



ACCESO  ABIERTO

**Para citaciones:** Orozco Sebá, B., Meléndez Ramírez, E., Marchán Cárdenas, J. & Rodríguez Safi, J. (2022). Asociación entre cáncer papilar de tiroides, vitiligo, morfea y síndrome de Sjögren, ¿una nueva variante del síndrome autoinmune múltiple?. Revista Ciencias Biomédicas, 11(1), 80-85. <https://doi.org/10.32997/rcb-2022-3747>

**Recibido:** 10 de junio de 2021  
**Aprobado:** 28 de octubre de 2021

**Autor de correspondencia:**  
Beatriz Elena Orozco Seba  
[orozcob@uninorte.edu.co](mailto:orozcob@uninorte.edu.co)



**Editor:** Inés Benedetti. Universidad de Cartagena-Colombia.

**Copyright:** © 2022. Orozco Sebá, B., Meléndez Ramírez, E., Marchán Cárdenas, J. & Rodríguez Safi, J. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/> la cual permite el uso sin restricciones, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre y cuando el original, el autor y la fuente sean acreditados.



# Asociación entre cáncer papilar de tiroides, vitiligo, morfea y síndrome de Sjögren, ¿una nueva variante del síndrome autoinmune múltiple?

*Association between papillary thyroid cancer, vitiligus, morphea and Sjögren's syndrome, a new variant of multiple autoimmune syndrome?*

Beatriz Elena Orozco Sebá<sup>1</sup> , Esperanza María Meléndez Ramírez<sup>2</sup> , Juan Camilo Marchán Cárdenas<sup>2</sup>  & Juan Sebastián Rodríguez Safi<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.

<sup>2</sup> Pregrado Facultad de Medicina, Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.

## RESUMEN

**Introducción:** el síndrome autoinmune múltiple se define como tres o más patologías autoinmunes bien establecidas en un individuo y suele manifestarse con al menos una enfermedad dermatológica. Su mecanismo de aparición no es del todo claro, pero se conoce que las enfermedades suelen presentar procesos fisiopatológicos similares. Las enfermedades cutáneas más comunes son la esclerodermia, el vitiligo y el síndrome de Sjögren. Presentamos el caso de una mujer con cáncer de tiroides papilar asociado a vitiligo, morfea y síndrome de Sjögren, con el propósito de proporcionar nuevas asociaciones de múltiples síndromes autoinmunes.

**Reporte de caso:** mujer de 32 años de edad, consulta por mácula hipocrómica de bordes bien definidos en región peribucal izquierda, acompañada de una placa atrófica, lineal en región frontal, sin manifestaciones sistémicas. Perfil autoinmune, únicamente, con velocidad de sedimentación globular y el Factor Reumatoideo elevados, junto con un Anti-Ro positivo. Se le realizaron dos biopsias de piel (una de cada lesión) que reportaban morfea y vitiligo, respectivamente. Posteriormente, consulta por rigidez matutina, artralgiyas y xeroftalmia. Se realiza una gammagrafía de glándulas salivales que evidencian retardo de la glándula. Al control, se realiza nuevamente perfil tiroideo, con TSH notablemente elevada con presencia de nódulos atípicos, se realiza biopsia y reporta cáncer papilar de tiroides, se procede a tiroidectomía con vaciamiento linfático cervical.

**Conclusiones:** históricamente, se ha visto relación entre las enfermedades oncológicas y las autoinmunes. Muchas hipótesis han mencionado la inflamación crónica de los tumores pueden generar autoinmunidad, incluso, la

terapia inmunosupresora puede llegar a disparar una transformación maligna, generando una relación bidireccional.

**Palabras Clave:** Síndrome autoinmune múltiple; vitíligo; Síndrome de Sjögren; morfea; cáncer papilar de tiroides.

## ABSTRACT

**Introduction:** multiple autoimmune syndrome is defined as three or more established autoimmune pathologies in a person, usually manifests with at least one dermatological disease. The mechanism of appearance is not clear, but this diseases usually present similar pathophysiological processes. The most common skin diseases are scleroderma, vitiligo, and Sjögren's syndrome. We present the case of a woman with papillary thyroid cancer associated with vitiligo, morphea and Sjögren's syndrome, with the purpose of providing new associations of multiple autoimmune syndromes.

**Case report:** a 32-year-old woman who consulted for hypochromic macula with well-defined edges in the left perioral region, accompanied by an atrophic, linear plaque in the frontal region, without systemic manifestations. Autoimmune profile show an elevated erythrocyte sedimentation rate and Rheumatoid Factor, together with a positive Anti-Ro. Two skin biopsies were performed (one from each lesion) that reported morphea and vitiligo. She subsequently consulted again for morning stiffness, arthralgia and dry eyes. A salivary gland scintigraphy is performed, showing delayed gland. At control, a thyroid profile was performed again with a remarkably elevated TSH with the presence of atypical nodules, for which a biopsy was performed reporting a papillary thyroid cancer, and a thyroidectomy with lymphatic neck dissection was performed.

**Conclusions:** over time, a relationship between oncological and autoimmune diseases has been seen. Many hypotheses have mentioned chronic inflammation of tumors can generate autoimmunity, even immunosuppressive therapy can trigger a malignant transformation, giving a bidirectional relationship.

**Keywords:** Multiple autoimmune syndrome; vitiligo; Sjögren's syndrome; morphea; papillary thyroid cancer.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes son un grupo selecto de trastornos en donde se desarrollan anticuerpos contra células propias del organismo (1). 25% de los pacientes con enfermedades autoinmunes tienden a desarrollar otra por factores tales como susceptibilidad genética o

desencadenantes ambientales (2). El síndrome autoinmune múltiple (MAS, por sus siglas en Inglés: Multiple Autoimmune Syndrome), se manifiesta, al menos, con una enfermedad dermatológica, sin embargo, su fisiopatogenia aún no es totalmente conocida. Existen tres grupos de MAS de acuerdo a la prevalencia de su asociación con otras enfermedades autoinmunes (2), entre las

dermatopatías más comunes están la esclerodermia, vitiligo y SS, pero no se han descrito juntas en un mismo grupo. Por otro lado, existe evidencia que asocia enfermedades autoinmunes como el vitiligo con un aumento del riesgo de cáncer, entre estos el de tiroides, en donde el 80% serán carcinomas papilares (3). El objetivo de este artículo es aportar a la literatura una nueva asociación del síndrome autoinmune múltiple.

## REPORTE DEL CASO

Una mujer de 32 años sin antecedentes familiares o personales de importancia, consulta inicialmente al servicio de dermatología por presentar una mácula hipocrómica de bordes bien definidos en región peribucal izquierda (Figura 1), además de placa lineal, deprimida y atrófica en región frontal (Figura 2), no se evidencian signos sugestivos de fenómeno de Raynaud, esclerodactilia o alguna otra manifestación sistémica que sugiera esclerodermia difusa. A nivel paraclínico, anticuerpos anti-TPO y T<sub>4</sub> libre fueron ordenados y reportaron inicialmente resultados dentro de rangos normales, la TSH resultó discretamente elevada en 4,19 uU/ml. VSG y Factor Reumatoide se encuentran elevados con Anti-RO positivo (56.9 U), mientras ANAS, Anti-DNA y Anti-LA resultaron negativos.

Se ordenan 2 biopsias de piel, una para cada lesión. La primera reporta epidermis ligeramente atrófica, con dermis adelgazada y con proliferación fibrosa, con un tejido celular subcutáneo muy próximo a la epidermis, sugerente de morfea o esclerodermia localizada. La segunda biopsia reveló una epidermis con áreas de hiperpigmentación basal, alternadas con otras áreas que evidencian disminución en la concentración de melanocitos e infiltrado linfocitario perivascular con melanófagos en dermis, con lo cual se hace diagnóstico de vitiligo.

Posterior a un mes, la paciente vuelve a consultar por sintomatología sistémica caracterizada por rigidez interfalángica matutina, artralgias severas en articulaciones mayores, ojo y boca seca. Teniendo en cuenta estos nuevos hallazgos más una VSG y Anti-Ro positivo, se sospecha un SS. Tras una gammagrafía de glándulas salivales se evidencia retardo de la glándula sin lesión intraparenquimatosa compatible con SS, se descarta queratitis Sicca, Test de Schirmer 8/10 mm, además se realiza gammagrafía ósea que muestra cambios inflamatorios en acromios, huesos del carpo, vértebras lumbares y articulaciones coxofemorales.



**Figura 1.** Mácula hipocrómica de bordes irregulares en comisura labial izquierda



**Figura 2.** Placa eucrómica lineal, deprimida y atrófica en región frontal

Concomitante al cuadro clínico, se realizan paraclínicos de control en los que esta vez se reporta una TSH notablemente elevada (10.77 uUI/ml), con una tiroglobulina elevada (277ng /dl).

Se realiza ecografía de tiroides que evidencia nódulo con características atípicas en polo superior el cual luego es biopsiado y el estudio de patología

reporta: carcinoma papilar de tiroides, clasificación Bethesda V, el cual se maneja con tiroidectomía total más vaciamiento de cuello, con posterior normalización de valores de tiroglobulina y TSH.

A continuación, en la tabla 1, se relaciona un histórico de las ayudas diagnósticas solicitadas y su respectiva interpretación del cuadro.

**Tabla 1.** Estudios paraclínicos y de imágenes realizados al paciente, con su respectiva interpretación o conclusión

Estudio paraclínico/Imagen	Interpretación/Conclusión
Anti-TPO	Normal
T <sub>4</sub> libre	Normal
TSH #1	Discretamente elevada
VSG	Elevada
Factor reumatoide	Elevado
Anticuerpos anti Ro	Positivo
ANAS	Negativo
Anti DNA	Negativo
Anti LA	Negativo
Biopsia de piel #1	Esclerodermia localizada
Biopsia de piel #2	Vitiligo
Gammagrafía de glándula salival	Retardo exocrino
TSH #2	Marcadamente elevada
Ecografía de tiroides	Nódulo atípico
Biopsia de tiroides	Carcinoma papilar tiroideo

## DISCUSIÓN

El síndrome autoinmune múltiple se define como tres o más enfermedades autoinmunes bien caracterizadas en un mismo paciente (4). Estas enfermedades son de origen poligénico y comparten mecanismos similares, es decir, se observan en individuos genéticamente susceptibles donde su expresión clínica varía dependiendo de factores ambientales. Humbert y Dupond fueron los primeros en describir estas asociaciones y las clasificaron en MAS-1, MAS-2 y MAS-3 teniendo en cuenta la prevalencia de su asociación (4). Sin embargo, cada día se describen en la literatura nuevas asociaciones de MAS.

Algunas enfermedades autoinmunes afectan en mayor proporción a la población femenina, lo cual puede generar gran discapacidad y pobre calidad de vida (4). En promedio, el desarrollo de MAS según Anaya, et, al. es de  $32 \pm 14$  años, edad de la paciente (5). La gran mayoría de pacientes con MAS presentan al menos una enfermedad dermatológica autoinmune, siendo vitiligo la más común; de hecho, en los casos reportados, vitiligo suele ser la primera enfermedad autoinmune diagnosticada (4,5). Respecto a la Morfe o esclerodermia localizada, en una cohorte retrospectiva (Leitenberger, et, al.) concluyen que el 17.6% de los pacientes con morfea desarrollaron otra enfermedad autoinmune, mostrando un riesgo 4 veces mayor comparado con la población general (6). Por otro lado, el Síndrome de Sjögren es una de las enfermedades más comunes del tejido conectivo que aparece en asociación con otras enfermedades autoinmunes, las cuales se pueden desarrollar antes o después del diagnóstico de SS (7). Hay evidencia de predisposición de ciertos individuos a desarrollar una pérdida de la tolerancia inmunológica, y se asume que factores ambientales como la infección por citomegalovirus y el consumo de tabaco juegan un papel importante en la aparición y progresión de las enfermedades autoinmunes mencionadas (5).

A través del tiempo se han realizado estudios buscando la relación entre enfermedades autoinmunes y cánceres hematológicos o de órgano sólido, en reportes recientes se ha postulado la hipótesis de una relación bidireccional entre estas dos condiciones. La inflamación crónica se cree que está relacionada con al menos 25% de los cánceres o, inclusive, la terapia con ciclofosfamida en enfermedades autoinmunes puede detonar transformaciones malignas, por otro lado, la respuesta inmune antitumoral puede tener reactividad cruzada resultando en la activación de la autoinmunidad; al igual que la radioterapia o el uso de bleomicina se han asociado al desarrollo de enfermedades como esclerodermia (8,9). Respecto al vitiligo una reciente cohorte retrospectiva, concluyó que la incidencia general de malignidad después del diagnóstico de vitiligo era de 0.7 por cada 100 personas, lo cual es ligeramente elevado comparado con la población sana, uno de los cánceres que tuvo mayor asociación fue el de tiroides especialmente en la población femenina (10). En el caso del SS, la organización linfocítica en la glándula salival en la biopsia al momento del diagnóstico ha demostrado ser predictor de riesgo de linfoma. Mientras que el cáncer de pulmón y vejiga han sido ampliamente descritos en pacientes con esclerodermia sistémica, especialmente aquellos con Anti-ARN-pol-III positivos (8,9).

Para concluir, se resalta que la importancia de este artículo y de la clasificación de MAS radica en alertar al examinador en la búsqueda activa de nuevas enfermedades autoinmunes en pacientes ya afectados con una y realizar el respectivo cribado para descartar comorbilidades como el cáncer, cuya relación hoy en día se considera significativa. Sin embargo, se requiere futura investigación en este tema para entender mejor su fisiopatología.

**CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES:** concepción y diseño del reporte: BOS, EMR; recolección e interpretación de los datos: BOS, EM;

redacción del manuscrito y revisión final del mismo: BOS, EMR, JMC, JRS.

**CONFLICTOS DE INTERÉS:** ninguno que declarar.

**FINANCIACIÓN:** este trabajo no recibió ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## REFERENCIAS

1. Topal F, Senel E, Akbulut S, Topal F, Dölek Y. A new combination of multiple autoimmune syndrome? Coexistence of vitiligo, autoimmune thyroid disease and ulcerative colitis. *Dermatol Reports* 2011; 3(2): 19 DOI: 10.4081/dr.2011.e19
2. Cojocar M, Cojocar I, Silosi I. Multiple Autoimmune Syndrome. *Maedica (Buchar)* 2010; 5(2): 132–134 PMID: PMC3150011
3. Iryani Abdullah M., Mat Junit S., Leong Ng K., Jacqueline Jayapalan J., Karikalan B., Haji Hashim O. Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations. *Int. J. Med. Sci.* 2019 16(3): 450-460 DOI: 10.7150/ijms.29935
4. Anaya J, Castiblanco J, Rojas Villarraga A, Pineda Tamayo R, A. Levy R, Gómez-Puerta J. The Multiple Autoimmune Syndromes. A Clue for the Autoimmune Tautology. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2012; 43: 256–264. DOI 10.1007/s12016-012-8317-z
5. Hee Lee, S., Seul Kim, Y. and Lip Park, Y., Psoriasis, Vitiligo and Crohn's Disease Co-Existing in a Single Patient: A Variant Type of Multiple Autoimmune Syndrome?. *Ann Dermatol* 2017; 29(6): 782–785 DOI:10.5021/ad.2017.29.6.782
6. Leitenberger J, Cayce R, Haley R, Adams-Huet B, Bergstresser P, T. Jacobe H. Distinct Autoimmune Syndromes in Morphea. *Arch Dermatol.* 2009 145(5): 545-550. DOI:10.1001/archdermatol.2009.79
7. Theander E, Jacobsson L. Relationship of Sjögren's Syndrome to Other Connective Tissue and Autoimmune Disorders. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008 Nov 34 (4): 935-47. DOI: 10.1016/j.rdc.2008.08.009
8. Egiziano, G., Bernatsky, S. and Shah, A. Cancer and Autoimmunity: Harnessing Longitudinal Cohorts to Probe the Link. In: *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016 30(1): 53–62. DOI: 10.1016/j.berh.2016.03.001
9. Thibault, M., Partouche, L., Goulabchand, R., Rivière, S., Rozier, P. and Bourgier, C. et al. Intriguing Relationships Between Cancer and Systemic Sclerosis: Role of the Immune System and Other Contributors. *Front Immunol.* 2018; 9: 3112. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03112
10. Yuan Li, C., Xiu Dai, Y., Chen, Y., Chu, S., Chen, T. and Yi Wu, C. Cancer Risks in Vitiligo Patients: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health.* 2018; 15(9): 1847 DOI: 10.3390/ijerph15091847