

112422

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

ANTICUERPOS CONTRA MELANOCITOS, TIROIDES,
PANCREAS, SUPRARRENALES Y CELULAS PARIETALES EN
VITILIGO

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
DERMATOLOGIA PEDIATRICA
PRESENTADA POR:

DRA. CARMEN LISSETTE CASTILLO UBEDA

TUTORES: DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS

DRA. ADRIANA VALENCIA HERRERA

DR. PEDRO VALENCIA MAYORAL

Alfrend

Valencia



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION,
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

DIVISION DE ENSEÑANZA

2001

2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE.

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACION	11
OBJETIVO	12
HIPOTESIS DE INVESTIGACION	13
MATERIAL Y METODO	14
RESULTADOS	17
DISCUSION	18
CONCLUSIONES	20
BIBLIOGRAFIA	24
ANEXOS	27

RESUMEN

El vitiligo es una acromía cutánea adquirida e idiopática frecuente, crónica, a menudo hereditaria, caracterizada por máculas amelanodérmicas. Se asocia a riesgo de anomalías oculares, en particular iritis, y riesgo significativo de trastornos asociados con el vitiligo, en particular enfermedad tiroidea, pero también diabetes mellitus, enfermedad de Addison y anemia perniciosa. Tiene distribución mundial y afecta todas las razas. En México está entre los primeros cinco lugares de consulta dermatológica, con un porcentaje cerca del 5%, puede presentarse a cualquier edad, y ambos sexos se ven afectados por igual, su etiología se desconoce siendo la patogenia la desaparición del melanocito. Se han postulado diversas teorías: Neurogénica, anticitotóxica, genética y autoinmune, aportando esta última más datos. Se basa en la presencia de anticuerpos contra antígenos de superficie del melanocito que se han documentado hasta en 80% de los pacientes con vitiligo. Se ha descrito además la asociación del padecimiento con enfermedades sistémicas de etiología autoinmune, en particular del sistema endocrino: enfermedades tiroideas tales como hipertiroidismo, hipotiroidismo, enfermedad de Graves, bocio tóxico y tiroiditis; diabetes mellitus; anemia perniciosa; y enfermedad de Addison. En algunos casos se ha descrito también el aumento de anticuerpos contra células de los órganos afectados en cada uno de los casos.

METODOLOGIA: Se realizó una investigación clínica, experimental, transversal y prospectiva de casos y controles en niños mexicanos con vitiligo hasta los 18 años que acudieron a consulta de dermatología del Hospital Infantil de México de febrero a junio del 2000. **DETECCION DE ANTICUERPOS:** Se tomaron en todos los pacientes, así como en los individuos control, 0.5 ml de suero y se congelaron a una temperatura de -70°C, en viales de 3ml. Posteriormente, para la detección de anticuerpos contra melanocitos, células tiroideas, células beta del páncreas, células de la corteza suprarrenal y células parietales gástricas se utilizó inmunofluorescencia indirecta.

RESULTADOS: El grupo de casos estaba constituido por 40 pacientes portadores de vitiligo que cumplieran con los criterios de inclusión, el grupo control se conformó con 40 niños sanos de edades similares. En el grupo de casos encontramos 52.5% pacientes masculinos y 47.5% pacientes femeninos, en el grupo control 55% y 45% respectivamente. La edad de todos los pacientes comprendía de 2 a 18 años, con una edad promedio de 8 años 1 mes. Se encontró que 30% de los pacientes con vitiligo tenían antecedente familiar de esta enfermedad, (p de 0.011), una RP de 2.42. No se encontraron anticuerpos antimelanocitos en ninguno de los grupos, sin embargo en 10(25%) de los casos y 7(17.5%) de los controles se observó anticuerpos antiqueratinocito (p de 0.412).

No se encontraron anticuerpos anticélulas beta en ninguno de los grupos, se encontró 1 (2.5%) paciente control con anticuerpos contra corteza suprarrenal (p 0.314). No se encontraron anticuerpos anti células parietales. Mostraron positividad anticuerpos antitiroideos y 1(2.5%) paciente del grupo control (p 0.166).

CONCLUSIONES: Con este estudio no se demostró que en los pacientes con vitiligo fuera mayor la frecuencia de anticuerpos contra melanocitos, células tiroideas, células beta del páncreas, células de la corteza suprarrenal y células parietales gástricas que en la población infantil sana.

Es interesante el hecho de haber detectado anticuerpos antiqueratinocitos en ambos grupos, por lo que sería conveniente realizar inmunofluorescencia en busca de estos anticuerpos en todos los pacientes con vitiligo y dar seguimiento prolongado a los controles que presentaron los mismos en búsqueda de datos clínicos de esta enfermedad.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INTRODUCCION.

El vitiligo es una acromía cutánea adquirida e idiopática frecuente, crónica, a menudo hereditaria, caracterizada por máculas amelanodérmicas, de color blanco-lechoso, bien circunscritas, de diferentes tamaños y formas, con tendencia a crecer en forma periférica, desprovistas de melanocitos identificables, normalmente asintomáticas. Se asocia a riesgo de anomalías oculares, en particular iritis, y riesgo significativo de trastornos asociados con el vitiligo, en particular enfermedad tiroidea, pero también diabetes mellitus, enfermedad de Addison y anemia perniciosa.^{1,2}

ANTECEDENTES HISTORICOS.

Existen referencias de vitiligo en escritos antiguos utilizando diferentes términos: la más antigua aparece en el libro sagrado indio *Atharva Veda*, hacia el año 1400 a. C. en que se denomina *shwetakushtha*,³ en el libro sagrado budista *Vinay Pitak*, 624-544 años a. C. *kilas*, en el Koran la palabra *baras*, significa piel blanca y se utilizaba para describir la enfermedad que Jesús curaba; en el escrito indio *Manusmriti* 200 años a. C. se llamaba *suitra*.⁴ En la Biblia en el Libro del Levítico, se hace referencia a una variedad de manchas blancas en la piel que confieren a sus portadores un carácter "espiritualmente impuro", por lo que se piensa que se consideraba de manera indistinta a la lepra y a lo que hoy conocemos como vitiligo. La palabra vitiligo deriva del latín *vitium* que significa mancha o falla y se empleó por primera vez en el escrito *De Medicina* del físico romano Celso.⁵

EPIDEMIOLOGIA.

El vitiligo tiene distribución mundial y afecta todas las razas, con incidencia variable en las distintas regiones del mundo, desde 0.14% en Rusia, 1% en Estados Unidos, hasta 8.8% en Dehli⁶ con un promedio de incidencia del 1-2%.⁷ En México está entre los primeros cinco lugares de consulta dermatológica, con un porcentaje de cerca del 5%.⁸ Ambos sexos se ven afectados por igual, la mayor prevalencia femenina señalada por algunos estudios probablemente sea atribuible a una mayor inquietud acerca de una afección que se presenta como un defecto cosmético.⁹

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Esta entidad se observa con mayor frecuencia en áreas expuestas al sol y en los tipos de piel más oscura. Un estudio realizado en el Massachusetts General Hospital mostró que el fototipo cutáneo IV es el que prevalece entre los pacientes de vitiligo caucásicos examinados. El color del pelo negro a castaño oscuro y el color pardo del iris parecen ser los más comunes.⁸

Puede presentarse a cualquier edad; su aparición se ha reportado desde el nacimiento hasta los 81 años de edad; la edad pico de inicio en todas las series se encuentra entre los 10 y los 30 años y el 50% de los casos inician antes de finalizar las dos primeras décadas de la vida.¹⁰

ETIOLOGIA.

La etiología básica del vitiligo se desconoce; el punto final en la patogenia de la enfermedad es la desaparición del melanocito, pero se ignora si esta desaparición está condicionada por un defecto intrínseco del melanocito o es secundaria a alteraciones de los elementos que forman su entorno, como son el queratinocito, la célula de Langerhans y los elementos dérmicos.

Para explicar la etiología del vitiligo se han postulado diversas teorías: neurogénica, autocitotóxica, genética y autoinmune; ésta última es la que actualmente aporta más datos, sin embargo, ninguna es enteramente satisfactoria y a la vez, tampoco son excluyentes entre sí. Se ha propuesto conjugar todo en una teoría unitaria o que lo que conocemos como vitiligo podría ser el resultado final de diferentes procesos etiopatogénicos.

TEORIA GENETICA.

El concepto de que el vitiligo o la susceptibilidad para esta enfermedad se hereda se basa en la presentación familiar descrita en numerosos estudios.^{11,12} Existen antecedentes familiares en una tercera a cuarta parte de los pacientes con vitiligo y se ha demostrado que familiares cercanos tienen 4.5 veces mayor riesgo de desarrollar vitiligo en comparación con los controles.

Aún cuando se han reportado gemelos monocigóticos afectados y descripciones aisladas que sugieren un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta, no se ha establecido aún el patrón hereditario. Se han asociado con la enfermedad múltiples locos de la

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

superficie de los eritrocitos, tales como RH en el cromosoma 1, ACP1 en cromosoma 2 y MN en cromosoma 4; estos hallazgos sugieren un patrón genético multifactorial.^{4, 10, 13}

Se ha intentado establecer asociaciones con haplotipos específicos de HLA revelando algunos marcadores con especificidad étnica: HLA-DR4 en población negra, B-13 en judíos marroquíes y BW-35 en judíos yemenitas entre otros, sin embargo estos resultados son limitados por un pequeños número de pacientes en cada estudio.^{14 - 17}

TEORIA NEUROGENICA.

Propuesta originalmente por Lerner,⁸ explica la enfermedad por la acción de un neurotransmisor liberado por las terminaciones nerviosas cercanas al melanocito que provoca su destrucción o inhibe la reacción tirosina-tirosinasa. Esta teoría se basó en el hallazgo clínico de afección de un dermatoma en algunos casos del vitiligo segmentario, incremento o disminución de la sudoración y vasoconstricción en las áreas afectadas, sugiriendo actividad adrenérgica alterada, respeto de áreas denervadas en pacientes con afección del Sistema Nervioso Central y, despigmentación en modelos animales con daño importante a fibras nerviosas. Además, esta teoría se ve reforzada por el origen embriológico común de las células neurales y melanocitos y por el hecho de que tanto la melanina como la epinefrina utilizan la tirosina como sustrato, considerándose que algún producto intermedio o final del metabolismo de la epinefrina podría destruir al melanocito.¹⁸

Estudios posteriores han demostrado que los queratinocitos y melanocitos de la piel afectada muestran incremento de la actividad de la monoaminoxidasa A, lo que resulta en síntesis 4 veces mayor de epinefrina y 6.5 veces menor de norepinefrina que los queratinocitos control.¹⁹ Se ha demostrado que los melanocitos están en contacto con terminaciones nerviosas en la piel dañada, hallazgo raro en piel normal.²⁰

Se ha encontrado en la piel perilesional de los pacientes con vitiligo niveles elevados de factor de necrosis tumoral alfa, molécula de adhesión intercelular-1 e interferón gamma. Mas aún, un estudio *in vitro* demostró que los melanocitos de los pacientes afectados producen 500 veces más neurotensina que los melanocitos normales, un neuropéptido que induce en éstos la producción de factor de necrosis tumoral alfa, sugiriendo que es posible un control neurogénico del proceso.²¹

Sin embargo, los datos hasta el momento documentados no son concluyentes, pues en el vitiligo segmentario la pérdida del pigmento no sigue necesariamente la metámera. Otras observaciones son contradictorias; así, la ausencia de vitiligo en áreas denervadas hace presuponer la necesidad de un sistema nervioso intacto y, por el contrario, la pérdida de sudor en áreas acrómicas sugiere una alteración del sistema nervioso en placas.

TEORIA AUTOCITOTOXICA.

Postulada también por Lerner, ²² quién aduce que los factores requeridos para la melanogénesis tienen un potencial tóxico para el melanocito, del que se encuentra normalmente protegido.

Los mecanismos propuestos son: Sobreproducción o incapacidad para inactivar algunas enzimas y/o productos intermedios de la síntesis de melanina como tirosinasa, componentes fenólicos y DOPA, que son tóxicos para los melanocitos. Ello presupone la existencia de un mecanismo protector del melanocito normal para liberarse de la acción de estos productos, mecanismo que, en el caso del vitiligo quizá por un defecto genético, estaría ausente o alterado. Fracaso del melanocito en su función de eliminar radicales libres tóxicos, cuya acumulación podría matar a los melanocitos, tal como ocurre por inhibición de la tioredoxina reductasa por calcio que induce incremento en los queratinocitos de radicales superóxido; asimismo, se han reportado niveles de catalasa disminuidos en la piel de los pacientes afectados, enzima que disminuye la concentración de radicales superóxido y condiciona muerte celular. Se ha propuesto también, que el melanocito es destruido en forma secundaria a trastornos en las células vecinas; el estudio con microscopio electrónico de la interfase entre la piel afectada y la sana mostró la acumulación de material granular celular y vacuolización basal en la piel pigmentada, en pacientes con rápida progresión de la enfermedad en esas zonas.^{2,23}

Esta teoría podría explicar la observación clínica de que el vitiligo suele desarrollarse en áreas de piel más pigmentadas. Sin embargo, en contra de esta teoría está el hecho de que no se ha demostrado que los productos considerados tóxicos para el melanocito alcancen la concentración suficiente para que les permita actuar como productos tóxicos.²

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TEORIA AUTOINMUNE.

La mayor parte de los estudios recientes apoyan esta teoría. Las bases iniciales se desarrollaron de los estudios que demostraron asociación entre vitiligo y enfermedades autoinmunes, concepto que se ampliará mas adelante.

En 1965 se evidenciaron por primera vez anticuerpos antimelanina, que sé corroboraron después con pruebas de inmunofluorescencia indirecta.²¹ Posteriormente Naughton y colaboradores,²¹ demostraron anticuerpos contra antígenos de superficie del melanocito y se han documentado en estudios posteriores anticuerpos antimelanocito hasta en el 80% de los pacientes con vitiligo, que reaccionan contra las células de melanoma del hámster. En un estudio realizado con 14 animales con vitiligo y 17 controles normales, se determinó la existencia de una molécula en la superficie celular del melanocito de 85 kd, hacia la cual van dirigidos dichos anticuerpos; otros antígenos de 40-45 y 75 kd han sido descritos posteriormente. La titulación de éstos es directamente proporcional a la extensión y actividad de la enfermedad y está ausente en los pacientes sanos; Se ha demostrado que estos anticuerpos son capaces de lisar células pigmentadas *in vitro* tanto por un mecanismo de citotoxicidad dependiente de complemento tanto como por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos²⁷.

Debido a que las enfermedades autoinmunes algunas veces se manifiestan con un incremento de los linfocitos T CD4⁺, se han realizado estudios a este respecto, sin embargo los resultados son contradictorios: Un grupo de investigadores encontró incremento de los linfocitos CD4⁺ periféricos y relación aumentada CD4⁺/CD8⁺ en pacientes con vitiligo y sus familiares directos²⁸. El segundo grupo de investigadores encontró disminución de los linfocitos CD4⁺ periféricos y relación disminuida CD4⁺/CD8⁺.²⁹ Mozzanica,³⁰ encontró diferentes concentraciones de CD4⁺ y CD8⁺ dependiendo de la estabilidad de la enfermedad; pacientes con vitiligo activo mostraron cambios marcados con disminución de los linfocitos T cooperadores y supresores. El uso de anticuerpos contra linfocitos T en vitiligo activo mostró además disminución de la relación CD4⁺/CD8⁺ en el tejido periférico a las lesiones.

También se ha demostrado un mayor número y una mayor actividad de las células asesinas naturales, anomalía que se acentúa más durante el período estático que en las fases activas de la enfermedad. Es posible, que la alteración en las células CD4⁺ pueda desempeñar un papel en la patogenia de la enfermedad y las células asesinas en su mantenimiento.³¹

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Por otro lado Uehara describió la incapacidad parcial de la piel con manchas acrómicas para desarrollar dermatitis de contacto, incapacidad que ha sido atribuida a una alteración funcional de las células de Langerhans más que a una alteración en su número; estudios posteriores han confirmado este hallazgo, a partir del cual se ha propuesto que existe en la inmunidad epidérmica un trío conformado por el queratinocito, la célula de Langerhans y el melanocito; la ausencia de éste último desempeña un papel en la pérdida de la reactividad inmune, cuya explicación aún es desconocida, ignorándose además si este fenómeno tiene alguna relación con la génesis de la enfermedad¹⁰

La forma precisa de cómo actúan los mecanismos inmunológicos descritos es desconocida, pero si se puede afirmar la existencia de anomalías inmunes en el vitiligo. Los datos hasta el momento publicados sugieren que existe autoinmunización fundamentalmente contra los melanocitos, pero con mecanismos inmunológicos paralelos que no se han podido implicar directamente en la génesis de la enfermedad.

TEORIA UNITARIA.

Considera al vitiligo como resultado de una sucesión de fenómenos a partir de un evento desencadenante en un individuo genéticamente predispuesto. Una agresión neural de los melanocitos por un neurotransmisor o sus metabolitos produciría una estimulación del metabolismo de éstas células, lo que llevaría a una sobreproducción de metabolitos tóxicos que lesionarían la célula y causarían la liberación de productos antigénicos. Después de la actuación de estos factores inductores el sistema inmune iniciaría la respuesta con la producción de anticuerpos contra estos antígenos, amplificaría y perpetuaría de esta manera la destrucción celular.

Las formas segmentarias de la enfermedad se explicarían como la lesión de un grupo de melanocitos predispuestos genéticamente, diferentes del resto de células pigmentarias. En las formas generalizadas, todos los melanocitos estarían expuestos a la destrucción.^{11 8}

ASOCIACIONES SISTEMICAS DEL VITILIGO.

Aún cuando la mayoría de los pacientes con vitiligo se encuentra en buen estado clínico se han descrito asociadas algunas anomalías sistémicas con frecuencia significativa, en particular enfermedades de etiología autoinmune del sistema endocrino. La enfermedad que se

7

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

asocia con mayor frecuencia es la tiroidea, seguida por diabetes mellitus, anemia perniciosa y enfermedad de Addison.

La enfermedad tiroidea, en particular hipertiroidismo, hipotiroidismo, enfermedad de Graves, bocio tóxico y tiroiditis pueden hallarse en el 30-40% de los casos. El hipotiroidismo es el que tiene mayor probabilidad de adquirir una prevalencia creciente con la edad, en particular en mujeres. En un estudio de 19 pacientes con vitiligo mayores de 50 años de edad se hallaron manifestaciones de enfermedad tiroidea en siete de ellos; en estos pacientes, sólo uno tenía antecedentes de enfermedad tiroidea y la medición del nivel de la hormona estimuladora de la tiroides fue la única prueba útil por sí sola.¹⁷ En los pacientes con vitiligo se ha reportado en 16 hasta 26% la presencia de anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosómicos, sin datos clínicos de enfermedad tiroidea en la mayor parte de los casos. La incidencia de vitiligo entre aquellos con enfermedad tiroidea es de 0.62% a 12.5%.^{1,3 *}

Perrot y colaboradores hallaron que el vitiligo, en relación con la enfermedad tiroidea puede comenzar en forma concomitante, o después. La evolución de ambas, no tiene ninguna relación predecible; el tratamiento de la enfermedad tiroidea no influye sobre el vitiligo y viceversa. No se conoce aún la significación patogénica de la asociación.^{3 *}

Diabetes mellitus de tipo juvenil y del adulto tiene lugar en 1 a 7.1% de los pacientes con vitiligo y, a la inversa, esta enfermedad se presenta en el 4.8% de los pacientes con diabetes; Dawber halló la asociación principalmente en pacientes en los que se presentó vitiligo de comienzo tardío, después de los 40 años de edad. En este estudio se observó que en más de la mitad de los pacientes el vitiligo precedió a la diabetes y apareció antes de los 40 años de edad sólo en el 24% de los pacientes estudiados.^{4 *} No se ha reportado la frecuencia de presentación de anticuerpos contra las células beta del páncreas en un grupo significativo de pacientes.

La incidencia de la enfermedad de Addison en el vitiligo reportada es del 2%, de hecho uno de los primeros pacientes descritos por Thomas Addison también tenía vitiligo. En quienes lo padecen no se han encontrado hasta el momento aumento de anticuerpos contra la corteza suprarrenal o las células esteroideas, sin existir tampoco estudios en grupos significativos.

La anemia perniciosa, aunque infrecuente, aparece con una mayor frecuencia en los pacientes con vitiligo. En las personas con anemia perniciosa, su presencia se documentó en 1.6 a 10.6% y en los pacientes con vitiligo esta alteración se presenta en 3.7% de los casos comparado con 0.13% de presentación en la población general. En los pacientes con vitiligo hay

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

un aumento de la aclorhidria de reposo y aumento de la incidencia de gastritis atr6fica. La prueba de Schilling ha revelado absorci6n defectuosa de la vitamina B12 en un tercio de los pacientes con vitiligo. Se ha observado aumento de la incidencia de anticuerpos contra las c6lulas parietales en pacientes con vitiligo y aclorhidria g6strica hasta del 13.5%.^{1,4,8}

El s6ndrome de endocrinopat6a m6ltiple se hall6 en particular en pacientes con vitiligo generalizado. Est6 constituido por candidiasis mucocut6nea cr6nica, hipoparatiroidismo, alopecia areata y alteraciones endocrinol6gicas asociadas: tiroidea, anemia pernicioso, enfermedad de Addison, diabetes mellitus y disfunci6n gonadal, son las descritas hasta la actualidad. La asociaci6n de esta entidad con vitiligo se ha descrito en 13% de los casos.^{1,4,2}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Conque frecuencia existe en el suero de pacientes vitiligo anticuerpos contra melanocitos, células tiroideas, células beta del páncreas, células de la corteza suprarrenal y células parietales gástricas?

JUSTIFICACION.

La demostración de anticuerpos contra melanocitos en pacientes con vitiligo abrió una línea importante de investigación para determinar la etiología de este padecimiento. Se basa en la presencia de anticuerpos contra antígenos de superficie del melanocito que se han documentado hasta en 80% de los pacientes con vitiligo. La titulación de éstos es directamente proporcional a la extensión y actividad de la enfermedad y está ausente en los pacientes sanos; se ha demostrado que estos anticuerpos son capaces de lisar células pigmentadas *in vitro* tanto por un mecanismo de citotoxicidad dependiente de complemento tanto como por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

Las investigaciones sobre un proceso autoinmune relacionado con la génesis del vitiligo se iniciaron en 1965, en que se describieron anticuerpos antimelanina; desde entonces se ha descrito la presencia de anticuerpos contra antígenos específicos en la membrana basal del melanocito en pacientes con vitiligo, comparándose en ocasiones, con grupos control.

Se ha descrito además la asociación del padecimiento con enfermedades sistémicas de etiología autoinmune, en particular del sistema endocrino: enfermedades tiroideas tales como hipertiroidismo, hipotiroidismo, enfermedad de Graves, bocio tóxico y tiroiditis; diabetes mellitus; anemia perniciosa; y enfermedad de Addison. En algunos casos se ha descrito también el aumento de anticuerpos contra células de los órganos afectados en cada uno de los casos.

No existen estudios en que se busque en el mismo paciente anticuerpos contra cada uno de los órganos mencionados, analizando un grupo estadísticamente significativo de comparándose contra un grupo control. Asimismo, en México no se han realizado estudios para buscar la frecuencia de presentación de anticuerpos contra melanocito en pacientes pediátricos con vitiligo. Por estos motivos se diseñó la presente investigación en una población de niños mexicanos, con vitiligo, diagnosticados en el Departamento de Dermatología del Hospital Infantil de México (HIM), para determinar en ellos anticuerpos contra melanocitos, células tiroideas, células beta del páncreas, células de la corteza suprarrenal y células parietales gástricas y comparar si en nuestra población existen estos marcadores inmunológicos detectados en pacientes con vitiligo en otras partes del mundo. De esta manera se dará inicio a futuros estudios relacionados con la inmunología del vitiligo en niños mexicanos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVO.

Determinar en el suero de los niños con vitiligo, que acudan a la consulta de Dermatología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" entre febrero y junio 1999, anticuerpos contra melanocitos, células tiroideas, células beta del páncreas, células de la corteza suprarrenal y células parietales gástricas, mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta.

HIPOTESIS DE INVESTIGACION.

Si la autoinmunidad es un mecanismo implicado en la etiopatogenia del vitiligo y forma parte de una reacción sistémica, se encuentran con mayor frecuencia anticuerpos contra melanocitos, células tiroideas, células beta del páncreas, células de la corteza suprarrenal y células parietales gástricas en pacientes con vitiligo que en la población general.

MATERIAL Y METODO

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

En colaboración con el Servicio de Patología del Hospital Infantil de México, se realizó una investigación clínica, experimental, transversal y prospectiva de casos y controles, en niños mexicanos con vitiligo, provenientes del D.F., área metropolitana y diferentes estados de la República, que acudieron a la Consulta de Dermatología de la misma Institución, entre febrero y junio del 2000. Se incluyeron pacientes con vitiligo hasta los 18 años y un grupo control integrado por el mismo número de individuos que la muestra estudiada y con edades similares. Una vez integrados los grupos de casos y controles, previa autorización por escrito del padre o tutor (Anexo 1), se colectó la información en la hoja de recolección de datos (Anexo 2) se procedió a la toma de la muestra sérica y a la realización del método establecido, posteriormente se aplicó el análisis estadístico elegido.

CRITERIOS DE INCLUSION.

- Pacientes con vitiligo diagnosticado mediante estudio en la Consulta de Dermatología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
- Edad: Hasta los 18 años.
- Sexo: ambos.

Grupo control:

- Niños clínicamente sanos de edades similares a los individuos incluidos.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

- Enfermedad autoinmune diagnosticada clínica o laboratorialmente, que pueda explicar la presencia de anticuerpos órgano-específicos.

CALCULO DE LA MUESTRA.

El tamaño de la muestra a estudiar se calculó con base en la prevalencia de vitiligo en la población general (1%), con un error esperado del 3%, de acuerdo a la fórmula para calcular el tamaño de la muestra en la estimación de un promedio:

n = 4 pg

P²

n = Muestra.

p = Número de elementos que presentan una variable, expresado en porcentaje.

q = Complemento (para completar el 100%)

P = Error esperado.

De esta manera la muestra a estudiar será de 40 pacientes.

VARIABLES:

Independientes: - Vitiligo.

Dependientes: - Presencia de anticuerpos contra melanocitos, células tiroideas, células beta del páncreas, células de la corteza suprarrenal y células parietales gástricas.

(Detectados mediante inmunofluorescencia indirecta tabulando la intensidad de la fluorescencia de 0 a +++ y determinando la localización celular de la misma).

DETECCION DE ANTICUERPOS:

Se tomaron en todos los pacientes, así como en los individuos control, 0.5 ml de suero y se congelaron a una temperatura de -70°C, en viales de 3ml. Posteriormente, para la detección de anticuerpos contra melanocitos, células tiroideas, células beta del páncreas, células de la corteza suprarrenal y células parietales gástricas se utilizó **Inmunofluorescencia indirecta** con la técnica que se describe a continuación:

Se tomaron cortes de piel, tiroides, páncreas, corteza suprarrenal y estómago humano normal obtenido de autopsia, en el que no se demostraron alteraciones clínicas, bioquímicas o histológicas primarias o secundarias de éste órgano. Un fragmento de 0.7 x 0.6 x 0.5 cm de cada tejido se depositará en medio de inclusión para congelación de tejidos (Tissue Teck, Miles) cubierto

con papel aluminio, se colocó de inmediato en Nitrógeno líquido y se almacenó en un frasco cerrado hasta su procesamiento a -70°C (Revco). Se tomaron cortes por congelación en un criostato (American Optical) a 5 micras de espesor y se incubaron con suero de los pacientes y controles a temperatura ambiente por 30 minutos, posteriormente las laminillas se lavaron con solución amortiguadora de fosfato con pH de 7.4 al 0.3 molar, se incubaron por 30 minutos con antisueros anti-IgG, y albúmina humana (Behring) como testigo, marcados con isotiocianato de fluoresceína, se contratiñeron con agua de Evans y se observaron en un microscopio de luz ultravioleta (Orthoplan, Leitz).

La intensidad de la fluorescencia se tabuló de 0 a +++ y cuando fue posible se determinó la localización de la tinción.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE RESULTADOS:

El análisis estadístico se realizó con el programa de cómputo S.S.P.S. versión 10,0; calculando el tamaño de la muestra con un valor alfa del 90% y beta del 20%; se guardó una relación uno a uno de controles y casos.

Se realizaron medidas de tendencia central midiendo asociación de variables con chi cuadrada y prueba exacta de Fisher. La relación de variables se efectuó con razón de proporciones (RP) con un intervalo de confianza (IC) del 95% y se consideró p significativa (p menor de 0.05) realizando regresión logística para los RP significativos, así como análisis multivariados.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 80 pacientes que acudieron a la consulta de dermatología pediátrica del Hospital Infantil de México en un periodo de tiempo comprendido de febrero a junio del 2000, el grupo de casos estaba constituido por 40 pacientes portadores de vitiligo que cumplieran con los criterios de inclusión, el grupo control se conformó con 40 niños sanos de edades similares en ambos grupos.

En el grupo de casos encontramos 21 (52.5%) pacientes del sexo masculino y 19 (47.5%) pacientes del sexo femenino, en el grupo control 22 (55%) eran de sexo femenino y 18 (45%) de sexo masculino (Gráfica 1).

La edad de todos los pacientes comprendía de 2 a 18 años, con una edad promedio de 8 años 1 mes (Gráfica 2).

Se encontró que 12 (30%) pacientes con vitiligo tenían antecedente familiar de esta enfermedad, dentro del grupo control no se reportó antecedente familiar de vitiligo, siendo este dato estadísticamente significativo con un valor de p de 0.011 y una corrección de continuidad de 11.863, una RP de 2.42 veces (1.8-3.2) mayor el riesgo de padecer esta enfermedad en individuos con antecedente familiar.

En la inmunofluorescencia de la piel no se encontraron anticuerpos antimelanocitos en ninguno de los grupos, sin embargo en 10 (25%) de los casos y 7 (17.5%) de los controles se observó anticuerpos antimelanocitos, con un valor de p de 0.412 sino teniendo significado estadístico.

En la inmunofluorescencia indirecta de tejido pancreático no se encontró positividad para anticuerpos anticélulas beta en ninguno de los grupos.

En la inmunofluorescencia indirecta de glándula suprarrenal se encontró 1 (2.5%) paciente con anticuerpos contra corteza suprarrenal perteneciente al grupo control, lo cual no es estadísticamente significativo ya que tiene un valor de p de 0.314 (1.00).

En la inmunofluorescencia de estómago ninguno reportó anticuerpos anti células parietales.

En la inmunofluorescencia de la glándula tiroides se encontraron 4 (10%) pacientes portadores de vitiligo con positividad a anticuerpos antitiroideos y 1 (2.5%) paciente del grupo control, lo cual no es estadísticamente significativo ya que tiene un valor de p de 0.166 (0.359)

DISCUSION

Se estudiaron 40 pacientes de cada grupo, encontrando que en los pacientes con vitiligo ambos sexos se ven afectados por igual, tal como esta reportado en la literatura internacional(4).

El antecedente familiar de vitiligo fue reportado en 30% de los pacientes con dicha enfermedad, lo cual se ha descrito en numerosos estudios reportando que en una tercera a cuarta parte de los pacientes con vitiligo existe el antecedente familiar, además encontramos que con este antecedente el riesgo de padecer la enfermedad es 2.4 veces mayor en comparación con el grupo control aunque en algunos estudios se ha demostrado que en familiares cercanos este puede elevarse hasta 4.5 veces más(11,12).

Los anticuerpos antimelanocitos no se encontraron en ninguno de los grupos a pesar de que se han documentado presentes hasta en el 80% de pacientes con vitiligo(25,26)

En la inmunofluorescencia de células pancreáticas y células parietales tampoco se detectó anticuerpos contra estos órganos, aunque la literatura reporta que la diabetes mellitus tipo 1 y 2 tiene lugar en 1 a 7% de los pacientes con vitiligo, encontrando asociación principalmente en aquellos pacientes en quienes se presentó vitiligo de inicio tardío y en más de la mitad de éstos el vitiligo precedió a la diabetes, aunque no se ha reportado la frecuencia de presentación de anticuerpos contra las células beta del páncreas en un grupo significativo de pacientes(40).

Con respecto a los anticuerpos contra las células parietales se ha observado una incidencia del 13.5% en los pacientes con vitiligo y aclorhidria gástrica (1,40), lo cual no se demostró en este estudio.

Los anticuerpos contra la corteza suprarrenal fueron encontrados únicamente en un paciente con vitiligo, lo cual coincide con lo reportado en diferentes estudios y tampoco se han encontrado en pacientes que padecen enfermedad de Addison(40).

En 4(10%) de los pacientes portadores de vitiligo presentaron anticuerpos antitiroideos, este dato es menor que lo reportado en la literatura (16 a 26%)(1,3,8).

Llama la atención la presencia de anticuerpos antikeratinocitos en 10 (25%) pacientes del grupo casos, no se encuentra hasta el momento ningún estudio que reporte la presencia de anticuerpos antikeratinocito en ausencia de anticuerpos antimelanocito, pero si se ha postulado que la etiología del vitiligo puede estar condicionada por un defecto intrínseco del melanocito o ser secundaria a alteraciones de los elementos que

forman su entorno como son el queratinocito, la célula de Langerhans y los elementos dérmicos, sin embargo este dato también se encontró en 7(17.5%) pacientes del grupo control, lo que nos abre dos campos de investigación: El primero sería encaminado a buscar intencionadamente anticuerpos antiqueratinocitos en todos los pacientes portadores con vitiligo y el otro sería darle seguimiento a los pacientes del grupo control que presentaron anticuerpos antiqueratinocitos por periodo de tiempo prolongado en búsqueda de datos clínicos de vitiligo. Por otro lado, se ha reportado que la presencia de anticuerpos antiqueratinocito puede ser un marcador de la actividad de la enfermedad, por lo que el seguimiento de los pacientes y controles con éstos anticuerpos positivos es relevante.

CONCLUSIONES.

Se estudiaron 40 pacientes portadores de vitiligo(casos) y 40 pacientes sanos (controles), encontrando similitud en ambos grupos con respecto al sexo y edad. En los pacientes con vitiligo ambos sexos estaban afectados por igual.

El antecedente familiar de vitiligo se reportó en un tercio de los pacientes del grupo de casos, condicionando esto un riesgo 2.4 veces mayor de padecer la enfermedad al compararlo con el grupo control.

Con este estudio no se demostró que en los pacientes con vitiligo fuera mayor la frecuencia de anticuerpos contra melanocitos, células tiroideas, células beta del páncreas, células de la corteza suprarrenal y células parietales gástricas que en la población infantil sana.

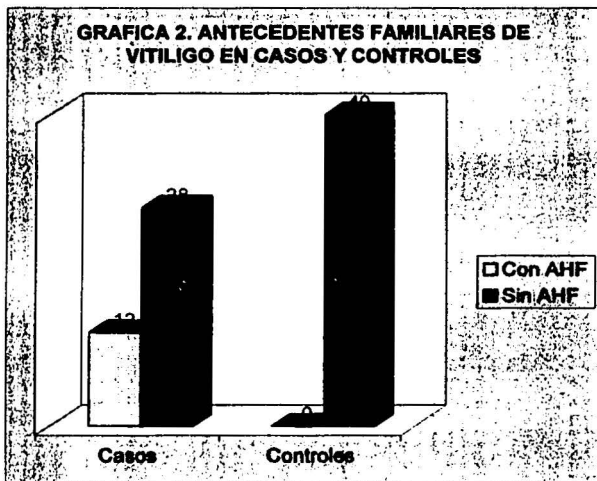
La discordancia con lo reportado en la literatura respecto a la presencia de anticuerpos contra las diferentes estructuras estudiadas puede deberse a que en la mayoría de los estudios publicados se ha estudiado población adulta y en algunos casos se han utilizado métodos distintos para la determinación de anticuerpos.

Es interesante el hecho de haber detectado anticuerpos antikeratinocitos en ambos grupos, por lo que sería conveniente realizar inmunofluorescencia en busca de estos anticuerpos en todos los pacientes con vitiligo y dar seguimiento prolongado a los controles que presentaron los mismos en búsqueda de datos clínicos de esta enfermedad, para buscar establecer si la presencia de estos anticuerpos tiene un papel en la etiopatogenia de la enfermedad.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 2. ANTECEDENTES FAMILIARES DE VITILIGO EN CASOS Y CONTROLES



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 1. INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA EN CASOS Y
CONTROLES**

Anticuerpos	Casos	Controles
Melanocitos	0	0
Queratinocitos	10(30%) p 0.412	7(17.5%)
Páncreas	0	0
Suprarrenal	0	1(2.5%) p 0.314
Células parietales	0	0
Tiroides	4(10%) p 0.166	1(2.5%)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA.

1. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, et al. *Dermatología en Medicina General*, tomo 1. Editorial Panamericana, cuarta edición. Buenos Aires, Argentina, 1997. Pp. 970-81.
2. Ferrandiz FC. Vitiligo y síndromes asociados. En: *Pigmentaciones cutáneas*.
3. Singh G, Ansari Z, Dwivedi R. Vitiligo in ancient Indian Medicine. *Arch Dermatol* 1974; 109: 913.
4. Kovacs SO. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 647-66.
5. Nair BK. Vitiligo: a retrospect. *Int J Dermatol* 1978; 17: 755-7.
6. Koranne RV, Derm D, Sachdeva KG. Vitiligo. *Int J Dermatol* 1988; 27: 676-81.
7. Lerner AB. On the etiology of vitiligo and gray hair. *Am J Med* 1971; 51: 141-7.
8. Arenas R. *Dermatología. Diagnóstico y tratamiento*. Editorial McGraw-Hill Interamericana, segunda edición. Pp. 85-86.
9. Lerner AB. Vitiligo. *J Invest Dermatol* 1959; 32: 285.
10. Das SK, Majumder PP, Chakraborty R, et al. Studies of vitiligo I: Epidemiological profile in Calcutta, India. *Genet Epidemiol* 1985; 2: 71-8.
11. Das SK, Majumder PP, Majumdar TK et al. Studies of vitiligo II. Familial agregation and genetics. *Genet Epidemiol* 1985; 2: 255-62.
12. Majumder PP, Nordlund J, Nath S. Pattern of familial agregation of vitiligo. *Arch Dermatol* 1993; 129: 994-8.
13. Majumder PP, Das S, Li C. A genetical model of vitiligo. *Am J Hum Genet* 1988; 43: 119-25.
14. Foley ML. Association of HLA-DR4 and vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 39.
15. Barshey A. Vitiligo in a black patient population. *Arch Dermatol* 1979; 115; 225.
16. Metzen A. Vitiligo and the HLA system. *Dermatologica* 1980; 160: 100.
17. Dunston GM, Halder RM. Vitiligo is associated with HLA-DR4 in black patientes. A preliminary report. *Arch Dermatol* 1990; 126: 56.
18. Moshwer DB, Ortone JP, et al. Abnormalities of pigmentation. *J Invest Dermatol*; 1982; 79: 345-2.
19. Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, et al. Increased monoamine oxidase A Activity in the epidermis of patientes with vitiligo. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 14-8.
20. Morohashi M, Hashimoto K, Goodman T, Newton D, et al. Ultraestructural sturdies of vitiligo, Vogt-Koyanagi syndrome and incontinentia pigmenti achromians. *Arch Dermatol* 1977; 113: 755-66.

21. Abdel-Naser M, Kruger S, Krasagakis L. Evidence for involvement of both cell-mediated and humoral immunity in generalizaed vitiligo. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 1024.
22. Lerner A. On the etiology of vitiligo and gray hair. *Am J Med* 1971; 51: 141-7.
23. Schallreuter K, Pittelkoy M. Defective calcium uptake in keratinocyte cell cultures from vitiliginous skin. *Arch Dermatol Res* 1988; 280: 137-9.
24. Chanco-Turner M, Lerner A. Physiologic changes in vitiligo. *Arch Dermatol* 1965; 91: 390-404.
25. Naughton G, Eisinger M, Bystryn J. Antibodies to normal human melanocytes invitiligo. *J Exp Med* 1983; 158: 246-51.
26. Naughton G, Reggiardo D, Bystryn J. Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 978-81.
27. Yu J, Kao C. Coexistence and relationship of antikeratinocyte and antimelanocyte antibodies in patients with nonsegmental type vitiligo. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 823-8.
28. Park YK, Kim NS, Han SK, et al. Identification of autoantibody to melanocytes and characterization of vitiligo antigen in vitiligo patients *J Dermatol Sci* 1996; 11:111-20.
29. D'Amelio R, Frati C, Fantrossi A et al. Peripheral T-cell subset imbalance in patients with vitiligo and in ther aparently healthy first-degree relatives. *Ann Allergy* 1990; 65:143-5.
30. Soubliran P, Benzaken S, Bellet C. Vitiligo: peripheral T-cell subset imbalance as defined by monoclonal antibodies *Br J Dermatol* 1985; 113: 124-7.
31. Grimes P, Ghoneum M, Stocton T, et. al. T-cell profiles in vitiligo *J.Am Acad Dermatol* 1986; 14:196.
32. Halder R, Walters C, Jonsn B, et al. Aberrations in T lymphocytes an natural killer cells in vitiligo; a flow cytometric study. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 733.
33. Mozzanica N, Frigerio Y, Finzi A et. al. T-cell subpopulations in vitiligo: a chronobiologic study. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 223-30.
34. Ghoneum M, Grimes PE, Gill G, Kelly AP. Natural cell-mediated cytotoxicity in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 600-605.
35. Hatchome N, Aiba S, Kato T, et. al. Possible functional impairment of Langerhans cells in vitiliginous skin. *Arch Dermatol* 1987; 123: 51-4.
36. Escobar RCE. Vitiligo. Actualización. *Piel* 1990; 5: 269-81.
37. Naughton G, Reggiardo D, Brystyn J. Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 97-81,
38. Cunliffe WJ, Hall R, et al. Vitiligo, thyroid disease and autoimmunity. *Br J Derm*; 1968; 80: 135-9.

39. Cui J, Arita Y, Eisinger N, et al. Characterization of vitiligo antigens. *J Invest Dermatol* 1992; 98:600.
40. Dawner RP. Vitiligo in mature.onset Diabetes Mellitus. *Br J Derm.* 1968; 80: 275.
41. Grunnet I, Howitz J. Vitiligo and Pernicious Anemia. *Arch Derm.* 1970; 101: 82-5.
42. Ahonen P. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis.ectodermal dystrophy in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990; 322: 1829.

ANEXOS

ANEXO 1. CARTA DE AUTORIZACION

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA

A quien corresponda:

Yo _____, declaro libre y voluntariamente que acepto que mi hijo

(a) _____ participe en el proyecto de investigación " Anticuerpos contra el melanocito, tiroides, páncreas, suprarrenales y células parietales en vitiligo".

Se me han explicado ampliamente el procedimiento que se realizará, es decir tomar una muestra de 3 ml de sangre, así como los beneficios, consecuencias y posibles riesgos, con garantía de recibir respuesta a preguntas y aclaraciones en cualquier momento.

Es de mi conocimiento que será libre de retirar a mi hijo (a) de esta investigación en el momento que lo desee, sin que esto afecte o le sea negada la atención médica necesaria para su tratamiento en esta institución.

NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL: _____

FIRMA: _____

NOMBRE DEL PADRE O TUTOR: _____

FIRMA: _____

TESTIGOS:

NOMBRE: _____

FIRMA: _____

NOMBRE: _____

FIRMA: _____

ANEXO 2. FORMATO DE CAPTACION**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"****DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA**

Protocolo de investigación: " Anticuerpos contra el melanocito, tiroides, páncreas, suprarrenales y células parietales en vitiligo".

Nombre: _____.

Registro hospitalario: _____.

Edad: _____.

Fecha: _____.

paciente _____ # testigo _____.

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

Madre: Antecedente de vitiligo SI _____ NO _____.

Antecedente de otras dermatosis: SI _____ NO _____.

Cual _____.

Padre: Antecedente de vitiligo SI _____ NO _____.

Antecedente de otras dermatosis: SI _____ NO _____.

Cual _____.

Otros: _____.

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS.

Enfermedades autoinmunes SI _____ NO _____.

DATOS CLINICOS DE VITILIGO**RESULTADOS DE INMUNOFLORESCENCIA INDIRECTA**

	INTENSIDAD DE INMUNOFLORESCENCIA INDIRECTA (0 a ++++)
Melanocito	
Páncreas	
Suprarrenales	
Células parietales	
Tiroides	

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

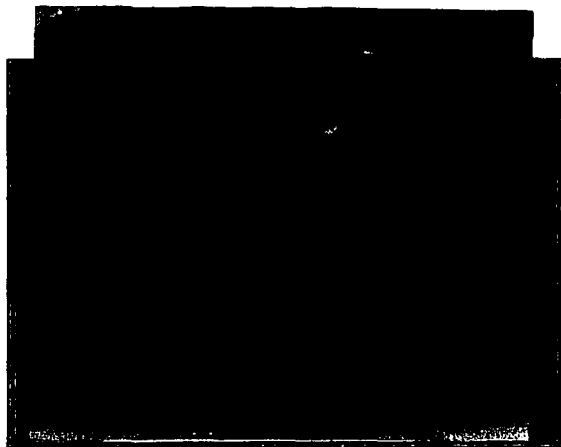


FIGURA 1. Se observan escasos depósitos en citoplasma de queratinocitos con intensidad de leve a moderada; notese que en el estrato córneo también existen depósitos.

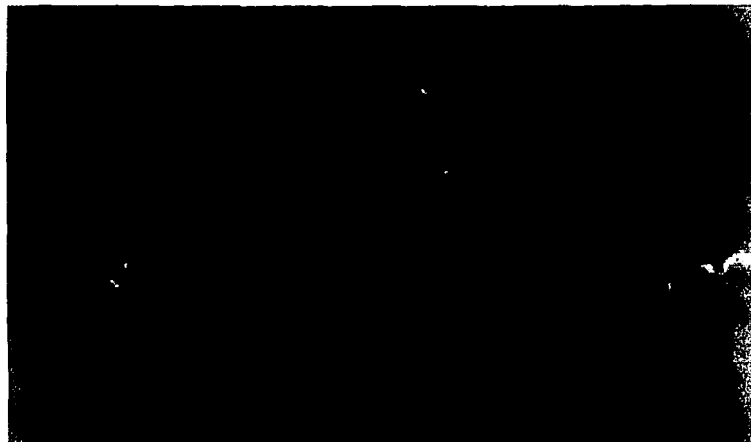


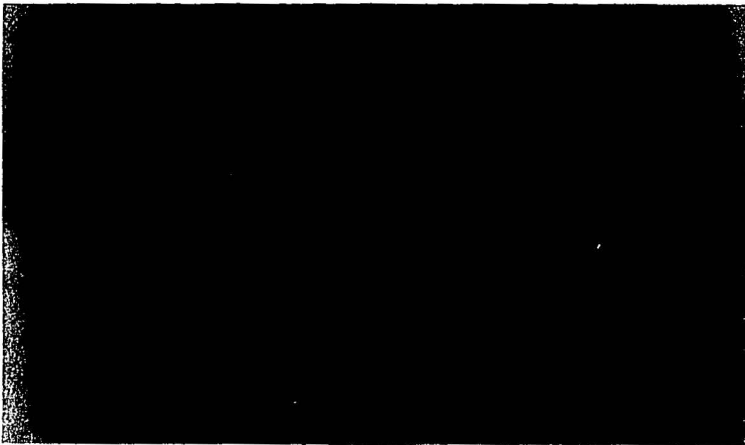
FIGURA 2. Escasos depósitos intersticiales en glándulas suprarrenales

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



FIGURA 3. Depósitos intensos en el colóide de un folículo tiroideo y escasos en el interfolículo.

CONTROL NEGATIVO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN