

Bielactwo nabyte a choroby autoimmunologiczne

Vitiligo and autoimmune diseases

Magdalena Kutwin, Anna Sysa-Jędrzejowska, Anna Woźniacka

Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Przegl Dermatol 2016, 103, 400–404
DOI: 10.5114/dr.2016.62892

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

choroby autoimmunologiczne, bielactwo nabyte, choroba Hashimoto, autoimmunologiczne zespoły niedoczynności wielogruzołowej.

KEY WORDS:

autoimmune diseases, vitiligo, Hashimoto's disease, autoimmune polyendocrine syndromes.

Bielactwo nabyte (*vitiligo*) jest stosunkowo często występującą chorobą skóry. Chociaż nie powoduje żadnych dolegliwości podmiotowych, stanowi istotny problem natury kosmetycznej mający znaczny wpływ na obniżenie jakości życia. W patogenezie choroby rozpatruje się szereg czynników, między innymi podłoże genetyczne, czynniki środowiskowe i stres. Wyniki badań ostatnich lat wskazują na udział zjawisk immunologicznych w rozwoju choroby, o czym może świadczyć współwystępowanie *vitiligo* z chorobami tarczycy, reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycą i cukrzycą oraz autoimmunologicznymi zespołami wielogruzołowymi. W pracy przedstawiono także obraz kliniczny, przebieg i czynniki rokownicze choroby. Poznanie przyczyn depigmentacji skóry może się przyczynić do opracowania skutecznych metod leczniczych, a wiedza dotycząca współistnienia z innymi chorobami pozwoli na ich wcześniejszą diagnozę.

ABSTRACT

Vitiligo is a quite frequently occurring skin disease. Although it does not cause any pain or internal organ damage, it constitutes a significant cosmetic problem having a significant impact on quality of life. A number of factors can influence the disease pathogenesis, including the genetic background, environmental factors and stress. Studies performed in recent years indicate the role of immunological phenomena in the development of vitiligo, as is confirmed by co-occurrence with other autoimmune diseases such as thyroid disease, rheumatoid arthritis, psoriasis, diabetes and many autoimmune polyendocrine syndromes. In the manuscript the clinical presentation, course of the disease and prognostic symptoms are also presented. Understanding the causes of skin depigmentation may allow for the development of effective therapeutic methods, and the knowledge of coexistence with other autoimmune diseases will help with the early diagnostic process.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Magdalena Kutwin
Katedra i Klinika
Dermatologii i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny
pl. Hallera 1, budynek 6
90-647 Łódź
tel.: +48 42 639 30 92,
+48 42 639 30 93
faks: +48 42 88 45 65
e-mail: kutwin1989@gmail.com

Bielactwo nabyte (*vitiligo*) jest powszechnie występującą chorobą skóry oraz błon śluzowych spowodowaną niszczeniem melanocytów w obrębie błony podstawnej zajętych obszarów. Objawia się dobrze

odgraniczonymi, zazwyczaj licznymi, odbarwionymi plamami różnych kształtów i wielkości. Zmiany najczęściej lokalizują się na kończynach górnych (zwłaszcza grzbietach rąk) oraz twarzy, ale często

dotyczą także innych okolic skóry i błon śluzowych. Choroba ma zwykle charakter postępujący, a wykwity z czasem mogą się uogólniać. Włosy w obrębie ognisk depigmentacji tracą barwnik. Zmiany skórne prawie zawsze są asymptomatyczne.

Najczęstszym typem klinicznym jest postać uogólniona charakteryzująca się występowaniem rozsianych, nieregularnych ognisk depigmentacyjnych, bez objawów zapalnych i zaniku, otoczonych przebarwioną obwódka. Diagnostyka bielactwa nabytego w większości przypadków nie sprawia problemu i nie wymaga specjalistycznych badań dodatkowych. Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego.

Dane dotyczące częstości występowania choroby są rozbieżne – od 0,4% do 2% [1–5]. Tylko nieliczne prace wskazują na wyższy odsetek, nawet do 8 [6]. Choroba dotyczy zarówno dzieci, jak i osób dorosłych. Wyniki badań genetycznych i epidemiologicznych wskazują, że *vitiligo* zwykle rozpoczyna się między 10. a 30. rokiem życia – w ponad 50% przypadków początek choroby przypada na wiek poniżej 20 lat. W badaniach przeprowadzonych na Tajwanie i w Japonii stwierdzono jednak późniejszy początek choroby – dopiero w 4.–5. dekadzie życia [2, 7]. Wyniki badań dotyczących populacji tureckiej wykazały, że pierwsze objawy bielactwa pojawiają się nieznacznie wcześniej u mężczyzn (średnio 23. rok życia) niż u kobiet (średnio 26. rok życia) [8]. Pochodzenie etniczne nie jest przyczyną istotnych różnic w przebiegu klinicznym. *Vitiligo* dotyczy ludzi wszystkich ras, może jednak być bardziej widoczne ze względu na fototyp skóry u osób z ciemniejszą karnacją.

Bielactwo nabyte z jednakową częstością występuje u przedstawicieli obu płci, jednak kobiety stanowią zdecydowanie większy odsetek pacjentów zgłaszających się z tego powodu do lekarza. Można przypuszczać, że jest to spowodowane względami kosmetycznymi.

Duża częstość (11–31%) rodzinnego występowania bielactwa oraz początek choroby w młodszym wieku sugeruje podłoże genetyczne [2, 9, 10]. Teorię tę potwierdza znacznie większa, bo aż 16-krotnie w porównaniu z populacją ogólną, częstość występowania bielactwa u rodzeństwa [11]. Jednak mniej niż 25% bliźniąt monozygotycznych choruje jednocześnie na bielactwo, co z kolei sugeruje, że inne czynniki również odgrywają znaczącą rolę w patogenie choroby.

Vitiligo u większości pacjentów ma przebieg postępujący, a u około 30% chorych stwierdza się stabilny stan miejscowy. Samoistną regresję plam bielacznych obserwuje się bardzo rzadko, bo zaledwie w 0,6% przypadków. Odsetek osób, u których zmiany ustąpiły, wzrasta pod wpływem terapii

i sięga wówczas nawet 15. Odpowiedź na leczenie jest najlepsza w początkowej fazie choroby. Prawdopodobnie powodem jest to, że proces niszczenia melanocytów w tym okresie jest jeszcze odwracalny [10].

Liczne badania kliniczne wykazały, że nie ma związku między czasem trwania choroby a okolicą skóry objętą zmianami. Zaobserwowano natomiast, że wczesny początek korelował z większą powierzchnią zajętej skóry. Ponadto rozległość zmian wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób autoimmunologicznych [12, 13]. Potwierdzają to badania przeprowadzone przez Nunes i Esser [14], w których stwierdzono, że osoby z ogniskami odbarwień obejmującymi powyżej 25% powierzchni skóry miały 2,31 razy większe ryzyko wystąpienia choroby autoimmunologicznej tarczycy. Podobne zależności stwierdzili Gey i wsp. [4]. Nie zaobserwowano takiej korelacji w przypadku bielactwa ograniczonego. Okolice skóry najbardziej narażone na działanie słońca, tj. kończyny górne, twarz oraz szyja, stanowią najczęstszą lokalizację plam bielacznych. Można zatem przypuszczać, że promieniowanie ultrafioletowe albo urazy fizyczne są potencjalnymi czynnikami spustowymi w procesie zmian depigmentacyjnych.

Dokładny mechanizm rozwoju plam bielacznych nie został dotychczas poznany. Etiopatogeneza bielactwa prawdopodobnie jest kompleksem wzajemnie oddziałujących czynników genetycznych, środowiskowych, stresu oksydacyjnego oraz procesów autoimmunologicznych. Według hipotezy autocytotoksycznej zmniejszone stężenie katalazy (enzymu redukującego nadtlenki do wody) w skórze chorych powoduje nagromadzenie się w naskórku dużych stężeń nadtlenu wodoru, który uszkadza melanocyty, co prowadzi do ich całkowitego zniszczenia [15]. Ze względu na nasilanie się choroby po sytuacjach stresowych oraz segmentarny układ odbarwień obejmujący dermatomy skórne wysunięto sugestię związku z układem nerwowym.

Najpowszechniejszą jednak i najlepiej udokumentowaną hipotezą przyczyn choroby jest teoria autoimmunologiczna, którą potwierdza współistnienie *vitiligo* z chorobami autoimmunizacyjnymi.

Choroby autoimmunologiczne są różnorodną grupą schorzeń, w których przebiegu w surowicy obecne są przeciwciała skierowane przeciwko własnemu antygenom. U ponad 40% chorych stwierdzono obecność co najmniej jednego rodzaju autoprzeciwciał. Najczęściej wykrywano przeciwciała skierowane przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO) oraz przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG). Pomimo rozbieżności uzyskiwanych wyników, w przypadku anty-TPO od 3,2% do nawet 44,9%, a w przypadku anty-TG od 10,4% do 32,8%, częstość ta była istotnie

wyższa niż w populacji ogólnej. U około 20% pacjentów występowały odchylenia od wartości referencyjnych w zakresie hormonów tarczycy (TSH, fT4). Wartości te korelowały z czasem trwania choroby [10]. Podobne zależności dotyczyły przeciwciał przeciwdrożdżowych, które były obecne u 3,5–41% chorych, i czynnika reumatoidalnego stwierdzanego u 60% badanych [9, 10, 12, 16]. Wielu pacjentów z bielactwem ma krążące cytotoksyczne przeciwciała skierowane przeciwko melanocytom oraz ich różnym komponentom, najczęściej przeciwko tyrozinazie – kluczowemu enzymowi w biosyntezie melaniny. Dotychczas nie udało się określić jednoznacznie, czy są one przyczyną występowania zmian depigmentacyjnych czy tylko efektem destrukcji komórek barwnikowych [13]. Niemniej rozległość odbarwień koreluje z występowaniem oraz mianem tych przeciwciał.

Częstość występowania u osób z bielactwem jednej lub kilku chorób autoimmunologicznych szacuje się na 14,4–25%, podczas gdy dla populacji ogólnej wartość ta wynosi niespełna 6% [7, 9, 12, 16]. Ryzyko, że u pacjenta chorującego na bielactwo wystąpi inna choroba autoimmunologiczna, jest przeszło dwukrotnie większe niż w populacji ogólnej. W przypadku dwóch chorób autoimmunologicznych ryzyko to wzrasta więcej niż trzykrotnie, a przy trzech chorobach – ponad czterokrotnie [7]. Nie ma zatem wątpliwości, że istnieje ścisły związek między tymi chorobami a *vitiligo*.

Wśród zwykle współwystępujących chorób o podłożu autoimmunologicznym wymieniane są zaburzenia ze strony gruczołu tarczowego. Ich częstość waha się od 3,1% do nawet 40%, średnio wynosi 20–22% [5, 14], podczas gdy w populacji ogólnej odsetek ten szacuje się na zaledwie 3–9 [17]. Choroby te przebiegają zarówno z niedoczynnością gruczołu tarczowego (najczęściej choroba Hashimoto), jak i z nadczynnością (głównie choroba Gravesa-Base-dowa) [5, 7, 13]. Zależność ta była czterokrotnie częściej obserwowana u kobiet [12].

Spośród innych zaburzeń endokrynologicznych mających związek z bielactwem wymienia się chorobę Addisona oraz cukrzycę typu 1. W przypadku współwystępowania łuszczycy i reumatoidalnego zapalenia stawów wyniki są rozbieżne. Prezentowane są zarówno doniesienia o podobnej, jak i wyższej częstości [1, 7, 11–13, 16]. W badaniach przedstawionych przez autorów z Japonii wykazano współlistnienie *vitiligo* z łysieniem plackowatym wynoszące 5,3% [2]. Podobne wartości uzyskano w badaniach przeprowadzonych w Chinach i Indiach, podczas gdy w Turcji czy też w analizie obejmującej rasę kaukaską wartość ta była znacznie mniejsza – zaledwie 0,9% [8, 11]. Do chorób rzadziej występujących z bielactwem, ale wciąż o zna-

czących wartościach, należą toczeń rumieniowaty układowy (SLE) (0,19%), zapalenie skórno-mięśniowe, twardzina, miastenia oraz atopowe zapalenie skóry [1, 7, 11, 12]. Z badań przeprowadzonych przez różne ośrodki wynika, że zależność między występowaniem niedokrwistości złośliwej, chorób zapalnych jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego), zespołu Sjögrena oraz celiakii a bielactwem nie istnieje lub jest znikoma. Odmienne były wyniki badań przeprowadzonych przez Gill i wsp. [12], którzy stwierdzili, że zachorowalność na te choroby u pacjentów z *vitiligo* była znacznie większa niż w grupie kontrolnej. U mężczyzn częściej niż u kobiet bielactwo współwystępowało z łuszczycą [7]. Analizując powyższe dane, należy przypuszczać, że różnice w częstości występowania chorób autoimmunologicznych u pacjentów z bielactwem w różnych badaniach mogą wynikać z odmienności demograficznych, metod analiz oraz czasu obserwacji.

Wielu autorów podkreśla, że choroby autoimmunizacyjne występują istotnie częściej nie tylko u osób z bielactwem, lecz także u członków ich rodzin [11, 13]. Choroby tarczycy występowały u 5,6% rodziców i rodzeństwa osób z bielactwem, tj. dwukrotnie częściej niż w populacji ogólnej, w której odsetek ten wynosił 1,9. Podobne zależności dotyczyły anemii złośliwej, choroby Addisona oraz SLE, które istotnie częściej występowały u krewnych [11].

Dotychczas wykazano, że u pacjentów z *vitiligo* i współlistnieniem jednej lub kilku chorób autoimmunologicznych zmiany rozpoczynały się w późniejszym wieku niż u osób chorujących wyłącznie na bielactwo. Potwierdziły to badania Nunes i Esser [14] oraz Gey i wsp. [4], dokumentujące, że u osób, u których bielactwo rozwinęło się w starszym wieku, występowało większe prawdopodobieństwo rozwoju choroby autoimmunologicznej tarczycy. Pierwsze zmiany pojawiały się zwykle około 40. roku życia, podczas gdy początek choroby u pacjentów wyłącznie z *vitiligo* przypadał na drugą dekadę życia [4, 14]. Zaobserwowano również, że czas trwania bielactwa wpływa na częstość współwystępowania chorób autoimmunologicznych. Stwierdzono, że im dłużej trwało bielactwo, tym bardziej wzrastało prawdopodobieństwo wystąpienia choroby z autoimmunizacji tarczycy – około dwukrotnie na każde 5 lat trwania bielactwa. Konieczna jest okresowa kontrola przeciwciał anty-TPO oraz stężenia TSH u chorych na *vitiligo*, zwłaszcza u kobiet.

W badaniach przeprowadzonych na Tajwanie przez Chen i wsp. wykazano, że w przypadku pierwszych objawów bielactwa pojawiających się w 6.–7. dekadzie życia (dotyczy to obu płci) wzrasta ryzyko współwystępowania SLE i zespołu Sjögre-

na, a u kobiet w tym wieku również reumatoidalnego zapalenia stawów [7]. W tym samym raporcie stwierdzono, że początek zmian bielaczych między 20. a 39. rokiem życia predysponuje do zachorowania w przyszłości na miastenię. Nunes i Esser nie potwierdzili jednak powyższych obserwacji, ponieważ nie wykazali znaczenia rokowniczego tych parametrów [14].

Omawiając związek bielactwa z chorobami autoimmunologicznymi, nie można pominąć autoimmunologicznych zespołów niedoczynności wielogruzołowej (ang. *autoimmune polyendocrine syndromes* - APS), będących heterogenną grupą rzadkich chorób autoimmunologicznych, których wspólną cechą jest niedoczynność kilku gruczołów wydzielania wewnętrznego. Nierzadko towarzyszą im inne jednostki, w tym choroby skóry. Zgodnie z podziałem, który rozpowszechnili Eisenbarth i Gottlieb [18], wyróżnia się cztery podstawowe typy tego zespołu. Najrzadziej występuje APS typu I, który wiąże się z mutacją genu. Warunkiem rozpoznania jest obecność co najmniej dwóch z trzech chorób, tj. przewlekłej kandydozy skóry i błon śluzowych, niedoczynności przytarczyc i niewydolności nadnerczy. Rzadziej opisywane jest współistnienie innych chorób, w tym łysienia plackowatego i bielactwa nabytego. Autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruzołowej typu II rozpoznaje się, jeżeli występują co najmniej dwie z trzech następujących chorób: niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona), schorzenie tarczycy o podłożu autoimmunologicznym (zazwyczaj przewlekłe zapalenie tarczycy typu Hashimoto, a niekiedy choroba Gravesa-Basedowa) oraz cukrzyca typu 1. Autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruzołowej typu III przebiega z niedoczynnością tarczycy, która objawia się przede wszystkim sennością, uczuciem zimna, spowolnieniem, osłabieniem siły mięśniowej i suchością skóry. Ponadto w przebiegu APS typu III obserwuje się niedokrwistość złośliwą, która wiąże się z zaburzeniem wchłaniania witaminy B₁₂, co w rezultacie prowadzi do nieprawidłowego tworzenia krwinek czerwonych. Poza tym często współistnieje cukrzyca typu 1 oraz bielactwo i łysienie. Każde inne współwystępowanie wymienionych powyżej chorób to APS typu IV.

Obecność ognisk odbarwienia na skórze stanowi istotny defekt kosmetyczny obniżający jakość życia pacjentów. Przeprowadzone badania wskazują na ważną rolę tworzenia grup wsparcia również z wykorzystaniem internetu. O wadze problemu świadczy fakt powołania przez Brytyjski Czerwony Krzyż oddziału zajmującego się nauką doboru metod kamuflażu. Do tej jednostki kierowani są pacjenci przez lekarzy rodzinnych, a usługi prowadzone są w ramach wolontariatu [19]. Podkreśla się, że poprawa

stanu psychicznego stanowi integralną część postępowania terapeutycznego.

PODSUMOWANIE

Analizując dotychczasowe badania, można przypuszczać, że w złożonej i niecałkowicie poznanej etiopatogenezie *vitiligo* zjawiska autoimmunologiczne odgrywają istotną rolę. Znajomość tego faktu może się przyczynić do wczesnego rozpoznania innych chorób ogólnoustrojowych, których objawy nie są jeszcze w pełni rozwinięte.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Lee H., Lee M.H., Lee D.Y., Kang H.Y., Kim K.H., Choi G.S. i inni: Prevalence of vitiligo and associated comorbidities in Korea. *Yonsei Med J* 2015, 56, 719-725.
2. Narita T., Oiso N., Fukai K., Kabashima K., Kawada A., Suzuki T.: Generalized vitiligo and associated autoimmune diseases in Japanese patients and their families. *Allergol Int* 2011, 60, 505-508.
3. Saylam Kurtipek G., Cihan F.G., Erayman Demirbaş Ş., Ataseven A.: The frequency of autoimmune thyroid disease in alopecia areata and vitiligo patients. *Biomed Res Int* 2015, 2015, 435947.
4. Gey A., Diallo A., Seneschal J., Léauté-Labrèze C., Boralevi F., Jouary T. i inni: Autoimmune thyroid disease in vitiligo: multivariate analysis indicates intricate pathomechanisms. *Br J Dermatol* 2013, 168, 756-761.
5. Daneshpazhooh M., Mostofizadeh M., Behjati J., Akhyani M., Mahmoud Robati R.: Anti-thyroid peroxidase antibody and vitiligo: a controlled study. *BMC Dermatology* 2006, 6, 3 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1431557/>).
6. Shah H., Mehta A., Astik B.: Clinical and sociodemographic study of vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008, 74, 701.
7. Chen Y.T., Chen Y.J., Hwang C.Y., Lin M.W., Chen T.J., Chen C.C. i inni: Comorbidity profiles in association with vitiligo: a nationwide population-based study in Taiwan. *J EADV* 2015, 29, 1362-1369.
8. Arýcan O., Koç K., Ersoy L.: Clinical characteristics in 113 Turkish vitiligo patients. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2008, 17, 129-132.
9. Nejad S.B., Qadim H.H., Nazeman L., Fadaai R., Goldust M.: Frequency of autoimmune diseases in those suffering from vitiligo in comparison with normal population. *Pak J Biol Sci* 2013, 16, 570-574.
10. Ingordo V., Cazzaniga S., Raone B., Digioseppe M.D., Musumeci M.L., Fai D. i inni: Circulating autoantibodies and autoimmune comorbidities in vitiligo patients: a multicenter Italian study. *Dermatology* 2014, 228, 240-249.
11. Alkhateeb A., Fain P.R., Thody A., Bennett D.C., Spritz R.A.: Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res* 2003, 16, 208-214.
12. Gill L., Zarbo A., Isedeh P., Jacobsen G., Lim H.W., Hamzavi I.: Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: a cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2016, 74, 295-302.

13. **Spritz R.A.:** Shared genetic relationships underlying generalized vitiligo and autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2010, 20, 745-754.
14. **Nunes D.H., Esser L.M.:** Vitiligo epidemiological profile and the association with thyroid disease. *An Bras Dermatol* 2011, 86, 241-248.
15. **Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolf H.H., Landthaler M. (red.):** Braun-Falco Dermatologia. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2011.
16. **Sheth V.M., Guo Y., Qureshi A.A.:** Comorbidities associated with vitiligo: a ten-year retrospective study. *Dermatology* 2013, 227, 311-315.
17. **Cooper G.S., M.L.K. Somers E.C.:** Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun* 2009, 33, 197-207.
18. **Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A.:** Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004, 350, 2068-2079.
19. **Ekwegh U.:** The contribution of skin camouflage volunteers in the management of vitiligo. *BMJ Case Rep* 2011, 2011, pii: bcr0920114783.

Otrzymano: 31 III 2016 r.

Zaakceptowano: 26 VI 2016 r.