterokromafin hücre benzeri hiperplazi izlenir<sup>13</sup>. Hastamızda B12 seviyesi düşük olması üzerine yapılan endoskopisinde granülomatöz gastrit ile uyumlu olarak gelmişti. Ayrıca antiparietal hücre antikoru pozitifliği ile otoimmün gastrit tanısı düşünüldü.

Olgumuzda vitiligoya eşlik eden otoimmün tiroidit ve otoimmün gastrit bulunması nedeniyle OPS-3B+C alt sınıflamasına koyarak, vitiligo hastalarında eşlik edebilecek otoimmün poliglandüler sendromların alt sınıflamaları içinde değerlendirmek ve vitiligo hastalarının, otoimmün hastalıklar açısından TSH, tiroid otoantikorları, vitamin B12, açlık kan şekeri, tam kan biyokimyasının yapılması gerekliliği vurgulanmak istenmiştir.

## Kaynaklar

1. Njoo MD, Westerhof W: Vitiligo. Pathogenesis and treatment. Am J Clin Dermatol 2001;2:167-81.
2. Amerio P, Tracanna M, De Remigis P, et al: Vitiligo associated with other autoimmune diseases: polyglandular autoimmune syndrome types 3B+C and 4. Clin Exp Dermatol 2006;31:746-9.
3. Gauthier Y, Cario Andre M, Taïeb A: A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? Pigment Cell Res 2003;16:322-32.

4. Betterle C, Zanchetta R: Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomed* 2003;74:9-33.
5. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F: Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol* 2004;137:225-33.
6. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R: Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002;23:327-64.
7. 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;139:798-805.
8. Turkoglu Z, Kavala M, Kolcak O, Zindanci I, Can B: Autoimmune polyglandular syndrome-3C in a child. *Dermatol Online J* 2010;16:8.
9. Orozco-Topete R, Córdova-López J, Yamamoto-Furusho JK, et al: HHLA-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.
10. Mason CP, Gawkrödger DJ: Vitiligo presentation in adults. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:344-5.
11. Amerio P, Di Rollo D, Carbone A, et al: Polyglandular autoimmune diseases in a dermatological clinical setting: vitiligo-associated autoimmune diseases. *Eur J Dermatol*. 2010;20:354-8.
12. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM: Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine (Baltimore)* 1981;60:355-62.
13. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C: Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med* 2009;67:376-87.