



## CASO CLÍNICO

# Associação entre três doenças autoimunes: vitiligo comum, cirrose biliar primária e síndrome de Sjögren<sup>☆,☆☆</sup>

Lara Silveira Abdo-Aguiar <sup>a,\*</sup> e Caio César Silva de Castro <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Dermatologia, Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil

<sup>b</sup> Disciplina de Dermatologia, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

Recebido em 20 de março de 2018; aceito em 24 de julho de 2018

Disponível na Internet em 14 de dezembro de 2019

### PALAVRAS-CHAVE

Autoimunidade;  
Cirrose hepática  
biliar;  
Síndrome de Sjögren;  
Vitiligo

**Resumo** Embora a associação de múltiplas doenças autoimunes já tenha sido amplamente descrita, não foram encontrados relatos da associação entre vitiligo, cirrose biliar primária e síndrome de Sjögren nas bases de dados Scielo e PubMed. É apresentado o caso de uma paciente do sexo feminino que recebeu diagnóstico de cirrose biliar primária e síndrome de Sjögren aos 54 anos. Aos 58, passou a apresentar vitiligo restrito à face, associado a importante prejuízo na autoestima e na qualidade de vida. Apresentava fator antinúcleo negativo no início do quadro, que se tornou positivo após iniciar fototerapia. De modo geral, a ocorrência de múltiplas doenças autoimunes no mesmo paciente é conhecida como “mosaico da autoimunidade”. Contudo, mecanismos específicos parecem interligar a cirrose biliar primária e a síndrome de Sjögren, como a epitelite generalizada mediada por PDC-E2.

© 2019 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introdução

Vitiligo é uma doença crônica, autoimune, caracterizada pelo aparecimento de máculas hipocrômicas e acrômicas na pele e nas mucosas em razão do desaparecimento dos melanócitos na área afetada.<sup>1</sup> A cirrose biliar primária (CBP), por sua vez, é uma desordem hepática crônica, de caráter autoimune, caracterizada pela destruição progressiva das células epiteliais que revestem os ductos biliares intra-hepáticos, com evolução progressiva para fibrose e cirrose.<sup>2</sup> A síndrome de Sjögren (SS) é uma condição autoimune, crônica, que

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2018.07.002>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Abdo-Aguiar LS, Castro CCS. Association between three autoimmune diseases: vitiligo, primary biliary cirrhosis and Sjögren's syndrome. An Bras Dermatol. 2019;94:710–2.

<sup>☆☆</sup> Trabalho realizado no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [lara\\_abdo@yahoo.com.br](mailto:lara_abdo@yahoo.com.br) (L.S. Abdo-Aguiar).

afeta glândulas exócrinas, especialmente lacrimais e salivares, cujas principais manifestações clínicas são xerostomia e xerofthalmia. A forma primária da doença tem predileção pelo sexo feminino em uma proporção de 9:1 e atinge cerca de 0,5% da população, prevalência semelhante à do lúpus eritematoso sistêmico e à da esclerose sistêmica.<sup>3</sup> É fato conhecido que a ocorrência de uma doença autoimune eleva o risco do desenvolvimento de outras doenças autoimunes no mesmo paciente, fenômeno explorado em relatos e séries de casos previamente publicados; contudo, até o presente, não foi publicado o registro da associação entre vitiligo comum, CBP e SS em um mesmo paciente.<sup>4</sup>

## Relato do caso

Paciente do sexo feminino recebeu os diagnósticos de CBP e de SS aos 54 anos. Iniciou tratamento com ácido ursodesoxicólico, deflazacorte, hidroxiquina e pilocarpina e atingiu controle satisfatório das doenças. Posteriormente, aos 58 anos, passou a apresentar lesões hipocrômicas e, algum tempo depois, lesões acrômicas, características de vitiligo, restritas à área da face (figs. 1 e 2), associadas a importante prejuízo na autoestima e na qualidade de vida. Apresentava história familiar positiva para vitiligo em parente de terceiro grau. À primeira avaliação, apresentou fator antinúcleo (FAN) não reagente e anemia ferropriva crônica, com necessidade de hemotransfusão. Para o vitiligo, foi indicado tratamento tópico com tacrolimo e fototerapia com UVB de banda estreita, que estabilizou a progressão da doença, sem surgimento de novas lesões na face ou em outras áreas do tegumento. Depois do início da fototerapia, exames laboratoriais demonstraram FAN reagente de padrão misto - pontilhado grosso e reticulado a 1:320 e pontilhado fino a 1:640 - sem outras alterações.



**Figura 1** Vitiligo na face, em posição frontal (exame com luz de Wood).



**Figura 2** Vitiligo na hemiface esquerda (exame com luz de Wood).

## Discussão

Doenças autoimunes são condições crônicas que decorrem da perda da tolerância imunológica a antígenos próprios. A origem dos mecanismos da autoimunidade permanece parcialmente conhecida e uma combinação de fatores genéticos, imunológicos, ambientais e hormonais é vinculada ao seu desenvolvimento. Doenças autoimunes podem ser classificadas em "órgão-específicas" (p.ex., *miastenia gravis*, doença de Graves, polimiosite) ou multissistêmicas (p.ex., lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e esclerose sistêmica).<sup>2</sup>

O vitiligo é uma doença cutânea de caráter crônico e autoimune que, embora ocorra de forma esporádica, sabidamente apresenta certo grau de hereditariedade. Estudos já demonstraram o envolvimento de diferentes genes na sua patogênese; contudo, até o presente não se tem notícia de um marcador validado, sérico ou tecidual, associado à sua ocorrência. Relatos e séries de casos associaram o vitiligo a outras moléstias autoimunes e foram encontrados genes em comum com o lúpus eritematoso sistêmico e a tireoidite de Hashimoto.<sup>1</sup>

A CBP é considerada um protótipo de doença autoimune em razão do característico autoanticorpo antimitocondrial, da apresentação clínica homogênea e da especificidade dos achados anatomopatológicos. Deficiências genéticas e mecanismos de regulação imune participam da patogênese da doença, que resulta em dano exclusivo às células dos ductos biliares de pequeno e médio calibre; com o tempo, consequente e progressivamente, instala-se um estado de colangite autoimune crônica.<sup>4,5</sup>

Em 2012, Efe et al. realizaram um estudo multicêntrico com 71 pacientes portadores de CBP sobreposta a hepatite autoimune (HAI) com o objetivo de analisar a associação dessas duas doenças com outras doenças autoimunes. Os dados mostraram que 76,1% dos pacientes tinham FAN

positivo e 74,6% eram portadores do anticorpo antimitocondrial, enquanto 52,1% apresentavam ambos os marcadores. Em 31 pacientes (43,6%), foram identificadas 14 comorbidades autoimunes extra-hepáticas, com predominância das afecções da tireoide, presentes em 13 participantes da pesquisa. Outros achados incluíram SS em seis participantes (8,4%), além de psoríase, doença celíaca e artrite reumatoide em três pacientes cada (4,2%). A ocorrência do vitiligo foi identificada em dois integrantes (2,8%), mesma proporção do lúpus eritematoso sistêmico.<sup>2</sup>

A ocorrência concomitante de múltiplas doenças autoimunes em um mesmo paciente chama a atenção para a presença de mecanismos em comum. O conceito de "mosaico da autoimunidade" foi proposto para descrever essa condição e já foi demonstrado em relatos e séries de casos como a mencionada anteriormente, embora os mecanismos imunológicos e genéticos específicos ainda não tenham sido completamente elucidados.<sup>2</sup>

Pacientes com doenças hepáticas autoimunes como CBP e HAI também podem apresentar outras condições autoimunes "órgão-específicas" ou multissistêmicas e, na supracitada população, a SS foi a mais frequente comorbidade autoimune multissistêmica.<sup>2</sup> Dois estudos previamente publicados analisaram 34 portadores de SS que apresentavam concomitante elevação de enzimas hepáticas, entre os quais foi feito o diagnóstico de CBP e HAI em 15 e nove pacientes, respectivamente.<sup>6,7</sup>

Uma porção significativa de pacientes com CBP sofre da chamada síndrome seca e, entre eles, alguns apresentam a SS clássica. Tanto a CBP quanto a SS são caracterizadas por inflamação e destruição imunomediada do tecido epitelial e o antígeno-alvo PDC-E2 foi identificado tanto no epitélio de ductos biliares quanto no de glândulas salivares, o que demonstra fortemente a associação entre ambas as condições.<sup>2,5</sup> Além disso, o achado de que as glândulas salivares e lacrimais, assim como o epitélio das vias urinárias, também podem estar lesados na CBP, levou ao surgimento da hipótese de que a CBP, assim como a SS, possa ser considerada uma epitelite generalizada.<sup>8</sup> Até o presente, não existem evidências de que o vitiligo apresente o mesmo mecanismo fisiopatológico.

Por fim, torna-se ainda mais clara a relação entre as comorbidades apresentadas pela paciente e seu mecanismo fisiopatológico subjacente, com a tríplice associação justificada pelo mosaico da autoimunidade, bem como a ocorrência de epitelite.

## Suporte financeiro

Nenhum.

## Contribuição dos autores

Lara Silveira Abdo Aguiar: Elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Caio César Silva de Castro: Concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura.

## Conflitos de interesse

Nenhum.

## Referências

1. Tarlé RG, Nascimento LM, Mira MT, Castro CC. Vitiligo – part 1. *An Bras Dermatol*. 2014;89:461–70.
2. Efe C, Wahlin S, Ozaslan E, Berlot AH, Purnak T, Muratori L, et al. Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extrahepatic autoimmune diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:531–4.
3. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet*. 2005;366:321–31.
4. Shoenfeld Y, Blank M, Abu-Shakra M, Amital H, Barzilai O, Berkun Y, et al. The mosaic of autoimmunity: prediction, autoantibodies, and therapy in autoimmune diseases – 2008. *Isr Med Assoc J*. 2008;10:13–9.
5. Selmi C, Meroni PL, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis and Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *J Autoimmun*. 2012;39:34–42.
6. Matsumoto T, Morizane T, Aoki Y, Yamasaki S, Nakajima M, Enomoto N, et al. Autoimmune hepatitis in primary Sjögren's syndrome: pathological study of the livers and labial salivary glands in 17 patients with primary Sjögren's syndrome. *Pathol Int*. 2005;55:70–6.
7. Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Liver involvement in primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1994;33:745–8.
8. Tanaka A, Nalbandian G, Leung PS, Benson GD, Munoz S, Finkdor JA, et al. Mucosal immunity and primary biliary cirrhosis: presence of antimitochondrial antibodies in urine. *Hepatology*. 2000;32:910–5.