Associação de vitiligo com autoanticorpos tireoidianos

Vitiligo and its association with thyroid autoantibodies

Viviane Gonçalves Furtado[1], Othelo Amaral de Oliveira[1], Silvia Ferreira Rodrigues Muller[2]

Recebido da Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

RESUMO

OBJETIVO: Analisar a presença de autoanticorpos antitireoidianos (anti-TPO) no soro de pessoas acometidas por vitiligo. **MÉTODOS:** Estudo do tipo caso-controle retrospectivo realizado em serviço de dermatologia de referência na Amazônia, com amostra constituída por dois grupos: Grupo Vitiligo (n=56), com diagnóstico clínico de vitiligo, e Grupo Controle (n=30), que se declarou sadio, não portador de vitiligo, de outra dermatose e/ou doença autoimune diagnosticada. O registro dos dados foi feito pelo preenchimento de protocolo específico usado em entrevista para ambos os grupos, além de coleta de sangue para dosagem de autoanticorpos anti-TPO para os dois grupos. O teste qui quadrado e a *odds ratio* (OR) foram utilizados para variáveis qualitativas; para as quantitativas, foi utilizado o teste *t* de Student, e o nível de significância foi de p≤5%. **RESULTADOS:** A história pessoal de doença autoimune esteve presente em 7,14% dos portadores *versus* 0% dos controles. Não houve diferenças estatisticamente relevantes com relação aos antecedentes familiares entre os grupos (OR: 0,5704; p=0,4146). Quanto à positividade para os autoanticorpos anti-TPO (níveis superiores ao ponto de corte), não houve relevância estatística (qui quadrado 2,844; p=0,229). Entretanto, na comparação dos níveis séricos absolutos de autoanticorpos anti-TPO entre os grupos, foram obtidos 129,49±323,88 para o portador da doença e 35,85±13,16 para o controle, com t=2,1602 e p=0,0351. **CONCLUSÃO:** Embora não tenha sido relevante a diferença entre os Grupo Vitiligo e Controle quanto à positividade para o autoanticorpos anti-TPO, ao se considerar a comparação com os valores séricos absolutos do Grupo Vitiligo, estes foram maiores que os apresentados pelos controles, sendo esta diferença estatisticamente relevante.

Descritores: Vitiligo; Doenças autoimunes; Autoanticorpos; Glândula tireoide; Imunossupressores

ABSTRACT

OBJECTIVE: To analyze the presence of antithyroid autoantibodies (anti-TPO) in the serum of people affected by vitiligo. **METHODS:** This is a study of retrospective case-control, performed in a reference dermatological center in Amazonia, with a sample consisting of two groups: Vitiligo group (n=56), with clinical diagnosis of vitiligo, and the Control Group (n=30), who was self-declared as healthy, non-vitiligo carrier, with no other dermatosis and/or diagnosed autoimmune disease. The data recording was made with specific protocol completion in an interview for both groups, and blood collection for antithyroid autoantibodies dosage for both groups. Chi-square and odds ratio (OR) tests were used for qualitative variables; for the quantitative ones, t-Student test, and significance level of p≤5%. **RESULTS:** The personal history of autoimmune disease was present in 7.14% of patients compared to 0% of controls. There were no statistically significant differences in relation to family history between the groups (odds ratio: 0.5704; p=0.4146). As for the positivity for antithyroid autoantibodies (levels above the cutoff point), there was no statistical significance (chi-square=2.844, p=0.229). However, when comparing the absolute serum levels of antithyroid autoantibodies between the groups, 129.49±323.88 was obtained for the carrier of the disease, and 35.85±13:16 to controls, with t=2.1602, and p=0.0351. **CONCLUSION:** Although the difference between vitiligo and control groups were not significant regarding positivity for antithyroid autoantibodies, when the comparison with the absolute serum levels of the group with vitiligo was considered, they were higher than those presented by the controls, with this difference being statistically significant.

Keywords: Vitiligo; Autoimmune diseases; Antibodies; Thyroid gland; Immunosuppressive agents

INTRODUÇÃO

O vitiligo é conhecido há milhares de anos, devido ao seu fenótipo típico. Afeta cerca de 2% da população, independente de raça, idade e sexo. É uma doença adquirida, de etiopatogenia

1. Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.
2. Universidade do Estado do Pará, Belém, PA, Brasil.

Data de submissão: 24/11/2016 – Data de aceite: 29/11/2016
Fontes de auxílio à pesquisa: nenhuma.
Conflitos de interesse: não há.

Endereço para correspondência:
Viviane Gonçalves Furtado
Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Pará
Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará
Rua Bernaldo Couto, s/n – Umarizal
CEP: 66050-380 – Belém, PA, Brasil
Tel.: (91) 4009-2300 – E-mail: vivianegfurtado@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

não esclarecida, com hipóteses genéticas, autoimunes e ambientais, caracterizada pela ausência do pigmento melanina devido à destruição ou à inativação dos melanócitos (células responsáveis pela formação da melanina, que dá cor à pele), alteração observada na histopatologia.[1-6]

Estudos têm demonstrado um aumento significativo da frequência de várias doenças autoimunes, incluindo doença autoimune da tireoide, anemia perniciosa, doença de Addison e lúpus eritematoso sistêmico em pacientes com vitiligo.[7] O vitiligo pode estar presente em vários tipos de síndromes poliglandulares autoimunes (SPGA), porém a associação mais frequente parece ser em SPGA-3, que é definida como a associação entre tireoidites autoimunes e outras doenças autoimunes. Esta discromia precede a disfunção da tireoide por vários anos, dando a oportunidade de rastrear o risco individual antes do desenvolvimento da doença tireoidiana.[8]

Anticorpos específicos para tireoide (antitireoperoxidase e antitireoglobulina), foram encontrados no soro de pacientes com vitiligo mais do que na população em geral. Observa-se que a presença da discromia em questão eleva os riscos individuais para o desenvolvimento de uma afecção na glândula tireoide.[7,9,10]

O vitiligo é considerado a hipomelanose adquirida mais comum,[10] e a tireoidite autoimune é a principal causa de hipotireoidismo primário na idade adulta.[11] Evidenciam-se, com isso, a necessidade e a significância no rastreamento de pacientes com vitiligo para a função tireoidiana e anticorpos antitireoide, a fim de diagnosticar precocemente alterações na função desta glândula.

A presente pesquisa objetivou analisar a presença de autoanticorpos antitireoidianos (anti-TPO) no soro de pessoas acometidas por vitiligo em ambulatório de hospital de referência na Amazônia, ao considerar que existe pouco enfoque na epidemiologia do vitiligo e de sua relação com outras doenças autoimunes nesta região e na literatura brasileira.

MÉTODOS

O estudo realizado foi do tipo caso-controle prospectivo, sendo a amostra constituída por dois grupos: o Grupo Vitiligo foi composto por 56 pacientes matriculados no Serviço de Dermatologia da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará no período entre janeiro de 2005 a janeiro de 2013, com idade maior ou igual a 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico clínico de vitiligo, e a devida assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Já o Grupo Controle foi formado por 30 indivíduos voluntários e a assinatura devida do TCLE, com idade maior ou igual a 18 anos, de ambos os sexos, que se declararam sadios não portadores de vitiligo, de outra dermatose e/ou outra doença autoimune diagnosticada.

O registro dos dados da amostra foi feito pelo preenchimento de protocolo específico aplicado em forma de entrevista para ambos os grupos, e intervenção direta por meio de exame dermatológico das lesões de vitiligo em portadores. Para ambos os grupos, houve a coleta de sangue para dosagem de anticorpo anti-TPO. O teste para a detecção de autoanticorpos contra a peroxidase tireoidiana (anti-TPO) baseia-se na técnica de ELISA (do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), e o tipo utilizado neste estudo foi o da marca Siemens. Foi estabelecido valor de 60U/mL como ponto de corte para diferenciar entre anti-TPO positivo (>60U/mL) e anti-TPO negativo (<60U/mL). Os gastos referentes ao material de laboratório necessário foram de responsabilidade dos pesquisadores, sem nenhuma forma de patrocínio ou conflito de interesses.

O teste qui quadrado e a *odds ratio* (OR) foram utilizados para verificar a significância entre as variáveis qualitativas. As variáveis quantitativas foram comparadas entre os grupos por meio do teste *t* de Student, sendo o intervalo de confiança estabelecido de p ≤5%.

A pesquisa seguiu as recomendações contidas na resolução 196/96, de acordo com Conselho Nacional de Saúde, respeitando as normas do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa, e foi submetido à aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará.

RESULTADOS

O grupo de pacientes com a doença foi constituído predominantemente por mulheres (69,64%), e a faixa etária variou de 18 a 78 anos, com média de 45 anos para ambos os sexos. O grupo controle foi formado a partir de voluntários, ocorrendo igualmente predominância do sexo feminino em 66,67% dos participantes, com idade média de 39,34 anos, máxima de 72 e mínima de 19 anos (Tabela 1).

A história pessoal de doença autoimune esteve presente em 7,14% dos casos, sendo 75% deles por tireoidopatias e 25% devido ao *diabetes mellitus* tipo 1. A história familiar positiva de patologias autoimunes em familiares de primeiro grau foi relatada por 19,64% dos doentes, e, dentre estes, a maior parte era acometida por vitiligo (63,63%), em seguida por hipertireoidismo (18,1%), lúpus eritematoso sistêmico (9,09%) e *diabetes mellitus* tipo 1 (9,09%). Os pacientes do Grupo Controle não possuíam história pessoal de doença autoimune, entretanto 30% relataram antecedentes familiares de patologias imunomediadas (Tabela 2).

A análise comparativa entre o Grupo Vitiligo e Controle não demonstrou diferenças estatisticamente relevantes com relação aos antecedentes familiares de doença autoimune (OR: 0,5704; p=0,4146).

Tabela 1. Perfil epidemiológico dos grupos de estudo quanto a sexo e idade

Variáveis	Grupo Vitiligo		Grupo Controle	
Sexo, n (%)				
Masculino	17	30,36	10	33,33
Feminino	39	69,64	20	66,67
Idade, anos				
Média	45		39,43	
Mediana	46		38,00	
Desvio padrão	±16,1		15,17	

A análise do perfil laboratorial dos pacientes estudados demonstrou níveis acima dos valores de referência em cinco indivíduos do Grupo Vitiligo e em nenhum do Controle, não sendo esta diferença relevante estatisticamente (qui quadrado 2,844; p=0,229). No entanto, os níveis séricos de anti-TPO no Grupo Vitiligo foram superiores aos do Controle, com significância estatística (t=2,1602; p=0,0351), como demonstrado na tabela 3.

Tabela 2. Antecedentes pessoais e familiares entre os grupos de estudo

Variáveis	Grupo Vitiligo n (%)	Grupo Controle n (%)
História pessoal de doença autoimune		
Sim	4 (7,14)	-
Tireoidianas	3 (75)	-
DM tipo 1	1 (25)	-
Não	52 (92,86)	30 (100)
História familiar de doença autoimune		
Sim	11 (19,64)	9 (30,00)
Vitiligo	7 (63,63)	1 (11,11)
DM tipo 1	1 (9,09)	2 (22,22)
Lúpus eritematoso sistêmico	1 (9,09)	-
Tireoidianas	2 (18,10)	3 (33,33)
Tireoidopatias + DM	-	3 (33,33)
Não	45 (80,36)	21 (70,00)
Comorbidades		
Sim	19 (34)	3 (10)
HAS	12 (63,15)	3 (100)
Osteoporose	1 (5,27)	-
DM tipo 2	1 (5,27)	-
Pneumopatia	2 (10,52)	-
Neuropatia	1 (5,27)	-
HAS + DM	2 (10,52)	-
Não	37 (66)	27 (90)

DM: *diabetes melittus*; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

Tabela 3. Positividade e titulação de anticorpos antitireoidianos (anti-TPO) no sangue dos Grupos Vitiligo e Controle

Variáveis	Grupo Vitiligo		Grupo controle	
anti-TPO, n (%)				
Positivo	5	8,93	0	0
Negativo	51	91,07	30	100
Dosagem sérica de anti-TPO*				
Média†	129,49		35,85	
Máximo	1.300		59	
Mínimo	2		7	
Desvio padrão	±323,88		±13,16	

*Significância estatística (p<0,05); † valores na unidade U/mL.

DISCUSSÃO

Estudos demonstram que o vitiligo seria a manifestação cutânea de um espectro de doenças autoimunes.[12-14] Segundo Van den Driessche et al.,[15] 15 a 30% dos pacientes com esta dermatose apresentariam tireoidite autoimune em alguma fase da doença; 5 a 10% poderiam desenvolver gastrite autoimune ou anemia perniciosa; 4 a 9%, doença celíaca; e 0,5%, doença de Addison.

A presente pesquisa identificou história pessoal de doença autoimune em 7,14% pacientes com vitiligo e, dentre estes, 75% apresentaram tireoidite autoimune e 25% *diabetes mellitus* tipo 1. Igualmente, Handa e Kaur,[16] em estudo com 1.436 indianos, encontraram baixa prevalência de outras doenças autoimunes concomitantes ao vitiligo, estando o eczema atópico presente em 1,4% dos estudados, o *diabetes mellitus* tipo 1 em 0,6% e a doença tireoidiana em 0,5% dos pacientes. Do contrário, Birlea et al.[17] identificaram a presença de tireoidite autoimune em 31% dos pacientes por eles estudados, sendo principalmente manifesta por meio da tireoidite de Hashimoto (16%) e do hipotireoidismo subclínico; artrite reumatoide esteve presente em 14% dos pacientes; ediabetes mellitus autoimune em 12% dos casos.

A presença de tireoidite foi comprovada em 15,4% dos pacientes nos estudos de Boone et al.,[18] enquanto nenhum paciente apresentava outras doenças autoimunes. Já Nunes e Esser[10] identificaram 5,9% de casos de outras doenças autoimunes (anemia perniciosa, esclerodermia, hepatite autoimune, parotidite autoimune e artrite reumatoide).

Este estudo constatou história familiar de doença autoimune em 19,64% dos pacientes, com antecedentes de vitiligo em parentes do primeiro grau em 63,63% dos entrevistados e de tireoidites em 18,10%. No Grupo Controle, a história de antecedentes familiares de doenças autoimunes foi evidenciada em 30% dos entrevistados, sendo 33,33% de tireoidites e 11,11% de vitiligo. Não houve diferenças significativas quando da comparação dos dois grupos estudados, concordando com Kakourou et al.,[19] que não encontraram divergências importantes entre o grupo de pacientes (40%) e o de controles (56,1%).

Conforme pesquisa de Boone et al.,[18] 30,8% de pacientes com vitiligo apresentaram história familiar da doença e 19,2% de outras doenças autoimunes. Fernandes e Campos[20] mostraram 27,78% de crianças com histórico familiar de vitiligo, enquanto Handa e Kaur[16] encontraram prevalência mais baixa de vitiligo entre os parentes de primeiro grau dos pacientes (11,5%). Dados semelhantes de Nunes e Esser[10] identificaram prevalência de 10,7% de vitiligo entre os familiares dos estudados.

A associação entre vitiligo e doença autoimune da tireoide é bem estabelecida entre adultos[7,12,21-24] e crianças.[20,25] A presente pesquisa procurou correlacionar os níveis de anti-TPO em pacientes do Grupo Vitiligo aos apresentados por controles do grupo sadio. Do Grupo Vitiligo, 8,93% apresentaram positividade para o anti-TPO (níveis superiores ao ponto de corte) e nenhum (0%) no Grupo Controle, mas esta diferença não foi relevante estatisticamente (qui quadrado 2,844; p=0,229). Dentre os pacientes estudados, 5,36% apresentavam hiper-

tireoidismo já instalado. No entanto, ao se considerar a comparação entre os valores séricos absolutos do Grupo Vitiligo (129,49±323,88), estes foram maiores que os apresentados pelos controles (35,85±13,16), tendo esta diferença importância estatística (t=2,1602; p=0,0351).

Altaf et al.,[7] em estudo caso-controle conduzido com 192 pacientes, encontraram 31 pacientes acometidos por distúrbios tireoidianos, sendo 2 hipertireoideos e 29 com hipotireoidismo. Do total estudado, 21 pacientes do grupo vitiligo apresentavam resultados positivos de anti-TPO em comparação a cinco controle, tendo sido este resultado significativamente relevante (p=0,001). Kumar et al.[9] encontraram prevalência mais elevada para as doenças tireoidianas (28%) em 50 pacientes indianos portadores de vitiligo; deste grupo, 40% apresentavam níveis considerados positivos do anti-TPO, mas esta diferença não foi relevante estatisticamente.

Estudos conduzidos por Daneshpazhooh et al.[26] encontraram 18,1% de pacientes portadores de vitiligo com anti-TPO positivo e 7,3% no grupo controle, sendo esta diferença relevante estatisticamente. Quando se estratificou a amostra segundo o sexo, esta disparidade se manteve apenas entre as mulheres. Zettinig et al.[24] encontraram níveis médios de anti-TPO iguais a 368±269mU/mL em 22% dos participantes de um estudo que analisou os autoanticorpos e o volume tireoidiano de um grupo de 106 pacientes com vitiligo, sendo estes valores significativamente mais elevados que os controles. A pesquisa em questão apresenta resultados que se equiparam com vários estudos que também sugerem aumento dos níveis de anti-TPO associados ao vitiligo.[27]

A baixa positividade de anti-TPO encontrada neste estudo pode ser atribuída ao tamanho amostral, ou pode decorrer de aspectos genéticos e imunes intrínsecos da região amazônica, uma vez que, segundo estudos, a presença de anticorpos anti-TPO varia de 7 a 58%.[17,27] Em caucasianos, esta taxa é de aproximadamente 17%,[21] enquanto na Índia a positividade para anti-TPO é de 31,4% no grupo vitiligo e de 10% nos controles sadios, mas as doenças tireoidianas estão presentes neste país somente em 0,5% dos pacientes com vitiligo.[16]

Em estudos realizados com crianças portadoras de tireoidite autoimune, 4,6% das crianças com doença de Graves e 2,0% das crianças com tireoidite de Hashimoto desenvolveram vitiligo. Três dos cinco doentes com Hashimoto (60%) tiveram anticorpos anti-TPO positivos.[28,29]

Estudos relacionam maior prevalência de tireoidite autoimune em pacientes com vitiligo ao longo da progressão da doença.[9,11,30] Tem sido sugerido que níveis alterados de anti-TPO devem ser complementados por avaliação de TSH, T3 livre, T4 livre e antitireoglobulina para um melhor rastreio e definição do distúrbio, inclusive com acompanhamento endocrinológico adequado. Idealmente, a literatura sugere que estes exames de rastreio deveriam ser realizados em frequência pelo menos anual em todos os pacientes com vitiligo.[19]

CONCLUSÃO

Os níveis séricos de anticorpos antitireoidianos foram significativamente mais elevados no Grupo Vitiligo em comparação ao Controle, o que confirma a associação de autoimunidade tireoidiana e vitiligo nesta população, sugerindo a necessidade de seguimento dos pacientes com esta afecção para rastreio das doenças tireoidianas e, finalmente, prevenção dos danos consequentes destas disfunções. A identificação destes autoanticorpos contribui para a divulgação e o incentivo ao desenvolvimento de trabalhos sobre o assunto com maior abrangência, para melhor conhecer os agravos e programar estratégias para aperfeiçoar o diagnóstico, o tratamento e o seguimento destes pacientes proporcionando melhor qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. Lopes C, Petri V. Vitiligo. In: Rotta O (Org.) Guia de dermatologia: clínica, cirúrgica e cosmiátrica. São Paulo: Manole; 2008. p.253-5.
2. Nakamura RC, Azulay-Abulafia L, Azulay RD. Discromias. In: Azulay RD. Dermatologia. 5a.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p.86-101.
3. Paul M. Autologous non-cultured basal cell-enriched epidermal cell suspension transplantation in vitiligo: indian experience. J Cutan Aesthet Surg. 2011;4(1):23-8.
4. Sampaio AS, Rivitti EA. Dermatologia. 3. ed. São Paulo: Artes Médicas; 2007. p.353-74.
5. Steiner D, Bedin V, Moraes MB, Villas RT, Steiner T. Vitiligo. An Bras Dermatol. 2004;79(3):335-51.
6. Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. Comparison of therapeutic efficacy of topical corticosteroid and oral zinc sulfate-topical corticosteroid combination in the treatment of vitiligo patients: a clinical trial. BMC Dermatol. 2011;11(7):1-5.
7. Altaf H, Shah IH, Ahmad QM. Evaluation of thyroid function and presence of anti-thyroid peroxidise antibodies in patients with vitiligo. Egyptian Dermatol Online J [Internet]. 2010 [cited 2016 nov 21];6(1):1-13. Available from: http://www.edoj.org.eg/vol006/0601/003/01.htm
8. Gupta Y, Ammini AC. Vitiligo, hypothyroidism and cardiomyopathy. Indian J Endocrinol Metab. 2012;16(3):463-5.
9. Kumar KV, Priya S, Sharma R, Kapoor U, Saini M, Bisht YS. Autoimmune thyroid disease in patients with vitiligo: prevalence study in India. Endocr Pract. 2012;18(2):194-9.
10. Nunes DH, Esser LM. Perfil epidemiológico dos pacientes com vitiligo e sua associação com doenças da tireoide. An Bras Dermatol. 2011;86(2):241-8.
11. Londoño ÁL, Gallego ML, Bayona A, Landázuri P. [Hypothyroidism prevalence and its relationship to high levels of thyroid peroxidase antibodies and urinary iodine in a population aged 35 and over from Armenia, 2009-2010]. Rev Salud Publica (Bogota). 2011;13(6):998-1009. Spanish.
12. Franks AL, Slansky JE. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. Anticancer Res. 2012;32(4):1119-36. Review.
13. 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(3):162- 5.
14. Huggins RH, Janusz CA, Schwartz RA. Vitiligo: a sign of systemic disease. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2006;72(1):68-71.
15. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. Neth J Med. 2009;67(11):376-87.
16. Handa S, Kaur I. Vitiligo: clinical findings in 1436 patients. J Dermatol.1999;26(10):653-7.
17. Birlea SA, Fain PR, Spritz RA. A Romanian population isolate

with high frequency of vitiligo and associated autoimmune diseases. Arch Dermatol. 2008;144(3):310-6.
18. Boone B, Ongenae K, Van Geel N, Vernijns S, De Keyser S, Naeyaert JM. Topical pimecrolimus in the treatment of vitiligo. Eur J Dermatol. 2007;17(1):55-61.
19. 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(2):220-3.
20. Fernandes NC, Campos MM. Vitiligo na criança e doença da tireóide. An Bras Dermatol. 2009;84(2):200-2.
21. 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(3):208-14.
22. Shong YK, Kim JA. Vitiligo in autoimmune thyroid disease. Thyroidology. 1991;3(2):89-91.
23. Taïeb A, Picardo M. Clinical practice. Vitiligo. N Engl J Med. 2009;360(2):160-9.
24. 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(2):347-54.
25. Bellet JS, Prose NS. Vitiligo em crianças: uma revisão de classificação, hipóteses sobre patogênese e tratamento. An Bras Dermatol. 2005;80(6):631-6.
26. Daneshpazhooh M, Mostofizadeh GM, Behjati J, Akhyani M, Robati RM. Anti-thyroid peroxidase antibody and vitiligo: a controlled study. BMC Dermatol. 2006;6:3.
27. Dave S, D' Souza M, Thappa DM, Reddy KS, Bobby Z. High frequency of thyroid dysfunction in indian patients with vitiligo. Indian J Dermatol. 2003;48(2):68-72.
28. Kurtev A, Dourmishev AL. Thyroid function and autoimmunity in children and adolescents with vitiligo. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004;18(1):109-11.
29. Prindaville B, Rivkees SA. Incidence of vitiligo in children with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. Int J Pediatr Endocrinol. 2011;2011(1):18.
30. Kasumagic-Halilovic E, Prohic A, Begovic B, Ovcina-Kurtovic N. Association between vitiligo and thyroid autoimmunity. J Thyroid Res. 2011;2011:938257.