

**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRÍA**



**ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE DISFUNCIÓN Y AUTOINMUNIDAD  
TIROIDEA EN PACIENTES CON URTICARIA CRÓNICA, VITÍLIGO Y ALOPECIA  
AREATA EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE CANTABRIA**

STUDY OF THE PREVALENCE OF THYROID AUTOIMMUNITY AND  
DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC URTICARIA, ALOPECIA  
AREATA AND VITILIGO IN CANTABRIA

**Directores:** Dr. Marcos Antonio González López

Dr. Marcos López Hoyos

**Doctorando:** Sara Díaz Angulo



**A Mario, a mi hermano José Alberto y a mis padres Benito y Paqui por su amor, su apoyo constante, su paciencia y por haber entendido todo el tiempo que he dedicado a la realización de esta tesis.**



## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis directores de esta Tesis Doctoral, los Dres. González López y López Hoyos, su apoyo y dedicación durante estos últimos años. Gracias por todo el tiempo que me han dedicado incluyendo fines de semana y días festivos, por la confianza que han puesto en mí, por el esfuerzo que han realizado, por enseñarme tanto de forma altruista, por su paciencia con las correcciones y su disponibilidad en todo momento. Sin ellos no hubiese sido posible realizar esta tesis.

Al Dr. Pedro Muñoz por su inestimable ayuda en la realización del análisis estadístico de este trabajo, por todo el tiempo que me ha dedicado con infinita paciencia.

A los miembros del Servicio de Alergología de HUMV y del Hospital de Sierrallana por la colaboración en la petición de las pruebas diagnósticas.

A la Dra. Isabel Jiménez por haberme conseguido bibliografía, por apoyarme siempre tanto en esta tesis como en todos los proyectos que emprendo y sobre todo por su amistad.

A la Dra. Ángeles Rico, sin sus consejos y sus ánimos probablemente no hubiese finalizado este trabajo.

A la Dra. Magdalena Fernández García por haberme ayudado a completar datos en la distancia, por su amistad y su cariño.

Al Dr. Ignacio Ordiz por haberme ayudado a conseguir algunos artículos complicados de encontrar.

A mi hermano por ayudarme con la edición del texto y a mi padre con el diseño de la portada.

A mi familia y a mis amigos por su apoyo, cariño y paciencia.



## ABREVIATURAS

AA: Alopecia areata

AAT: anticuerpos anti-tiroideos

AMT: Anticuerpo anti-microsoma tiroideo

AT: Autoinmunidad tiroidea

Ac. anti-TGB: Anticuerpo anti-tiroglobulina

Ac. anti-TPO: Anticuerpo anti-peroxidasa tiroidea

Ac. anti-TSHR: Anticuerpo anti-receptor de TSH

EG: Enfermedad de Graves

ET: Enfermedad tiroidea

TA: Tiroiditis autoinmune

TH: Tiroiditis de Hashimoto

UA: Urticaria aguda

UAE: Urticaria aguda espontánea

UC: Urticaria crónica

UCE: Urticaria crónica espontánea

VNS: Vitíligo no segmentario



# ÍNDICE

	Págs.
<b>1.INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>15-56</b>
<b>1.1 Urticaria</b> .....	<b>17-31</b>
1.1.1 Concepto .....	17
1.1.2 Epidemiología.....	17-18
1.1.3 Fisiopatología .....	18-19
1.1.4 Clasificación. Formas clínicas .....	19-20
1.1.4.1 Urticaria espontánea .....	21
1.1.4.2 Urticarias inducibles (físicas) .....	22-23
1.1.4.3 Formas especiales de urticaria .....	23
1.1.5 Urticaria crónica espontánea (UCE) .....	24-30
1.1.5.1 Inmunopatogenia .....	24-26
1.1.5.2 UCE y autoinmunidad.....	26-30
1.1.5.3 Tratamiento.....	30-31
<b>1.2 Vitíligo</b> .....	<b>32-42</b>
1.2.1 Concepto .....	32
1.2.2 Epidemiología.....	32
1.2.3 Clínica .....	32-33
1.2.4 Clasificación clínica.....	33-37

1.2.5 Etiopatogenia .....	37-40
1.2.5.1. Generalidades.....	37-38
1.2.5.2 Mecanismos autoinmunes y vitíligo.....	38-40
1.2.6 Diagnóstico.....	41
1.2.7 Tratamiento.....	41-42
<b>1.3 Alopecia areata .....</b>	<b>43-50</b>
1.3.1 Concepto .....	43
1.3.2 Epidemiología.....	43
1.3.3 Clínica .....	43-44
1.3.4 Clasificación clínica.....	45-46
1.3.5 Etiopatogenia .....	46-50
1.3.5.1. Generalidades.....	46-47
1.3.5.2 Mecanismos autoinmunes y alopecia areata (AA).....	47-50
1.3.6 Diagnóstico.....	50
1.3.7 Tratamiento.....	50
<b>1.4 Autoinmunidad tiroidea .....</b>	<b>51-56</b>
1.4.1 Concepto .....	51
1.4.2 Epidemiología.....	51
1.4.3 Etiopatogenia .....	51-54
1.4.3.1 Factores genéticos.....	51-52

1.4.3.2	Anticuerpos séricos en la AT .....	52-53
1.4.3.2.1	Anticuerpos anti-tiroperoxidasa tiroidea (anti-TPO).....	52
1.4.3.2.2	Anticuerpos anti-tiroglobulina (anti-TGB).....	52-53
1.4.3.2.3	Anticuerpos anti-receptor de la TSH (anti-TSHR) .....	53
1.4.3.3	Factores ambientales .....	53-54
1.4.4	Enfermedades autoinmunes tiroideas.....	54-56
1.4.4.1	Tiroiditis de Hashimoto (TH) .....	54-56
1.4.4.2	Enfermedad de Graves (EG) .....	56
<b>2.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN y OBJETIVOS .....</b>	<b>57-60</b>
2.1	Justificación .....	59
2.2	Objetivos .....	60
2.2.1	Primario.....	60
2.2.2	Secundarios .....	60
<b>3.</b>	<b>PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>61-70</b>
3.1	Diseño del estudio.....	63
3.2	Sujetos del estudio.....	63-64
3.2.1	Grupo de casos.....	63-64
3.2.1.1	Criterios de inclusión .....	63
3.2.1.2	Criterios de exclusión .....	64
3.2.2	Grupo de controles .....	64-65

<b>3.3 Método de recogida de datos</b> .....	65
<b>3.4 Medición de hormonas tiroideas y anticuerpos anti-tiroideos</b> .....	66-67
3.4.1 TSH Y T4 libre .....	66
3.4.2 Anticuerpos anti-tiroideos .....	67
<b>3.5 Criterios diagnósticos de disfunción y autoinmunidad tiroidea</b> .....	67
<b>3.6 Procesamiento de datos</b> .....	68
<b>3.7 Análisis estadístico</b> .....	68-70
<b>4.RESULTADOS</b> .....	<b>71-108</b>
<b>4. 1 Características demográficas de la población estudiada</b> .....	73
<b>4.2 Grupo de pacientes con UCE</b> .....	74-85
4.2.1 Sexo y edad .....	74
4.2.2 Función tiroidea y autoinmunidad tiroidea .....	74-75
4.2.3 Valores séricos de TSH y T4 libre .....	75-76
4.2.4 Prevalencia de disfunción tiroidea.....	76-77
4.2.5 Prevalencia de autoinmunidad tiroidea.....	77-78
4.2.6 Correlación entre la función y la autoinmunidad tiroidea .....	79-84
4.2.7 Disfunción y autoinmunidad tiroidea en los pacientes con UCE en relación con la edad.....	84-85
<b>4.3 Grupo de pacientes con vitiligo</b> .....	86-92
4.3.1 Edad, sexo y forma clínica .....	86

4.3.2 Valores séricos de TSH y T4 libre .....	86-87
4.3.3 Prevalencia de disfunción tiroidea.....	87-88
4.3.4 Prevalencia de autoinmunidad tiroidea.....	88-89
4.3.5 Correlación entre la función y la autoinmunidad tiroidea .....	90-91
4.3.6 Disfunción y autoinmunidad tiroidea en pacientes con vitíligo según la edad.....	91-92
<b>4.4 Grupo de pacientes con alopecia areata.....</b>	<b>93-99</b>
4.4.1 Edad, sexo y forma clínica .....	93
4.4.2 Valores séricos de TSH y T4 libre .....	93-94
4.4.3 Prevalencia de disfunción tiroidea.....	94-95
4.4.4 Prevalencia de autoinmunidad tiroidea.....	95-96
4.4.5 Correlación entre la función y la autoinmunidad tiroidea .....	97-98
4.4.6 Disfunción y autoinmunidad tiroidea en pacientes con AA según la edad ...	98-99
<b>4.5 Análisis comparativo entre los grupos a estudio.....</b>	<b>99-108</b>
4.5.1 Análisis comparativo en relación a las alteraciones de la función tiroidea .	99-103
4.5.1.1 Edad y sexo .....	99-100
4.5.1.2 Valores séricos de TSH y T4 libre.....	100-103
4.5.1.3 Disfunción tiroidea .....	103
4.5.2 Análisis comparativo en relación a la autoinmunidad tiroidea .....	103-108
4.5.2.1 Edad y sexo .....	103-104
4.5.2.2 Positividad de anticuerpos anti-tiroideos (anti-TPO y/o anti-TGB) ....	104-106

4.5.3. Análisis comparativo respecto a la relación entre autoinmunidad tiroidea y disfunción tiroidea.....	107-110
<b>5.DISCUSIÓN .....</b>	<b>111-134</b>
5.1 Disfunción y autoinmunidad tiroidea en la UCE .....	113-121
5.2 Disfunción y autoinmunidad tiroidea en el vitíligo .....	122-128
5.3 Disfunción y autoinmunidad tiroidea en la AA.....	129-134
<b>6.CONCLUSIONES .....</b>	<b>135-138</b>
<b>7.BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>139-164</b>
<b>8.ANEXO .....</b>	<b>165-170</b>

# **1. INTRODUCCIÓN**



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Urticaria

### 1.1.1 Concepto

La urticaria es una reacción inflamatoria de la piel producida por un edema vascular transitorio y circunscrito que se caracteriza clínicamente por la presencia de habones, angioedema o ambos<sup>1,2</sup>.

Los habones o ronchas se manifiestan como placas de tonalidad rosada o blanquecina, edematosas, pruriginosas y caracterizadas por su fugacidad (desaparecen y/o cambian de localización en menos de 24 horas). Su tamaño es muy variable; pueden oscilar entre menos de 0,5 a más de 10 centímetros de diámetro<sup>2</sup>.

El angioedema representa un edema de la dermis profunda y tejido celular subcutáneo y puede aparecer asociado a la urticaria o de forma aislada. Clínicamente, se presenta como lesiones edematosas difusas que tienden a ser pálidas y dolorosas. Pueden durar más de 24 horas, y se localizan preferentemente en los párpados, los labios y la lengua<sup>2</sup>.

### 1.1.2 Epidemiología

La urticaria es un cuadro clínico frecuente de distribución mundial. Se estima que la prevalencia global de la urticaria es del 1-1,5% en la población general y del 3% en los pacientes dermatológicos<sup>3</sup>. La urticaria aguda (UA) espontánea representa la forma más común, con una incidencia a lo largo de la vida de aproximadamente el 15-20%, y afecta preferentemente a niños, adolescentes y adultos jóvenes. Por otra parte, la urticaria crónica (UC) espontánea afecta fundamentalmente a mujeres de edad media y su

## INTRODUCCIÓN

prevalencia global es del 0,5%<sup>3</sup>.

El Comité de Alergia Cutánea de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica desarrolló un estudio poblacional en España en 2004, en el que se observó una prevalencia para la UC del 0,6% (95% IC: 0,4-0,8) y una incidencia acumulada para la UA del 18,72% (95% IC: 22,3-15,19) de la población general, datos similares a los publicados en 1969 y en 1972<sup>4</sup>.

### 1.1.3 Fisiopatología

La principal célula efectora de la urticaria es el mastocito. Durante la activación y degranulación de los mastocitos subepidérmicos (también de los granulocitos basófilos) se produce la liberación de una amplia variedad de mediadores proinflamatorios, citocinas, proteasas y heparina, que desempeñan un papel clave en la fisiopatología de la urticaria (figura 1)<sup>5</sup>. El mediador fundamental es la histamina, que produce vasodilatación local, aumento de la permeabilidad capilar y extravasación de plasma, lo que origina edema intradérmico (habón) o subcutáneo (angioedema) (figura 2). Además, la activación de los nervios sensitivos ocasiona prurito y eritema reflejo<sup>3</sup>. Los leucotrienos (C4, D4 y E4), el factor activador de las plaquetas (FAP) y la prostaglandina D2 también contribuyen en el proceso inflamatorio.

Figura 1. Degranulación de mastocitos y liberación de mediadores (Adaptación de Grattan CE y cols.<sup>4</sup>)

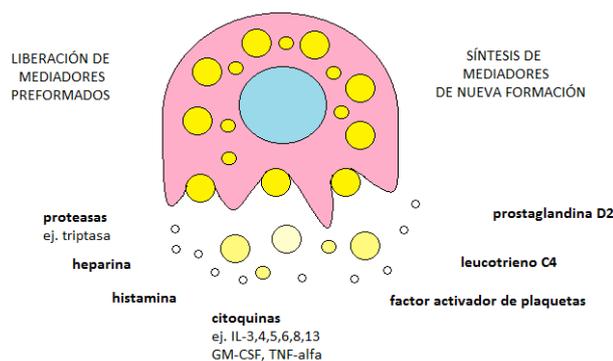
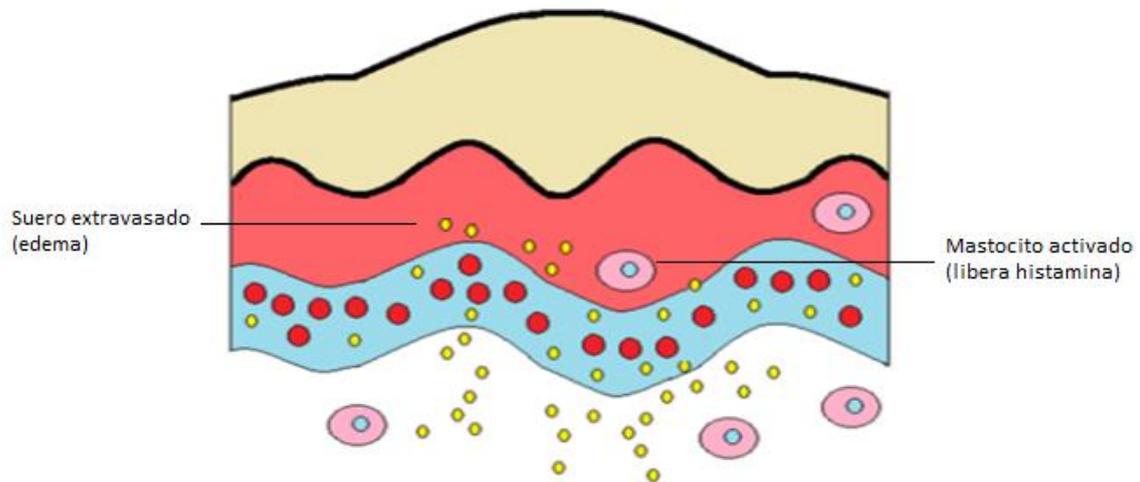


Figura 2. Formación del habón urticariano



De forma general, la activación y degranulación de los mastocitos puede ser producida por diversos desencadenantes: alérgicos (mediados por IgE), pseudoalérgicos (no mediados por IgE), físicos, infecciosos, autorreactivos, paraneoplásicos, psicológicos o por un aumento de la temperatura corporal.

#### 1.1.4 Clasificación. Formas clínicas

Se han descrito diversas clasificaciones de la urticaria, en relación con diversos criterios (clínico-evolutivos, patogénicos, etc). La clasificación más actual<sup>1,3</sup> diferencia tres tipos generales de urticaria: a) urticarias espontáneas, b) urticaria físicas o inducibles y c) formas especiales de urticaria. Dentro de las formas especiales, se distingue entre la urticaria colinérgica y la urticaria de contacto (tabla 1).

## INTRODUCCIÓN

**Tabla 1. Clasificación actual de la urticaria<sup>1,3</sup> (Adaptación de Wedi y cols.<sup>3</sup>)**

TIPO	SUBTIPO	DESENCADENANTE	CARACTERÍSTICAS
Urticaria espontánea	Urticaria espontánea aguda (menos de 6 semanas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infección aguda vírica/bacteriana (por ejemplo respiratoria, gastrointestinal, urinaria).</li> <li>- Fármacos (especialmente AINE como AAS).</li> <li>- Mediada por IgE (alimentos, veneno de himenópteros).</li> </ul>	Limitadas, frecuentemente de 1-2 semanas de duración (por definición menos de 6 semanas), más de la mitad presentan además angioedema.
	Urticaria espontánea crónica (más de 6 semanas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infección crónica persistente (Helicobacter, Yersinia, parásitos,...).</li> <li>- Autorreactiva (autoanticuerpos) anti-tiroideos, test cutáneo de suero autólogo positivo, anti-FcεRIα).</li> <li>- Pseudoalérgenos (especialmente AINES como AAS, raramente aditivos).</li> </ul>	Crónica (desde años hasta décadas), en el 40-50% asocian angioedema.
Urticaria inducible: urticaria física	Urticaria facticia	- Fuerzas de cizalla.	La más frecuente de las urticarias físicas, puede concurrir con urticaria crónica espontánea, (duración media de 5-6 años).
	Urticaria a frígore	- Frío (aire, agua, objetos, bebida, hielo).	Urticaria física frecuente, puede amenazar la vida, posible concurrencia con urticaria colinérgica; duración media de 5-10 años.
	Urticaria retardada por presión	- Presión local (reacción retardada después de 3-6h).	Posible concurrencia con urticaria crónica espontánea, son posibles síntomas generales como fatiga, fiebre, artralgias; duración media de 6-9 años.
	Urticaria inducida por calor	- Calor local.	Muy rara.
	Urticaria solar	- Luz UV, luz visible.	Rara.
	Urticaria acuagénica	- Contacto con agua (independientemente de la temperatura).	Muy rara.
Formas especiales	Urticaria colinérgica	- Aumento de la temperatura del núcleo corporal (por ejercicio mental/físico).	Especialmente en edades tempranas, ronchas del tamaño de la cabeza de alfiler, transitoria; posible concurrencia con urticaria a frígore; duración media de 7,5 años.
	Urticaria de contacto	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alérgica: alérgenos animales y vegetales, químicos ocupacionales, medicamentos.</li> <li>- No alérgica: sustancias vegetales (ortigas, tabaibas,...), alimentos (por ejemplo fresas), animales.</li> </ul>	Forma especial: síndrome de alergia oral.

#### 1.1.4.1 Urticaria espontánea

La urticaria espontánea (figura 3) se subdivide en: a) la urticaria aguda espontánea (UAE), cuando la duración es inferior a 6 semanas (habitualmente de 1 a 2 semanas) y b) la urticaria crónica espontánea (UCE), cuando dura más de 6 semanas (la sintomatología suele persistir durante años). Los principales desencadenantes de ambos tipos de urticaria quedan reflejados en la tabla 1.

**Figura 3. Lesiones típicas de la urticaria**



## INTRODUCCIÓN

### 1.1.4.2 Urticarias inducibles (físicas)<sup>2-6</sup>

Las urticarias físicas (UF) son un grupo bien diferenciado de urticarias en las cuales un estímulo físico induce la reacción urticarial. En general, las UF se presentan a los pocos minutos de la provocación y se resuelven antes de 2 horas; sin embargo, algunas de ellas, como la urticaria por presión diferida o el dermatografismo retardado se desarrollan después de un periodo de varias horas y pueden persistir durante 24 horas o más. Según el estímulo predominante que desencadena el habón, el angioedema o la anafilaxia se diferencian<sup>1</sup>: urticaria facticia, urticaria por frío, urticaria retardada por presión, urticaria por calor, urticaria solar y urticaria acuagénica. A continuación, reseñamos las principales características de cada una:

- Urticaria Facticia (Dermografismo)<sup>2,4,6-7</sup>: Se manifiesta típicamente como habones lineales y pruriginosos en las zonas de fricción que se resuelven aproximadamente en 2 horas. La formación del habón se produce después de aplicar una fuerza suave sobre la piel. Es la forma de UF más frecuente y puede aparecer a cualquier edad, aunque afecta fundamentalmente a adultos jóvenes. La duración media del cuadro es de 5 a 7 años.
- Urticaria por frío<sup>8,9</sup>: Representa un grupo heterogéneo de cuadros clínicos en los que la formación de habones se produce en minutos como respuesta a una exposición al frío. La *urticaria por frío primaria* representa la variante más frecuente. Las *formas secundarias* a anomalías séricas como crioglobulinemia o crio-fibrinogenemia son extremadamente raras y se asocian con manifestaciones como el fenómeno de Raynaud o la púrpura. En la *urticaria refleja por frío*, el enfriamiento generalizado del cuerpo induce una formación de habones diseminados. La *urticaria familiar por frío* es muy poco frecuente y se transmite de forma autosómica dominante.
- Urticaria retardada por presión<sup>10,11</sup>: Se caracteriza por la aparición de placas eritematosas profundas en zonas de presión mantenida, después de un periodo de latencia que oscila entre 30 minutos y dos horas. Las lesiones pueden ser pruriginosas o dolorosas y persistir varios días. Las zonas más afectadas son la cintura, las palmas de las manos y las plantas de los pies.

- Urticaria inducida por calor<sup>2</sup>: Es una variante muy poco frecuente de urticaria, en la cual los habones aparecen unos minutos después del contacto con cualquier fuente de calor, durando alrededor de una hora.
- Urticaria solar<sup>12</sup>: es también una variante rara de urticaria, en la que la aparición de los habones y el prurito tiene lugar varios minutos después de la exposición a las emisiones de onda ultravioleta o visible de la radiación solar específica para cada paciente. Los habones remiten en menos de una hora
- Urticaria acuagénica<sup>13,14</sup>: Se caracteriza por la aparición de habones pequeños tras el contacto con el agua, independientemente de la temperatura de ésta. Los habones duran de 15 a 90 minutos y suelen respetar las palmas y las plantas. Se han descrito muy pocos casos.

#### 1.1.4.3 Formas especiales de urticaria

- Urticaria colinérgica<sup>15,16</sup>: Está causada por el aumento generalizado de la temperatura del cuerpo, debido fundamentalmente al ejercicio físico. También puede aparecer en situaciones de estrés con sudoración, aumento de la temperatura ambiental y, en algunos casos, después de la ingesta de ciertos alimentos picantes. Es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes del sexo masculino. Clínicamente se manifiesta como habones de 2-3 milímetros de diámetro, rodeados por un eritema evidente que aparecen a los 15 minutos de la exposición. Las lesiones son más frecuentes en la parte superior del cuerpo, pero pueden aparecer en las piernas, antebrazos o hacerse generalizadas. La erupción dura entre 30 minutos y 4 horas, con un período refractario de 12 a 24 horas. De forma característica, cede cuando se enfría la temperatura corporal.
- Urticaria de contacto<sup>17</sup>: Se define por el desarrollo de habones en los lugares de contacto de la piel o mucosas con un determinado agente. Se diferencian formas inmunológicas y no inmunológicas, dependiendo de si la urticaria de contacto se debe a la interacción de un alérgeno con una IgE específica o si es independiente de IgE; en este sentido puede ser alérgica o no alérgica.

### 1.1.5 Urticaria crónica espontánea (UCE)

#### 1.1.5.1 Inmunopatogenia

Los conocimientos de la inmunopatogenia y los mecanismos efectores de la UCE se han basado en estudios realizados en biopsias secuenciales de habones urticarianos, centrándose en la identificación de los inmunofenotipos celulares, las citocinas y quimiocinas secretadas, sus receptores y las moléculas de adhesión<sup>18</sup>.

El habón se caracteriza, desde un punto de vista histopatológico, por la presencia de vasodilatación, edema dérmico e infiltrados inflamatorios constituidos por células mononucleadas, fundamentalmente linfocitos T CD4+, con un número variable de monocitos, basófilos, eosinófilos y neutrófilos. Los neutrófilos representan el principal componente celular del infiltrado, mientras que el número de mastocitos permanece inalterado y es similar al observado en la piel no afectada y en los controles sanos<sup>19</sup>.

El perfil de citocinas en la urticaria se caracteriza por un incremento del interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), la interleucina 4 (IL-4) y la interleucina 5 (IL-5), lo que sugiere una respuesta mixta Th1/Th2. También se ha descrito un aumento de la inmunorreactividad de la célula endotelial al factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), lo que promovería la respuesta inflamatoria al aumentar la expresión de las moléculas de adhesión vascular<sup>5</sup>. En la piel no afectada de pacientes con urticaria es característica la expresión incrementada de los mediadores solubles y de moléculas de adhesión, existiendo, además, una mayor infiltración de células T. Las principales características inmunopatogénicas del habón y su comparación con las halladas en la piel no afectada de los pacientes con urticaria y en los controles sanos se reflejan en las tablas 2 y 3<sup>18</sup>.

Tabla 2. Células infiltrantes: patrón en el habón urticariano, piel no afectada, y sujetos normales controles (Adaptación de Jain y cols.<sup>18</sup>)

TIPO CELULAR	HABÓN URTICARIANO	PIEL NO AFECTADA	SUJETOS NORMALES CONTROLES
<b>Mastocitos</b>	Recuento normal.	Recuento normal.	Recuento normal.
<b>Linfocitos</b>	Recuento elevado de linfocitos T.	Linfocitos T más numerosos que en la piel lesionada.	Recuento bajo de linfocitos T.
<b>Neutrófilos</b>	Infiltrado celular mayor a los 60 minutos de evolución del habón urticariano.	Infiltración significativamente menor que en piel lesionada.	Insignificante.
<b>Eosinófilos</b>	Número significativamente mayor.	Insignificante.	Insignificante.
<b>Basófilos</b>	Número significativo, especialmente a los 30 minutos de evolución, del habón urticariano.	Menor, pero en número significativo.	Insignificante.

## INTRODUCCIÓN

**Tabla 3. Citocinas, quimiocinas, y expresión de moléculas de adhesión: habón urticariano, piel no afectada, y sujetos normales controles (Adaptación de Jain y cols.<sup>18</sup>)**

	HABÓN URTICARIANO	PIEL NO AFECTADA	SUJETOS NORMALES CONTROLES
<b>Citocinas:</b>			
Interferon gamma	Alta expresión.	Expresión significativamente baja.	No expresado.
Interleucina-4	Alta expresión.	Expresión significativamente baja.	No expresado.
Interleucina-5	Alta expresión.	Expresión significativamente baja.	No expresado.
Interleucina 8	Expresión moderada.	Expresión moderada.	No expresado.
<b>Quimiocinas CXCR3/CCR3</b>	Expresión similar a la piel control.	Alta expresión.	Expresión similar en piel lesional y en piel de controles sanos.
<b>Moléculas de adhesión Molécula de adhesión celular</b>	Alta expresión.	Expresión intensa.	Expresión significativa.

La presencia en la piel no afectada de un aumento de la expresión de moléculas inflamatorias, quimiocinas y moléculas de adhesión, unidas a la existencia de una mayor cantidad de células T con respecto al habón, sugieren la existencia de una activación inmunológica más allá de la lesión, así como una inflamación latente persistente en la piel no afectada de los pacientes con UCE<sup>18,19</sup>.

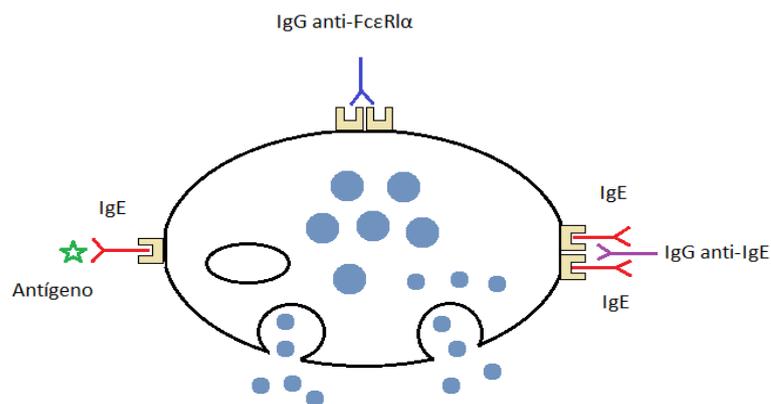
### 1.1.5.2 UCE y autoinmunidad

Aunque los mecanismos patogénicos de la UCE permanecen sin aclararse, se considera que hasta en el 30-40% de los casos podría tener un origen autoinmune. En este sentido, la hipótesis más aceptada y difundida actualmente concede un gran protagonismo a la autoinmunidad en la etiopatogenia de la UCE.

Malmros en 1946 observó que al reinyectar el suero de algunos pacientes con UCE en su piel podía inducir una reacción inmediata similar a la urticaria<sup>20</sup>. En un estudio clínico-patológico e inmunológico realizado en 12 pacientes con UCE en 1986 por Grattan y cols.<sup>21</sup>, se evidenció una reacción cutánea de características clínico-evolutivas e histológicas similares a las lesiones urticariales espontáneas en 7 pacientes en respuesta a la inyección intradérmica de suero autólogo.

En 1993, Hide y cols.<sup>22</sup> observaron que, al incubar sueros de pacientes afectados de UCE con basófilos de donantes sanos, éstos liberaban histamina, y que dicha liberación se incrementaba al tratar los basófilos con ácido láctico (que libera la IgE de la membrana celular del basófilo) y, por otra parte, disminuía al preincubar las células con IgE humana (que ocupa de nuevo los receptores para IgE). Estos hallazgos les llevó a concluir que en algunos pacientes con UCE existían autoanticuerpos de clase IgG circulantes dirigidos contra la subunidad alfa del receptor de alta afinidad de la IgE (FcεR1α), capaces de inducir liberación de histamina por los basófilos (figura 4). Estos anticuerpos anti-receptor de la IgE están presentes en aproximadamente el 30% de los pacientes, y un 5-10% adicional tienen anticuerpos anti-IgE<sup>23</sup>.

**Figura 4. Representación de los 3 mecanismos de activación de mastocitos y basófilos en UCE: antígeno, anticuerpos IgG frente a la subunidad α del receptor y, por último, IgG frente a IgE (Adaptado de Ferrer M y cols. Urticaria. In: Peláez Hernández A, Dávila González IJ, editores. Tratado de alergología. 1st edition. Madrid: Ergon; 2007. p.1041)**

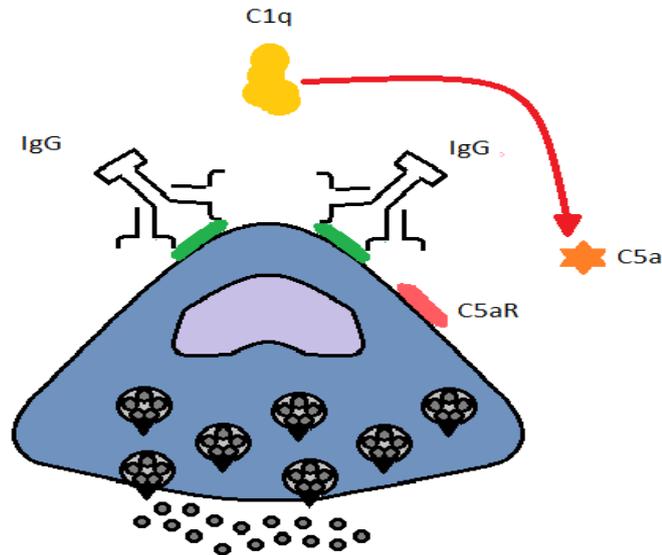


## INTRODUCCIÓN

Ferrer y cols.<sup>24</sup> en 1998 detectaron por Western Blot autoanticuerpos anti-FcεRIα que producían la liberación de histamina por los basófilos en el 48% de 68 sueros de pacientes con UCE. Estos resultados han sido también referidos por otros autores<sup>25-27</sup>. Fiebiger y cols.<sup>28</sup> observaron la presencia de autoanticuerpos anti-FcεRIα en el 38% de 281 pacientes con UCE, en el 39% de pacientes con pénfigo vulgar, en el 36% de los pacientes con dermatomiositis, en el 20% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico y en el 13% de pacientes con penfigoide ampolloso. Sin embargo, sólo los sueros con autoanticuerpos anti-FcεRIα de los pacientes con UCE eran capaces de inducir la liberación de histamina por los basófilos. Por el contrario, los anticuerpos de los pacientes con el resto de entidades eran inactivos ya que, al incubar los sueros de estos pacientes con los basófilos de controles sanos no eran capaces de producir su activación. Estos autores realizaron una inmunotransferencia con los sueros detectando que, así como en las entidades dermatológicas distintas a la urticaria las subclases de IgG correspondían a IgG2 e IgG4, los sueros de pacientes con urticaria poseían un perfil claramente diferente, consistente en las subclases IgG1 e IgG3. Este hecho fue el que derivó las investigaciones hacia el papel desempeñado por el sistema complemento, considerando que las subclases IgG1 e IgG3 tienen mayor capacidad de activación del complemento (figura 5), que la IgG2 e IgG4. Estos hallazgos avalaban la hipótesis de que la UCE, además de tratarse de una entidad de probable origen autoinmune, precisaría de la activación del complemento<sup>29</sup>.

La participación del complemento podría justificar también el hecho de que los pacientes con anticuerpos circulantes frente al FcεRIα no presenten síntomas nasales, bronquiales u oculares, dado que sólo los mastocitos cutáneos poseen el receptor para el factor del complemento C5a<sup>30,31</sup>. El receptor FcεRI está presente en los mastocitos y basófilos en forma de tetrámero formado por subunidades α, β y 2γ. Este receptor también se expresa en las células presentadoras de antígenos, como los monocitos, células de Langerhans y células dendríticas, pero lo hace en forma de trímero (αγ<sub>2</sub>). Cuando el alérgeno interacciona con dos moléculas de IgE que se encuentran unidas a la subunidad alfa del receptor, se desencadena una cascada enzimática que provoca la degranulación de la célula y la liberación de mediadores y citocinas.

Figura 5. Activación del complemento por la IgG. Dos moléculas de IgG1 o IgG3 que reaccionan frente a la FcεR1α a una distancia necesaria y suficiente para unirse al C1q, activando la cadena del complemento (Adaptado de Ferrer M y cols. Urticaria. In: Peláez Hernández A, Dávila González IJ, editors. Tratado de alergología. 1st edition. Madrid: Ergon; 2007. p.1042)



Otros hallazgos que apoyan la hipótesis autoinmune de la UCE son: a) el hecho de que los pacientes con UCE expresan con mayor frecuencia los alelos HLA DRB1 \*04 (DR4) y DQB1\* 0302 (DQ8)<sup>32</sup>, altamente asociados a enfermedades autoinmunitarias, b) las respuestas terapéuticas observadas en algunos casos de UCE a la plasmaféresis<sup>33</sup> o las inmunoglobulinas intravenosas<sup>34</sup>, y c) la asociación con diversas entidades autoinmunes como la artritis reumatoide, la diabetes mellitus insulino-dependiente y la enfermedad tiroidea autoinmune, entre otras<sup>5</sup>.

La asociación entre la UCE y la autoinmunidad tiroidea (AT) ha sido descrita en diversos trabajos. Sin embargo, la mayoría de los estudios sobre el tema presentan importantes limitaciones en la metodología, como son la evaluación de series reducidas de pacientes y/o la ausencia de grupos control<sup>35</sup>. En este sentido, son escasos los estudios controlados que evalúan un importante número de pacientes. Además, todavía son desconocidos los

## INTRODUCCIÓN

mecanismos patogénicos que pueden unir ambas entidades, así como el significado real de dicha asociación.

Aunque, como se ha comentado previamente, la teoría patogénica autoinmune es la más aceptada y difundida en la UCE, existen algunos aspectos que discuten los datos antes referidos como son: a) la reacción cutánea en respuesta al suero autólogo podría ser debida a la presencia de otros factores distintos a las inmunoglobulinas que producirían la liberación de histamina<sup>36</sup>; b) algunos autores han propuesto que los autoanticuerpos anti-FcεRI y anti-IgE no son realmente patogénicos, sino que son secundarios a la presencia de urticaria en individuos con gran predisposición a desarrollar autoinmunidad<sup>37</sup>, y c) la ausencia hasta la actualidad del desarrollo de un modelo animal, necesario para establecer el estado autoinmune de la entidad<sup>18</sup>.

### 1.1.5.3 Tratamiento

El primer paso fundamental en el tratamiento de la urticaria es la identificación y eliminación de los posibles agentes causales, así como el tratamiento de las posibles enfermedades asociadas. Si se identifican alérgenos alimentarios o medicamentosos causantes de la urticaria, deben evitarse. También se debe recomendar la eliminación de factores externos como la ingesta de alcohol, la toma de AINES o el empleo de ropa ajustada.

En el tratamiento sintomático se utilizan de forma inicial fundamentalmente los antihistamínicos de segunda generación. El empleo de antihistamínicos de primera generación debe reservarse para aquellos casos que no respondan a los de segunda. Teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes experimentan un prurito más intenso por la noche, es útil la utilización de hidroxicina o difenhidramina a dosis que no interfieran con su actividad cognitiva el día posterior. Si las dosis habituales no son suficientes para controlar los síntomas, puede aumentarse la dosis de antihistamínico o

combinar varios entre sí. También se pueden utilizar antihistamínicos anti-H<sub>2</sub>, o asociar otros fármacos como la doxepina. En casos graves que no responden a dosis altas de antihistamínicos debe valorarse el tratamiento con esteroides orales<sup>38-39</sup>.

En los pacientes con UCE que no responden al tratamiento de primera línea podría indicarse el empleo de drogas con efecto antiinflamatorio (montelukast, hidroxiclороquina, sulfonas, sulfasalazina, metrotrexato, colchicina) e inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus o mofetil micofenolato)<sup>40</sup>. Otros tratamientos empleados con resultados satisfactorios en casos refractarios son las gamma-globulinas intravenosas<sup>34</sup> o la plasmaféresis<sup>33</sup>. No obstante, el enfoque más reciente y más prometedor para el tratamiento de pacientes con UCE refractaria al tratamiento habitual es el uso del omalizumab<sup>41-42</sup>.

### 1.2 Vitíligo

#### 1.2.1 Concepto

El vitíligo es un trastorno adquirido de la pigmentación de etiología desconocida y curso crónico e impredecible, caracterizado clínicamente por el desarrollo de máculas hipocrómicas y/o acrómicas como consecuencia de la destrucción selectiva parcial o completa de los melanocitos<sup>43</sup>.

#### 1.2.2 Epidemiología

El vitíligo es un cuadro de distribución mundial que afecta a todas las razas. Su prevalencia se estima en alrededor del 0,5 al 2%, aunque en algunas poblaciones de la India alcanza el 8,8%<sup>43</sup>. El vitíligo puede presentarse a cualquier edad, si bien se trata de una dermatosis de la población joven habitualmente, iniciándose en el 50% de los casos antes de los 20 años de edad. Se ha observado que la edad de presentación es menor en pacientes con antecedentes familiares de esta enfermedad<sup>44</sup>. El vitíligo afecta a ambos sexos por igual, no obstante es significativamente más prevalente en mujeres jóvenes (menores de 30 años) que en varones jóvenes<sup>45</sup>.

#### 1.2.3 Clínica

Las lesiones elementales típicas consisten en máculas hipocrómicas o acrómicas de tonalidad blanco mate uniforme y bordes convexos y netos. El tamaño varía desde lesiones puntiformes a amplias áreas de despigmentación. Las lesiones tienden a seguir una distribución bilateral y simétrica, con afectación predominante del dorso de las manos, muñecas, antebrazos, contorno de ojos y boca, cuello, área genital y pliegues de flexión. Las máculas suelen aparecer en zonas de roce, presión o fricción, lo que refleja un fenómeno de Koebner<sup>46</sup>. El vitíligo es generalmente un cuadro asintomático, aunque

algunos pacientes pueden presentar discreto prurito.

#### 1.2.4 Clasificación clínica

Existen diversas clasificaciones del vitíligo. De forma general se reconocen dos formas clínicas: 1) la forma unilateral o vitíligo segmentario y 2) la forma bilateral, también denominada vitíligo *vulgaris*.

Según la extensión y distribución de las lesiones se diferencian tres subtipos: 1) localizado, 2) generalizado y 3) universal<sup>46,47</sup>.

1) El **vitíligo localizado** se subdivide, asimismo, en:

- Focal, caracterizado por la presencia de una o más máculas circunscritas a una determinada área, pero sin disposición segmentaria (figura 6).
- Unilateral o segmentario, definido por una o más lesiones afectando un segmento unilateral del cuerpo. Los estudios han sugerido que una alteración neurogénica del simpático o un trastorno de mosaicismo cutáneo podrían ser factores contribuyentes en la patogénesis<sup>48</sup>.

2) El **vitíligo generalizado**, representa la variante más frecuente y se subdivide en:

- Vulgar: máculas hipocrómicas distribuidas de forma difusa (figura 7).
- Acrofacial: afectación de la región distal de las extremidades y de la cara (fundamentalmente periorificial) (figura 8).
- Mixto: aparición simultánea de vitíligo acrofacial y vulgar o segmentario y

## INTRODUCCIÓN

acrofacial y/o vulgar.

**Figura 6. Vitiligo focal**



**Figura 7. Vitiligo vulgar generalizado**



**Figura 8. Vitiligo acral**



## INTRODUCCIÓN

3) El **vitíligo universal** se caracteriza por la afectación de más del 80% de la superficie corporal.

Figura 9. Clasificación de vitíligo

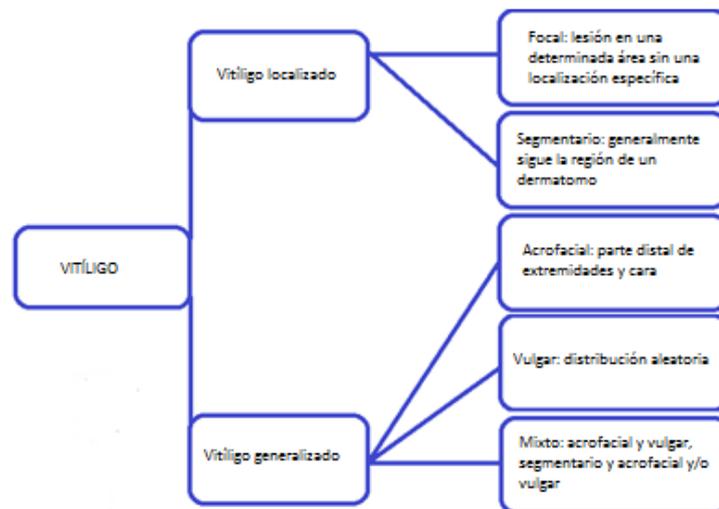
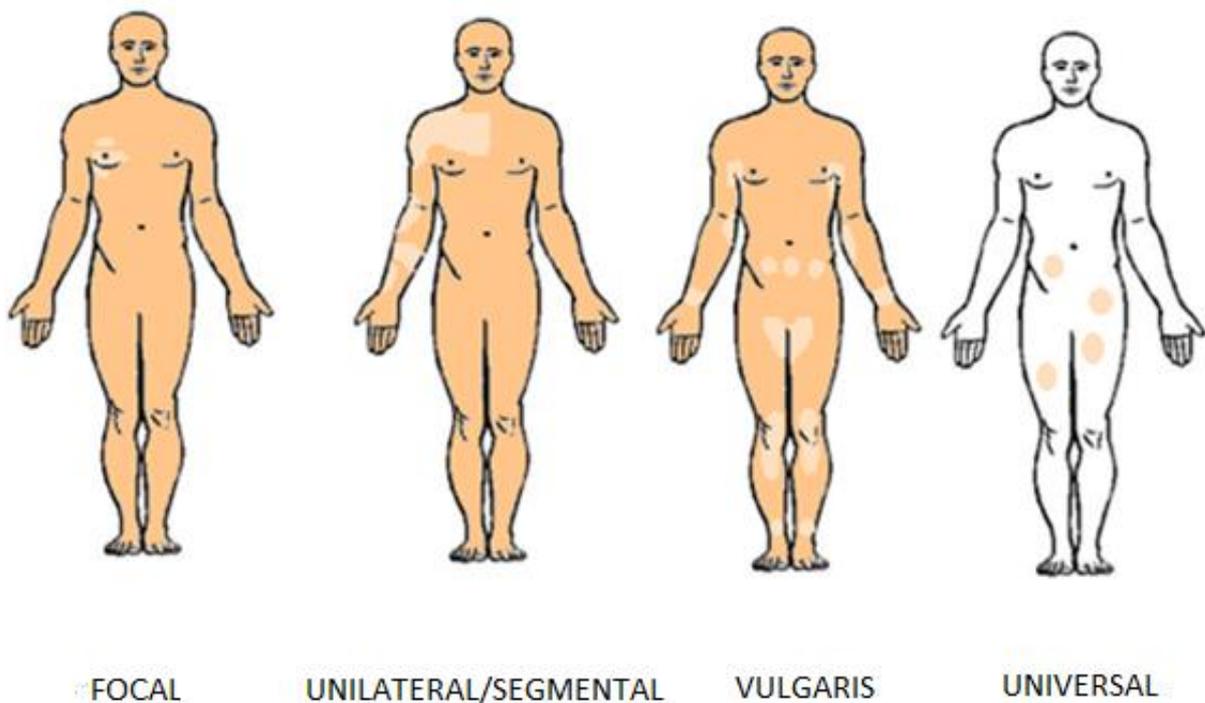


Figura 10. Patrón de distribución de lesiones cutáneas en el vitíligo



Además, en la práctica clínica pueden presentarse diversas variantes clínicas del vitíligo<sup>46</sup>, como el *vitíligo moteado*, caracterizado por máculas hipomelanóticas diminutas en el seno de una mácula hiperpigmentada; el *vitíligo tricrómico* en el que se aprecian tres tonalidades pigmentarias, con un gradiente visible desde la piel hipopigmentada hasta la zona con pigmentación normal, y el *vitíligo cuadrícromico*, que es como el tricrómico pero además tiene una hiperpigmentación perifolicular o marginal, y es más común en pacientes con piel pigmentada oscura.

## 1.2.5 Etiopatogenia

### 1.2.5.1. Generalidades

La etiología del vitíligo no está completamente aclarada, desconociéndose aún los mecanismos exactos que originan el daño y desaparición posterior de los melanocitos. Los conocimientos actuales sugieren que el vitíligo podría representar un grupo de trastornos fisiopatológicos heterogéneos con un fenotipo similar<sup>43</sup>. Hasta en un 20-30% de los pacientes existen antecedentes familiares y se ha considerado la implicación de factores genéticos en la predisposición a padecer vitíligo, probablemente en relación con una herencia autosómica dominante y patrón poligénico con expresividad variable y penetrancia incompleta.

Se han propuesto diversas teorías patogénicas<sup>46</sup> en esta entidad; la más consistente y difundida es la *hipótesis autoinmune*, a la que nos referiremos posteriormente con mayor detalle. La teoría de la *autotoxicidad* sugiere que determinados metabolitos, como el fenol o las quinonas, podrían acumularse intracelularmente y dañar a los melanocitos de individuos genéticamente predispuestos. La teoría *bioquímica* sostiene que una regulación alterada de la biopterina, que convierte fenilalanina en tirosina, podría contribuir también a la citotoxicidad. La hipótesis del *estrés oxidativo* considera que la disminución de la concentración de las enzimas catalasa y superóxido dismutasa originaría un aumento de la concentración de peróxido de hidrógeno que causaría lisis

## INTRODUCCIÓN

celular e inhibición de la tirosinasa. La teoría *neurohumoral* postula que alteraciones en el sistema nervioso, central o periférico, podrían causar destrucción de los melanocitos. Otras teorías o hipótesis propuestas para explicar la patogénesis del vitíligo incluyen una anomalía intrínseca de los melanocitos, una deficiencia del factor de crecimiento de los melanocitos, una supervivencia descendida de los melanocitos, la teoría de la melanocitorragia, la hipótesis del receptor de melatonina, el aumento de la liberación local de catecolaminas<sup>49</sup> o la infección por citomegalovirus<sup>50</sup>.

### 1.2.5.2 Mecanismos autoinmunes y vitíligo

La teoría autoinmune del vitíligo postula que la destrucción de los melanocitos podría estar causada por una reacción mediada por el sistema inmunitario<sup>51</sup>. La importancia de la autoinmunidad en la etiopatogenia del vitíligo se apoya en la reciente identificación de genes relacionados con el vitíligo entre los que se incluyen algunos involucrados en la regulación de la respuesta inmune, como el *PTPN22*, el *CTLA-4* o el *FOXP3*<sup>52</sup>. Por otra parte, es interesante señalar que los pacientes con melanoma que desarrollan vitíligo presentan un mejor pronóstico<sup>53</sup>, lo que sugiere que una respuesta inmune común frente a los melanocitos sería responsable tanto del control tumoral como de la hipopigmentación. Se ha observado, además, la aparición de vitíligo después del trasplante de médula ósea o tras infusiones de linfocitos en pacientes con leucemias o linfomas<sup>43</sup>.

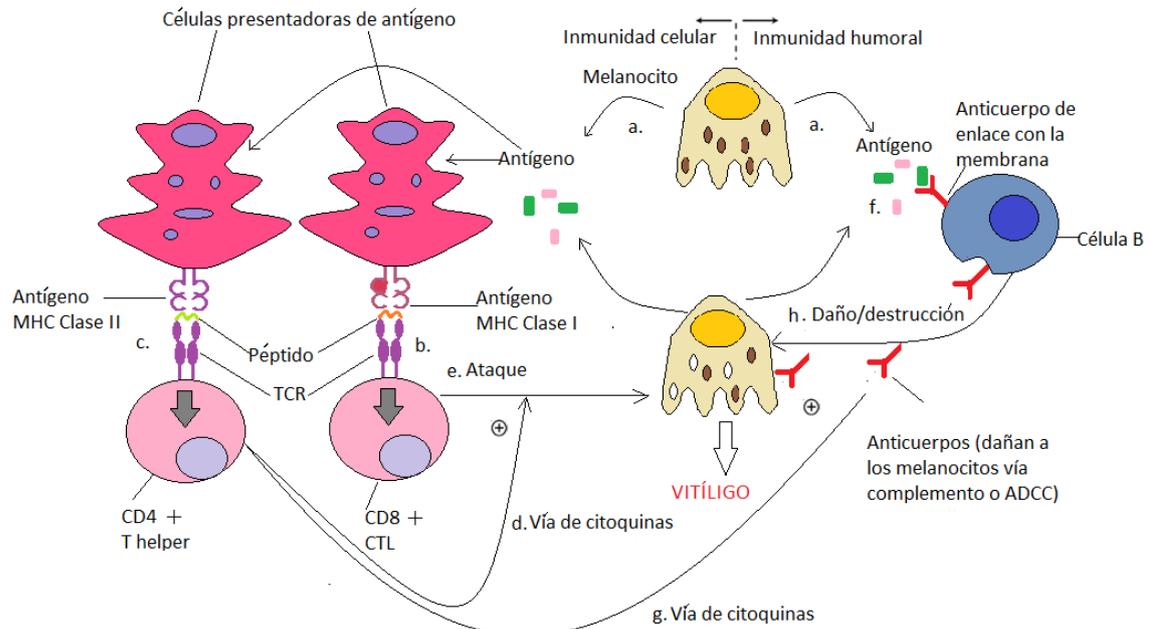
En la etiopatogenia del vitíligo se han implicado tanto la inmunidad humoral como la celular (figura 11). En lo que respecta a la inmunidad humoral, debe señalarse que en el suero de los pacientes con vitíligo se han detectado autoanticuerpos dirigidos contra diversos antígenos como la tirosinasa, las proteínas relacionadas con la tirosinasa 1 y 2 (PRT-1 y PRT-2)<sup>54,55</sup>, el *PMEL17*, los factores de transcripción *SOX9* y *SOX10*<sup>56</sup>, y el receptor 1 de la hormona concentradora de melanina (MCHR1)<sup>57</sup>. Por otra parte, es también interesante resaltar que se ha observado la destrucción de los melanocitos en la piel normal injertada en ratones “nude” a los que se inyectó suero de pacientes con

vitíligo<sup>43,46</sup>. Además, parece existir una correlación directa entre los niveles de autoanticuerpos y la actividad de la enfermedad.

Las alteraciones en la inmunidad celular también ejercen un papel en el vitíligo, probablemente asociadas a las descritas en la inmunidad humoral. Las células T que infiltran la epidermis de la piel perilesional del vitíligo muestran un incremento en el cociente CD8/CD4, expresan el receptor localizador del antígeno cutáneo linfocitario (ACL), y se suelen agrupar en las inmediaciones de los melanocitos que desaparecen. Estas células T también expresan HLA-DR y producen IL2 e IFN- $\gamma$ , que promueven la migración de las células T a la piel por el incremento de la expresión de la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1)<sup>58,59</sup>. Diversos estudios han mostrado que las células T citotóxicas desempeñan un importante papel en la inducción de la destrucción específica de los melanocitos en el vitíligo<sup>60</sup>. En este sentido, se ha documentado que los linfocitos T CD8+ aislados de la piel afecta por vitíligo son citotóxicos para los melanocitos, reconocen autoantígenos específicos de los melanocitos, e inducen la apoptosis de los melanocitos por medio de la IL-6 y la IL-13<sup>60,61</sup>. Además, en la sangre de pacientes con vitíligo se ha observado una expansión global y una activación amplia de la población de células T CD8+, así como un incremento de los linfocitos T citotóxicos localizados en la piel específicos para los melanocitos<sup>62</sup>. Aunque, estos hechos apoyan que el vitíligo estaría mediado por linfocitos T CD8+, aún se desconocen los mecanismos patogénicos subyacentes que producirían la inducción y activación de estas células T CD8+ autorreactivas, así como la pérdida de tolerancia a los autoantígenos melanocitarios. Se considera que, al igual que en otros trastornos de base autoinmune, esta pérdida de tolerancia podría deberse a algún defecto en la función de las células T reguladoras<sup>63</sup>.

## INTRODUCCIÓN

Figura 11. Representación esquemática de los mecanismos inmunes celulares y humorales en el vitíligo



En los pacientes con vitíligo existe un aumento de la frecuencia de diversas enfermedades autoinmunes concomitantes, como la enfermedad tiroidea autoinmune, la anemia perniciosa, el lupus eritematoso sistémico o la enfermedad de Addison<sup>64</sup>. Además, el vitíligo es un componente del síndrome poliglandular autoinmune de tipo II, que se caracteriza por la presencia de enfermedad autoinmune tiroidea (tiroiditis autoinmune generalmente crónica o enfermedad de Graves), diabetes mellitus tipo 1, insuficiencia suprarrenal primaria e hipopituitarismo, entre otros factores<sup>65</sup>. Un estudio de análisis de asociación genética identificó el NALP1 como un gen implicado en este síndrome autoinmune en el que está asociado el vitíligo; el NALP1 codifica la proteína 1 rica en repeticiones de leucina, que es un regulador del sistema inmune innato<sup>66</sup>.

La asociación de vitíligo y enfermedad autoinmune tiroidea es bien conocida, aunque existe una gran variabilidad en la prevalencia tanto de anticuerpos anti-tiroideos (AAT) como de disfunción tiroidea en estos pacientes. En este sentido, diversos factores geográficos o ambientales podrían justificar las diferencias observadas en los diferentes estudios<sup>67</sup>. El significado real de dicha asociación es todavía desconocido.

### 1.2.6 Diagnóstico

El diagnóstico del vitíligo se basa en las características clínicas y la topografía típica de las lesiones. El examen con lámpara de Wood es útil para resaltar las áreas de pérdida de pigmento en pacientes con piel clara, y se emplea también para monitorizar la evolución de las lesiones en el tiempo<sup>43</sup>.

La biopsia cutánea para estudio histopatológico sólo se realiza en casos aislados para diferenciar el vitíligo de otros trastornos hipocromiantes. En lesiones establecidas de vitíligo puede haber melanocitos, pero no son funcionantes; pueden estar reducidos en número o faltar por completo. Los melanocitos afectados tienen núcleo dentado, citoplasma alargado con dendritas y gránulos de melanina abundantes<sup>68</sup>.

### 1.2.7 Tratamiento

El tratamiento del vitíligo puede ser tópico o sistémico, y debe individualizarse en cada paciente. Existen numerosas alternativas terapéuticas, aunque con respuestas variables.

Los corticosteroides tópicos suelen emplearse en casos de vitíligo poco extenso y durante periodos limitados para evitar los efectos adversos<sup>69</sup>. Los glucocorticoides orales se han utilizado para detener la progresión del vitíligo e inducir la repigmentación (mediante terapia pulsada de altas dosis, pauta de minipulsos o dosis bajas diarias por vía oral)<sup>46,70</sup>.

Los inhibidores tópicos de la calcineurina (tacrolimus, pimecrolimus) producen resultados similares o ligeramente inferiores a los de los corticosteroides tópicos, aunque no presentan sus efectos secundarios<sup>71,72</sup>.

## INTRODUCCIÓN

Los análogos de vitamina D tópicos inhiben la activación de células T y promueven la maduración y la diferenciación de melanocitos. Existen pocos estudios que hayan evaluado su eficacia como monoterapia y los resultados han sido variables<sup>73,74</sup>. Pueden aplicarse en monoterapia o asociados con corticoides tópicos o fotoquimioterapia<sup>75</sup>.

La irradiación con fototerapia de luz ultravioleta B (UVB) de banda estrecha y la fotoquimioterapia mediante el empleo de psoralenos tópicos u orales asociados a la exposición a luz ultravioleta A (PUVA) se emplean para formas de vitíligo extenso<sup>46</sup>. El empleo de láser excimer de 308 nm ha mostrado buenos resultados en el tratamiento del vitíligo cuando las áreas afectadas son pequeñas<sup>76</sup>.

La cirugía podría estar justificada ante el fracaso de tratamiento médico, debiendo cumplir una serie de criterios generales<sup>46,77,78</sup>. La terapia de despigmentación con éter monobencílico de hidroquinona al 20% puede ser una opción si el vitíligo afecta a más del 50% de la cara o del cuerpo y es resistente a la terapia convencional; la despigmentación es permanente, aunque se han descrito casos de repigmentación<sup>79</sup>.

Otros tratamientos empleados incluyen el levamisol, vitaminas (vitamina B12, ácido fólico) o *Polipodium leucotomos*<sup>46,80,81</sup>.

## 1.3 Alopecia areata

### 1.3.1 Concepto

La alopecia areata (AA) es una forma de alopecia no cicatricial, que se caracteriza por la presencia de áreas alopécicas redondeadas u ovals localizadas fundamentalmente en el cuero cabelludo, aunque pueden afectar otras regiones corporales<sup>82</sup>.

### 1.3.2 Epidemiología

La AA afecta de forma general al 0,1-0,2% de la población<sup>83</sup>, aunque la prevalencia es variable entre las diferentes razas y grupos étnicos, pudiendo oscilar entre el 0,9-6,9%<sup>84</sup>. Se considera que el riesgo medio a lo largo de la vida de desarrollar AA es del 1,7%<sup>85</sup>.

La AA suele presentarse con mayor frecuencia en edades tempranas de la vida; así, varios estudios han mostrado que hasta el 60% de los pacientes con AA tienen su primera manifestación antes de los 20 años de edad<sup>84,86,87</sup>. Si bien en general afecta a ambos sexos por igual, en los varones suelen observarse formas más graves de la enfermedad<sup>84</sup>.

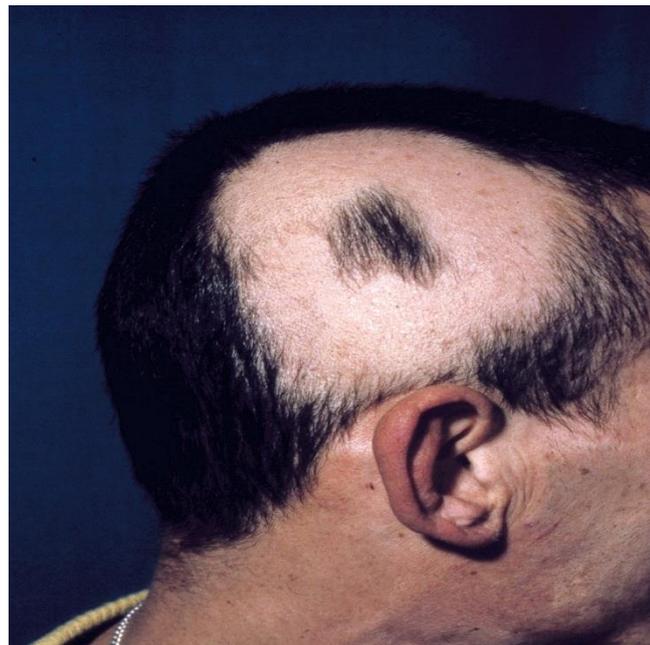
### 1.3.3 Clínica

La AA se presenta habitualmente como una pérdida de pelo no cicatricial en forma de áreas redondeadas u ovals, bien delimitadas y de superficie de piel normal<sup>82</sup> (figura 12). El inicio del cuadro clínico suele ser brusco. Un hallazgo característico de la AA es la presencia, especialmente en el borde de las áreas alopécicas, de pelos cortos con forma de signos de admiración (es decir, con el extremo distal más ancho que el proximal). En las lesiones activas, la pilotracción puede ser positiva en el borde de las lesiones. Se han descrito alteraciones ungueales en pacientes con AA con una frecuencia que oscila entre

## INTRODUCCIÓN

el 7-66% de los casos<sup>88</sup>; el piqueteado de la lámina (*pitting*) representa la alteración ungueal más frecuentemente observada. Otras alteraciones descritas son la traquioniquia, las estrías longitudinales, la onicolisis y la coiloniquia.

**Figura 12. Imágenes clínicas de AA**



### 1.3.4 Clasificación clínica

La AA se puede clasificar en base a la extensión de la afectación o al patrón de presentación<sup>82,83,88</sup> (figura 13).

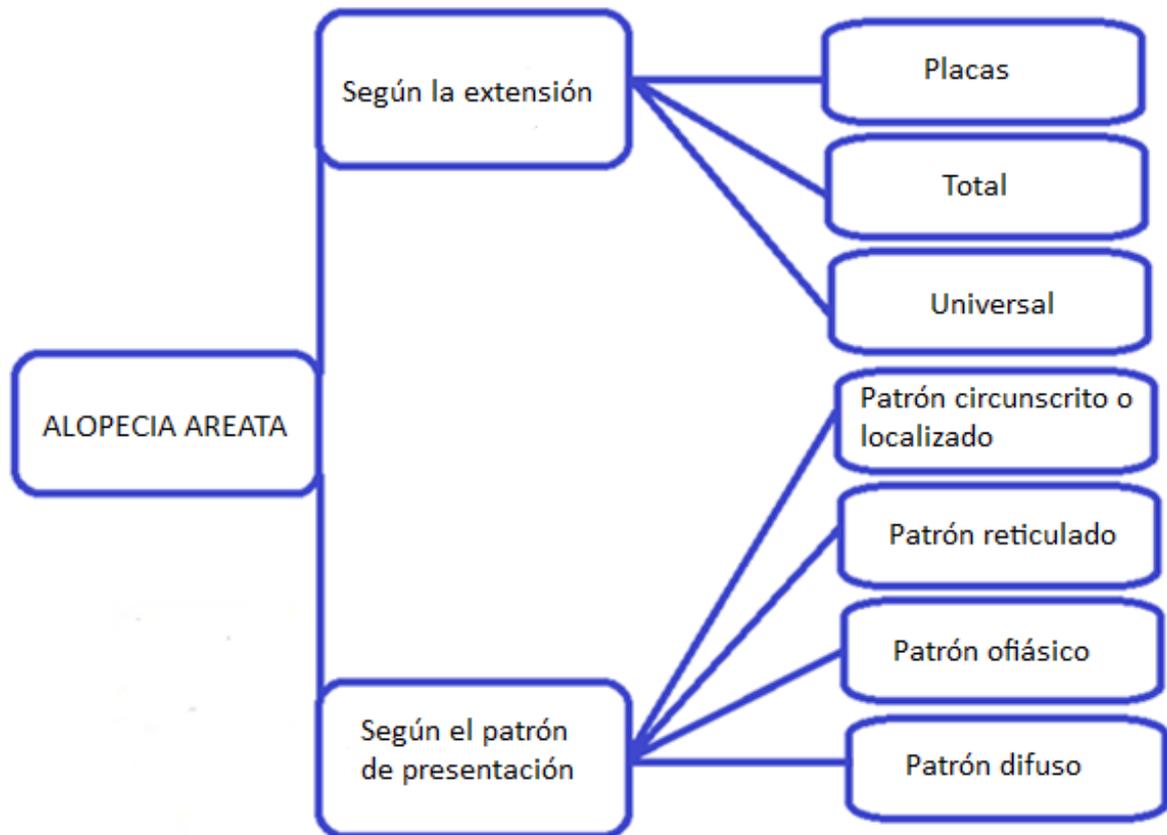
1) Según la **extensión** se diferencian:

- **AA en placas focal o multifocal.** La primera se caracteriza por la presencia de una placa solitaria y es la forma de mejor pronóstico. La AA en placas múltiples se asocia más frecuentemente a enfermedades autoinmunes y atopia.
- **AA total.** Existe una pérdida total (90-100%) del pelo terminal del cuero cabelludo, con una afectación exclusiva de éste. Es de evolución crónica y recuperación difícil.
- **AA universal.** Existe una pérdida generalizada del pelo, afectando al cuero cabelludo, barba, pestañas, cejas y vello corporal, alcanzando la pérdida el 100%. Es muy complicada de recuperar.

2) Según el **patrón de presentación** se diferencian:

- **Patrón circunscrito o localizado.**
- **Patrón ofiásico.** Caracterizado por la pérdida de pelo en la línea de implantación pilosa parieto-témporo-occipital con una disposición en banda. Se ha descrito una forma de ofiasis inversa (*sisaifo*) en la que la pérdida de cabello tiene lugar en todo el cuero cabelludo, excepto en el área de implantación témporo-occipital.
- **Patrón reticulado.** Caracterizado por múltiples placas de alopecia y zonas de cabello normal entre ellas, lo que le confiere un aspecto reticular.
- **Patrón difuso.** Forma aguda de AA caracterizada por la pérdida de pelo terminal de forma aguda y difusa.

Figura 13. Clasificación de la alopecia areata



### 1.3.5 Etiopatogenia

#### 1.3.5.1. Generalidades

La etiología así como los mecanismos patogénicos que conducen a la pérdida de pelo característica de la AA no son totalmente conocidos. En el pasado se consideraba que la AA tenía un origen infeccioso o neurotrópico<sup>83</sup>. Sin embargo, los conocimientos actuales indican que la AA es una enfermedad autoinmune órgano-específica en la que participan

factores genéticos en la predisposición a padecer la enfermedad y factores ambientales como desencadenantes de la misma<sup>83,88</sup>.

El papel desempeñado por los factores genéticos se apoya en diversas evidencias como el hecho de que la AA en gemelos idénticos puede tener una forma de presentación clínica y temporal similar<sup>89</sup>. Asimismo, algunos pacientes con AA presentan una importante historia familiar que abarca varias generaciones, lo que sugiere que la AA puede ser heredada. Se considera que entre el 4% y el 28% de los pacientes con AA tienen al menos otro miembro afecto en la familia<sup>90</sup>. Por otra parte, varios estudios han indicado la asociación entre genes del HLA y la AA. Aunque se ha demostrado que múltiples alelos HLA de clase I confieren susceptibilidad a padecer AA, la asociación es mucho más fuerte y contundente entre los alelos HLA de clase II y esta enfermedad<sup>88</sup>.

Los factores ambientales también pueden contribuir al desarrollo de la AA y se considera que podrían influir en el patrón de presentación y en la gravedad del cuadro<sup>88</sup>. Dentro de los posibles agentes desencadenantes se han destacado el estrés, factores hormonales, dietéticos, infecciosos y las vacunas<sup>88,91</sup>. Aunque el estrés psicosocial ha sido clásicamente considerado como un factor desencadenante típico, los estudios clínicos controlados sobre el tema han arrojado resultados contradictorios<sup>91</sup>. Sin embargo, sí parece que los pacientes con AA presentan con mayor frecuencia trastornos psicológicos como ansiedad, depresión o agresividad<sup>88</sup>.

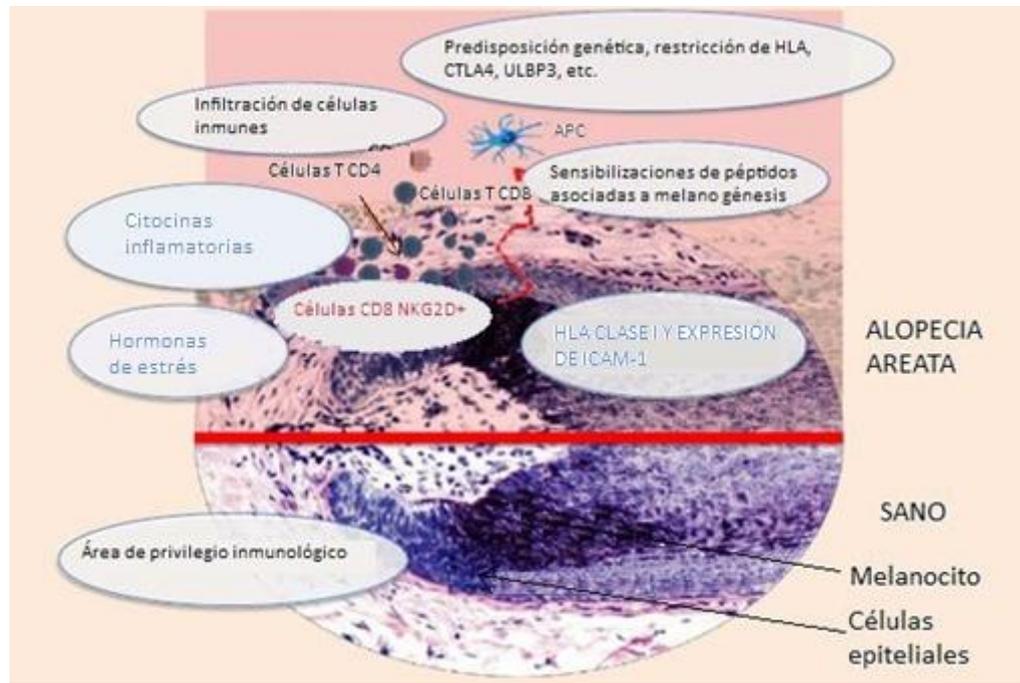
#### **1.3.5.2 Mecanismos autoinmunes y alopecia areata (AA)**

La implicación de mecanismos autoinmunitarios en la AA está fuertemente respaldada por diversas observaciones como son: la presencia de infiltrados inflamatorios en el interior y alrededor de los folículos pilosos, la eficacia de diversos agentes inmunomoduladores e inmunosupresores en el tratamiento de las lesiones, y la prevalencia incrementada de autoanticuerpos y comorbilidades autoinmunes<sup>92</sup>.

## INTRODUCCIÓN

Los infiltrados inflamatorios foliculares observados en la AA están constituidos mayoritariamente por células T CD8+ y CD4+. Sin embargo la ubicación de ambas es diferente; así, mientras que las células CD8+ se encuentran infiltrando el interior del folículo, las células CD4+ se localizan casi exclusivamente en el área perifolicular. Diversos estudios sugieren que las células CD8+ constituirían la principal célula efectora en la AA<sup>91,93</sup>. Considerando el carácter citotóxico de la mayoría de los linfocitos CD8+, su presencia en el interior de los folículos podría causar una interrupción en el ciclo del crecimiento del pelo. Diversas moléculas producidas por los estos linfocitos T citotóxicos, como el TNF- $\alpha$ , granzimas o el ligando Fas (FasL) podrían desencadenar la apoptosis de las células de los folículos pilosos afectos y alterar su funcionamiento normal<sup>94,95</sup>. Se considera que esta inflamación comenzaría en la fase de crecimiento o anágena e induciría el paso de los folículos a una fase de telogen estableciéndose múltiples fases *anagen-telogen* de corta duración; en fases avanzadas, los folículos tendrían a persistir en una fase telogénica prolongada<sup>88</sup>. Debe señalarse que el folículo piloso se considera un lugar “privilegiado” desde el punto de vista inmunológico, dado que en condiciones normales no contiene células inflamatorias y los niveles de expresión de moléculas HLA son bajos. En este sentido, el desarrollo de la AA requeriría una “desaparición” de este “privilegio inmune” de los folículos pilosos, lo que facilitaría la infiltración folicular por linfocitos T<sup>81,91-93</sup> (figura 14).

Figura 14. Representación de la cascada inmunológica en el folículo piloso de pacientes con AA (Adaptación de Islam y cols.<sup>92</sup>)



En lo que respecta a la respuesta inmune humoral, resulta interesante destacar que en los pacientes con AA se han detectado concentraciones séricas incrementadas de anticuerpos IgG específicos frente a moléculas expresadas en el folículo piloso<sup>93</sup>. Estos autoanticuerpos pueden también ser detectados en la periferia de los folículos pilosos, especialmente cerca del borde las lesiones activas. Sin embargo, la especificidad de dichos anticuerpos es muy variable y diversos estudios han mostrado que no poseen un efecto patológico significativo<sup>96</sup>.

Como se ha referido en apartado del vitíligo, los pacientes con AA son con frecuencia diagnosticados de otras entidades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, miastenia grave, diabetes tipo I, enfermedad celiaca o enfermedad tiroidea autoinmune<sup>83</sup>.

## INTRODUCCIÓN

La asociación entre AA y AT ha sido reportada en numerosos trabajos en la literatura. Sin embargo la gran mayoría de estos estudios carecían de un grupo control, siendo escasos los estudios controlados realizados sobre este tema hasta el momento actual<sup>97</sup>.

### 1.3.6 Diagnóstico

El diagnóstico de la AA es fundamentalmente clínico. En los casos en los que se realiza biopsia cutánea, los criterios diagnósticos más relevantes desde el punto de vista histopatológico son: a) presencia de un infiltrado inflamatorio difuso alrededor del bulbo y papila en las lesiones recientes; b) presencia de folículos en catágeno a una misma profundidad en la dermis, en las lesiones ya establecidas de AA y c) presencia de fibras de colágeno en espiral, con restos de la membrana basal (aspecto en vidrio esmerilado) a un mismo nivel en la dermis reticular profunda en los puntos que previamente ocuparon los folículos pilosos<sup>98</sup>.

### 1.3.7 Tratamiento

Existen diversas alternativas terapéuticas en el tratamiento de la AA<sup>83,99,100</sup>. Los corticoides constituyen la modalidad terapéutica más empleada en el tratamiento de la entidad. Estos pueden ser administrados por vía tópica, mediante inyecciones intralesionales o de forma sistémica, especialmente en formas extensas o graves de la enfermedad.

Otros tratamientos empleados con resultados variables son el minoxidil, la antralina, la inmunoterapia tópica, el tacrolimus tópico, la ciclosporina oral, la sulfasalazina y el PUVA.

## 1.4 Autoinmunidad tiroidea

### 1.4.1 Concepto

La AT representa el paradigma de trastorno autoinmune órgano-específico, y se caracteriza por la producción de AAT y por la infiltración linfocitaria del tiroides<sup>101</sup>. El criterio de diagnóstico de laboratorio de la AT es la presencia de AAT elevados. La presentación clínica de la AT varía desde el hipotiroidismo de la tiroiditis de Hashimoto (TH) al hipertiroidismo de la enfermedad de Graves (EG)<sup>102</sup>.

### 1.4.2 Epidemiología

La AT es la entidad autoinmune más frecuente. La prevalencia se ha estimado alrededor del 5% de la población<sup>103,104</sup>, y representa la causa principal de enfermedad tiroidea (ET) en las áreas geográficas no deficientes de yodo<sup>105</sup>. Este trastorno afecta preferentemente al sexo femenino con una ratio mujer:hombre que oscila entre 5:1 y 10:1<sup>106</sup>. Aunque se han propuesto algunas teorías, la explicación biológica exacta de este predominio femenino no está completamente aclarada.

### 1.4.3 Etiopatogenia

La etiología exacta de la AT es compleja y no se conoce totalmente, aunque se considera que la interacción de factores genéticos y ambientales desempeñaría un papel trascendental en la iniciación del proceso autoinmune<sup>102,107-110</sup>.

#### 1.4.3.1 Factores genéticos

La implicación de los factores genéticos justifica tanto la agregación familiar como la

## INTRODUCCIÓN

susceptibilidad para la AT y su variabilidad étnica conferida por los antígenos HLA<sup>109-110</sup>. Diversos estudios han demostrado que la genética ejerce una influencia notable en la etiología de la AT. En estos estudios se ha observado una mayor tasa de concordancia en gemelos monocigóticos con respecto a dicigóticos, tanto respecto a la TH como a la EG<sup>107</sup>. Una variedad de genes relacionados con la inmunorregulación han sido también implicados en la susceptibilidad genética a padecer AT; entre ellos se incluyen el HLA-DR, el *CTL-4*, el *CD40*, el *FOXP3* y el *CD25*<sup>111</sup>. Asimismo, genes específicos del tiroides, como el gen de la tiroglobulina o el gen del receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSHR), han sido también relacionados<sup>102</sup>.

### **1.4.3.2 Anticuerpos séricos en la AT**

#### **1.4.3.2.1 Anticuerpos anti-tiroperoxidasa tiroidea (anti-TPO)**

La tiroperoxidasa tiroidea (TPO) es una proteína transmembrana localizada en la membrana apical de los tirocitos. Esta proteína es esencial para la síntesis de hormonas tiroideas. Los anticuerpos anti-TPO son policlonales, predominantemente de las subclases IgG1 e IgG4, y están relacionados con la citotoxicidad mediada por el complemento<sup>102,108</sup>. La detección de anticuerpos anti-TPO se considera diagnóstica de enfermedad tiroidea autoinmune, observándose su presencia en la mayoría de los pacientes con TH (>90%) y con EG (alrededor del 80%)<sup>112</sup>. La presencia de anticuerpos anti-TPO predice el desarrollo de hipotiroidismo clínico con una ratio de aproximadamente el 2,5% por año, alcanzando el 4,5% en aquellos que presentan además elevación de la hormona estimulante del tiroides (TSH)<sup>102,113</sup>.

#### **1.4.3.2.2 Anticuerpos anti-tiroglobulina (anti-TGB)**

La tiroglobulina (TGB), precursor de la hormona tiroidea, es altamente inmunorreactiva, probablemente debido a su gran glicosilación. Los anticuerpos anti-TGB son también policlonales, y se asocian con la citotoxicidad de los tirocitos<sup>102</sup>. Estos

autoanticuerpos son detectados en la gran mayoría de los pacientes con TH, y con frecuencia están también presentes en títulos bajos en los pacientes con EG (40-70%)<sup>114</sup>. Se considera que aproximadamente el 20% de la población general eutiroides tiene anticuerpos anti-TGB<sup>107</sup>.

#### **1.4.3.2.3 Anticuerpos anti-receptor de la TSH (anti-TSHR)**

Los anticuerpos anti-TSHR se producen únicamente en humanos. Son normalmente de subclase IgG1, lo que sugiere que son oligoclonales. Existen anticuerpos estimuladores, bloqueantes y neutrales. Los anticuerpos anti-TSHR estimuladores son específicos de la EG. Aunque los anticuerpos anti-TSHR han sido también encontrados en pacientes con TH, su posible papel patogénico en esta entidad es desconocido<sup>102,107</sup>.

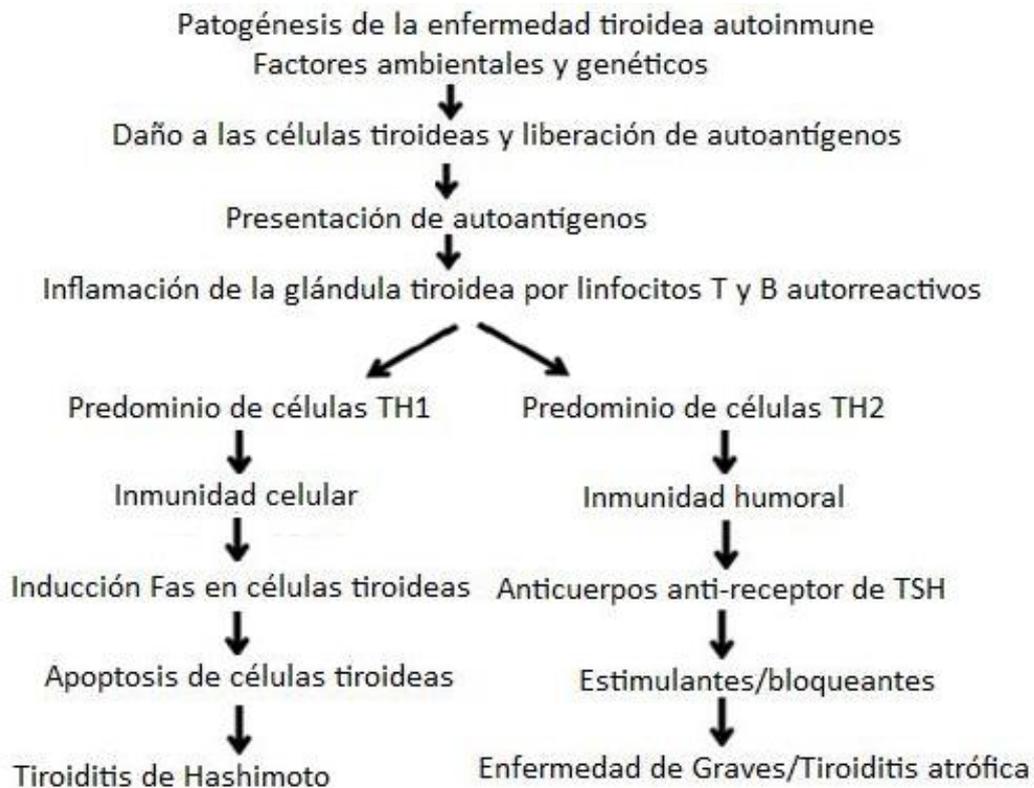
#### **1.4.3.3 Factores ambientales**

La prevalencia de la AT está claramente influenciada por una amplia variedad de factores ambientales, entre los que destacan el tabaquismo, el alcohol, el yodo, el déficit de selenio y vitamina D, factores hormonales, determinados fármacos (amiodarona, propranolol...), infecciones y estrés, entre otros<sup>111, <115</sup>.

Los mecanismos de la inmunidad humoral y mediada por células contribuyen al daño tisular en el hipotiroidismo de la TH, mientras que los anticuerpos dirigidos frente al TSHR son responsables del hipertiroidismo en la EG. En la figura 15, se representa esquemáticamente la patogenia de la enfermedad tiroidea autoinmune.

## INTRODUCCIÓN

Figura 15. Patogenia de la enfermedad tiroidea autoinmune



### 1.4.4 Enfermedades autoinmunes tiroideas

#### 1.4.4.1 Tiroiditis de Hashimoto (TH)

La TH, también conocida como tiroiditis crónica autoinmune<sup>116</sup>, se caracteriza clínicamente por el fallo gradual tiroideo, debido a la destrucción de la glándula tiroidea mediada por mecanismos autoinmunes y que implican la apoptosis de sus células epiteliales. Es más frecuente en áreas geográficas con niveles altos de yodo en la dieta. Se encuentra fuertemente ligada al sexo femenino y su prevalencia aumenta significativamente con la edad, detectándose hasta en el 40% de las mujeres ancianas<sup>117</sup>.

La mayoría de los pacientes con TH tienen altas concentraciones en suero de

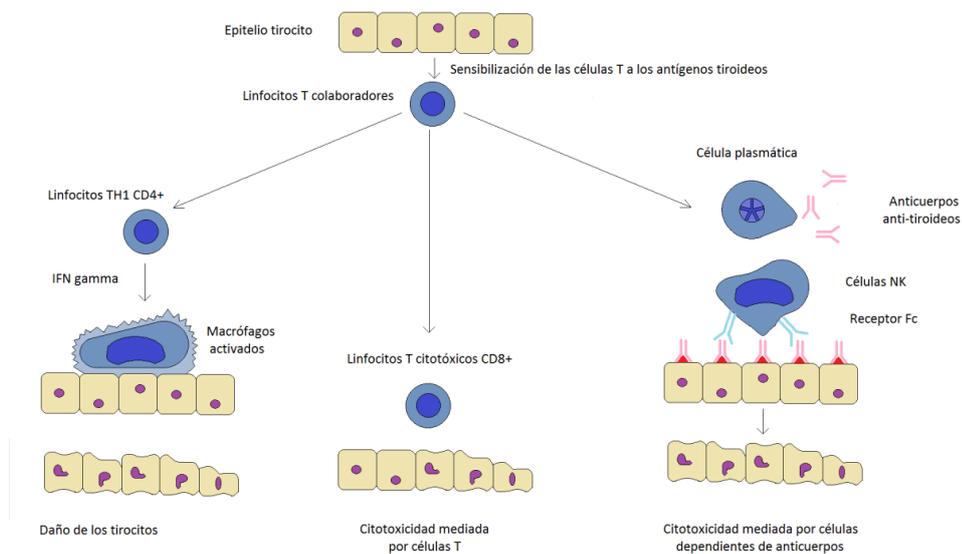
anticuerpos frente a uno o más antígenos tiroideos, infiltración linfocítica difusa del tiroides, que incluye predominantemente células B y T, y destrucción folicular. La glándula tiroidea está habitualmente aumentada de tamaño, suele ser indolora, de consistencia firme y textura irregular; también puede existir atrofia tiroidea<sup>102,107</sup>.

Aproximadamente la mitad de los pacientes diagnosticados por la presencia de anticuerpos anti-TPO están eutiroideos, mientras que la mayoría del resto tienen hipotiroidismo subclínico, caracterizado por niveles séricos de T4 libre normales y de TSH elevados<sup>107</sup>. Sólo una minoría presentan hipotiroidismo clínico con niveles de T4 libre bajos y TSH elevados. Aunque el hipotiroidismo es la anomalía funcional característica en la TH, el proceso inflamatorio inicial puede ocasionar un hipertiroidismo transitorio, y algunos de estos pacientes pueden evolucionar de hipotiroidismo a EG<sup>118</sup>.

Las manifestaciones dermatológicas del hipotiroidismo incluyen fundamentalmente piel seca, pérdida difusa de pelo y alteraciones ungueales (p.e. onicolisis, uñas estriadas, etc.)<sup>119-120</sup>. La TH ha sido asociada con diversas entidades dermatológicas; entre las que destacan el vitíligo, la UC, la AA<sup>119</sup> y el granuloma anular<sup>121</sup>, aunque todavía se debate el significado de dichas asociaciones. Otras dermatosis que han coexistido con la TH son la mucinosis dérmica, la dermatitis herpetiforme, el liquen escleroso, la morfea, la amiloidosis cutánea primaria localizada, la pustulosis palmoplantar y la mucinosis reticular eritematosa, entre otras<sup>120</sup>.

## INTRODUCCIÓN

Figura 16. Resumen esquemático de la patogenia de la TH



### 1.4.4.2 Enfermedad de Graves (EG)

La EG afecta aproximadamente al 0,5% de la población y se considera responsable de hasta el 80% de los casos de hipertiroidismo<sup>122,123</sup>. El hipertiroidismo de la EG es el resultado de la acción de los anticuerpos anti-TSHR que activan al receptor estimulando la producción de hormonas tiroideas y el crecimiento difuso del tiroides. Se trata de la causa más común de hipertiroidismo en personas jóvenes, apareciendo, por lo general, entre la tercera y quinta décadas de la vida. El grado de hipertiroidismo varía desde leve o subclínico (caracterizado por niveles normales de T4 libre y T3, pero bajos de TSH) a hipertiroidismo clínico (niveles elevados de T4 y T3, y descendidos o indetectables de TSH), que puede ser grave. Al igual que la TH, la EG afecta preferentemente a las mujeres.

El hipertiroidismo puede ocasionar una variedad de manifestaciones dermatológicas como la hiperhidrosis, alteraciones del pelo y ungueales, y manifestaciones específicas como el mixedema pretibial y las acropaquias tiroideas<sup>119</sup>. La EG también se ha asociado con UCE y vitíligo<sup>119,124,125</sup>. Otras dermatosis con las que ha coexistido la EG son la anetodermia, el síndrome de Sweet, el pénfigo vulgar y la dermatitis herpetiforme<sup>120</sup>.

## **2. JUSTIFICACIÓN y OBJETIVOS**



## 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

### 2.1 Justificación

Como se ha expuesto previamente, la etiopatogenia que subyace en la UCE no está todavía aclarada aunque se considera que, al menos hasta en la mitad de los casos, podría estar causada por mecanismos autoinmunes. En este sentido, se han publicado en la literatura médica diversos trabajos relativos a la asociación entre la UCE y la ET autoinmune. Sin embargo, la mayoría de estos estudios tienen importantes limitaciones, como son la evaluación de muestras pequeñas y/o la ausencia de un grupo control. Así, son muy escasos los estudios de casos y controles publicados sobre el tema que evalúen series amplias de pacientes. Además, según nuestro conocimiento, ninguno de ellos ha sido realizado en nuestro país.

Por otra parte, actualmente se considera que tanto el vitíligo como la AA podrían ser consecuencia de una agresión autoinmunitaria y, en este contexto, se ha estudiado la relación de ambas entidades con la AT. En el caso del vitíligo, los estudios publicados han mostrado una gran variabilidad de resultados respecto a la frecuencia de alteraciones de la función tiroidea y detección de AAT. En lo que respecta a la AA, el número de estudios controlados es aún escaso.

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente realizamos este estudio de casos y controles para evaluar en conjunto la asociación de estas tres entidades (UCE, vitíligo y AA) con la autoinmunidad y disfunción tiroidea en nuestro medio.

## **2.2 Objetivos**

### **2.2.1 Primario**

- Determinar la prevalencia de disfunción tiroidea y AT en pacientes con UCE, vitíligo y AA, y comprobar si existen diferencias estadísticamente significativas entre estos tres grupos de pacientes respecto a los sujetos controles y entre sí.

### **2.2.2 Secundarios**

- Investigar si existe una correlación entre la presencia de alteraciones de la función tiroidea y la AT en los pacientes con UCE, vitíligo y AA.
- Describir y comparar las características demográficas básicas de los pacientes con UCE, vitíligo y AA que presentan AT asociada.

### **3. PACIENTES Y MÉTODOS**



## 3. PACIENTES Y MÉTODOS

### 3.1 Diseño del estudio

Se eligió un estudio descriptivo observacional analítico de casos y controles, ya que se trata de un diseño que permite la evaluación de múltiples factores y es idóneo para el estudio de acontecimientos poco comunes.

### 3.2 Sujetos del estudio

#### 3.2.1 Grupo de casos

Se incluyeron pacientes de ambos sexos diagnosticados de UCE (n=343), vitíligo (n=71) y AA (n=54). Los pacientes con UCE habían sido atendidos en las consultas de los Servicios de Dermatología y de Alergología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) y de Alergología del Hospital de Sierrallana. Los pacientes con vitíligo y AA fueron reclutados en su totalidad de las consultas de Dermatología del HUMV y del Hospital de Sierrallana. El período de inclusión de pacientes fue desde Enero de 1999 a Septiembre de 2010.

##### 3.2.1.1 Criterios de inclusión

- Pacientes residentes en la comunidad Autónoma de Cantabria.
- Pacientes con diagnóstico de UCE, establecido por la presencia de ronchas o habones de evolución fugaz (<24 horas de evolución) y de duración superior a 6 semanas.

## PACIENTES Y MÉTODOS

- Pacientes diagnosticados de vitíligo vulgar (no segmentario), efectuado por un dermatólogo, y basado en las características clínicas típicas de esta entidad. Como método auxiliar de diagnóstico se empleó, en algunos pacientes, el examen con la lámpara de Wood. Sólo en casos excepcionales se recurrió a la biopsia cutánea para estudio histopatológico y confirmación del diagnóstico clínico.
- Pacientes con diagnóstico de AA realizado por un dermatólogo, y fundamentado en las manifestaciones clínicas típicas de este tipo de alopecia. De forma excepcional se realizó biopsia cutánea para confirmar el diagnóstico.
- Pacientes con los diagnósticos previos en los que fueron estudiados los datos referentes al estado de la función tiroidea (niveles de TSH y T4 libre) y de AT (AAT: anti-TPO y anti-TGB).

### 3.2.1.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con UA y UC en los que se descubrió un agente etiológico desencadenante (fármaco, alimento, parásito), urticaria vasculitis y UF.
- Pacientes con UCE, vitíligo y AA en los que no se conocían los datos referentes al estado de función tiroidea y/o la presencia de AAT.
- Pacientes que presentaban dos de las patologías cutáneas del estudio de forma concomitante.

### 3.2.2 Grupo de controles

Como grupo control fueron seleccionados 282 sujetos sanos sin UCE, vitíligo o AA, y emparejados por edad y sexo. Más concretamente, este grupo fue seleccionado de:

- Sujetos que consultaron en el servicio de Dermatología del HUMV por diversas enfermedades dermatológicas excluyendo aquellas de patogenia autoinmune (nevus melanocíticos, queratosis seborreicas, acné vulgar, rosácea, etc.).
- Individuos estudiados por el servicio de Alergología del HUMV para descartar alergia medicamentosa con estudio alergológico negativo, así como provocación

oral tolerada (por tanto, sin enfermedad alérgica alguna) ni enfermedades autoinmunes conocidas.

- Sujetos en los que se realiza un control rutinario de la función y AT como gestantes y mujeres en período de perimenopausia.

### **3.3 Método de recogida de datos**

Se llevó a cabo una recogida prospectiva de pacientes diagnosticados de UCE desde el año 2007 hasta el 2010. En todos los pacientes se realizó una historia clínica y una exploración física completa. Para ampliar y completar el número de casos de UCE se hizo una búsqueda informática utilizando como palabra clave "urticaria", en la base de datos de los informes clínicos realizados en el Servicio de Alergología del HUMV y en la base de datos del Servicio de Inmunología del HUMV de pacientes remitidos por los servicios de Dermatología y Alergología. La recogida de datos de pacientes con vitíligo, AA y parte de los controles sanos se hizo a partir de la base de datos del Servicio de Inmunología del HUMV que dispone de las peticiones de AAT por parte de los Servicios de Dermatología del HUMV y del Hospital de Sierrallana. El resto de controles se recogieron de manera prospectiva desde el 2007 al 2010 realizando peticiones de hormonas tiroideas y AAT en pacientes atendidos en el Servicio de Alergología del HUMV con un estudio alergológico negativo. Posteriormente, se llevó a cabo una revisión exhaustiva y detallada de las historias clínicas de cada uno de los pacientes incluyendo sólo aquellos que cumplían estrictamente todos los criterios de inclusión previamente referidos.

### 3.4 Medición de hormonas tiroideas y anticuerpos anti-tiroideos

En todos los pacientes incluidos con UCE, vitíligo y AA, y en los sujetos del grupo control, fue realizada una medición de los valores de la TSH y de la T4L, así como una determinación de la presencia de AAT.

#### 3.4.1 TSH Y T4 libre

La determinación de la TSH y T4L se efectuó mediante inmunoensayo de tipo sándwich de dos puntos que utiliza tecnología quimioluminométrica directa empleando un equipo Advia-Centaur XP (Siemens Healthcare)(figura 17). Los límites de normalidad establecidos fueron para la TSH de 0,350 a 5,500 mIU/L y para la T4L de 0,89 a 1,76 ng/dL.

Figura 17. ADVIA CENTAUR XP



### **3.4.2 Anticuerpos anti-tiroideos**

La determinación de los AAT fue realizada mediante enzimoimmunoanálisis (EIA, Orgentec Diagnostics) independientes para detectar IgG anti-TPO e IgG anti-TGB.

Los AAT fueron considerados presentes o positivos ante valores superiores a 90 UI/ml para los anticuerpos anti-TPO y de 70 UI/ml para los anticuerpos anti-TGB.

## **3.5 Criterios diagnósticos de disfunción y autoinmunidad tiroidea**

La función tiroidea fue considerada como normal cuando los niveles de la TSH y la T4 libre se encontraban dentro de los límites previamente referidos. Se estableció el diagnóstico de hipotiroidismo clínico cuando la TSH se encontraba elevada y los niveles de T4L estaban descendidos, y subclínico ante la presencia de TSH elevada y T4L normal. De la misma manera, la presencia de niveles disminuidos o no detectables de TSH con una T4 libre elevada fue considerado como hipertiroidismo clínico, mientras que ante una TSH baja o suprimida con una T4 libre normal se realizó el diagnóstico de hipertiroidismo subclínico .

La presencia o positividad de cualquiera de los AAT o de ambos simultáneamente determinó el diagnóstico de AT.

### 3.6 Procesamiento de datos

Los datos referentes a la historia clínica, filiación de los paciente, edad, sexo, enfermedad dermatológica (o control sano) y los valores numéricos de la TSH, T4L, los anticuerpos anti-TPO y anti-TGB se recogieron y codificaron en tablas de datos empleando en el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA), versión 15.0. Se analizaron las siguientes variables:

#### 1) Variables socio-demográficas:

- Número de historia clínica: variable identificadora, cualitativa nominal.
- Demográficas:
  - Edad: variable cuantitativa discreta de intervalo
  - Sexo: variable cualitativa dicotómica (varón: 0, mujer: 1).

#### 2) Variables de los grupos del estudio:

- UCE: 1, sanos: 2, AA: 3, vitíligo: 4.

#### 3) Variables indicadoras de función y de AT:

- Valores de TSH: cuantitativa ordinal.
- Valores de T4L: cuantitativa ordinal.
- Alteración de la función tiroidea: hipotiroidismo clínico: 0, hipertiroidismo clínico: 1, hipotiroidismo subclínico: 2, hipertiroidismo subclínico: 3, sin alteración de la función tiroidea: 4.
- Valores de AAT (anti-TPO, anti-TGB): cuantitativa ordinal.

### 3.7 Análisis estadístico

El estudio estadístico de los datos se realizó empleando el programa estadístico SPSS

versión 15.0. Los test de hipótesis empleados para comparar diferencias entre grupos en el caso de variables cualitativas fueron el test de Chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher, cuando se incumplían los requisitos para la utilización del primero. Para comprobar el ajuste a la distribución normal de las variables numéricas se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov. En el caso de las variables cuantitativas se aplicó el test de U de Mann-Whitney al no ajustarse los datos a la distribución normal. Se consideró estadísticamente significativa una  $p$  menor o igual a 0,05.



## **4. RESULTADOS**



## 4. RESULTADOS

### 4.1 Características demográficas de la población estudiada

Se incluyeron en el estudio 468 casos (343 con UCE, 71 con VNS y 54 con AA) y 282 controles. Las características demográficas básicas de la población se detallan en la tabla 4.

Tabla 4. Características de la población incluida en el estudio

	CASOS			CONTROLES
	UCE (n=343)	VITÍLIGO (n=71)	AA (n=54)	(n=282)
<b>MUJERES</b>	242 (70,6%)	37 (52,1%)	28 (51,9%)	213 (75,5%)
<b>HOMBRES</b>	101 (29,4%)	34 (47,9%)	26 (48,1%)	69 (24,5%)
<b>EDAD (años) **</b>	44,03±17,01	36,21±18,85	40,52±14,61	43,91±19,20

*Se muestra el número y el porcentaje entre paréntesis.*

*\*\* Se muestra el valor medio ± la desviación estándar.*

## **4.2 Grupo de pacientes con UCE**

### **4.2.1 Sexo y edad**

Como queda reseñado en la tabla 4, de los 343 con UCE, 242 (70,6%) eran del sexo femenino y 101 (29,4%) del sexo masculino. Considerando que la población de Cantabria es de aproximadamente 589235 habitantes (Instituto Cántabro de Estadística, 2009), con un 51% de mujeres y un 49% de varones, hallamos una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) respecto a una mayor prevalencia femenina de la UCE. La edad media de este grupo de pacientes fue de 44,03 años (desviación estándar 17,01).

### **4.2.2 Función tiroidea y autoinmunidad tiroidea**

Al aplicar la prueba de Kolmogorov-Smirnov (tabla 5) se observó que la distribución de estas variables no era normal y, por lo tanto, el análisis de las variables se realizó mediante el test no paramétrico de U de Mann Withney.

Tabla 5. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

		TSH	T4L	AC ANTI-TPO	AC ANTI-TGB
<b>N</b>		750	750	750	750
<b>Parámetros normales(a,b)</b>	Media	3,01614	1,17849	79,07	43,26
	Desviación típica	13,957943	0,345828	431,939	248,345
<b>Diferencias más extremas</b>	Absoluta	0,415	0,178	0,427	0,464
	Positiva	0,387	0,178	0,425	0,464
	Negativa	-0,415	-0,162	-0,427	-0,431
<b>Z de Kolmogorov-Smirnov</b>	11,354	4,863	11,704	12,702	11,354
<b>Sig. asintót. (bilateral)</b>	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

### 4.2.3 Valores séricos de TSH y T4 libre

El 6,1% (n=21) de los pacientes con UCE tenía valores bajos de TSH y el 6,1% (n=21) valores elevados. Utilizando el test de Kruskal Wallis para comparar estos valores con los de los otros grupos se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ) con el grupo de controles sanos.

El 3,8% (n=13) de estos pacientes presentaba valores descendidos de T4L y el 1,2% (n=4) valores altos. Se observó una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo control ( $p<0,05$ ).

Cuando se compararon las concentraciones de TSH y T4L entre los pacientes con UCE y el grupo control sano no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, como se aprecia en la tabla 6.

## RESULTADOS

Tabla 6. Valores de TSH y T4 libre en pacientes con UCE y en los controles

HORMONAS	PACIENTES CON UCE (n=343)		GRUPO CONTROL (n=282)	
	Media	Desv. típica	Media	Desv. típica
TSH (mIU/L)	3,92	20,3	1,95	1,04
T4 libre (ng/dL)	1,156	0,43	1,16	0,18

### 4.2.4 Prevalencia de disfunción tiroidea

Considerando los valores de la TSH y de la T4 libre, se observó disfunción tiroidea en el 14,9% (n=51) de los pacientes con UCE. De forma global, en el 8,2% (n=28) de los casos se detectó hipotiroidismo y en el 6,7% (n=23) hipertiroidismo (figura 18 y tabla 7). En el grupo de controles sanos la función tiroidea estaba alterada en el 2,5% de los sujetos (n=7), encontrándose una diferencia significativa ( $p < 0,001$ ).

Figura 18. Función tiroidea en pacientes con UCE

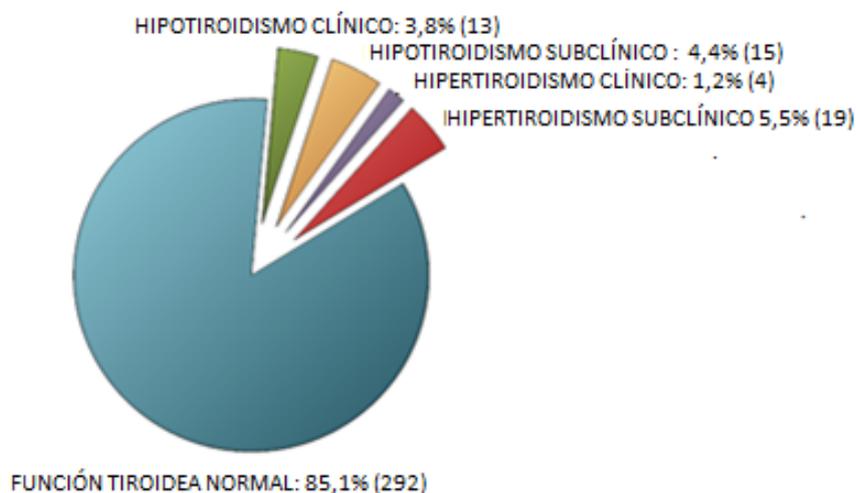


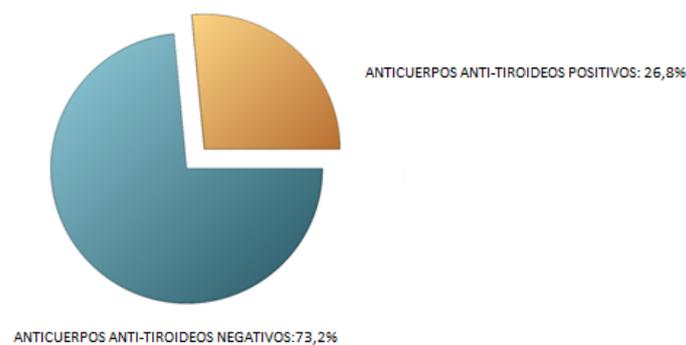
Tabla 7. Disfunción tiroidea en pacientes con UCE

	URTICARIA CRÓNICA ESPONTÁNEA (n=343)	CONTOLES (n=282)	<i>p</i>
Hipotiroidismo clínico	13/343 (3,8 %)	2/282 (0,7%)	<b><i>p</i>&lt;0,001</b>
Hipertiroidismo clínico	4/343 (1,2 %)	2/282 (0,7%)	<b><i>p</i>&lt;0,001</b>
Hipotiroidismo subclínico	15/343 (4,4%)	0 (0%)	<b><i>p</i>&lt;0,001</b>
Hipertiroidismo subclínico	19/343 (5,5%)	3/282 (1,1%)	<b><i>p</i>&lt;0,001</b>
<b>Total</b>	<b>51/343 (14,8%)</b>	<b>7/282 (2,5%)</b>	<b><i>p</i>&lt;0,001</b>

#### 4.2.5 Prevalencia de autoinmunidad tiroidea

El 26,8% (n=92) de los pacientes con UCE presentaba AAT (anti-TPO y/o anti-TGB) positivos (figura 19). En el grupo control sólo fueron detectados en 7 sujetos (2,5%), observándose una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

Figura 19. Anticuerpos anti-tiroideos en pacientes con UCE



## RESULTADOS

a) Los anticuerpos anti-TPO presentaron un valor de  $594 \pm 1105$  IU/ml y estaban elevados en el 20,4% (n=70) de los pacientes de este grupo, observándose una diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control ( $p < 0,001$ ).

b) Se detectaron anticuerpos anti-TGB en un 15,2% (n=52) de estos pacientes ( $439 \pm 665$  IU/ml). Se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) con el grupo control.

c) Ambos AAT (anti-TPO y anti-TGB) estaban presentes en el 8,7% (n=30) de los pacientes con UCE, estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0,001$ ) al compararlos con los sujetos del grupo control (tabla 8).

**Tabla 8. Frecuencia de anticuerpos anti-tiroideos en pacientes con UCE y en el grupo control**

GRUPO	ANTI-TPO		ANTI- TGB	
	Negativo n (%)	Positivo n (%)	Negativo n (%)	Positivo n (%)
UCE	273 (79,6%)	70 (20,4%)	291 (84,8%)	52 (15,2%)
CONTROL	277 (98,2%)	5 (1,8%)	279 (98,9%)	3 (1,1%)
TOTAL	550 (88%)	75 (12%)	570 (91,2%)	55 (8,8%)

#### 4.2.6 Correlación entre la función y la autoinmunidad tiroidea

De los pacientes con UCE y alteración de la función tiroidea (n=51), el 64,7% (n=33) presentaban AAT positivos; sin embargo, solamente en un 20,2% (n=59) de los pacientes con UCE eutiroideos (n=292) fueron hallados, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ).

De los 92 pacientes en los que coexistía la UCE y la presencia de AAT, el 64,1% (n=59) eran eutiroideos, mientras que el 35,9% (n=33) presentaban alteración de la función tiroidea: 6,5% (n=6) hipotiroidismo clínico, 2,2% (n=2) hipertiroidismo clínico, 14,1% (n=13) hipotiroidismo subclínico y 13,04% (n=12) hipertiroidismo subclínico. Estos datos se recogen en la tabla 9.

## RESULTADOS

**Tabla 9. Datos de los pacientes con UCE y anticuerpos anti-tiroideos positivos**

N	EDAD	SEXO	TSH mIU/L	T4L ng/DL	ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA	AC- TPO IU/ml	AC- TGB IU/ml
1	25	V	75,000	0,480	Hipotiroidismo clínico	380	0
2	5	M	353,000	0,270	Hipotiroidismo clínico	311	0
3	38	M	79,060	0,670	Hipotiroidismo clínico	4650	330
4	55	M	10,250	0,720	Hipotiroidismo clínico	886	0
5	49	M	81,840	0,590	Hipotiroidismo clínico	281	82
6	54	M	4,290	0,220	Hipotiroidismo clínico	204	106
7	41	M	2,727	1,960	Hipertiroidismo clínico	97	0
8	57	M	0,005	2,500	Hipertiroidismo clínico	1942	477
9	20	M	6,975	1,140	Hipotiroidismo subclínico	0	84
10	28	M	9,583	1,140	Hipotiroidismo subclínico	500	0
11	23	M	15,590	0,890	Hipotiroidismo subclínico	191	67
12	24	M	5,956	1,250	Hipotiroidismo subclínico	260	520
13	38	M	5,670	0,950	Hipotiroidismo subclínico	150	0
14	35	M	7,059	1,110	Hipotiroidismo subclínico	194	0
15	33	M	10,360	1,030	Hipotiroidismo subclínico	940	241
16	40	M	7,015	1,000	Hipotiroidismo subclínico	338	424

RESULTADOS

17	46	M	8,880	1,010	Hipotiroidismo subclínico	1870	72
18	42	M	6,611	0,890	Hipotiroidismo subclínico	329	438
19	56	M	12,620	0,920	Hipotiroidismo subclínico	452	0
20	66	M	6,679	1,050	Hipotiroidismo subclínico	3037	293
21	64	M	6,138	0,910	Hipotiroidismo subclínico	7650	381
22	30	M	0,008	1,210	Hipertiroidismo subclínico	427	0
23	37	M	0,030	1,600	Hipertiroidismo subclínico	168	257
24	53	M	0,013	1,060	Hipertiroidismo subclínico	155	111
25	51	M	0,018	1,590	Hipertiroidismo subclínico	921	154
26	55	M	0,108	1,620	Hipertiroidismo subclínico	260	240
27	43	M	0,030	1,550	Hipertiroidismo subclínico	1000	1000
28	62	M	0,270	1,470	Hipertiroidismo subclínico	0	894
29	76	M	0,004	1,320	Hipertiroidismo subclínico	307	0
30	77	M	0,047	1,510	Hipertiroidismo subclínico	114	90
31	59	M	0,041	1,590	Hipertiroidismo subclínico	100	118
32	71	M	0,276	1,440	Hipertiroidismo subclínico	1360	3270
33	61	M	0,112	1,330	Hipertiroidismo subclínico	674	3630
34	25	M	1,329	0,980	Eutiroideo	0	162
35	16	M	4,980	1,110	Eutiroideo	0	514
36	15	M	2,948	1,180	Eutiroideo	0	795
37	29	M	3,450	0,910	Eutiroideo	0	1192

## RESULTADOS

38	23	M	2,000	1,000	Eutiroideo	100	0
39	27	M	3,416	1,070	Eutiroideo	108	0
40	6	V	1,760	1,180	Eutiroideo	110	0
41	24	M	0,362	1,040	Eutiroideo	195	0
42	25	M	3,178	1,120	Eutiroideo	224	0
43	17	M	3,040	1,030	Eutiroideo	1000	212
44	26	V	2,361	1,550	Eutiroideo	993	714
45	38	M	1,090	0,860	Eutiroideo	0	118
46	34	V	4,180	0,880	Eutiroideo	0	127
47	31	M	2,110	1,050	Eutiroideo	0	705
48	30	V	1,460	1,090	Eutiroideo	110	0
49	38	V	1,668	1,160	Eutiroideo	114	0
50	32	V	1,240	1,220	Eutiroideo	117	0
51	40	M	2,720	1,170	Eutiroideo	130	0
52	34	M	2,435	0,990	Eutiroideo	149	0
53	31	M	1,016	1,190	Eutiroideo	245	0
54	30	M	3,804	1,240	Eutiroideo	426	0
55	34	M	1,408	1,250	Eutiroideo	121	84
56	31	V	5,330	1,030	Eutiroideo	105	205
57	49	V	2,024	0,990	Eutiroideo	0	96
58	44	V	1,310	1,070	Eutiroideo	0	112

RESULTADOS

59	55	M	5,170	0,970	Eutiroideo	0	224
60	49	M	3,560	1,400	Eutiroideo	0	267
61	54	M	2,472	1,340	Eutiroideo	96	0
62	51	M	0,970	1,180	Eutiroideo	133	0
63	53	M	2,396	1,200	Eutiroideo	144	0
64	49	M	0,953	0,910	Eutiroideo	153	0
65	51	V	2,507	1,320	Eutiroideo	195	0
66	54	M	0,900	1,490	Eutiroideo	258	0
67	54	M	3,469	1,210	Eutiroideo	689	92
68	48	M	2,370	1,060	Eutiroideo	256	232
69	52	V	1,896	1,180	Eutiroideo	182	588
70	58	V	2,530	1,080	Eutiroideo	0	74
71	62	M	1,275	1,240	Eutiroideo	0	77
72	65	M	2,830	0,930	Eutiroideo	0	81
73	71	M	0,770	0,980	Eutiroideo	0	100
74	65	M	0,721	1,410	Eutiroideo	0	170
75	66	M	1,390	1,300	Eutiroideo	0	177
76	75	M	3,250	1,040	Eutiroideo	0	306
77	71	M	1,291	1,340	Eutiroideo	0	428
78	76	M	1,490	1,110	Eutiroideo	0	1172
79	64	V	1,306	0,880	Eutiroideo	128	0

## RESULTADOS

80	72	M	3,362	1,180	Eutiroideo	129	0
81	58	V	1,580	1,000	Eutiroideo	175	0
82	72	M	3,207	1,220	Eutiroideo	179	0
83	58	M	2,650	0,980	Eutiroideo	200	0
84	61	M	1,840	1,170	Eutiroideo	230	0
85	57	M	1,860	1,060	Eutiroideo	240	0
86	62	M	4,150	1,040	Eutiroideo	325	0
87	56	V	2,738	1,520	Eutiroideo	390	0
88	67	V	1,856	1,060	Eutiroideo	398	0
89	57	M	2,007	1,090	Eutiroideo	1000	0
90	56	M	1,554	0,990	Eutiroideo	173	99
91	57	V	1,896	1,180	Eutiroideo	588	182
92	66	M	1,969	1,040	Eutiroideo	964	315

### 4.2.7 Disfunción y autoinmunidad tiroidea en los pacientes con UCE en relación con la edad

Se estudió el grupo de UCE por cuartiles de edad abarcando el primero a pacientes menores de 30 años, el segundo a pacientes con edades comprendidas entre 30 y 41 años, el tercero a pacientes con edades comprendidas entre 42 y 55 años y el cuarto a pacientes mayores de 56 años.

a) Se observó que en el primer cuartil (<30 años, n=72), un 11,2% de los pacientes

presentaban alteración de la función tiroidea (2,8% hipotiroidismo clínico, 1,4% hipertiroidismo clínico, 5,6% hipotiroidismo subclínico y 1,4% hipertiroidismo subclínico) y un 22,2% (16) tenía AAT positivos.

b) En el segundo cuartil (30-41 años, n=97), se detectó alteración de la función tiroidea en un 12,4% de los pacientes (3,1% hipotiroidismo clínico, 1,0% hipertiroidismo clínico, 5,2% hipotiroidismo subclínico y 3,1% hipertiroidismo subclínico); un 21,6% (21) de los pacientes de este cuartil presentaban AAT.

c) En lo que respecta al tercer cuartil (42-55 años, n=75), un 21,3% de los pacientes tenía alteración de la función tiroidea (8,0% hipotiroidismo clínico, 1,3% hipertiroidismo clínico, 4,0% hipotiroidismo subclínico y 8,0% hipertiroidismo subclínico) y un 29,3% (22) AAT positivos.

d) Por último, se objetivó disfunción tiroidea en el 15,1% de los pacientes mayores de 56 años (n=99) (2,0% hipotiroidismo clínico, 1,0% hipertiroidismo clínico, 3,0% hipotiroidismo subclínico y 9,1% hipertiroidismo subclínico); en el 33,3% (33) de los pacientes de este cuartil se detectaron AAT.

## **4.3 Grupo de pacientes con vitíligo**

### **4.3.1 Edad, sexo y forma clínica**

La edad media de los pacientes con vitíligo fue de  $36,18 \pm 18,85$  años. El 52,1% (n=37) eran mujeres y el 47,9% (n=34) varones. Al comparar este grupo de pacientes con la población de Cantabria no se hallaron diferencias estadísticamente significativas respecto al porcentaje de mujeres y hombres.

Respecto a la variante clínica, todos los casos correspondían a vitíligo vulgar (generalizado, focal y acrofacial). Ninguno de los pacientes estudiados presentaba vitíligo segmentario ni vitíligo universal.

### **4.3.2 Valores séricos de TSH y T4 libre**

La TSH se encontraba descendida en el 8,5% (n=6) de los pacientes con vitíligo, mientras que en un 11,3% (n=8) se detectaron valores elevados. Esto suponía una diferencia significativa con los controles sanos ( $p < 0,001$ ).

Sólo uno de estos pacientes (1,4%) presentaba valores bajos de T4L y 7 valores elevados (9,9%). Se observó una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo control ( $p < 0,05$ ).

Cuando se compararon las concentraciones de TSH y T4L entre los pacientes con vitíligo y el grupo control sano no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, como se aprecia en la tabla 10.

Tabla 10. Valores de TSH y T4 libre en pacientes con vitíligo y en los controles

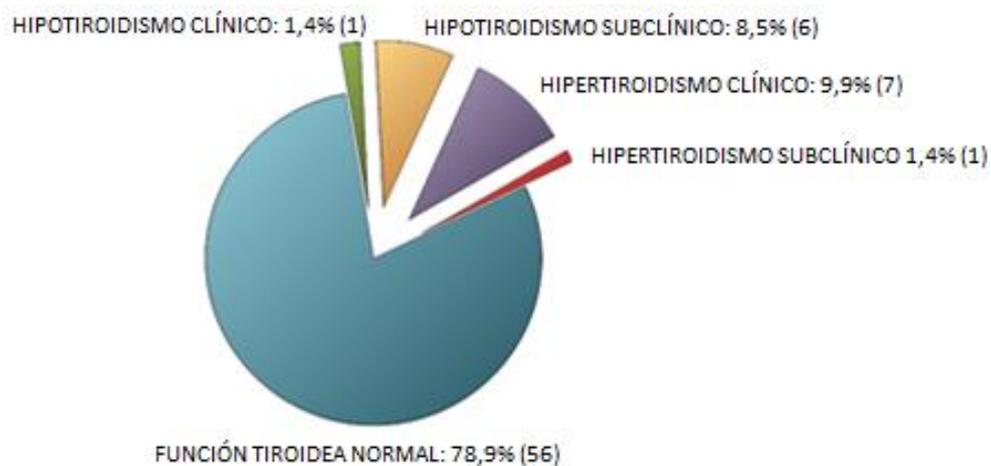
HORMONAS	PACIENTES CON VITÍLIGO (n=71)		GRUPO CONTROL (n=282)	
	Media	Desv. típica	Media	Desv. típica
TSH (mIU/L)	3,34	7,5	1,95	1,04
T4 libre (ng/dL)	1,3	0,4	1,16	0,18

### 4.3.3 Prevalencia de disfunción tiroidea

La función tiroidea se encontraba alterada en el 21,1% (n=15) de los pacientes con vitíligo: concretamente el 9,9% (n=7) presentaba hipotiroidismo y en el 11,3% (n=8) se detectó hipertiroidismo. Estos valores mostraron una diferencia estadísticamente significativa al compararlos con los obtenidos en el grupo de controles sanos ( $p < 0,001$ ),

Datos mostrados en la figura 20 y en la tabla 11.

Figura 20. Disfunción tiroidea en pacientes con vitíligo



## RESULTADOS

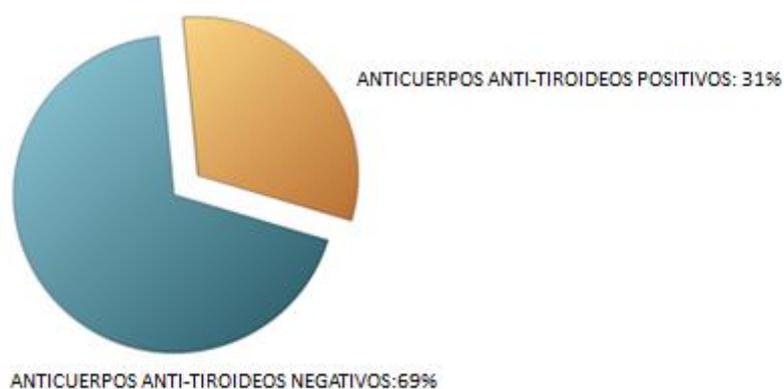
Tabla 11. Tipos de disfunción tiroidea en los pacientes con vitiligo y controles

	VITÍLIGO (n=71)	CONTROLES (n=282)	<i>p</i>
Hipotiroidismo clínico	1/71 (1,4 %)	2/282 (0,7%)	<b><i>p</i>&lt;0,001</b>
Hipertiroidismo clínico	7/71 (9,9 %)	2/282 (0,7%)	<b><i>p</i>&lt;0,001</b>
Hipotiroidismo subclínico	6/71 (8,5%)	0 (0%)	<b><i>p</i>&lt;0,001</b>
Hipertiroidismo subclínico	1/71 (1,4%)	3/282 (1,1%)	<b><i>p</i>&lt;0,001</b>
Total	15/71 (21,1%)	7/282 (2,5%)	<b><i>p</i>&lt;0,001</b>

### 4.3.4 Prevalencia de autoinmunidad tiroidea

Los AAT (anti-TPO y/o anti-TGB) estaban presentes en el 31% (n=22) de los pacientes con vitiligo, existiendo una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) con el grupo de controles sanos (figura 21).

Figura 21 Anticuerpos anti-tiroideos en pacientes con vitiligo



a) Se detectaron anticuerpos anti-TPO con un valor medio de  $783 \pm 1181$  IU/ml en el 22,5% (n=16) de estos pacientes, lo que supuso una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) con el grupo control.

b) Los anticuerpos anti-TGB presentaban un valor medio de  $324 \pm 286$  IU/ml y estaban elevados en el 21,1% (n=15) de los pacientes de este grupo, observándose una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) respecto al grupo control.

c) Ambos AAT (anti-TPO y anti-TGB) estaban presentes en el 12,7% (n=9) de los pacientes con vitiligo, hallándose una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) al compararlos con los sujetos del grupo control (Tabla 12).

**Tabla 12. Frecuencia de anticuerpos anti-tiroideos en los pacientes con vitiligo y en el grupo control**

GRUPO	ANTI-TPO		ANTI- TGB	
	Negativo n (%)	Positivo n (%)	Negativo n (%)	Positivo n (%)
VITÍLIGO	55 (77,5%)	16 (22,5%)	56 (78,9%)	15 (21,1%)
CONTROL	277 (98,2%)	5 (1,8%)	279 (98,9%)	3 (1,1%)
TOTAL	332 (94,05%)	21 (5,9%)	335 (94,9%)	18 (5,1 %)

## RESULTADOS

### 4.3.5 Correlación entre la función y la autoinmunidad tiroidea

En el 66,6% (n=10) de los pacientes en los que coexistían el vitíligo y la disfunción tiroidea (n=15) se detectaron AAT positivos, mientras que sólo el 21,4% (n=12) de los pacientes con vitíligo eutiroideos (n=56) presentaban dichos auto-anticuerpos (p<0,001).

De los 22 pacientes con vitíligo y AAT positivos, el 45,5% (n=10) presentaban alteración de la función tiroidea: 1 caso de hipotiroidismo clínico (4,5%), 3 (13,6%) de hipertiroidismo clínico, 5 (22,7%) de hipotiroidismo subclínico y 1 (4,5%) de hipertiroidismo subclínico. Estos datos se recogen en la tabla 13.

**Tabla 13. Datos de los pacientes con vitíligo y anticuerpos anti-tiroideos positivos**

N	EDAD	SEXO	TSH mIU/L	T4L ng/DL	ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA	AC- TPO IU/ml	AC- TGB IU/ml
1	45	V	62,820	0,650	Hipotiroidismo clínico	307	285
2	26	M	0,009	1,840	Hipertiroidismo clínico	0	84
3	24	M	0,004	2,180	Hipertiroidismo clínico	241	218
4	33	M	0,004	3,590	Hipertiroidismo clínico	399	238
5	21	M	7,961	1,050	Hipotiroidismo subclínico	0	129
6	21	M	7,225	0,980	Hipotiroidismo subclínico	220	0
7	21	V	8,520	1,300	Hipotiroidismo subclínico	795	574

8	54	M	12,160	0,970	Hipotiroidismo subclínico	0	914
9	66	M	6,700	1,480	Hipotiroidismo subclínico	0	84
10	33	M	0,062	1,260	Hipertiroidismo subclínico	962	0
11	28	M	2,828	0,940	Eutiroideo	237	0
12	17	M	1,039	1,420	Eutiroideo	240	0
13	39	M	1,180	1,110	Eutiroideo	0	126
14	30	M	2,260	1,080	Eutiroideo	302	179
15	33	M	2,231	1,140	Eutiroideo	5160	326
16	52	M	3,335	1,220	Eutiroideo	0	200
17	48	M	1,593	1,110	Eutiroideo	828	121
18	52	V	0,355	1,420	Eutiroideo	350	1050
19	47	M	1,625	1,200	Eutiroideo	1000	3390
20	73	M	4,440	1,570	Eutiroideo	96	0
21	57	M	0,841	1,230	Eutiroideo	146	0
22	58	M	3,721	1,340	Eutiroideo	1254	0

#### 4.3.6 Disfunción y autoinmunidad tiroidea en pacientes con vitíligo según la edad

Se estudió el grupo de vitíligo por cuartiles de edad, siguiendo el sistema previamente expuesto.

## RESULTADOS

a) En el primer cuartil (<30 años, n=30), el 26,7% de los pacientes presentaba disfunción tiroidea (10% hipotiroidismo subclínico y 16,7% hipertiroidismo clínico) y el 23,3% (n=7) tenía AAT positivos.

b) El 14,2% de los pacientes englobados en el segundo cuartil (30-41 años, n=14) mostraba alteración de la función tiroidea (7,1% hipertiroidismo subclínico y 7,1% hipertiroidismo clínico); en el 35,7% (n=5) de los pacientes de este cuartil se detectaron AAT.

c) En el tercer cuartil (42-55 años, n=13), se detectó alteración de la función tiroidea en un 23,1% de los pacientes (7,7% hipotiroidismo clínico, 7,7% hipertiroidismo clínico y 7,7% hipertiroidismo subclínico); un 46,2% (n=6) de los pacientes de este cuartil presentaban AAT.

d) El 14,3% de los pacientes mayores de 56 años (n=14) tenía disfunción tiroidea (100% hipotiroidismo subclínico) y el 28,6% (n=4) AAT.

## 4.4 Grupo de pacientes con alopecia areata

### 4.4.1 Edad, sexo y forma clínica

La edad media de los pacientes con AA fue de  $40,52 \pm 14,61$  años. El 51,9% (n=28) eran mujeres y el 48,1% (n=26) varones. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas respecto al porcentaje de mujeres y hombres al comparar este grupo de pacientes con la población de Cantabria.

Respecto a la forma clínica, todos los casos correspondían a AA en placas; ninguno de los pacientes estudiados presentaba AA total o universal.

### 4.4.2 Valores séricos de TSH y T4 libre

Se detectaron valores bajos de TSH en el 9,3% (n=5) de los pacientes con AA; otro 9,3% (n=5) presentaba valores elevados. Esto supuso una diferencia significativa ( $p < 0,001$ ) con respecto al grupo control.

Ninguno de los pacientes de este grupo tenía valores bajos de T4L; un 5,6% (n=3) presentaba valores elevados. Se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) con respecto al grupo control.

Cuando se compararon las concentraciones de TSH y T4L entre los pacientes con AA y el grupo control sano no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, como se aprecia en la tabla 14.

## RESULTADOS

Tabla 14. Valores de TSH y T4 libre en pacientes con AA y en los controles

HORMONAS	PACIENTES CON AA (n=54)		GRUPO CONTROL (n=282)	
	Media	Desv. típica	Media	Desv. típica
TSH (mIU/L)	2,46	1,8	1,95	1,04
T4 libre (ng/dL)	1,25	0,27	1,16	0,18

### 4.4.3 Prevalencia de disfunción tiroidea

Se detectó disfunción tiroidea en el 22,3% (n=12) de los pacientes con AA, concretamente, en ocho mujeres y cuatro varones. El 9,3% (n=5) de los pacientes presentaba hipotiroidismo (100% subclínico) y el 13% (n=7) hipertiroidismo (figura 23). Se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) al comparar estos datos con los del grupo control (tabla 15).

Figura 22. Función tiroidea en pacientes con AA

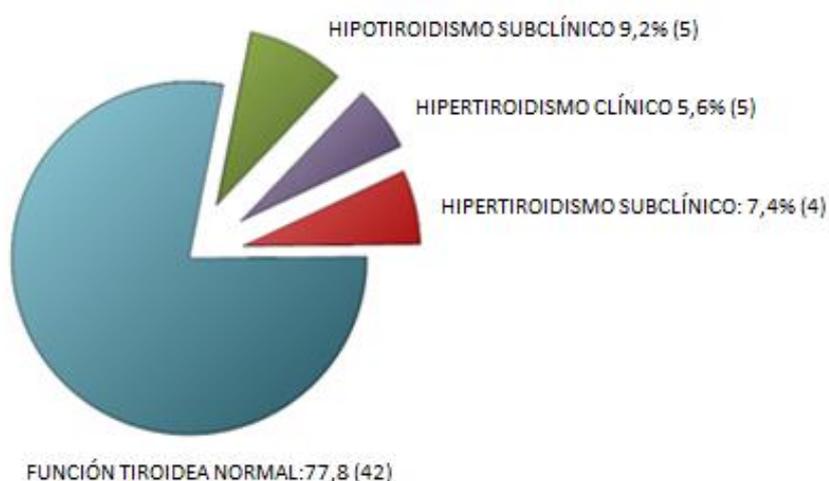


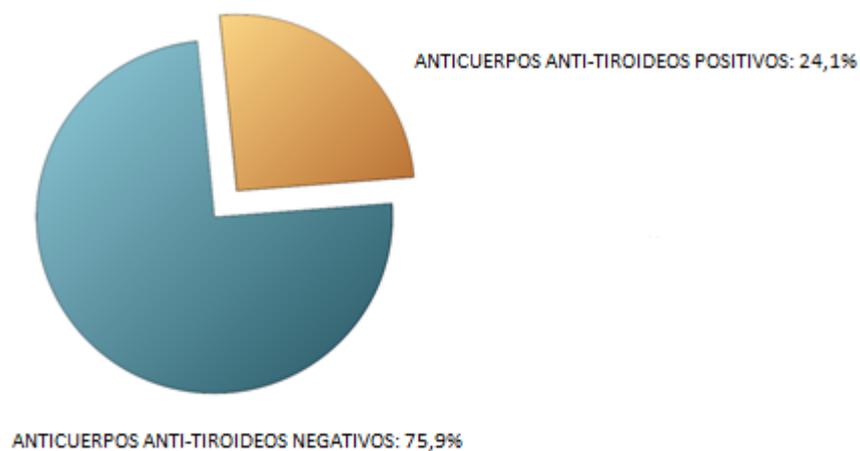
Tabla 15. Tipos y frecuencia de disfunción tiroidea en pacientes con AA y controles

	ALOPECIA AREATA (n=54)	CONTROLES (n=282)	<i>p</i>
Hipotiroidismo clínico	0/54 (0 %)	2/282 (0,7%)	<i>p</i> <0,001
Hipertiroidismo clínico	3/54 (5,6 %)	2/282 (0,7%)	<i>p</i> <0,001
Hipotiroidismo subclínico	5/54 (9,2%)	0 (0%)	<i>p</i> <0,001
Hipertiroidismo subclínico	4/54 (7,4%)	3/282 (1,1%)	<i>p</i> <0,001
<b>Total</b>	<b>12/54 (22,2%)</b>	<b>7/282 (2,5%)</b>	<b><i>p</i>&lt;0,001</b>

#### 4.4.4 Prevalencia de autoinmunidad tiroidea

Se detectaron AAT (anti-TPO y/o anti-TGB) en el 24,1% (n=13) de los pacientes con AA, hallándose una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) con el grupo de controles sanos (figura 23).

Figura 23. Anticuerpos anti-tiroideos en pacientes con AA.



## RESULTADOS

a) Los anticuerpos anti-TPO con un valor medio de  $290 \pm 227$  IU/ml, fueron detectados en el en el 22,2% (n=12) de los pacientes con AA, lo que supuso una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) con el grupo control.

b) El 9,3% (n=5) de estos pacientes tenían anticuerpos anti-TGB positivos ( $202 \pm 112$  IU/ml), observándose una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) respecto al grupo control.

c) Ambos AAT (anti-TPO y anti-TGB) estaban presentes en el 7,4% (n=4) de los pacientes de este grupo. Se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) al compararlos con los sujetos del grupo control (tabla 16).

**Tabla 16. Frecuencia de los anticuerpos anti-tiroideos en los pacientes con AA y en el grupo control**

GRUPO	ANTI-TPO		ANTI-TGB	
	Negativo n (%)	Positivo n (%)	Negativo n (%)	Positivo n (%)
AA	42 (77,7%)	12 (22,2%)	49 (90,7%)	5 (9,3%)
CONTROL	277 (98,2%)	5 (1,7%)	279 (98,9%)	3 (1,1%)
TOTAL	319 (94,9%)	17 (5,1%)	328 (97,6%)	8 (2,4%)

#### 4.4.5 Correlación entre la función y la autoinmunidad tiroidea

Del total de pacientes con AA que tenían alterada la función tiroidea (n=12), el 75% (n=9) tenía AAT positivos, mientras que sólo fueron hallados en el 9,5% (n=4) de los pacientes con AA eutiroideos (n=42) ( $p<0,001$ ).

De los 13 pacientes con AA y AAT positivos, el 69,2% (n=9) mostraron alteración de la función tiroidea; el hipotiroidismo subclínico (38,5%) fue la disfunción más frecuentemente observada (tabla 17).

**Tabla 17. Datos de los pacientes con AA y anticuerpos anti-tiroideos positivos**

N	EDAD	SEXO	TSH mIU/L	T4L ng/DL	ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA	AC- TPO IU/ml	AC- TGB IU/ml
1	39	M	6,380	0,940	Hipotiroidismo subclínico	144	0
2	46	V	5,516	1,310	Hipotiroidismo subclínico	91	0
3	47	V	8,297	1,050	Hipotiroidismo subclínico	173	0
4	59	M	9,180	0,990	Hipotiroidismo subclínico	308	251
5	35	M	0,055	1,100	Hipertiroidismo subclínico	0	381
6	44	M	0,090	1,280	Hipertiroidismo subclínico	431	0
7	51	M	0,017	1,730	Hipertiroidismo subclínico	370	96
8	35	M	5,531	0,860	Hipotiroidismo clínico	160	0

## RESULTADOS

9	39	V	1,120	2,192	Hipertiroidismo clínico	178	72
10	11	M	3,300	1,710	Eutiroideo	112	67
11	32	M	2,666	1,060	Eutiroideo	109	210
12	49	V	4,320	1,220	Eutiroideo	905	0
13	62	M	1,680	1,190	Eutiroideo	500	0

### 4.4.6 Disfunción y autoinmunidad tiroidea en pacientes con AA según la edad

Se realizó un estudio del grupo de pacientes con AA por cuartiles de edad, siguiendo el sistema previamente expuesto.

a) En el primer cuartil (<30 años, n=12), todos los pacientes eran eutiroideos y el 8,3% (n=1) presentaba AAT positivos.

b) En el segundo cuartil (30-41 años, n=14), se observó que el 35,7% de los pacientes presentaba disfunción tiroidea (7,1% hipertiroidismo clínico, 14,3% hipertiroidismo subclínico y 14,3% hipotiroidismo subclínico); el 35,7% (n=5) de los pacientes de este cuartil presentaban AAT.

c) El 23,6% de los pacientes englobados en el tercer cuartil (42-55 años, n=17) mostraba alteración de la función tiroidea (11,8% hipotiroidismo subclínico y 11,8% hipertiroidismo clínico); el 29,4% (n=5) de los pacientes tenían AAT.

d) El 27,3% de los pacientes mayores de 56 años (n=11) tenía disfunción tiroidea (el

18,2% hipertiroidismo clínico y el 9,1% hipotiroidismo subclínico); los AAT fueron detectados en el 18,2% (n=2) de los pacientes.

## 4.5 Análisis comparativo entre los grupos a estudio

### 4.5.1 Análisis comparativo en relación a las alteraciones de la función tiroidea

#### 4.5.1.1 Edad y sexo

La prevalencia de la disfunción tiroidea fue más alta en pacientes con edad superior a 42 años que en los más jóvenes en los grupos estudiados, excepto en los pacientes con vitíligo (tabla 18).

Tabla 18. Alteración de la función tiroidea en los distintos grupos distribuidos por cuartiles de edad

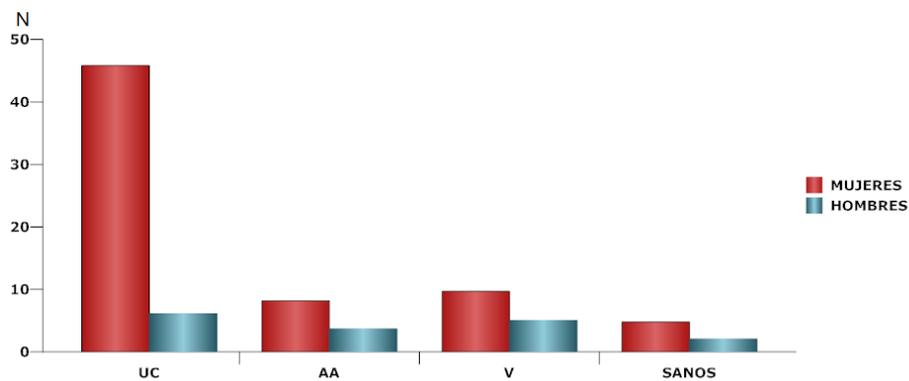
ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA				
PATOLOGÍA	< 30 AÑOS	30 – 41 AÑOS	42- 55 AÑOS	56-87 AÑOS
	%	%	%	%
<b>UCE</b>	11,1%	12,4%	21,3%	15,2%
<b>AA</b>	0%	35,7%	23,6%	27,3%
<b>VITÍLIGO</b>	26,7%	14,2%	23,1%	14,3%
<b>CONTROL</b>	1,4%	1,6%	1,5%	5,2%

Cuando se compararon en cada uno de los grupos los pacientes con disfunción tiroidea

## RESULTADOS

respecto a los eutiroides emparejados por sexos, se observó en todos ellos un predominio de la afectación del sexo femenino. Este hecho fue mucho más evidente en el grupo de pacientes con UCE, donde el 90,2% (n=46) eran mujeres y el 9,8% (n=5) varones (figura 24).

**Figura 24. Distribución por sexo de los pacientes con alteración de la función tiroidea de las distintas enfermedades y de los controles**



### 4.5.1.2 Valores séricos de TSH y T4 libre

a) Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) en relación a los niveles de TSH entre los pacientes con UCE, AA y vitíligo respecto a los controles, pero no entre ellos (figura 25 y tabla 19).

Figura 25. Valores de TSH de los distintos grupos

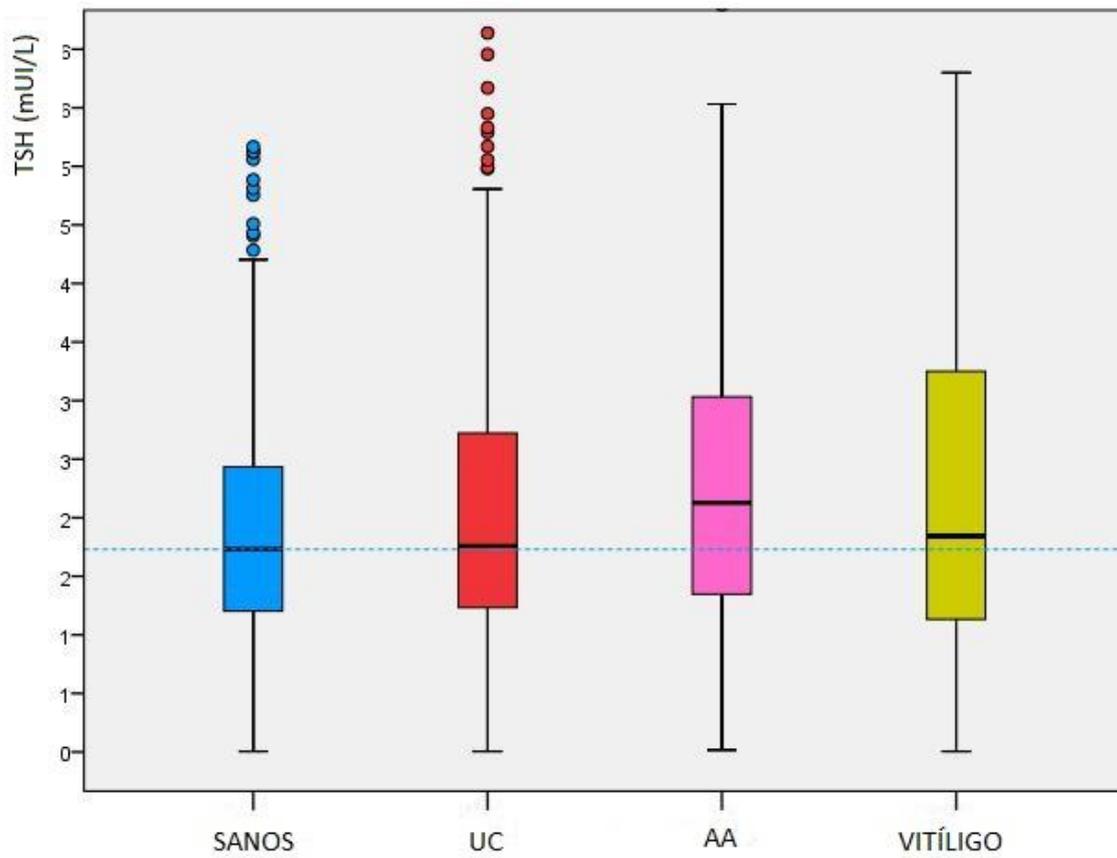


Tabla 19. Nivel de significación de las diferencias de valores de TSH en los grupos del estudio

	UCE	AA	V	CONTROL
UCE	X	NO	NO	0,001
AA	NO	X	NO	0,001
VITÍLIGO	NO	NO	X	0,001
CONTROL	0,001	0,001	0,001	X

b) Respecto a los niveles de T4L, se apreciaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) entre los tres grupos de pacientes estudiados y los sujetos control

## RESULTADOS

y entre los pacientes con UCE respecto a los pacientes con AA y vitiligo, pero no entre estos dos últimos grupos. Datos mostrados en la figura 26 y la tabla 20.

Figura 26. Valores de T4L de los distintos grupos

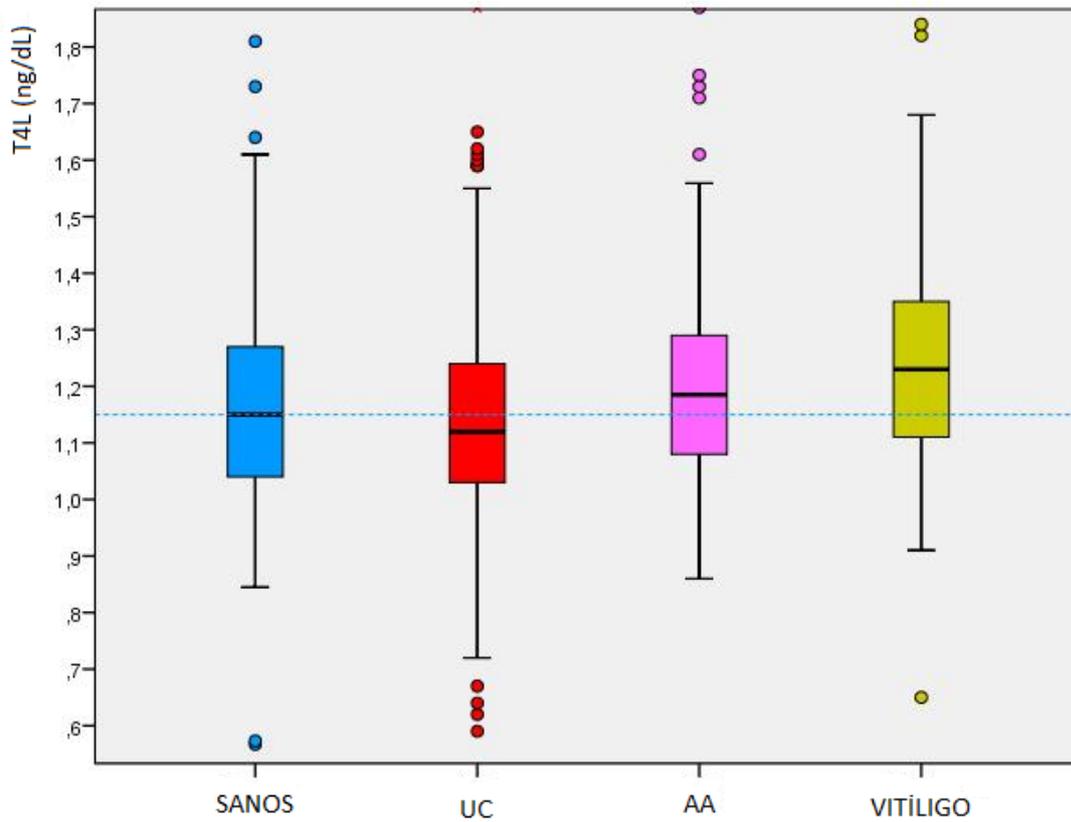


Tabla 20. Nivel de significación de las diferencias de valores de T4L en los grupos del estudio

	UCE	AA	V	CONTROL
UCE	X	0,05	0,001	0,05
AA	0,05	X	NO	0,05
VITÍLIGO	0,001	NO	X	0,001
CONTROL	0,05	0,05	0,001	X

#### 4.5.1.3 Disfunción tiroidea

No se detectaron diferencias significativas respecto a la frecuencia de disfunción tiroidea entre los pacientes con UCE, AA y vitíligo.

### 4.5.2 Análisis comparativo en relación a la autoinmunidad tiroidea

#### 4.5.2.1 Edad y sexo

a) Estableciendo como punto de corte la edad de 42 años, se observó un incremento de la prevalencia de la AT en relación con la edad en los tres grupos de pacientes estudiados, pero no en los controles (tabla 21).

## RESULTADOS

Tabla 21. Prevalencia de autoinmunidad tiroidea en los grupos estudiados distribuidos por cuartiles

POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS ANTI-TIROIDEOS				
PATOLOGÍA	< 30 AÑOS	30 – 41 AÑOS	42- 55 AÑOS	56-87 AÑOS
	%	%	%	%
UCE	22,2%	21,6%	29,3%	33,3%
AA	8,3%	35,7%	29,4%	18,2%
VITÍLIGO	23,3%	35,7%	46,2%	28,6%
CONTROL	2,7%	3,1%	3,0%	1,3%

b) En todos los grupos se observó que la presencia de AAT era más frecuente en mujeres. En los casos de los pacientes con UCE (M: 80,4% n=74; V: 19,6% n=18), y los pacientes con vitiligo (M: 86,4% n=19; V: 13,6% n=3), las diferencias entre sexos mostraron significación estadística. Este hecho no se observó en los pacientes con AA (M: 69,2% n=9; V: 30,8% n=4).

### 4.5.2.2 Positividad de anticuerpos anti-tiroideos (anti-TPO y/o anti-TGB)

Se detectaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la presencia de AAT (anti-TPO y/o anti-TGB) entre los pacientes de los grupos estudiados (UCE, AA y vitiligo) y el grupo control, pero no entre ellos. Datos mostrados en las figuras 27 y 28, y tablas 22 y 23.

Figura 27. Frecuencia de anticuerpos anti-TPO positivos de los distintos grupos del estudio

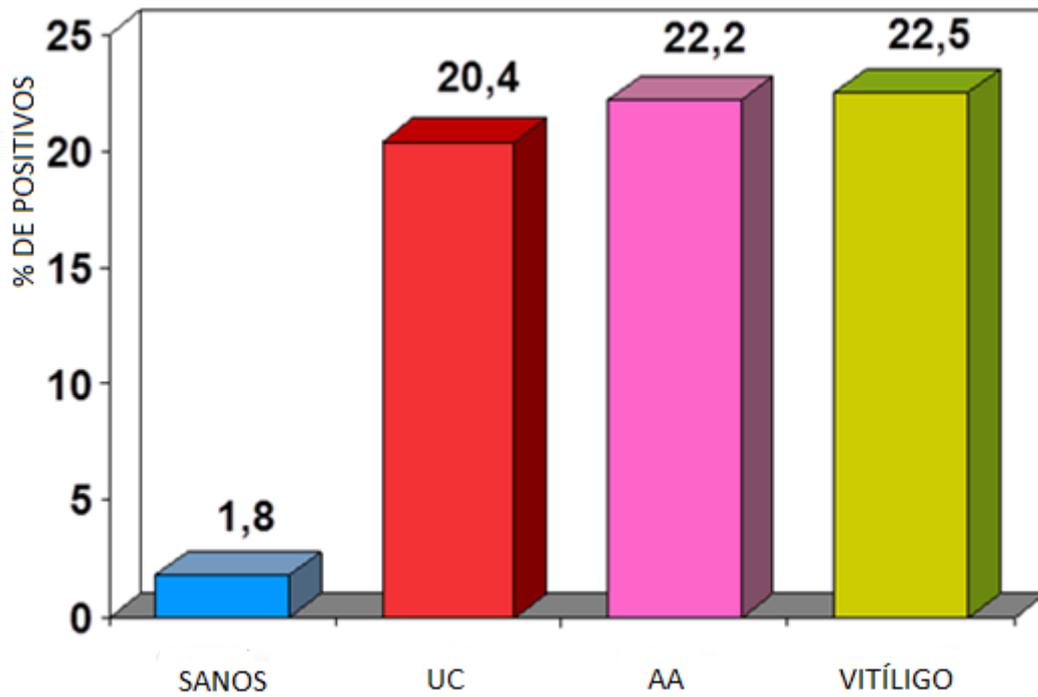
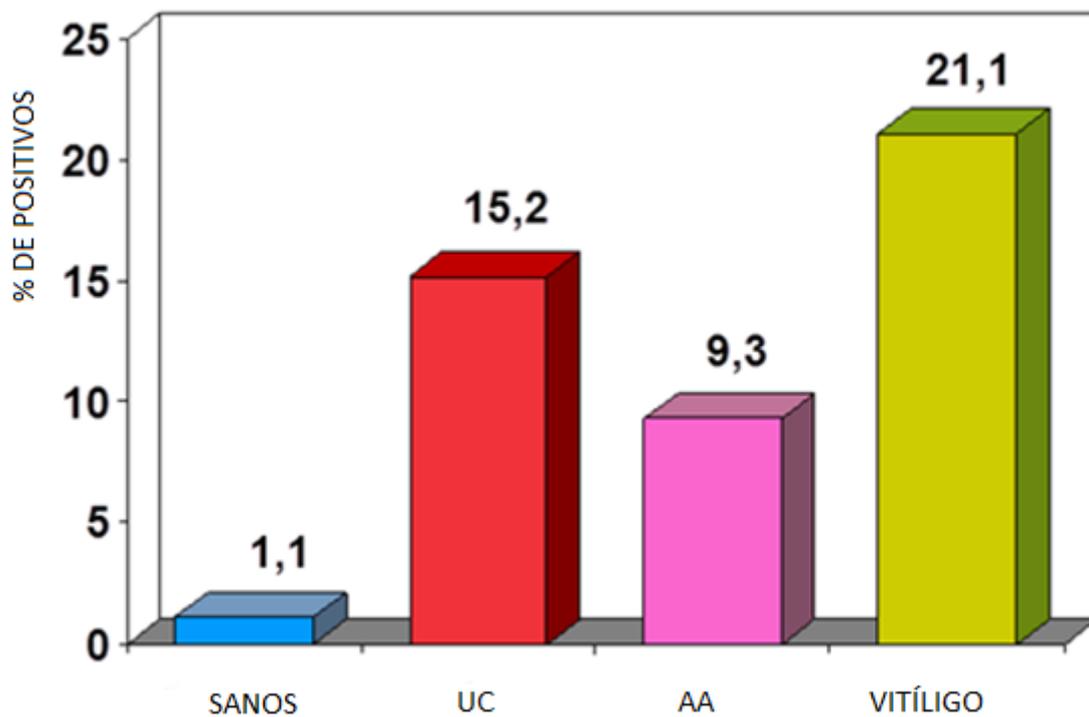


Figura 28. Frecuencia de anticuerpos anti-TGB positivos de los distintos grupos del estudio



## RESULTADOS

**Tabla 22. Nivel de significación de las diferencias de valores de anticuerpos anti-TPO en los grupos del estudio**

	UCE	AA	V	CONTROL
UCE	X	NO	NO	0,001
AA	NO	X	NO	0,001
VITÍLIGO	NO	NO	X	0,001
CONTROL	0,001	0,001	0,001	X

**Tabla 23. Nivel de significación de las diferencias de valores de anticuerpos anti-TGB en los grupos del estudio**

	UCE	AA	V	CONTROL
UCE	X	NO	NO	0,001
AA	NO	X	NO	0,001
VITÍLIGO	NO	NO	X	0,001
CONTROL	0,001	0,001	0,001	X

### 4.5.3 Análisis comparativo respecto a la relación entre autoinmunidad tiroidea y disfunción tiroidea

La prevalencia de alteraciones en la función tiroidea en los pacientes con AAT positivos de cada uno de los grupos estudiado se detalla en la tabla 24.

**Tabla 24. Función tiroidea en los distintos grupos del estudio con anticuerpos anti-tiroideos positivos**

PATOLOGÍA	P	EUTIROIDEOS % (n)	ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA % (n)
<b>UCE</b>	P<0,001	64,1% (59)	35,8% (33)
<b>AA</b>	P<0,001	30,8% (4)	69,2% (9)
<b>Vitíligo</b>	P<0,005	54,54% (12)	45,45% (10)
<b>CONTROLES</b>	NO	100% (7)	0% (0)

En la tabla 25 queda recogida la frecuencia de cada tipo de disfunción tiroidea en cada grupo del estudio en relación con la presencia o no de AAT.

## RESULTADOS

**Tabla 25. Frecuencia de hipotiroidismo/hipertiroidismo en cada grupo del estudio en relación con positividad o no de anticuerpos anti-tiroideos**

	ANTICUERPOS	EUTIROIDEOS	HIPOTIROIDISMO	HIPOTIROIDISMO	HIPERTIROIDISMO	HIPERTIROIDISMO
	ANTI-TIROIDEOS	% (n)	CLÍNICO	SUBCLÍNICO	CLÍNICO	SUBCLÍNICO
	% (n)		% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
<b>UCE</b> <b>(n=343)</b>	AC +	64,1% (n=59)	6,5% (n=6)	14,1% (n=13)	2,2% (n=2)	13,0% (n=12)
	26,8% (n=92)					
	AC -	92,8% (n=233)	2,8% (n=7)	0,8% (n=2)	0,8% (n=2)	2,8% (n=7)
	73,2% (n=251)					
<b>AA</b> <b>(n=54)</b>	AC +	30,8% (n=4)	0% (n=0)	38,5% (n=5)	7,7% (n=1)	23,1% (n=3)
	24,1% (n=13)					
	AC -	92,7% (n=38)	0% (n=0)	0% (n=0)	4,9% (n=2)	2,4% (n=1)
	75,9% (n=41)					
<b>Vitíligo</b> <b>(n=71)</b>	AC +	55,5% (n=12)	4,5% (n=1)	22,7% (n=5)	13,6% (n=3)	4,5% (n=1)
	31,0% (n=22)					
	AC -	89,8% (n=44)	0% (n=0)	2,0% (n=1)	8,2% (n=4)	0% (n=0)
	69% (n=49)					
<b>CONTROL</b> <b>(n=282)</b>	AC +	100% (n=7)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)
	2,5% (n=7)					
	AC -	97,5% (n=268)	0,7% (n=2)	0% (n=0)	0,7% (n=2)	1,1% (n=3)
	97,5% (n=275)					

Como queda reflejado en la tabla 25, en los pacientes con UCE, vitíligo y AA, la presencia de AAT se asocia con una mayor prevalencia de disfunción tiroidea con

respecto a los pacientes con dichas entidades en los que estos autoanticuerpos están ausentes.



## **5.DISCUSIÓN**



## 5. DISCUSIÓN

### 5.1 Disfunción y autoinmunidad tiroidea en la UCE

En el presente trabajo hemos realizamos un estudio comparativo de la prevalencia de alteraciones de la función tiroidea y de la AT entre 343 con UCE y 282 controles sanos. Según nuestro conocimiento, se trata del segundo estudio de casos y controles más amplio publicado en la literatura sobre este tema<sup>35,126</sup>, y del mayor realizado en la población europea.

La presencia de alteraciones de la función tiroidea fue significativamente mayor en los pacientes con UCE (14,9%) que en los controles (2,5%). En estudios previos se ha detectado disfunción tiroidea en un porcentaje muy variable de los pacientes con UCE, oscilando entre el 0% y el 24,4% en las distintas series. Los datos de los principales estudios de casos y controles quedan reflejados en la tabla 26.

**Tabla 26. Datos relativos a la prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con UCE**

AUTOR	AÑO	PAÍS	FRECUENCIA DE DISFUNCIÓN TIROIDEA
Palma Carlos <i>y cols.</i> <sup>127</sup>	2005	Portugal	CASOS: 7,7%
			CONTROLES: 0%
Feibelman <i>y cols.</i> <sup>128</sup>	2007	Portugal	CASOS: 12,2%
			CONTROLES: 7,14%
Aamir <i>y cols.</i> <sup>129</sup>	2008	Pakistan	CASOS: 10%
			CONTROLES: X
Cofino-Cohen <i>y cols.</i> <sup>126</sup>	2012	Israel	CASOS: 12,4%
			CONTROLES: 0,7%
Wan <i>y Wu</i> <sup>130</sup>	2013	Taiwan	CASOS: 0%
			CONTROLES: 0%
Alpay <i>y cols.</i> <sup>131</sup>	2013	Turquía	CASOS: 6%
			CONTROLES: 4%
Presente estudio	2015	España	CASOS: 14,9%
			CONTROLES: 2,5%

X: en el artículo no se especifica dicho dato.

## DISCUSIÓN

El hipotiroidismo representó la disfunción tiroidea más frecuentemente detectada (8,2%) en nuestros pacientes con UCE. Este hecho ha sido observado en otros estudios, como el recientemente publicado por Confino-Cohen y cols.<sup>126</sup>, que representa la serie más amplia sobre la asociación entre la UCE y la AT descrita hasta la actualidad. En este trabajo, el hipotiroidismo fue detectado en el 9,8% de los pacientes y sólo en el 0,6% del grupo control.

En el presente trabajo demostramos que la prevalencia de la AT es significativamente mayor en los pacientes con UCE (26,8%) que en los sujetos del grupo control (2,5%). Concretamente, observamos la presencia de anticuerpos anti-TPO en el 20,4% y de anticuerpos anti-TGB en el 15,2% de los pacientes.

Los primeros autores que estudiaron la asociación entre la UCE y la AT fueron Leznoff y cols.<sup>132</sup> en 1983. De un total de 140 pacientes consecutivos con UCE, 17 (12,1%) tenían títulos elevados de anticuerpos antimicrosoma tiroideo (AMT). Los 17 pacientes presentaban también angioedema y 15 de ellos (88,2%) eran mujeres. Posteriormente Leznoff y Sussman<sup>133</sup> propusieron un síndrome de enfermedad autoinmune tiroidea, UCE y angioedema con AAT en casi un 15% de los pacientes.

Desde entonces se han publicado un gran número de artículos que demostraban una prevalencia incrementada de AT en pacientes con UCE. Debe señalarse que en los primeros trabajos se cuantificaban los anticuerpos AMT, menos sensibles y específicos que los anticuerpos anti-TPO que se detectan actualmente. En los estudios previos se ha observado una gran variabilidad en la frecuencia de positividad de los AAT, dato que ha sido recientemente analizado por Pan X y cols. en un metanálisis a partir de los 20 estudios de casos y controles de mayor calidad científica sobre este tema publicados<sup>35</sup>.

En la tabla 27 se recogen los detalles de los estudios controlados más relevantes publicados hasta la actualidad; se observa que la prevalencia para los anticuerpos anti-TPO oscila entre 4,7 y 22,2%, y la de los anti-TGB entre 1,1 y 30%.

Tabla 27. Datos de AT de los principales estudios de casos y controles de UCE

AUTOR	AÑO	PAÍS	SUJETOS A ESTUDIO	N	AC. ANTI-TGB	AC. ANTI-TPO	AC. AMT	AC. ANTI-TSHR	AC. (AT)
Leznoff y cols. <sup>132</sup>	1983	Canadá	CASOS	140	X	X	12,1%	X	12,1%
			CONTROLES	477	X	X	5,7%	X	5,7%
Turktas y cols. <sup>134</sup>	1997	Turquía	CASOS	94	11,7%	X	9,6%	X	11,7%
			CONTROLES	80	3,7%	X	3,7%	X	3,7%
Ryhal y cols. <sup>135</sup>	2001	U.S.A.	CASOS	25	X	20%	X	X	20%
			CONTROLES	75	X	0%	X	X	0%
Verneuil y cols. <sup>136</sup>	2004	Francia	CASOS	45	17,8%	17,8%	X	0%	26,7%
			CONTROLES	30	0	3,33%	X	X	3,3%
Palma-Carlos y cols. <sup>127</sup>	2005	Portugal	CASOS	56	22,2%	22,2%	26,8%	X	28,5%
			CONTROLES	56	0%	0%	X	X	0%
Cebeci y cols. <sup>137</sup>	2006	Turquía	CASOS	140	12,5%	10%	X	X	29,3%
			CONTROLES	181	1,1%	1,1%	X	X	5,52%
Feibelman y cols. <sup>128</sup>	2007	Portugal	CASOS	49	4,1%	12,2%	X	X	12,2%
			CONTROLES	112	7,1%	6,2%	X	X	9,8%
Aamir y cols. <sup>129</sup>	2008	Pakistan	CASOS	30	30%	X	43,3%	X	X
			CONTROLES	30	0%	X	0%	X	X
Nuzzo y cols. <sup>138</sup>	2011	Italia	CASOS	54	11,1%	22,2%	X	X	22,2%
			CONTROLES	108	4,6%	4,6%	X	X	6,5%
Cofino-Cohen y cols. <sup>126</sup>	2012	Israel	CASOS	12778	1,1%	4,7%	X	X	X
			CONTROLES	10714	0,05%	0,5%	X	X	X
Wan y Wu <sup>130</sup>	2013	Taiwan	CASOS	60	16,7%	8,3%	X	83,3%	27,3%
			CONTROLES	40	0%	0%	X	0%	0%
Yadav y cols. <sup>139</sup>	2013	India	CASOS	80	X	17,5%	X	X	17,5%
			CONTROLES	40	X	5%	X	X	5%
Alpay y cols. <sup>131</sup>	2013	Turquía	CASOS	50	14%	12%	X	X	26%
			CONTROLES	50	6%	4%	X	X	10%
Presente estudio	2015	España	CASOS	343	15,2%	20,41%	X	X	26,8%
			CONTROLES	284	1,1%	1,8%	X	X	2,5%

Como queda reflejado en la tabla 27 parece que en los estudios realizados en países del sur de Europa, entre los que se encuentra el nuestro, existe una mayor prevalencia de AAT, hecho atribuido a una probable influencia de factores genéticos y/o ambientales. El

## DISCUSIÓN

posible papel desempeñado por factores geográficos en esta asociación ha sido muy poco estudiado. Sin embargo, sí se sabe que en áreas con deficiencia leve o moderada de yodo, como el sur de Italia, existe una mayor prevalencia de AAT que en la población general<sup>138</sup>. Se ha sugerido que este hecho podría ser debido a una liberación prolongada de TGB estimulada por la TSH con un aumento de la inmunogenicidad en el torrente circulatorio. Así, un grado variable de yodación de la TGB podría explicar las diferentes propiedades inmunológicas con la generación de nuevos epítomos que aportarían mayor inmunogenicidad a la molécula<sup>138</sup>.

En concordancia con otros trabajos publicados sobre el tema, hemos evidenciado que tanto la alteración de la función tiroidea como la AT en nuestro grupo de pacientes fue más frecuente en mujeres, existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre sexos ( $p < 0,05$ ) para la AT. Es un hecho conocido que tanto la UCE como la AT afectan preferentemente al sexo femenino<sup>106,140,141</sup>. El hipotiroidismo asociado a UCE también ha sido más frecuentemente observado en mujeres que en hombres; este hallazgo también ha sido descrito en otros estudios y, especialmente, en la amplia serie publicada por Confino-Cohen y cols.<sup>126</sup>.

En la tabla 28 se recoge la frecuencia de afectación del sexo femenino en pacientes con UCE coexistente con AT.

**Tabla 28. Frecuencia del sexo femenino en pacientes con UCE y en pacientes con UCE y AT de forma concomitante**

AUTOR	FRECUENCIA DEL SEXO FEMENINO EN PACIENTES CON UCE	FRECUENCIA DEL SEXO FEMENINO EN PACIENTES CON UCE Y AT
<i>Cebeci y cols.</i> <sup>137</sup>	72,8% (102/140)	82,9% (34/41)
<i>Verneuil y cols.</i> <sup>136</sup>	77,8% (35/45)	91,6% (11/12)
<i>Leznoff y cols.</i> <sup>132</sup>	70% (98/140)	88,2% (15/17)
<i>Feibelman y cols.</i> <sup>128.</sup>	75,5% (37/49)	77,8% (7/9)
<i>Cofino-Cohen y cols.</i> <sup>126</sup>	66,3% (8472/12778)	84,9% (625/736)
<i>Alpay y cols.</i> <sup>131</sup>	78% (39/50)	X
<i>Yadav y cols.</i> <sup>139</sup>	X	71,4% (10/14)
<i>Turktas y cols.</i> <sup>134</sup>	72,3% (68/94)	100% (11/11)
<i>Nuzzo y cols.</i> <sup>138</sup>	77,8% (42/54)	100% (12/12)
Presente estudio	70,6% (242/343)	80,4% (74/92)

X: el dato no se especifica en el artículo.

Otro hallazgo interesante que pudimos observar fue que, en nuestro grupo de pacientes con UCE, la existencia de alteraciones de la función tiroidea se asoció con una mayor prevalencia de AAT positivos en comparación con los pacientes con UCE cuya función tiroidea era normal. Por otra parte, también evidenciamos que la presencia de AAT positivos en pacientes con UCE se correlacionó con una mayor frecuencia de disfunción tiroidea respecto a los pacientes en que estos anticuerpos estaban ausentes. En nuestra revisión de la literatura hemos comprobado que la frecuencia de alteraciones en la función tiroidea en los pacientes con UCE y AT de manera simultánea es muy variable, oscilando entre el 7,1% y el 47,1% como se observa en la tabla 29.

## DISCUSIÓN

Tabla 29. Disfunción tiroidea en pacientes con UCE y AT de forma concomitante

AUTOR	ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN PACIENTES CON UCE Y AT Porcentaje (n)
Cebeci y cols. <sup>137</sup>	24,4% (10/41)
Leznoff y cols. <sup>132</sup>	47,1% (8/17)
Palma Carlos y cols. <sup>127</sup>	7,1% (4/56)
Feibelman y cols. <sup>128</sup>	33,3% (3/9)
Yadav y cols. <sup>139</sup>	41,6% (5/12)
Turktas y cols. <sup>134</sup>	11,7% (11/94)
Presente estudio	35,9% (33/92)

X: en el artículo no se especifica dicho dato.

Se ha descrito que en los pacientes en que coexisten la UCE y la AT, el cuadro cutáneo tiene un curso más grave y prolongado<sup>133,142,143</sup>. Sin embargo, basándose en la frecuencia de las crisis de urticaria y las asociaciones con angioedema de mucosas y resistencia a la histamina, algunos autores no han observado este hecho<sup>138</sup>. Otros estudios han mostrado una mayor prevalencia de la AT en pacientes con angioedema hereditario, así como mejoría del angioedema aislado en pacientes tratados con levotiroxina, sugiriendo que puede existir una asociación entre la AT y el angioedema. Por otra parte, se ha estimado que el riesgo de desarrollar angioedema en pacientes con UCE y AT coexistentes es 16 veces mayor que en aquellos con UCE sin AT<sup>144</sup>.

La asociación entre UCE y AT y disfunción tiroidea tiene también implicaciones terapéuticas. En este sentido, debe señalarse que los posibles efectos y beneficios del tratamiento con levotiroxina para el hipotiroidismo sobre la sintomatología clínica de la urticaria han sido objeto de controversia<sup>143</sup>. Leznoff y Sussman<sup>133</sup> observaron una remisión clínica en 8 de 46 pacientes después de cuatro semanas de tratamiento con levotiroxina. Varios autores han corroborado esta observación<sup>134,145-148</sup>. Un estudio realizado por Aversano y cols.<sup>146</sup> demostró que el 80% de los pacientes experimentaban

mejoría clínica de la urticaria doce semanas después del inicio de la terapia sustitutiva con esta hormona. En otro estudio realizado por Rumblyrt y cols.<sup>147</sup> se observó que la urticaria mejoró después de 4 semanas de iniciada la terapia con levotiroxina en siete pacientes eutiroideos con niveles elevados de AAT, pero no en tres con niveles más bajos. Otros autores, por el contrario, no han observado ninguna influencia de la levotiroxina en el curso de urticaria<sup>149,150</sup>.

Los mecanismos patogénicos subyacentes que podrían explicar la unión entre la UCE y la AT no han sido todavía aclarados y son objeto de controversia<sup>151-155</sup>. Considerando que aproximadamente el 30-40% de los casos de UCE están causados por mecanismos autoinmunes y que la AT representa el “paradigma” de la autoinmunidad, una explicación posible podría ser que ambas entidades coexistieran debido a una predisposición genética para desarrollar trastornos autoinmunes<sup>152,155</sup>.

Se han planteado diversas teorías patogénicas para explicar la asociación entre UCE y AT. Así, Aversano y cols.<sup>146</sup> postularon que un efecto estimulador de la TSH podría inducir la producción de citocinas proinflamatorias por linfocitos y monocitos manteniendo un estado inflamatorio que conduciría a la urticaria y estimularía la producción de AAT.

Bar-Sela y cols.<sup>156</sup> detectaron en 1999 la presencia de IgE anti-TPO en un paciente con UCE y sugirieron que esos autoanticuerpos IgE podrían desempeñar un papel patogénico en la aparición de los síntomas urticariales, en la sensibilización de los mastocitos y en su degranulación después de la exposición a un antígeno circulante específico. Los autores consideraron que los anticuerpos IgE anti-TPO podrían reaccionar de forma cruzada con la peroxidasa contenida en los vegetales y que la ingesta de estos podría desencadenar la urticaria. Sin embargo, un estudio de 38 pacientes con UCE mostró que éstos sólo tenían anticuerpos IgG anti-TPO y ningún paciente presentaba anticuerpos IgE anti-TPO<sup>157</sup>. En esta misma línea, Concha y cols.<sup>158</sup> examinaron los sueros de 20 pacientes con urticaria que tenían AAT de tipo IgG y de 12 pacientes sin urticaria que poseían dichos autoanticuerpos. Sólo en dos de los 20 pacientes con urticaria se detectaron AAT tipo IgE: un paciente tenía anticuerpos IgE anti-TPO y otros anticuerpos IgE anti-TGB. Más recientemente Giménez-Arnau y cols.<sup>159</sup> detectaron anticuerpos IgE anti-TPO en sólo 2 de

## DISCUSIÓN

los 12 sueros de pacientes con UCE y anticuerpos IgG anti-TPO, con o sin función tiroidea alterada. Los resultados de estos estudios parecen indicar que la detección de IgE específica para la TPO es un hallazgo ocasional y que estos AAT de clase IgE no desempeñan un papel patogénico relevante, representando un epifenómeno<sup>152,153</sup>.

Algunos estudios han mostrado la asociación de AAT y anticuerpos anti-FcεRI detectados por medio de la prueba del suero autólogo (útil para el rastreo *in vivo* de la presencia de autoanticuerpos en el suero de pacientes afectados de UCE capaces de liberar histamina) o por la prueba de liberación de histamina por los basófilos humanos<sup>160</sup>. Sin embargo, los resultados han sido contradictorios. Kandeel y cols.<sup>161</sup> hallaron anticuerpos anti-FcεRI en 7 de 27 pacientes con UCE y AAT, y en 1 de 5 pacientes con UCE pero sin AAT. Vermeulen y cols.<sup>162</sup> observaron que 12 de 57 (21%) pacientes con UCE presentaban uno o más AAT. De esos 12 pacientes, a 11 se les realizó la prueba del suero autólogo, aunque sólo tres mostraron resultados claramente positivos. En el estudio de Palma-Carlos<sup>127</sup>, se detectaron AAT en 15 (27,7%) de 54 pacientes, pero la prueba de suero autólogo fue sólo positiva en cuatro pacientes. Fusari y cols.<sup>163</sup> examinaron 82 pacientes con UCE, observando que la prevalencia de una prueba de suero autólogo positiva era del 62% en pacientes con AT y del 39% en pacientes sin AT.

Recientemente, Mozena y cols.<sup>164</sup> realizaron un estudio con el objetivo de investigar la posible relación fisiopatológica existente entre la presencia de AAT y anticuerpos anti-FcεRIα, planteándose la posibilidad de que una reactividad cruzada de epítomos pudiese explicar la coexistencia de la UCE y la AT. Sin embargo, ni los anticuerpos anti-TPO ni los anti-TGB fueron capaces de inducir la activación de los mastocitos. En los pacientes que presentaban anticuerpos anti-FcεRIα, la detección de estos anticuerpos por ELISA no fue inhibida por la adición de TPO o TGB. Por otra parte, cuando los autores investigaron la reactividad cruzada funcional de los anticuerpos demostraron que la preincubación con esas proteínas tiroideas no disminuía la capacidad del suero para activar los mastocitos.

Otras teorías han sugerido que la ET autoinmune podría exacerbar la urticaria y/o el angioedema a partir de un mecanismo directo resultante de la activación del complemento<sup>153</sup>. Blanchin y cols.<sup>165</sup> demostraron que el enzima TPO contiene un dominio

que se une a la proteína C4 del complemento escindiéndola en C4a y activando la cascada de la vía clásica del complemento. Kirkpatrick<sup>166</sup> ha propuesto que la activación del complemento por el dominio de la TPO podría ser un importante factor en el desarrollo de urticaria y/o angioedema en pacientes con tiroiditis autoinmune (TA). En este sentido, el mecanismo inicial podría ser una activación de los mastocitos por productos del complemento, y la liberación de mediadores de estos mastocitos, como la triptasa, que podrían contribuir a la persistencia de los síntomas por medio de la activación de proteínas del sistema complemento adicionales.

Un interesante y novedoso mecanismo patogénico sobre el tema ha sido recientemente planteado por Altrichter y cols.<sup>167</sup>. Estos autores cuantificaron la IgE anti-TPO mediante ELISA en 478 pacientes con esta entidad y en 127 controles, y posteriormente evaluaron las diferencias clínicas y serológicas en los pacientes con UCE e IgE anti-TPO positivos y negativos. Los autores observaron que los pacientes con UCE expresaban niveles séricos de IgE anti-TPO mucho más altos que los controles sanos ( $p < 0,001$ ). Los pacientes con UCE e IgE anti-TPO positivos mostraron niveles significativamente más altos de IgG anti-TPO y de recuento de linfocitos, así como niveles más bajos de C4. Los autores de este estudio observaron que un subgrupo importante de pacientes con UCE expresaba anticuerpos IgE contra la TPO, postulando que dichos autoanticuerpos podrían causar una activación y degranulación de los mastocitos mediante un mecanismo “autoalérgico”.

En base a los resultados obtenidos en nuestro estudio, y de acuerdo con lo observado por otros investigadores, con independencia de los posibles mecanismos subyacentes, consideramos que está indicado solicitar pruebas de función tiroidea y AAT en todos los pacientes con UCE.

## 5.2 Disfunción y autoinmunidad tiroidea en el vitíligo

En el presente trabajo hemos analizado la frecuencia de disfunción tiroidea y AT en un grupo de 71 pacientes con VNS. Tanto la prevalencia de disfunción tiroidea como de AT fueron significativamente mayores ( $p < 0,001$ ) en este grupo de pacientes que en los controles sanos. Hemos observado que la función tiroidea se encontraba alterada en el 21% de los pacientes con vitíligo y solamente el 2,5% de los sujetos del grupo control.

En 1941 P. Robert<sup>168</sup> sugirió por vez primera que el vitíligo podía estar asociado con un aumento de la actividad del tiroides, señalando un claro aumento del metabolismo basal en 10 de los 20 pacientes con vitíligo que estudió. Posteriormente, numerosos autores han evaluado la prevalencia de disfunción y AT en pacientes con vitíligo. Sin embargo, muchos de los estudios tenían poca calidad metodológica y/o carecían de un grupo control<sup>67</sup>. La prevalencia de alteraciones de la función tiroidea en pacientes con vitíligo es muy variable, oscilando de forma general entre el 3% y el 43%. Es probable que determinados factores, como la diferencia en la ingesta de yodo entre las distintas poblaciones de los estudios, podrían justificar la variabilidad en la prevalencia observada. En la tabla 30 se recogen los datos de los principales estudios.

**Tabla 30. Datos de la alteración de la función tiroidea en los distintos estudios de casos y controles de pacientes con vitíligo**

AUTOR	AÑO	PAÍS	N	ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA
Cunliffe y cols. <sup>169</sup>	1968	U.K.	CASOS: 56	30%
			CONTROLES: 56	13%
Grimes y cols. <sup>170</sup>	1983	India	CASOS: 70	13%
			CONTROLES: 70	0%
Betterle y cols. <sup>171</sup>	1985	Italia	CASOS: 373	11%
			CONTROLES: 373	8%
Arora y cols. <sup>172</sup>	1990	India	CASOS: 22	27,3%
			CONTROLES: 10	0%
Schallreuter y cols. <sup>173</sup>	1994	Alemania	CASOS: 321	7,8%
			CONTROLES: 103	X
Hegedüs y cols. <sup>174</sup>	1994	Dinamarca	CASOS: 35	43%
			CONTROLES: 35	20%
Fрати y cols. <sup>175</sup>	1999	Italia	CASOS: 890	25%
			CONTROLES: 255	21%
Zettinig y cols. <sup>176</sup>	2003	Austria	CASOS: 106	22%
			CONTROLES: 38	0%
Kakourou y cols. <sup>177</sup>	2005	Grecia	CASOS: 54	24,1%
			CONTROLES: 302	9,6%
Danespazhood y cols. <sup>178</sup>	2006	Irán	CASOS: 94	3%
			CONTROLES: 96	4%
Gopal y cols. <sup>179</sup>	2007	India	CASOS: 150	12%
			CONTROLES: 100	0%
Yang y cols. <sup>180</sup>	2009	China	CASOS: 363	12%
			CONTROLES: 93	4%
Cho y cols. <sup>181</sup>	2010	Corea	CASOS: 254	5,9%
			CONTROLES: 122	5,7%
Kasumagic-Halilovic y cols. <sup>182</sup>	2011	Bosnia	CASOS: 33	36%
		Herzegovina	CONTROLES: 33	6%
Uncu y cols. <sup>183</sup>	2011	Turquía	CASOS: 50	10%
			CONTROLES: 50	12%
Presente estudio	2015	España	CASOS: 71	21%
			CONTROLES: 282	2,5%

## DISCUSIÓN

Kakourou y cols. detectaron que el hipotiroidismo subclínico era la alteración de la función tiroidea más frecuente en pacientes con vitíligo, siendo 10 veces mayor que en la población general<sup>177</sup>. Uncu y cols. también determinaron esta disfunción tiroidea en el 10% de los 50 niños con vitíligo que estudiaron<sup>183</sup>. Sin embargo en el estudio realizado por Schallreuter el hipotiroidismo y el hipertiroidismo presentaron frecuencias similares, 3,4% y 3,7% respectivamente<sup>173</sup>. En el estudio de Grimes y cols. el 4% de sus pacientes con vitíligo tenían hipotiroidismo y el 6% hipertiroidismo<sup>170</sup>. Zettinig y cols. hallaron un porcentaje similar de hipotiroidismo subclínico (3,77%) de los 106 pacientes con vitíligo que estudiaron mientras que un 1,88% tenían hipertiroidismo subclínico<sup>176</sup>. Cho y cols. no observaron diferencias al comparar la alteración de la función tiroidea en pacientes con vitíligo (4,33% hipotiroidismo, 2,75% hipotiroidismo subclínico, 1,57% hipertiroidismo, 0,78% hipertiroidismo clínico, 1,57% TH y 0,78% EG)<sup>181</sup>. Arora y cols. no hallaron alteración de la T4L ni de la TSH en sus pacientes aunque 6 de ellos tenían elevación de la T3<sup>172</sup>. En nuestro trabajo, el hipertiroidismo representó la disfunción tiroidea más frecuente (11,3%) observada en los pacientes con vitíligo.

En cuanto a la ET, Kakourou y cols. detectaron que la TH era 2,5 veces más frecuente en niños y adolescentes con vitíligo que en los controles sanos<sup>177</sup>; Uncu y cols. determinaron TH en el 8% de los 50 niños con vitíligo que estudiaron<sup>183</sup>, Cunliffe y cols. en el 12,5%<sup>169</sup> y Zettinig y cols. en el 3,77%<sup>176</sup>. Betterle y cols. hallaron EG en el 4,28% y TH en el 1,87% de los 373 pacientes con vitíligo pertenecientes a su estudio<sup>171</sup>, porcentajes superiores a los obtenidos por Daneshpazhoo y cols. que fueron de un 1,06% tanto para la TH como para la EG<sup>178</sup>, y de Schallreuter y cols., con un 3,4% y 0,6%<sup>173</sup>, respectivamente.

La AT en pacientes con vitíligo es mayor que en los sujetos sanos. Los AAT (anti-TPO y/o anti-TGB) estaban presentes en el 31% de los pacientes con vitíligo de nuestro estudio y en el 2,5% del grupo control, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Por tanto, confirmamos la mayor prevalencia de alteración de la función tiroidea y AT en pacientes con vitíligo.

Varios investigadores han demostrado una mayor prevalencia de AT en pacientes con vitíligo; sin embargo, existe una gran variabilidad en los resultados en los estudios respecto a la prevalencia global de AT en estos pacientes. En la tabla 31 se muestran los valores de AAT observados en los distintos estudios de casos y controles con una variación del 6% al 52%; para los anticuerpos anti-TGB esta fluctuación es del 6% al 40%, y para los anticuerpos anti-TPO del 3% al 24%.

El estudio de casos y controles más amplio que ha evaluado la asociación entre vitíligo y AT corresponde al realizado por Yang *y cols.* en 2009<sup>180</sup>. Estos autores hallaron la presencia de AAT en el 6% de un total de 363 con vitíligo. En la población occidental el mayor estudio sobre el tema fue realizado por Schallreuter *y cols.*<sup>173</sup> que detectaron AAT en el 20% del total de pacientes estudiados (n=321).

**Tabla 31. Datos de AT de los principales estudios de casos y controles de vitíligo**

AUTORES	AÑO	PAÍS	N	AC. ANTI-TGB	AC. ANTI-TPO	AAT	TA
Cunliffe <i>y cols.</i> <sup>169</sup>	1968	Inglaterra	CASOS: 56	23,2%	X	23,2%	13%
			CONTROLES: 56	3,6%	X	3,6%	4%
Grimes <i>y cols.</i> <sup>170</sup>	1983	U.S.A.	CASOS: 70	X	X	11%	X
			CONTROLES: 70	X	X	1%	X
Schallreuter <i>y cols.</i> <sup>173</sup>	1994	Alemania	CASOS: 321	10,7%	X	20%	0,9%
			CONTROLES: 103	1,9%	X	4%	X
Mandry <i>y cols.</i> <sup>184</sup>	1996	Puerto Rico	CASOS: 20	40%	X	90%	X
			CONTROLES: 20	10%	X	8%	X
Zettinig <i>y cols.</i> <sup>176</sup>	2003	Austria	CASOS: 106	18%	21%	21%	21%
			CONTROLES: 38	5,3%	2,6%	3%	3%
Kakourou <i>y cols.</i> <sup>177</sup>	2005	Grecia	CASOS: 54	X	X	27,7%	24,1%
			CONTROLES: 302	X	X	X	10%
Danespazhood <i>y cols.</i> <sup>178</sup>	2006	Irán	CASOS: 94	X	18,1%	18%	2%
			CONTROLES: 96	X	7,3%	7%	2%
Yang <i>y cols.</i> <sup>180</sup>	2009	China	CASOS: 363	6%	3,3%	6%	6%
			CONTROLES: 93	X	X	0%	0%
Cho <i>y cols.</i> <sup>181</sup>	2011	Bosnia	CASOS: 33	27,3%	24,2%	52%	X
			CONTROLES: 33	3%	3%	6%	X
Kasumagic-Halilovic <i>y cols.</i> <sup>182</sup>	2011	Turquía	CASOS: 50	8%	2%	8%	8%
			CONTROLES: 50	0%	0%	0%	0%
Presente estudio	2015	España	CASOS: 71	21,1%	22,5%	31%	X
			CONTROLES: 282	5,1%	1,8%	2,5%	X

X: Dato no especificado en el artículo.

## DISCUSIÓN

Existen algunos estudios controlados sobre la asociación entre vitíligo y AT realizados en la población pediátrica<sup>180,183</sup>. Uncu *y cols.*<sup>183</sup> y Yang *y cols.*<sup>180</sup> detectaron, en sus respectivos estudios, una alta correlación entre la presencia de anti-TPO y la AT, hecho que atribuyeron a una respuesta inflamatoria producida por estos anticuerpos ya que pueden fijar complemento e inducir un daño citotóxico y bloqueo de enzimas. En este sentido, Yang *y cols.*<sup>185</sup> recomiendan la realización de un cribado de la función tiroidea de forma regular en niños y adolescentes con vitíligo. Se ha observado que el vitíligo suele preceder la presencia de alteraciones de la función tiroidea y que la aparición de éstas se incrementa con la edad<sup>67,173,177</sup>. La elevación de los AAT puede ser una herramienta útil en el cribado de la AT antes del diagnóstico clínico ya que pueden estar presentes desde 7 años antes<sup>186,187</sup>.

En el presente estudio, hemos observado que en los pacientes con vitíligo la presencia de disfunción tiroidea y AT es más frecuente en mujeres, existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre sexos ( $p < 0,05$ ) para la AT. Esta mayor prevalencia del sexo femenino en pacientes con estas dos entidades de forma coexistente ha sido observada por diversos autores, como queda reflejado en la tabla 32.

**Tabla 32. Frecuencia del sexo femenino en pacientes con vitíligo y en pacientes con vitíligo y AT de forma concomitante**

AUTOR	AÑO	PAÍS	MUJERES/TOTAL	MUJERES CON VITÍLIGO Y AT
Cunliffe <i>y cols.</i> <sup>169</sup>	1968	U.K.	75% (42/56)	76,9% (10/13)
Betterle <i>y cols.</i> <sup>171</sup>	1985	Italia	63% (235/373)	X
Grimes <i>y cols.</i> <sup>170</sup>	1983	U.S.A.	65,7% (46/70)	X
Schallreuter <i>y cols.</i> <sup>173</sup>	1994	Alemania	64,5% (207/321)	X
Mandry <i>y cols.</i> <sup>184</sup>	1996	Puerto Rico	70% (14/20)	X
Zetting <i>y cols.</i> <sup>176</sup>	2003	Austria	60,4% (64/ 106)	72,7% (16/22)
Kakourou <i>y cols.</i> <sup>177</sup>	2005	Grecia	57,4% (31/ 54)	X
Danespazhood <i>y cols.</i> <sup>178</sup>	2006	Irán	48,9% (46/94)	70,6% (12/17)
Gopal <i>y cols.</i> <sup>179</sup>	2007	India	46% (69/150)	X
Yang <i>y cols.</i> <sup>180</sup>	2009	China	45,4% (165/363)	X
Cho <i>y cols.</i> <sup>181</sup>	2010	Corea	65,3% (166/254)	X
Kasumagic-Halilovic <i>y cols.</i> <sup>182</sup>	2011	Bosnia	57,6% (19/33)	X
Uncu <i>y cols.</i> <sup>183</sup>	2011	Turquía	48% (24/50)	100% (4/4)
Presente estudio	2015	España	52,1% (37/71)	86,4% (19/22)

X: Dato no especificado en el artículo.

Resulta interesante también resaltar que en nuestros pacientes con vitíligo, la existencia de alteraciones de la función tiroidea se asoció con una mayor prevalencia de AAT positivos (66,6%) en comparación con los pacientes con vitíligo eutiroideos (21,4%) ( $p < 0,001$ ). Por otra parte, en nuestros pacientes con vitíligo la presencia de AAT estaba asociada con una mayor frecuencia de disfunción tiroidea (45,5%) con respecto a aquellos pacientes en que dichos autoanticuerpos estaban ausentes. Estos hallazgos concuerdan con los observados por Kakourou *y cols.*<sup>177</sup>, quienes encontraron que los 13 pacientes que tenían vitíligo y TA (TH) presentaban también disfunción tiroidea, mientras que en el grupo de controles sanos sólo 7 de los 29 pacientes con TA tenían disfunción tiroidea. La relación entre la alteración de la función tiroidea en pacientes con vitíligo y AT ha sido descrita por otros autores con incidencias muy dispares que varían entre un 0% y un 100% como se observa en la tabla 33.

## DISCUSIÓN

**Tabla 33. Disfunción tiroidea en pacientes con vitiligo y AT de forma concomitante**

AUTOR	ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN PACIENTES CON VITÍLIGO Y AT Porcentaje (n)
Grimes y cols. <sup>170</sup>	25% (2/8)
Schallreuter y cols. <sup>173</sup>	22,2% (14/63)
Kankouru y cols. <sup>177</sup>	86,7% (13/15)
Yang y cols. <sup>180</sup>	0% (0/21)
Cho y cols. <sup>181</sup>	100% (6/6)
Uncu y cols. <sup>183</sup>	25% (1/4)
Presente estudio	45,5% (10/22)

Teniendo en cuenta que la AT es considerada como un marcador de autoinmunidad y que la teoría patogénica más aceptada del vitiligo es la que involucra mecanismos autoinmunes, la asociación de ambos cuadros podría justificarse por la presencia de un fondo genético de susceptibilidad compartida. En las enfermedades autoinmunes tiroideas (TH y la EG), hay una infiltración linfocítica en el parénquima del tiroides. Del mismo modo, las biopsias de piel vitiligo muestran infiltrados de células T activadas en dermis y epidermis, que se cree que son los causantes de la destrucción de melanocitos<sup>180</sup>. Queda por determinar si el autoantígeno frente al que reaccionan es común o, más bien, es diferente pero con cierto grado de reactividad cruzada.

### 5.3 Disfunción y autoinmunidad tiroidea en la AA

En nuestro estudio hemos comprobado que tanto la disfunción como la AT están significativamente incrementadas en pacientes con AA con respecto al grupo control ( $p < 0,001$ ). La asociación entre la AA y las ET fue inicialmente descrita por Müller y Winkelmann en 1963. Estos autores observaron alteraciones del tiroides en el 8% del total de 736 pacientes que evaluaron. El bocio simple fue la alteración más frecuente (4%), seguido del bocio con exoftalmus (2%), mixedema (1%) y TH (1%)<sup>188</sup>. Diversos investigadores evaluaron con posterioridad la prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con AA. En los estudios realizados por Main y cols.<sup>189</sup>, Kern y cols.<sup>190</sup>, y Puavilai y cols.<sup>191</sup> se detectaron prevalencias relativamente bajas; concretamente de un 2,6%, un 4,5% y un 0%, respectivamente. En 1999 Sharma y cols.<sup>192</sup> realizaron un estudio retrospectivo en 1700 pacientes con AA hallando que solamente el 0,85% de los pacientes tenían alteración de la función tiroidea; observaron, asimismo, que la AA aparecía entre 1 y 6 años después del inicio de la ET. El mismo grupo estudió 62 pacientes de forma prospectiva encontrando disfunción tiroidea en el 11,3% y AMT en el 8%; esta presencia de AAT se asoció con anormalidades en la función tiroidea. En la tabla 34 se recogen los datos relativos a la prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con AA en los principales estudios controlados.

## DISCUSIÓN

**Tabla 34. Datos de la alteración de la función tiroidea en los principales estudios de casos y controles de pacientes con AA**

AUTOR	AÑO	PAÍS	N	ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA
Main y cols. <sup>189</sup>	1975	Austria	CASOS: 78	2,6%
			CONTROLES: 78	0%
Kern y cols. <sup>190</sup>	1973	Baltimore	CASOS:44	4,5%
			CONTROLES:554	X
Al-Khawajah y cols. <sup>193</sup>	1991	Arabia Saudi	CASOS:92	1,08%
			CONTROLES: 88	0%
Puavilai y cols. <sup>191</sup>	1994	Tailandia	CASOS: 152	0%
			CONTROLES:152	0%
Sharma y cols. <sup>194</sup>	1996	India	CASOS: 241	0,5%
			CONTROLES: 100	X
Kakourou T y cols. <sup>195</sup>	2007	Grecia	CASOS: 157	5%
			CONTROLES: 100	X
Kasumagić-Halilović y cols. <sup>196</sup>	2008	Bosnia-Herzegovina	CASOS: 70	11,4%
			CONTROLES: 30	X
Thomas y cols. <sup>197</sup>	2008	India	CASOS: 71	16,9%
			CONTROLES: 71	5,6%
Presente estudio	2015	España	CASOS: 54	22,2%
			CONTROLES:	2,5%

X: dato no especificado en el artículo.

En nuestro estudio, la disfunción tiroidea más frecuentemente detectada en los pacientes con AA fue el hipertiroidismo, presente en el 13% de ellos, al igual que lo observado en nuestros pacientes con vitíligo y a diferencia de los resultados obtenidos en los pacientes con UCE en los que el hipotiroidismo fue la alteración de la función tiroidea más frecuente. En estudios previos, la disfunción tiroidea más frecuente en pacientes con AA fue el hipotiroidismo<sup>196,198</sup>.

Kurtev y cols. detectaron hipotiroidismo subclínico en el 13,3% de los pacientes que estudiaron<sup>199</sup>, porcentaje similar al obtenido por Thomas y cols. (14,08%), mientras que solamente el 2,8% presentaban hipertiroidismo<sup>197</sup>. Baars y cols. no hallaron una mayor frecuencia de la alteración de la función tiroidea en los pacientes con AA al compararlos con sujetos sanos, un 5,38% presentaban hipotiroidismo (4,61% subclínico y 0,77% clínico) y un 1,54% hipertiroidismo (0,77% clínico y 0,77% subclínico)<sup>200</sup>.

Sharma y cols. estudiaron 201 niños en 1996, de los cuales solamente un 0,5% presentaban hipotiroidismo<sup>194</sup>; posteriormente en 1999 analizaron 1700 pacientes, un 0,29% presentaban hipotiroidismo y un 0,17% hipertiroidismo, dato similar al de De Waard-van der Spek y cols. que detectaron hipotiroidismo en el 0,95% de los pacientes de su estudio<sup>201</sup>.

Puavilai y cols.<sup>191</sup> y Klaber y cols.<sup>202</sup>. no observaron alteración de la función tiroidea en sus pacientes con AA. Kakouru y cols. determinaron TH en el 5% de los pacientes que estudiaron<sup>195</sup>, Cunliffe y cols. en el 6,58%<sup>203</sup>, y Muller y Wickleman en el 1%<sup>188</sup>.

En los pacientes con AA evaluados en nuestro estudio se observó una prevalencia incrementada de AT con respecto a los controles sanos (24,1% vs 2,5%), y esta diferencia fue estadísticamente significativa. Existe un número muy reducido de estudios de casos y controles que hayan evaluado la relación entre AA y AT. Como se puede apreciar en la tabla 35, la prevalencia de AAT en pacientes con AA es muy variable.

## DISCUSIÓN

**Tabla 35. Prevalencia de AT en pacientes con AA**

AUTOR	AÑO	PAÍS	N	AC. ANTI-TGB	AC. ANTI-TPO	AMA	AAT	TA
Kern y cols. <sup>190</sup>	1973	Baltimore	CASOS: 40	X	X	X	25%*	X
			CONTROLES: 554	X	X	X	5,8%	
Main y cols. <sup>189</sup>	1975	Austria	CASOS: 78	X	X	16,7%	16,7%	X
			CONTROLES: 78	X	X	7,7%	7,7%	X
Galbraith y cols. <sup>204</sup>	1984	Pensilvania	CASOS:60	10%	X	11,6%	38,3%	X
			CONTROLES: 60	X	X	X	1,7%	X
Lewinski y cols. <sup>205</sup>	1990	Polonia	CASOS: 85	X	X	X	5,9%	11%
			CONTROLES: 86	X	X	X	X	0%
Al-Khawajah y cols. <sup>193</sup>	1991	Arabia Saudi	CASOS: 92	2,17%	X	3,3%	5,4%	X
			CONTROLES: 88	1,14%	X	2,3%	2,3%	X
Puavilai y cols. <sup>191</sup>	1994	Tailandia	CASOS: 152	X	X	4,6%	4,6%	0%
			CONTROLES: 152	X	X	3,3%	3,3%	X
Kasumagić-Halilović y cols. <sup>196</sup>	2008	Bosnia-Herzegovina	CASOS:70	X	X	X	25,7%	X
			CONTROLES: 30	X	X	X	3,3%	X
Bakry y cols. <sup>198</sup>	2014	Egipto	CASOS: 50	46%	48%	X	X	X
			CONTROLES:50	0%	0%	X	X	X
Presente estudio	2015	España	CASOS: 54	9,3%	22,2%	X	24,1%	X
			CONTROLES: 282	5,09%	1,8%	X	2,5%	X

X: dato no especificado en el artículo.

\* Anticuerpos frente a células foliculares del tiroides.

Estudios previos han revelado que AA afecta a ambos sexos por igual con un porcentaje ligeramente mayor de mujeres; en nuestro estudio un 51,9% de los pacientes con AA eran mujeres<sup>201,206-209</sup>. También hemos observado que la presencia de AT en pacientes con AA estaba asociada al sexo femenino (69,23%), dato similar al obtenido por Galbraith y cols.<sup>204</sup>, sin embargo en los estudios realizados por Kern y cols.<sup>190</sup> y por Al-Khawajah y cols., los porcentajes de mujeres con AT y AA han sido algo inferiores (50% y 40% respectivamente), como se puede apreciar en la tabla 36.

Cunliffe y cols.<sup>203</sup> describieron una asociación entre AA y ET, siendo más frecuente en mujeres. Cuando comparamos en nuestros 54 pacientes con AA con disfunción tiroidea

respecto a los eutiroides emparejados por sexos, observamos también un predominio de la afectación del sexo femenino.

**Tabla 36. Frecuencia del sexo femenino en pacientes con AA y en pacientes con AA y AT de forma concomitante**

AUTOR	AÑO	PAÍS	MUJERES/TOTAL	MUJERES CON AA Y AT
Kern <i>y cols.</i> <sup>190</sup>	1973	Baltimore	59,1% (26/44)	50% (5/10)
Main <i>y cols.</i> <sup>189</sup>	1975	Austria	53,8% (42/78)	X
Galbraith <i>y cols.</i> <sup>204</sup>	1984	Pensilvania	70% (42/60)	76,9% (10/13)
Al-Khawajah <i>y cols.</i> <sup>193</sup>	1991	Arabia Saudi	51,1% (47/92)	40% (2/5)
Puavilai <i>y cols.</i> <sup>191</sup>	1994	Tailandia	46,7% (71/156)	X
Sharma <i>y cols.</i> <sup>194</sup>	1996	India	58,2% (117/201)	X
Kasumagić-Halilović <i>y cols.</i> <sup>196</sup>	2008	Bosnia-Herzegovina	54,3% (38/70 )	X
Kakourou T <i>y cols.</i> <sup>195</sup>	2007	Grecia	47,13% (74/157)	X
Bakry <i>y cols.</i> <sup>198</sup>	2014	Egipto	34% (17/50)	X
Presente estudio	2015	España	51,9% (28/54)	69,2% (9/13)

X: Dato no especificado en el artículo.

En el presente estudio hemos observado que la existencia de alteraciones de la función tiroidea en pacientes con AA se asocia con una mayor prevalencia de AAT positivos (75%) en comparación con los pacientes con AA eutiroides (9,5%) ( $p < 0,001$ ). La detección de AAT en pacientes con AA también se asocia con una mayor frecuencia de disfunción tiroidea (69,2%) respecto a la ausencia de estos autoanticuerpos en dichos pacientes. Esta relación entre la alteración de la función tiroidea en pacientes con AA y AT muestra porcentajes muy dispares como se observa en la tabla 37. En el estudio realizado por Bakry *y cols.* el 46% de los pacientes con anticuerpos anti-TGB y el 48% de los pacientes con anti-TPO mostraban alteración de la función tiroidea<sup>198</sup>. Sharma *y cols.* detectaron

## DISCUSIÓN

disfunción tiroidea en todos los pacientes con AA y AT<sup>192</sup>.

**Tabla 37. Disfunción tiroidea en pacientes con AA y AT de forma concomitante**

AUTOR	ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN PACIENTES CON AA Y AT Porcentaje (n)
Sharma y cols. <sup>192</sup>	100% (5/5)
Kurtev y cols. <sup>199</sup>	26,3% (5/19)
Puavilai y cols. <sup>191</sup>	0%
Klaber y cols. <sup>202</sup>	0%
Baars y cols. <sup>200</sup>	30,4% (7/23)
Presente estudio	69,2% (9/13)

El mecanismo de unión de la AA y la AT se desconoce. Una hipótesis factible es que ambas entidades tengan una predisposición inmunogénica común. El aumento del número de linfocitos T activados en la sangre periférica de pacientes con disfunción tiroidea autoinmune y AA, sugiere no sólo la participación de estos linfocitos en la patogenia de estas enfermedades, sino también su interrelación<sup>199</sup>.

A partir de los resultados obtenidos en el presente trabajo apoyamos la idea de que existe una asociación entre ambas, la disfunción tiroidea y la AT, y la AA. Así, los valores de hormonas tiroideas y de AAT deberían estudiarse en los pacientes con AA incluso en ausencia de manifestaciones clínicas de la disfunción del tiroides para la detección precoz de alteraciones tiroideas subclínicas.

## **6. CONCLUSIONES**



## 6. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con UCE, vitíligo y AA tienen una elevada prevalencia de disfunción tiroidea y AT con respecto a los sujetos controles sanos.
2. La presencia de disfunción tiroidea y AT en los pacientes con UCE, vitíligo y AA se observa con mayor frecuencia en mujeres.
3. En los pacientes con UCE, vitíligo y AA, la existencia de alteraciones de la función tiroidea se asocia con una mayor prevalencia de AAT positivos en comparación con los pacientes con estas enfermedades cutáneas eutiroideos.
4. La presencia de AAT en los pacientes con UCE, vitíligo y AA está asociada con una mayor frecuencia de disfunción tiroidea con respecto a los pacientes con dichas entidades dermatológicas y AAT negativos.
5. En la práctica clínica, la petición de pruebas de función tiroidea así como la cuantificación de AAT está indicada en todos los casos de UCE, vitíligo y AA en el diagnóstico inicial.



## **7. BIBLIOGRAFÍA**



## BIBLIOGRAFÍA

1. Zuberbier T , Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, *et al.* European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69: 868-87.
2. Grattan CE, Kobza-Black AK. Urticaria and angioedema. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology*. London: Mosby Elsevier; 2003. p. 287-311.
3. Wedi B, Wiczorek D, Raap U, Kapp A. Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12: 997-1007.
4. Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46 (5 Pt 1): 645-57.
5. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, *et al.* Epidemiology of urticaria in Spain. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 214-20.
6. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic U, Mitchel FB. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. *Allergy* 1997; 52: 504-13.
7. Kirby JD, Matthews CN, James JF, Duncan EH, Warin RR. The incidence and other aspects of factitious wealing (dermographism). *Br J Dermatol* 1971; 85: 331-5.

## BIBLIOGRAFÍA

8. Neittaanmaki H. Cold urticaria. Clinical findings in 220 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 13: 636-44.
9. Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 965-81.
10. Barlow RJ, Warburton F, Watson K, Black AK, Greaves MW. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 954-8.
11. Kobza Black A. Delayed pressure urticaria. *J Invest Dermatol* 2001; 6: 148-9.
12. Uetsu N, Miyauchi-Hashimoto H, Okamoto H, Horio T. The clinical and photobiological characteristics of solar urticaria in 40 patients. *Br J Dermatol* 2000; 142: 32-8.
13. Luong KVQ, Nguyen LTH. Aquagenic urticaria: Report of a case and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 483-5.
14. Park H, Kim HS, Yoo DS, Kim JW, Kim CW, Kim SS, *et al.* Aquagenic urticaria: a report of two cases. *Ann Dermatol* 2011; 23 (Suppl 3): S371-4.
15. Hirschmann JV, Lawlor F, English JSC, Louback JB, Winkelmann RK, Greaves MW. Cholinergic urticaria. A clinical and histologic-Study. *Arch Dermatol* 1987; 123: 462-7.
16. Tupker RA, Doeglas HMG. Water vapour loss threshold and induction of cholinergic urticaria. *Dermatologica* 1990; 181: 23-5.
17. Wakelin S. Contact urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 132-6.

18. Jain S. Pathogenesis of chronic urticaria: an overview. *Dermatol Res Pract* 2014; 674709.
19. Caproni M, Giomi B, Volpi W, Melani L, Schincaglia E, Macchia D, *et al.* Chronic idiopathic urticaria: infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced wheals. *Clin Immunol* 2005; 114: 284-92.
20. Malmros H. Auto serumtest (AST). *Nordisk Med* 1946; 29: 150-1.
21. Grattan CEH, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CTC, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticarial-a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986; 114: 583-90.
22. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328: 1599-604.
23. Grattan CEH, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clinical and Experimental Allergy* 1991; 21: 695-704.
24. Ferrer M, Kinet JP, Kaplan AP. Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-Fc(epsilon)RIalpha(alpha-subunit) in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 243-51.
25. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-Fc-RI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 443-5.
26. Zweiman B, Valenzano M, Atkins PC, Tanus T, Getsy JA. Characteristics of histamine-releasing activity in the sera of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 89-98.

## BIBLIOGRAFÍA

27. Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, Kinét JP, Kaplan AP. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 461-5.
28. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-Fc-RI-autoantibodies in autoimmune disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998; 101: 243-51.
29. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 169-72.
30. Erdei A, Kerekes K, Pech I. Role of c3a and c5a in the activation of mast cells. *Exp Clin Immunogen* 1997; 14: 16-8.
31. Füreder W, Agis H, Willheim M, Bankl HC, Maier U, Kishi K, *et al.* Differential expression of complement receptors on human basophils and mast cells. Evidence for mast cell heterogeneity and CD88/C5aR expression on skin mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 155: 3152-60.
32. O'Donnell BF, O'Neill CM, Francis DM, Niimi N, Barr RM, Barlow RJ, *et al.* Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140: 853-8.
33. Grattan CEH, Francis DM, Slater NGP, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992; 339: 1078-80.
34. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, Francis DM, Kermani F, Niimi N, *et al.* Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998; 138: 101-6.
35. Pan X-F, Gu J-Q, Shan Z-Y. The prevalence of thyroid autoimmunity in patients with urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2015; 48: 804-10.

36. Fagiolo U, Kricek F, Ruff C, Peserico A, Amadori A, Cancian M. Effects of complement inactivation and IgG depletion on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 36: 567-72.
37. Novembre E, Cianferoni A, Mori F, Calogero C, Bernardini R, Di Grande L, *et al.* Urticaria and urticaria related skin condition/disease in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39: 253-8.
38. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002; 346: 175-9.
39. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 664-72.
40. Khan DA. Alternative agents in refractory chronic urticaria: evidence and considerations on their selection and use. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 433-40.
41. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, *et al.* A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 567-73.
42. Groffik A, Mitzel-Kaoukhov H, Magerl M, Maurer M, Staubach P. Omalizumab-an effective and safe treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2011; 66: 303-5.
43. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview. Part I: Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology and work-up. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 473-91.

## BIBLIOGRAFÍA

44. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res* 2003; 16: 208-14.
45. Kyriakis KP, Palamaras I, Tsele E, Michailides C, Terzoudi S. Case detection rates of vitiligo by gender and age. *Int J Dermatol* 2009; 48: 328-9.
46. Ortonne JP. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. In: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, editors. *Dermatology*. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2003. p. 947-73.
47. Nordlund JJ, Lerner AB. Vitiligo. It is important. *Arch Dermatol* 1982; 118: 5-8.
48. Hann SK, Lee HJ. Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 671-4.
49. Morrone A, Picardo M, de Luca C, Terminali O, Passi S, Ippolito F. Catecholamines and vitiligo. *Pigment Cell Res* 1992; 5: 65-9.
50. Grimes PE, Sevall JS, Vojdani A. Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 21-6.
51. Le Poole I, Luiten R. Autoimmune etiology of generalized vitiligo. *Curr Dir Autoimmun* 2008; 10: 227-43.
52. Spritz RA. Six decades of vitiligo genetics: genome-wide studies provide insights into autoimmune pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 268-73.
53. Bystryn JC, Rigel D, Friedman RJ, Kopf A. Prognostic significance of hypopigmentation in malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1053-5.

54. Kemp EH, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP. Immunoprecipitation of melanogenic enzyme autoantigens with vitiligo sera: evidence for cross-reactive autoantibodies to tyrosinase and tyrosinase-related protein-2 (TRP-2). *Clin Exp Immunol* 1997; 109: 495-500.
55. 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.
56. Hedstrand H, Ekwall O, Olsson MJ, Landgren E, Kemp EH, Weetman AP, *et al.* The transcription factors SOX9 and SOX10 are vitiligo autoantigens in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Biol Chem* 2001; 276: 35390-5.
57. Kemp EH, Waterman EA, Hawes BE, O'Neill K, Gottumukkala RV, Gawkrödger DJ, *et al.* The melanin-concentrating hormone receptor 1, a novel target of autoantibody responses in vitiligo. *J Clin Invest* 2002; 109: 923-30.
58. Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Das PK. Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am J Pathol* 1996; 148: 1219-28.
59. Badri AM, Todd PM, Garioch JJ, Gudgeon JE, Stewart DG, Goudie RB. An immunohistological study of cutaneous lymphocytes in vitiligo. *J Pathol* 1993; 170: 149-55.
60. Van den Boorn JG, Konijnenberg D, Dellelijn TA, van der Veen JP, Bos JD, Melief CJ, *et al.* Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2220-32.

## BIBLIOGRAFÍA

61. Wu J, Zhou M, Wan Y, Xu A. CD8+ T cells from vitiligo perilesional margins induce autologous melanocyte apoptosis. *Mol Med Rep* 2013; 7: 237-41.
62. Ogg GS, Rod Dunbar P, Romero P, Chen JL, Cerundolo V. High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med* 1998; 188: 1203-8.
63. Dwivedi M, Kempf EH, Laddha NC, Mansuri MS, Weetman AP, Begumc R. T cells in vitiligo: Implications for pathogenesis and therapeutics. *Autoim Rev* 2015; 14: 49-56.
64. Sheth VM, Guo Y, Qureshi AA. Comorbidities associated with vitiligo: a ten-year retrospective study. *Dermatology* 2013; 227: 311-5.
65. Trence DL, Morley JE, Handwerger BS. Polyglandular autoimmune syndromes. *Am J Med* 1984; 77: 107-16.
66. Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, Riccardi SL, LaBerge G, Bennett DC, *et al.* NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med* 2007 22; 356: 1216-25.
67. Vrijman C, Kroon MW, Limpens J, Leeflang MM, Luiten RM, van der Veen JP, *et al.* The prevalence of thyroid disease in patients with vitiligo: a systematic review. *Br J Dermatol* 2012; 167: 1224-35.
68. Kovarik CL, Spielvogel RL, Kantor GR. Pigmentary Disorders of the Skin. In: Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF, Xu X, editors. *Lever's histopathology of the skin*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009. p. 689-99.

69. Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM. The development of guidelines for the treatment of vitiligo. Clinical Epidemiology Unit of the Istituto Dermopatico dell'Immacolata-Istituto di Recovero e Cura a Carattere Scientifico (IDI-IRCCS) and the Archives of Dermatology. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1514-21.
70. Seiter S, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U. Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *Int J Dermatol* 2000; 39: 624-7.
71. Silverberg NB, Lin P, Travis L, Farley-Li J, Mancini AJ, Wagner AM, *et al.* Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: a review of 57 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 760-6.
72. Mayoral FA, Gonzalez C, Shah NS, Arciniegas C. Repigmentation of vitiligo with pimecrolimus cream: a case report. *Dermatology* 2003; 207: 322-3.
73. Chiavérini C, Passeron T, Ortonne JP. Treatment of vitiligo by topical calcipotriol. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 137-8.
74. Ameen M, Exarchou V, Chu AC. Topical calcipotriol as monotherapy and in combination with psoralen plus ultraviolet A in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol* 2001; 145: 476-9.
75. Scherschun L, Kim JJ, Lim HW. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 999-1003.
76. Hofer A, Hassan AS, Legat FJ, Kerl H, Wolf P. Optimal weekly frequency of 308-nm excimer laser treatment in vitiligo patients. *Br J Dermatol* 2005; 152: 981-5.
77. Gupta S, Kumar B. Epidermal grafting in vitiligo: influence of age, site of lesion, and type of disease on outcome. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 99-104.

## BIBLIOGRAFÍA

78. Huggins RH, Henderson MD, Mulekar SV, Ozog DM, Kerr HA, Jabobsen G, *et al.* Melanocyte-keratinocyte transplantation procedure in the treatment of vitiligo: the experience of an academic medical center in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 785-93.
79. Oakley AM. Rapid repigmentation after depigmentation therapy: vitiligo treated with monobenzyl ether of hydroquinone. *Australas J Dermatol* 1996; 37: 96-8.
80. Pasricha JS, Khera V. Effect of prolonged treatment with levamisole on vitiligo with limited and slow-spreading disease. *Int J Dermatol* 1994; 33: 584-7.
81. Juhlin L, Olsson MJ. Improvement of vitiligo after oral treatment with vitamin B12 and folic acid and the importance of sun exposure. *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 460-2.
82. Hordinsky MK. Overview of alopecia areata. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2013; 16: S13-5.
83. Wasserman D, Guzman-Sanchez DA, Scott K, McMichael A. Alopecia areata. *Int J Dermatol* 2007; 46: 121-31.
84. Alzolibani AA. Epidemiologic and genetic characteristics of alopecia areata (part 1). *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2011; 20: 191-8.
85. Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, Moshell AN, Melton LJ 3rd. Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 628-33.
86. MacLean KJ, Tidman MJ. Alopecia areata: more than skin deep. *Practitioner* 2013; 57: 29-32.
87. Price VH. Alopecia areata: clinical aspects. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 68S.

88. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro. Alopecia areata update. Part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 177-88.
89. Alsaleh QA, Nanda A, al-Hasawi F, el-Kashlan M. Concurrent appearance of alopecia areata in siblings. *Pediatr Dermatol* 1995; 12: 285-6.
90. McDonagh AJ, Tazi-Ahnini R. Epidemiology and genetics of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 405-9.
91. Wang E, McElwee KJ. Etiopathogenesis of alopecia areata: why do our patients get it?. *Dermatol Ther* 2011; 24: 337-47.
92. Islam N, Leung PSK, Huntley AC, Gershwin ME. The autoimmune basis of alopecia areata. A comprehensive review. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 81-9.
93. McElwee KJ, Gilhar A, Tobin DJ, Ramot Y, Sundberg JP, Nakamura M, *et al.* What causes alopecia areata?. *Exp Dermatol*. 2013; 22: 609-26.
94. Tobin DJ, Fenton DA, Kendall MD. Cell degeneration in alopecia areata. An ultrastructural study. *Am J Dermatopathol* 1991; 13: 248-256.
95. Tobin DJ. Morphological analysis of hair follicles in alopecia areata. *Microsc Res Tech* 1997; 38: 443-451.
96. Gilhar A, Pillar T, Assay B, David M. Failure of passive transfer of serum from patients with alopecia areata and alopecia universalis to inhibit hair growth in transplants of human scalp skin grafted on to nude mice. *Br J Dermatol* 1992; 126: 166-171.
97. Baars MP, Greebe RJ, Pop VJ. High prevalence of thyroid peroxidase antibodies in patients with alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: e137-9.

## BIBLIOGRAFÍA

98. Ackerman AB, Guo Y, Vitale O. Clues to diagnosis in dermatopathology II. Hong Kong: Everbest Printing Company Inc 1992; p. 330-2.
99. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62: 191-202.
100. Messenger AG, McKillop J, Farrant P, McDonagh AJ, Sladden M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. *Br J Dermatol* 2012; 166: 916-2.
101. Kawashima A, Tanigawa K, Akama T, Yoshihara A, Ishii N, Suzuki K. Innate immune activation and thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3661-71.
102. Stathatos N, Daniels GH. Autoimmune thyroid disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2012; 24: 70-5.
103. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, *et al*. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-99.
104. Szyper-Kravitz M, Marai I, Shoenfeld Y. Coexistence of thyroid autoimmunity with other autoimmune diseases: friend or foe? Additional aspects on the mosaic of autoimmunity. *Autoimmunity*. 2005; 38: 247-55.
105. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. The epidemiology of thyroid diseases. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's: The thyroid a fundamental and clinical text*. 7th edition. Philadelphia: Lippincot-Raven; 1996. p.474-82.
106. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol*. 2014; 170: R241-52.

107. Dong YH, Fu DG. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18: 3611-8.
108. Rodien P, Madec AM, Ruf J, Rajas F, Bornet H, Carayon P, *et al*. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: relationship to antithyroperoxidase antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2595-600.
109. Amino N, Tada H, Hidaka Y. Chronic (Hashimoto's) thyroiditis. In: De Groot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology*. 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2001. p. 1471-80.
110. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease. In: De Groot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology*. 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2001. p. 1409-21.
111. Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity. *Endocr Dev* 2014; 26: 139-57.
112. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 661-9.
113. Vanderpump MP. How should we manage patients with mildly increased serum thyrotrophin concentrations? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 436-40.
114. Ericsson UB, Christensen SB, Thorell JI. A high prevalence of thyroglobulin autoantibodies in adults with and without thyroid disease as measured with a sensitive solid-phase immunosorbent radioassay. *Clin Immunol Immunopathol* 1985; 37: 154-62.
115. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun* 2009; 32: 231-9.

## BIBLIOGRAFÍA

116. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335: 99-107.
117. Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE. National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4236-40.
118. Ohye HN, Ishihara E, Sasaki Y, Kubota S, Fukata S, Amino N, *et al.* Four cases of Graves' disease which developed after painful Hashimoto's thyroiditis. *Intern Med* 2006; 45: 385-9.
119. Artantaş S, Gül U, Kiliç A, Güler. Skin findings in thyroid diseases. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 158-61.
120. Ai J, Leonhardt JM, Heymann WR. Autoimmune thyroid diseases: etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 641-59.
121. Vázquez-López F, Pereiro M Jr, Manjón Haces JA, González López MA, Soler Sánchez T, Fernández Coto T, *et al.* Localized granuloma annulare and autoimmune thyroiditis in adult women: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 517-20.
122. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med* 2008; 358: 2594-605.
123. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1236-48.
124. Ruggeri RM, Imbesi S, Saitta S, Campennì A, Cannavò S, Trimarchi F, *et al.* Chronic idiopathic urticaria and Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 531-6.

125. Sasaki Y, Kinjo M, McGill RL, Miyasato H. Palmar vitiligo associated with Graves' disease. *Intern Med* 2013; 52: 2001-2.
126. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1307-13.
127. Palma-Carlos AG, Palma-Carlos ML. Chronic urticaria and thyroid auto-immunity. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2005; 37: 143-6.
128. Feibelmann TC, Gonçalves FT, Daud MS, Jorge Ade S, Mantese SA, Jorge PT. Assessment of association between autoimmune thyroid disease and chronic urticaria. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51: 1077-83.
129. Aamir IS, Tauheed S, Majeed F, Atif A. Serum antithyroid antibodies in female patients with chronic urticaria. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008; 18: 498-501.
130. Wan KS, Wu CS. The essential role of anti-thyroid antibodies in chronic idiopathic urticaria. *Endocr Res* 2013; 38: 85-8.
131. Alpay A, Solak Tekin N, Tekin IÖ, Altinyazar HC, Koca R, Cınar S. Autologous Serum Skin Test versus Autologous Plasma Skin Test in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Dermatol Res Pract* 2013; 267278.
132. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983; 119: 636-40.
133. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989 Jul; 84: 66-71.

## BIBLIOGRAFÍA

134. Turktas I, Gokcora N, Demirsoy S, Cakir N, Onal E. The association of chronic urticarial and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol* 1997 Mar; 36: 187-90.
135. Ryhal B, DeMera RS, Shoenfeld Y, Peter JB, Gershwin ME. Are autoantibodies present in patients with subacute and chronic urticaria? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001; 11: 16-20.
136. Verneuil L, Leconte C, Ballet JJ, Coffin C, Laroche D, Izard JP, *et al.* Association between chronic urticarial and thyroid autoimmunity: a prospective study involving 99 patients. *Dermatology* 2004; 208: 98-103.
137. Cebeci F, Tanrikut A, Topcu E, Onsun N, Kurtulmus N, Uras AR. Association between chronic urticarial and thyroid autoimmunity. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 402-5.
138. Nuzzo V, Tauchmanova L, Colasanti P, Zuccoli A, Colao A. Idiopathic chronic urticarial and thyroid autoimmunity: Experience of a single center. *Dermatoendocrinol* 2011; 3: 255-8.
139. Yadav S, Kanwar A, Parsad D, Minz R. Chronic idiopathic urticaria and thyroid autoimmunity: perplexing association. *Indian J Dermatol* 2013; 58: 325.
140. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, *et al.* Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 214-20.
141. Najib U, Bajwa ZH, Ostro MG, Sheikh J. A retrospective review of clinical presentation, thyroid autoimmunity, laboratory characteristics, and therapies used in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103: 496-501.

142. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004; 59: 869-73.
143. Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 408-12.
144. Missaka RF, Penatti HC, Silveiras MR, Nogueira CR, Mazeto GM. Autoimmune thyroid disease as a risk factor for angioedema in patients with chronic idiopathic urticaria: a case-control study. *Sao Paulo Med J* 2012; 130: 294-8.
145. Bangash SA, Bahna SL. Resolution of chronic urticaria and angioedema with thyroxine. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26: 415-7.
146. Aversano M, Caiazzo P, Iorio G, Ponticciello L, Lagana B, Leccese F. Improvement of chronic idiopathic urticaria with L-thyroxine: a new TSH role in immune response? *Allergy* 2005; 60: 489-93.
147. Rumblyrt JS, Katz JL, Schocket AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96 (6 Pt 1): 901-5.
148. Gaig P, García-Ortega P, Enrique E, Richart C. Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 342-5.
149. Zauli D, Deleonardi G, Foderaro S, Grassi A, Bortolotti R, Ballardini G, *et al.* Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2001; 22: 93-5.
150. Magen E, Mishal J. The effect of L-thyroxine treatment on chronic idiopathic urticaria and autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol* 2012; 51: 94-7.

## BIBLIOGRAFÍA

151. Heymann WR. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40 (2 Pt 1): 229-32.
152. Rottem M. Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link?. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 69-72.
153. Doutre MS. Chronic urticaria and thyroid auto-immunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 30: 31-7.
154. Bagnasco M, Minciullo PL, Saraceno GS, Gangemi S, Benvenga S. Urticaria and thyroid autoimmunity. *Thyroid* 2011; 21: 401-10.
155. Fraser K, Robertson L. Chronic urticaria and autoimmunity. *Skin Therapy Lett* 2013; 18: 5-9.
156. Bar-Sela S, Reshef T, Mekori YA. IgE antithyroid microsomal antibodies in a patient with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1216-7.
157. Tedeschi A, Lorini M, Asero R. Anti-thyroid peroxidase IgE in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 467-8.
158. Concha LB, Chang CC, Szema AM, Dattwyler RJ, Carlson HE. IgE antithyroid antibodies in patients with Hashimoto's disease and chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25: 293-6.
159. Gimenez-Arnau AM, Ferrer M, Peter H-J, Maurer M, Pujol RM. Urticaria crónica: estudio etiológico prospectivo e importancia del síndrome autoinmune. *Actas Dermosifiliograf* 2004; 95: 560-6.

160. Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves M. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140: 446-52.
161. Kandeel AA, Zeid M, Helm T, Lillie MA, Donahue E, Ambrus JL. Evaluation of chronic urticaria in patients with Hashimoto thyroiditis. *J Clin Immunol* 2001; 21: 335-47.
162. Vermeulen C, Mathelier-Fusade P, Rouquette AM, Bayrou O, Pecquet C, Leynadier F. Chronic urticaria, thyroiditis and autologous serum test. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130 (12 Pt 1): 1115-8.
163. Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, Antonicelli L. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy* 2005; 60: 256-8.
164. Mozena JD, Tiñana A, Negri J, Steinke JW, Borish L. Lack of a role for cross-reacting anti-thyroid antibodies in chronic idiopathic urticaria. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1860-5.
165. Blanchin S, Estienne V, Durand-Gorde JM, Carayon P, Ruf J. Complement activation by direct C4 binding to thyroperoxidase in Hashimoto's thyroiditis. *Endocrinology* 2003; 144: 5422-9.
166. Kirkpatrick CH. A mechanism for urticaria/angioedema in patients with thyroid disease. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 988-90.
167. Altrichter S, Peter H-S, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE Mediated autoallergy against thyroid peroxidase-A novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria?. *PLoS One* 2011; 6: e14794.
168. Robert P. Ueber die Vitiligo. *Dermatologica* 1941; 84: 257-319.

## BIBLIOGRAFÍA

169. Cunliffe WJ, Hall R, Newell DJ, Stevenson CJ. Vitiligo, thyroid disease and autoimmunity. *Br J Dermatol* 1968; 80: 135-9.
170. Grimes PE, Halder RM, Jones C, Chakrabarti SG, Enterline J, Minus HR, *et al.* Autoantibodies and their clinical significance in a black vitiligo population. *Arch Dermatol* 1983; 119: 300-3.
171. Betterle C, Caretto A, De Zio A, Pedini B, Veller-Fornasa C, Cecchetto A, *et al.* Incidence and significance of organ-specific autoimmune disorders (clinical, latent or only autoantibodies) in patients with vitiligo. *Dermatologica* 1985; 171: 419-23.
172. Arora NVK, Shankar V, Chaudhary SD, Nagpal RK. Triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin levels in vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1990; 56: 299-300.
173. Schallreuter KU, Lemke R, Brandt O, Schwartz R, Westhofen M, Montz R, *et al.* Vitiligo and other diseases: coexistence or true association? Hamburg study on 321 patients. *Dermatology* 1994; 188: 269-75.
174. Hegedüs L, Heidenheim M, Gervil M, Hjalgrim H, Hoier-Madsen M. High frequency of thyroid dysfunction in patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol* 1994; 74: 120-3.
175. Frati R, Frati C, Sassano PP, Antonaci A. Vitiligo, autoimmune thyroiditis: a rare thyroid cancer arising with bone metastases on maxillofacial area. *J Exp Clin Cancer Res* 1999; 18: 85-7.
176. Zettinig G, Tanew A, Fischer G, Mayr W, Dudczak R, Weissel M. Autoimmune diseases in vitiligo: do anti-nuclear antibodies decrease thyroid volume? *Clin Exp Immunol* 2003; 131: 347-54.

177. Kakourou T, Kanaka-Gantenbein C, Papadopoulou A, Kaloumenou E, Chrousos GP. Increased prevalence of chronic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 220-3.
178. Daneshpazhooh M, Mostofizadeh G M, Behjati J, Akhyani M, Robati RM. Anti-thyroid peroxidase antibody and vitiligo: a controlled study. *BMC Dermatol* 2006; 6: 3.
179. Gopal KV, Rama Rao GR, Kumar YH, Appa Rao MV, Vasudev P; Srikant. Vitiligo: a part of a systemic autoimmune process. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 162-5.
180. Yang Y, Huang G, Yan X, Qing Z. Clinical analysis of thyroglobulin antibody and thyroid peroxidase antibody and their association with vitiligo. *Indian J Dermatol* 2014; 59: 357-60.
181. Cho SB, Kim JH, Cho S, Park JM, Park YK, Oh SH. Vitiligo in children and adolescents: association with thyroid dysfunction. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 64-7.
182. Kasumagic-Halilovic E, Prohic A, Begovic B, Ovcina-Kurtovic N. Association between Vitiligo and Thyroid Autoimmunity. *J Thyroid Res.* 2011; 938257.
183. Uncu S, Yaylı S, Bahadır S, Okten A, Alpay K. Relevance of autoimmune thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *Int J Dermatol* 2011; 50: 175-9.
184. Mandry RC, Ortíz LJ, Lugo-Somolinos A, Sánchez JL. Organ-specific autoantibodies in vitiligo patients and their relatives. *Int J Dermatol* 1996; 35: 18-21.
185. Yang Y, Lin X, Fu W, Luo X, Kang K. An approach to the correlation between vitiligo and autoimmune thyroiditis in Chinese children. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 706-10.

## BIBLIOGRAFÍA

186. Hutfless S, Matos P, Talor MV, Caturegli P, Rose NR. Significance of prediagnostic thyroid antibodies in women with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1466-71.
187. Rose NR. Prediction and prevention of autoimmune disease: a personal perspective. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1109: 117-28.
188. Muller SA, Winkelmann RK. Alopecia areata. An evaluation of 736 patients. *Arch Dermatol* 1963; 88: 290-7.
189. Main RA, Robbie RB, Gray ES, Donald D, Horne CH. Smooth muscle antibodies and alopecia areata. *Br J Dermatol* 1975; 92: 389-93.
190. Kern F, Hoffman WH, Hambrick GW Jr, Blizzard RM. Alopecia areata. Immunologic studies and treatment with prednisone. *Arch Dermatol* 1973; 107: 407-12.
191. Puavilai S, Puavilai G, Charuwichitratana S, Sakuntabhai A, Sriprachya-Anunt S. Prevalence of thyroid diseases in patients with alopecia areata. *Int J Dermatol* 1994; 33: 632-3.
192. Sharma VK, Sialy R, Kumar B, Gupta S. Evaluation of thyroid function in north Indians with alopecia areata: response to intravenous injection of 100 micrograms thyrotropin releasing hormone (TRH). *J Dermatol*. 1999; 26: 339-42.
193. Al-Khawajah M. Alopecia areata and associated diseases in Saudi patients. *Ann Saudi Med* 1991; 11: 651-4.
194. Sharma VK, Dawn G, Kumar B. Profile of alopecia areata in Northern India. *Int J Dermatol* 1996; 35: 22-7.

195. Kakourou T, Karachristou K, Chrousos G. A case series of alopecia areata in children: Impact of personal and family history, stress and autoimmunity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 21: 356-9.
196. Kasumagić-Halilović E. Thyroid autoimmunity in patients with alopecia areata. *Acta Dermatovenerol Croat* 2008; 16: 123-5.
197. Thomas EA, Kadyan RS. Alopecia areata and autoimmunity: A clinical study. *Indian J Dermatol* 2008; 53: 70-4.
198. Bakry OA, Basha MA, El Shafiee MK, Shehata WA. Thyroid disorders associated with alopecia areata in egyptian patients. *Indian J Dermatol* 2014; 59: 49-55.
199. Kurtev A, Iliev E. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with alopecia areata. *Int J Dermatol* 2005; 44: 457-61.
200. Baars MP, Greebe RJ, Pop VJ. High prevalence of thyroid peroxidase antibodies in patients with alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: e137-9.
201. De Waard-van der Spek FB, Oranje AP, De Raeymaecker DM, Peereboom-Wynia. Juvenile versus maturity-onset alopecia areata-a comparative retrospective clinical study. *Clin Exp Dermatol* 1989; 14: 429-33.
202. Klaber MR, Munro DD. Alopecia areata: immunofluorescence and other studies. *Br J Dermatol* 1978; 99: 383-6.
203. Cunliffe WJ, Hall R, Stevenson CJ, Weightman D. Alopecia areata, thyroid disease and autoimmunity. *Br J Dermatol* 1969; 81: 877-81.
204. Galbraith GM, Thiers BH, Vasily DB, Fudenberg HH. *Br J Dermatol* 1984; 110: 163-70.

## BIBLIOGRAFÍA

205. Lewiński A, Broniarczyk-Dyła G, Sewerynek E, Zerek-Mełeń G, Szkudliński M. Abnormalities in structure and function of the thyroid gland in patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23(4 Pt 1): 768-9.
206. Anderson I. Alopecia areata: a clinical study. *Br Med J* 1950; 4691: 1250-2.
207. Shellow WV, Edwards JE, Koo JY. Profile of alopecia areata: a questionnaire analysis of patient and family. *Int J Dermatol* 1992; 31: 186-9.
208. De Weert J, Temmerman L, Kint A. Alopecia areata: a clinical study. *Dermatologica*. 1984; 168: 224-9.
209. Seyrafi H, Akhiani M, Abbasi H, Mirpour S, Gholamrezanezhad A. Evaluation of the profile of alopecia areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients. *BMC Dermatol* 2005; 5: 11.

## **8. ANEXO**