

Vitiligo Instabilizado em Contexto de Hipertermelanosose Difusa: Uma Apresentação Inusitada de uma Síndrome de Schmidt

Rui Tavares Bello¹, Carlos Tavares Bello², João Sequeira Duarte², Carlos Vasconcelos²

¹Unidade de Dermatologia/Dermatology Department, Hospital dos Lusíadas, Lisboa, Portugal

²Serviço de Endocrinologia/Endocrinology Department, Hospital Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

RESUMO – O vitiligo, uma leucodermia adquirida particularmente prevalente, caracteriza-se pelo impacto psicossocial, cronicidade e resistência aos tratamentos. Na sua gênese intervêm de forma intrincada mecanismos genéticos, ambientais, stress oxidativo e autoimunidade. As comorbilidades imunologicamente mediadas ocorrem com frequência variável mas significativa e devem justificar uma atenção redobrada por parte dos Dermatologistas. A síndrome de Schmidt – síndrome poliglandular autoimune do tipo II é definida pela ocorrência de doença de Addison e patologia autoimune da tiroideia e/ou diabetes mellitus tipo 1. Relata-mos caso de uma doente com 64 anos de idade, com antecedentes de doenças imunologicamente mediadas, incluindo história de tiroidite autoimune e de vitiligo acrofacial estável o qual, nos últimos 3 meses, sofrera uma modificação impressiva nas suas extensão e morfologia, no contexto de uma melanodermia difusa recém-instalada. A avaliação laboratorial efectuada documentou hipocortisolismo, ulteriormente confirmado por provas funcionais, bem como marcadores imunológicos e imagiologia compatíveis: doença de Addison autoimune enquadrável numa síndrome de Schmidt. A correcção da insuficiência endócrina permitiu equilibrar a doente nos planos hidroelectrolítico e metabólico, tendo sido observados uma reversão da hipertermelanosose e estabilização do vitiligo. Salientam-se a progressão importante de um vitiligo até então estável; as novas particularidades morfológicas da dermatose – lesões em *confetti*, vitiligo tricrómico e fenómeno de Koebner – e a hipertermelanosose difusa numa doente com história de múltiplas manifestações de autoimunidade. Conclui-se pela necessidade de reconhecer e, logo, suspeitar de comorbilidades imunologicamente mediadas do vitiligo, em particular quando na presença de atipias semiológicas ou evolutivas e no contexto de história clínica sugestiva.

PALAVRAS-CHAVE – Melanosose; Poliendocrinopatias Autoimunes; Vitiligo.

Unstable Vitiligo in the Setting of Diffuse Hypermelanosis: A Peculiar Presentation of Schmidt's Syndrome

ABSTRACT – Vitiligo is an acquired prevalent pigmentary disorder characterized by its chronicity, refractoriness and significant psychosocial burden. Concerning its pathogenesis, several genetic, environmental, oxidative stress mechanisms and immune disturbances combine in an intricate, complex way. Diverse immunemediated comorbidities do occur in a variable yet significant manner, so as to fully justify the careful approach and follow-up of these patients. polyglandular autoimmune syndrome type II – Schmidt's syndrome – is defined by the association of Addison's disease with immunemediated thyroid disease and/or type 1 diabetes mellitus. The case of a 64year old Caucasian female patient with a long lasting history of several immunemediated disorders (namely Hashimoto thyroiditis and hypothyroidism, atrophic gastritis, lichen planus and stable acrofacial vitiligo) is reported. who For the last 3 months her vitiligo had suffered significant extension and morphologic changes – confettillike lesions, trichromic vitiligo and Koebner's phenomenon – along with discrete and subtle generalized hypermelanosis. Laboratory work up disclosed a state of hypocortisolism –further confirmed by functional, immunological and image studies: autoimmune Addison's disease in the context of

Correspondência: Rui Tavares Bello
Av. António Augusto Aguiar, 24- 8º Dto
1050-016 Lisboa, Portugal
E-mail: dermoclinica@netcabo.pt

Recebido/Received
12 Outubro/October 2016
Aceite/Accepted
17 Dezembro/December 2016

Caso Clínico

Schmidt`s syndrome. An effective endocrine insufficiency correction prompted for a quick patient`s recovery as far as hydroelectrolytic and metabolic metabolism, with a concomitant reversion of the hypermelanosis and a stabilization of the vitiligo. In this case it is noteworthy the rapid expansion of a previous stable vitiligo along with the acquisition of peculiar new morphologic features, in the context of a subtle diffuse hypermelanosis in a patient with a past history of several immunemediated disorders. We underline the need to acknowledge the possible association of vitiligo with immunemediated comorbidities, particularly whenever atypical semiological or evolutive features are present.

KEYWORDS – Melanosis; Polyendocrinopathies, Autoimmune; Vitiligo.

INTRODUÇÃO

O vitiligo é uma dermatose prevalente (até 2% da população), de forte impacto psicossocial e em cuja complexa gênese intervêm factores etiológicos variados e intrincados, incluindo susceptibilidade genética, ambiente, stress oxidativo e alterações imunitárias. É caracterizada pela perda selectiva de melanócitos na pele, mucosas e outros epitélios pigmentados, do que resultam despigmentação e alterações funcionais das áreas e dos órgãos afectados. A maioria dos casos surge antes do 3º decénio da vida,¹ a topografia e a evolução são variáveis, tal como a resposta aos tratamentos instituídos. As comorbilidades são frequentes, em particular as de determinismo imunitário e devem suscitar uma avaliação global do doente.²

A doença de Addison é uma endocrinopatia rara que se caracteriza pelo compromisso da síntese hormonal, afectando não só o eixo dos glucocorticóides como também dos mineralocorticóides e androgénios suprarrenais. Esta deficiência pode ter como origem um distúrbio do córtex suprarrenal SR (insuficiência suprarrenal primária) ou ser determinada por anomalias da hipófise (insuficiência suprarrenal secundária). A etiologia da Insuficiência suprarrenal SR primária é múltipla (Tabela 1) mas é claramente dominada no plano estatístico

Tabela 1 - Insuficiência Suprarrenal Primária. Etiologia⁹

| |
|--|
| • Adrenalite autoimune |
| • Adrenalite Infecçiosa (Myc tuberculosis, micótica e viral) Doença neoplásica (Carcinoma da SR; Doença metastática) |
| • Doença hemorrágica na SR (S WaterhouseFrederichsen, Anticoagulação, Traumas e Iatrogenia) |
| • Trombose da SR (LES, PAN, SAF...) |
| • Fármacos que interferem com a esteroidogénese (Cetoconazol, Rifampicina, Fenitoína, Acetato de ciproterona...) |
| • Miscelânea (Amiloidose, Hemocromatose, Sarcoidose, Histiocitose) Neonatal (S Cushing materno, Trauma obstétrico) |
| • Genética (Adrenoleucodistrofia...) |

por mecanismos autoimunes (70% dos casos).³ A “adrenalite autoimune” pode ocorrer isoladamente, ou associarse a comorbilidades autoimunes ou disimunitárias específicas ou não específicas de órgão; neste contexto, ocorrem as síndromes poliglandulares autoimunes (SPA) (Tabela 2), em que o atingimento de diversas glândulas está na base de constelação mais ou menos complexa de sinais e sintomas e inerentes desafios nos planos do diagnóstico, da terapêutica e do prognóstico.

Tabela 2 - Síndromes Poliglandulares Autoimunes⁹

| |
|---|
| • Tipo I (13%) - 2 entre: Candidose Crónica; Hipoparatiroidismo crónico; D. Addison |
| • Tipo II (41%) - D. Addison e: Tiroidite AI e/ou Diabetes Mellitus tipo 1 |
| • Tipo III - Doença AI da tiróide e outra doença AI (excluindo D. Addison; hipoparatiroidismo e candidose crónica) |
| • Tipo IV (5%) - Combinação de 2 ou mais doenças AI específicas de órgão não abrangidas pelas categorias prévias) |

Apresentamos um caso clínico de uma doente de 64 anos de idade em que modificações morfológicas e evolutivas de um vitiligo acrofacial antigo, no contexto de uma hiper-melanose difusa e de um historial de distúrbios autoimunes suscitaram a pesquisa e o subsequente diagnóstico de uma síndrome poliglandular autoimune (SPGAI) de tipo II (síndrome de Schmidt).

CASO CLÍNICO

Doente eurocaucasiana de 64 anos de idade, profes-sora, casada, recorre à consulta regular de Dermatologia para avaliar o seu quadro de vitiligo acrofacial, modificado recentemente, com extensão das lesões prévias e o aparecimento de múltiplas novas pequenas manchas na face, membros superiores, área interescapular e região do decote. Tal modificação surgira rapidamente, cerca de 4 meses antes, em contexto de saúde aparente e, alegadamente, sem factores desencadeantes como exposição solar, eritema actínico, uso de tópicos contendo corticosteróides ou de agentes despigmentantes. O vitiligo acrofacial instalara-se cerca de 8 anos antes, tendo permanecido estável ao longo do tempo, não respondendo aos tratamentos tópicos instituídos

Caso Clínico

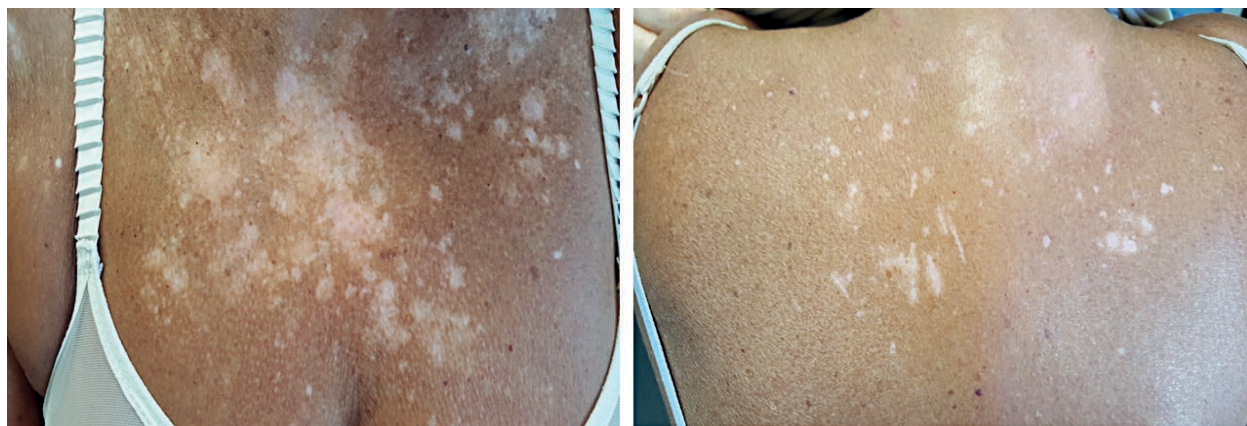


Figuras 1 e 2 - Vitiligo com lesões extensas, acraís e faciais.

por evidente falta de adesão. Dos seus antecedentes, eram relevantes uma tuberculose ganglionar na infância, tireoidite de Hashimoto com hipotireoidismo (desde os 42 anos), gastrite autoimune, líquen plano disseminado (aos 56 anos de idade) e urticária crónica espontânea (aos 60 anos de idade, com remissão ao fim de 1 ano). Encontrava-se medicada com levotiroxina, sinvastatina+ezetimibe por dislipidemia, lofazepato de etilo e amitriptilina por perturbação de humor ansiodepressiva, ácido fólico, suplemento de antioxidantes, tacrolimus pomada a 0,1% e protectores solares. Os antecedentes familiares eram irrelevantes, negativos para vitiligo e patologia sistémica imune-mediada, incluindo endocrinopatia autoimune. À observação dermatológica, constatava-se a par de manchas amelanóticas extensas, acraís e faciais (Figs. 1 e 2), a presença nas áreas peitoral e escapular de múltiplas manchas de pequenas dimensões, lenticulares (*"em confetti"*) e outras, de maiores dimensões, de limites mal definidos, com 3 tonalidades que incluíam o branco leitoso, o beije escuro e a pele circundante

normalmente pigmentada (*"vitiligo tricrómico"*) (Fig. 3). Eram por outro lado bem visíveis, na região escapular, manchas de distribuição linear, sugestivas de *koebnerização* de escoriações (Fig. 4). De realce igualmente (embora a doente o não valorizasse) uma hipermelanose difusa da pele e mucosas, porém sem acentuação nas pregas ou nas cicatrizes cutâneas. Negava queixas gerais como astenia, adinamia, mialgias, palpitações, náuseas, vômitos ou perturbações do sono, mas referia um episódio isolado de lipotímia durante venipunção para colheita de sangue, atribuído a hipoglicémia, a qual foi confirmada por medição da glicémia capilar. Optámos consequentemente por despistar doença de Addison, em função da apresentação dermatológica inusitada e dos antecedentes autoimunes da doente. Dos exames complementares efectuados nesse primeiro tempo salientam-se a normalidade do hemograma e ionograma, da glicémia, das provas de função tiroideia, dos marcadores de autoimunidade e doseamentos de cortisol e de adrenocorticotrofina (ACTH) séricos matinais de 6 micragr/dL (valores N:523) e 1646 picogr/mL (valores N:952), respectivamente.

A doente foi referenciada para Consulta de Endocrinologia onde uma ulterior exploração envolvendo as hormonas séricas matinais, uma prova funcional do Synacthen (250 mcg EV e cortisol aos 30' e 60' de 8,35 mg/dia e 7,79 mg/dia, respectivamente) permitiram confirmar o diagnóstico de insuficiência suprarrenal. Os anticorpos anti-suprarrenal (21hidroxilase) encontravam-se positivos e uma tomografia computadorizada (TC) abdominal não revelou alterações relevantes nas locas SR. Iniciou tratamento com hidrocortisona (20 mg/dia), posteriormente alterada para prednisolona (5 mg) associada a fludrocortisona (0,05 mg) pelo aparecimento de hiponatrémia durante o seguimento. Actualmente, 5 meses depois, a doente encontrase clínica e analiticamente compensada, tendo-se verificado uma reversão significativa da hipermelanose da pele e mucosas e uma estabilização da progressão com eventual atenuação das manchas de vitiligo (Figs. 5 a 8).



Figuras 3 e 4 - Nas áreas peitoral e escapular: múltiplas lesões de pequenas dimensões, lenticulares (*"em confetti"*), outras maiores de limites mal definidos, com 3 tonalidades - branco leitoso, beije escuro - e pigmentação normal da pele circundante (*"vitiligo tricrómico"*) e no dorso lesões lineares sugestivas de *koebnerização* de escoriações.

Caso Clínico



Figuras 5 a 8 - Estabilização da progressão e atenuação das manchas de vitiligo 5 meses após correção da insuficiência suprarrenal.

DISCUSSÃO

A insuficiência suprarrenal é uma doença endócrina rara caracterizada pela deficiência de glucocorticoides. Topograficamente, subdividese em formas primárias, quando há compromisso funcional do córtex da suprarrenal e secundárias, quando resulta de patologia hipofisária e/ou hipotalâmica.⁴ A doença de Addison ou insuficiência suprarrenal primária é uma doença relativamente rara, com prevalências que variam entre 0,45 e 11,7 casos por cem mil habitantes.^{5,6}

Clinicamente, pode manifestar-se de forma aguda ou crônica, sendo o prognóstico, se não diagnosticada a tempo, habitualmente fatal. A apresentação clínica é variável dependendo da rapidez da instalação e gravidade da patologia de base. A crise addisoniana é uma emergência médica que cursa com instabilidade hemodinâmica, alteração do estado de consciência, queixas digestivas (náuseas, vômitos, anorexia, diarreia) e, frequentemente, hipoglicemia, hiponatremia e hipercaliemia. Por outro lado, casos menos graves apresentam-se com queixas inespecíficas, tais como: astenia, mialgias, diminuição da força muscular, perda ponderal, anorexia, náuseas e vômitos intermitentes. Hipotensão ortostática e "salt craving" são típicos. A diminuição da pilosidade axilar e púbica pode ser um sinal de déficit de androgênios, o qual é mais expressivo nas mulheres. A hiperpigmentação mucocutânea é exclusiva dos casos primários, reflectindo a estimulação dos receptores de melanocortina 1 pela ACTH.⁷

O diagnóstico assenta em critérios analíticos no contexto clínico apropriado. A normalidade da cortisolémia plasmática isolada ou do cortisol urinário (urina de 24 horas) não podem

ser utilizados para excluir o diagnóstico.⁸ A prova de Synacthen é considerada o método *gold standard* para o diagnóstico da insuficiência suprarrenal. Consiste na administração de 250 mcg de ACTH sintético e a avaliação do cortisol plasmático antes, 30 e 60 minutos depois. Um valor máximo de cortisol plasmático inferior a 18 mcg/dL confirma o diagnóstico. O doseamento do ACTH é fulcral para um diagnóstico topográfico. Um valor elevado sustenta a hipótese de perturbação primária da suprarrenal; valores baixos ou inadequadamente normais são a favor de patologia hipotálamohipofisária. Uma vez que cerca de 70% dos casos de doença de Addison são de etiologia autoimune, a determinação dos anticorpos antipararrenais é relevante.⁹ A TC permite avaliar morfológicamente as suprarrenais, podendo sugerir/excluir a etiologia: infecciosa, hemorrágica ou neoplásica. A primeira descrição desta condição é atribuída a Thomas Addison que, em 1855, no Guy's Hospital em Londres, descreveu os seus sinais e sintomas: "a morbid state, the leading and characteristic features of which are anemia, general languor and debility, remarkable feebleness of the heart's action, irritability of the stomach and a peculiar change of the color of the skin, occurring in connection with a diseased condition of the suprarenal capsules". No exame *post mortem* de onze doentes, T. Addison identificou seis casos de tuberculose, três de neoplasia, um de hemorragia e um de fibrose da glândula suprarrenal de causa desconhecida. Neste último caso que terá sido a primeira descrição duma adrenalite autoimune e para o qual Addison propôs um mecanismo inflamatório para justificar a destruição e atrofia do órgão documentava-se igualmente a

ocorrência de vitiligo, descrita pelo autor como “*there were in the midst of this dark mottling certain insular portions of the integumentum presenting a blanched or morbidly white appearance...*”.¹⁰ Na realidade, a prevalência de Vitiligo em doentes com doença de Addison é elevada, atingindo 9,6%.¹¹ Tal era de resto o caso da nossa doente, que associava um vitiligo acrofacial crónico (embora recentemente instabilizado).

As síndromes autoimunes poliglandulares (SPGAI), caracterizadas pelo compromisso funcional endócrino das glândulas afectadas, decorrem patogenicamente de lesão autoimune, traduzida por infiltração linfocitária dos órgãos-alvo, pela presença de autoanticorpos circulantes específicos de órgão, por perturbações da imunidade celular e pela associação habitual com haplótipos HLA DR/DQ ou génotipos determinantes das respostas imunes,¹² incluindo os CTLA4, PTPN22, tirosina fosfatase entre outros, localizados aos cromossomas 6,2 e 1.¹³

A síndrome poliglandular autoimune (SPGAI) do tipo II (síndrome de Schmidt), definida pela associação de doença Addison com doença tiroideia AI e/ou diabetes do tipo I, embora rara (incidência de 12/100 mil/ano),¹⁴ é a mais prevalente das SPGAI's,¹⁵ responsável por 41% da totalidade.¹⁶ Manifestase habitualmente na idade adulta (2040 anos), afecta o género feminino preferencialmente (rácio F:M de 3.1) e cerca de metade dos casos são de carácter hereditário, tendo sido documentados mecanismos de transmissão hereditária autossómicos dominante e recessivo, bem como poligénico.¹⁷ A ordem de apresentação das alterações endócrinas é variável, embora a insuficiência suprarrenal habitualmente preceda as restantes.¹⁸ Tal não foi no entanto o caso da nossa doente, na qual a tiroidite de Hashimoto antecedeu de vários anos a doença Addison.

O diagnóstico das SPGAI constitui habitualmente um desafio, tendo em conta por um lado a sua raridade e, por outro, o carácter inespecífico, fruste e quase sempre insidioso das suas manifestações clínicas. Ao compromisso funcional das glândulas endócrinas afectadas, associam-se com frequência variável manifestações não endócrinas, facto que pode propiciar – perante um elevado índice de suspeição – um diagnóstico mais precoce, eventualmente *life saving*.¹⁹ Tal é o que ocorre com a SPGAI tipo II (síndrome de Schmidt) com a qual têm sido associadas, com frequências variadas, outras doenças AI incluindo a anemia perniciosa (5%), hipogonadismo (5%), vitiligo (20%) e alopecia areata (6%).^{12,14}

É bem conhecido o facto de que, muito embora seja tradicionalmente considerada uma doença pauci-inflamatória, mecanismos disimunitários desempenham papel de relevo na etiopatogenia do vitiligo, em particular nas formas não-segmentares. Não é conhecido em detalhe no entanto, o peso relativo da participação da imunidade celular (mecanismos de citotoxicidade) e humoral (autoanticorpos) na génese e evolução da dermatose.²⁰ É actualmente postulado que os aspectos iniciais que conduzem ao desenvolvimento de uma resposta inflamatória/autoimune no vitiligo sejam condicionados pelo background genético; nesse contexto, traumas físicos (fenómeno de Köebner) ou agressões químicas (compostos fenólicos

no vitiligo ocupacional, p. ex.) poderiam determinar “*danger responses*” conducentes a uma activação inapropriada do SI Inato e consequente perda da homeostasia da unidade epidermomelânica em geral e dos próprios melanócitos em particular.²¹

Não surpreende consequentemente que, para além do atingimento de outros epitélios pigmentados (disfunção colar, surdez neurosensorial e alterações visuais),²² os doentes com vitiligo tenham outras comorbilidades autoimunes. Variável no plano da prevalência em função da origem étnica das populações estudadas e da metodologia empregue, a verdade é que a existência de vitiligo representa, face à população geral considerada, um risco acrescido de desenvolver numerosas doenças imunologicamente mediadas. Entre as dermatológicas, merecem realce a alopecia areata, a psoríase, a morfeia e o lúpus cutâneo crónico, enquanto entre as não dermatológicas destacam-se as doenças autoimunes da tiróide, as doenças inflamatórias intestinais crónicas, a anemia perniciosa, o lúpus eritematoso sistémico, a síndrome de Guillain-Barré, a *miastenia gravis*, a síndrome de Sjögren, artrite reumatóide.²³⁻²⁶ Menos frequentemente reportadas, mas significativas em função da nossa doente, são o líquen plano²⁷ e a urticária crónica.²⁴ O vitiligo pode, por outro lado, estar presente em todos os subtipos das síndromes poliglandulares autoimunes, em particular no APS III.²⁸ O caso da nossa doente, com história pessoal documentada de várias doenças imunomediadas (tiroidite de Hashimoto e subsequente hipotireoidismo, urticária espontânea crónica, vitiligo, líquen plano, gastrite crónica e doença de Addison) ilustra de forma exemplar estas associações descritas.

Marcadores clínicos de instabilidade/evolutividade do vitiligo vêm sendo procurados, tendo em conta por um lado a cronicidade e, por outro, o prognóstico imprevisível da doença; entre eles, contam-se o fenómeno de Köebner²⁹ a hipopigmentação marginal (vitiligo tricrómico),³⁰ o prurido³¹ e, mais recentemente descrita, a despigmentação em *confetti*.³² A instabilização do vitiligo crónico da nossa doente traduzia tal realidade, predictora de progressão: as manchas em *confetti*, as manchas tricrómicas e a presença de fenómeno de Köebner, majoradas ainda pela associação com outras doenças disimunitárias.³³ Entendemos que, na nossa doente a rápida instituição de corticoterapia sistémica, de par eventualmente com a correcção endócrinometabólica, permitiu suspender tal evolução; no entanto, a doente encontrase em seguimento, sendo cedo para definir com segurança a resposta ao tratamento bem como o prognóstico final da dermatose.

Em conclusão, apresentamos caso clínico de uma doente de 64 anos de idade com historial vasto de doenças imunologicamente mediadas cutâneas e sistémicas, na qual modificações morfológicas e evolutivas significativas de um vitiligo crónico no contexto de uma hipermelanose difusa, suscitou a pesquisa e consequente diagnóstico de uma doença de Addison e de uma síndrome de Schmidt. Sublinha-se a elevadíssima prevalência de comorbilidades imunologicamente mediadas e a necessidade de manter um nível de suspeição elevado nestes doentes com vitiligo. Alertase finalmente para

Caso Clínico

as alterações semiológicas indiciadoras de progressão da doença – fenómeno de Köebner, vitiligo tricrómico e “em confetti” – como potenciais reveladores dessas comorbilidades.

Uma referência final para a necessidade de uma colaboração interdisciplinar efectiva nestes doentes, nos quais para além da necessidade de tratar uma doença dermatológica invalidante, se impõe controlar, monitorizar, detectar e tratar precocemente o aparecimento de outras doenças cutâneo-sistémicas imunologicamente mediadas.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Protecção de pessoas e animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of human and animal subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

REFERÊNCIAS

1. Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol.* 2012; 51:120612.
2. Taïeb A, Picardo M, VETF Members. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res.* 2007; 20:2735.
3. Sheth VM, Guo Y, Qureshi AA. Comorbidities associated with vitiligo: a tenyear retrospective study. *Dermatology.* 2013; 227:3115.
4. Laddha NC, Dwivedi M, Mansuri MS, Gani AR, Ansarullah M, Ramachandran AV, et al. Vitiligo: interplay between oxidative stress and immune system. *Exp Dermatol.* 2013; 22:24550.
5. Spritz RA. The genetics of vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2011; 131:E18E20.
6. Le Poole IC, Das PK, van den Wijngaard RM, Bos JD, Westerhof W. Review of the ethiopathomechanism of vitiligo: A convergence theory. *Exp Dermatol.* 1993; 2:14553.
7. Gauthier Y, Cario-André M, Taïeb A. A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagia? *Pigment Cell Res.* 2003; 16:3227.
8. Ezzedine K, Sheth V, Rodrigues M, Eleftheriadou V, Harris J, Hamzavi IH, et al. Vitiligo is not a cosmetic disease. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73:8835.
9. Passeron T. Leucodermies. *EMC – Dermatologie.* 2016; 11:111.
10. Lee H, Lee MH, Lee DY, Kang HY, Kim KH, Choi GS, et al. Prevalence of Vitiligo and Associated Comorbidities in Korea. *Yonsei Med J.* 2015; 56:71925.
11. Carey RM. The changing clinical spectrum of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med.* 1997; 127:11035.
12. Ockers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 1996; 335:120612.
13. Eason RJ, Croxon MS, Perry MC, Somerfield SD. Addison's disease, adrenal autoantibodies and computerized adrenal tomography. *NZ Med J.* 1982; 95:569-73.
14. Laureti S, Vecchi L, Santeusiano F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:1762.
15. Stewart PM, Krone NP. The adrenal cortex. *Williams Textbook of Endocrinology.* Amsterdam: Elsevier; 2011.
16. Hagg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol.* 1987; 26:2216.
17. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev.* 2002; 23: 32764.
18. Addison T. On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. In a collection of the published writing of the late Thomas Addison, MD., physician to Guy's Hospital. London: New Sydenham Society; 1868.
19. Zelissen, PM, Bast EJ, Croughs RJ. Associated autoimmunity in Addison's disease. *J Autoimmun.* 1995; 8:12130.
20. Gürkan E, Çetinarslan B, Güzelmansur İ, Kocabaş B. Latent polyglandular autoimmune syndrome type 2 diagnosed during a shock manifestation. *Gynecol Endocrinol.* 2016; 32:521-3.
21. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndrome type II. *Presse Med.* 2012; 41:e66370.
22. Ditmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and longterm follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:298392.
23. Michels A, Gottlieb P. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol.* 2010; 6:2707.
24. Trence DL, Morley JE, Handwerger BS. Polyglandular autoimmune syndromes. *Am J Med.* 1984; 77:10716.
25. McDermott MT. *Endocrine Secrets.* 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2013.
26. Bain A, Stewart M, Mwamure P, Nirmalaraj K. Addison's disease in a patient with hypothyroidism: autoimmune polyglandular syndrome type 2. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015. pii: bcr2015210506.

27. Kemp EH, Waterman EA, Hawes BE, O'Neill K, Gotumukkala RV, Gawkrödger DJ, et al. The melanin-concentrating hormone receptor1, a novel target of autoantibody responses in vitiligo. *J Clin Invest.* 2002; 109:923-30.
28. Taïeb A. Immune/Inflammatory Aspects. In: Picardo M, Taïeb A, editors. *Vitiligo.* Berlin: SpringerVerlag; 2010. p. 239-47.
29. Gill L, Zarbo A, Isedeh P, Jacobsen G, Lim HW, Hamzavi I. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74:295-302.
30. Liu JB, Li M, Yang S, Gui JP, Wang HY, Du WH, et al. Clinical profiles of vitiligo in China: an analysis of 3742 patients. *Clin Exp Dermatol.* 2005; 30:327-31.
31. Mollet I, van Geel N, Lambert J. Autoimmune/inflammatory and other diseases associated with vitiligo. In: Picardo M, Taïeb A, editors. *Vitiligo.* Berlin: SpringerVerlag; 2010. p. 79-90.
32. Vrijman C, Kroon MW, Limpens J, Leeftang MM, Luiten MR, 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.
33. Sardana K, Sharma RC, Koranne RV, Mahajan S. An interesting case of colocalization of segmental lichen planus and vitiligo in a 14-year-old-boy. *Int J Dermatol.* 2002; 41:508-9.
34. Amerio P, Tracanna M, De Remigis P, Betterle C, Vianale L, Marra ME, et al. Vitiligo associated with other autoimmune diseases: polyglandular autoimmune syndrome types 3B+C and 4. *Clin Exp Dermatol.* 2006; 31:746-9.
35. Njoo MD, Das PK, Bos JD, Westerhof W. Association of the Koebner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris. *Arch Dermatol.* 1999; 135:407-13.
36. Sahni K, Parsad D. Stability on vitiligo: is there a perfect way to predict it? *J Cutan Aesth Surg.* 2013; 6:77-82.
37. Sosa JJ, Currimbhoy SD, Ukoha U, Sirignano S, O'Leary R, Vandergriff T, et al. Confettilike depigmentation: A potential sign of rapidly progressing vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73:272-5.
38. Harning R, Cui J, Bystrin JC. Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1991; 97:1078-80.