

# بررسی سطح کلسیم خون در بیماران مبتلا به پسوریازیس

دکتر سرورالزمان فامیلی

استادیار؛ گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

کلسیم خون در آنها اندازه گیری شده و نتایج آن مقایسه گردید.

**یافته‌ها:** با توجه به این که میزان نرمال کلسیم سرم  $10/5-8/5$  میلی‌گرم در دسی لیتر در نظر گرفته می‌شود، در ۱۷ بیمار از ۱۲۰ بیمار پسوریازیس (۱۴٪)، سطح کلسیم خون پایین تر از نرمال بود ولی از ۱۲۰ فرد گروه شاهد، در ۶ بیمار (۵٪) سطح کلسیم خون پایین تر از حد نرمال بود. ( $P < 0/05$ )

**نتیجه‌گیری:** با توجه به اینکه هیپو کلسمی در گروه بیماران قابل توجه بوده است، لذا اندازه گیری وضعیت کلسیم بیماران پسوریازیس توصیه می‌شود.

**واژه‌های کلیدی:** پسوریازیس، کلسیم، هیپو کلسمی

**مقدمه:** پسوریازیس یکی از شایعترین بیماریهای پوستی و یکی از عوامل مطرح شده در اتیولوژی بیماریهای اختلالات متابولیک می‌باشد.

**هدف:** چون در بعضی از گزارشات از هیپو کلسمی به عنوان عامل تحریک کننده ایجاد ضایعات، یاد شده است، در این مطالعه به بررسی سطح کلسیم سرم در این بیماران پرداختیم.

**روش اجرا:** این بررسی مورد-شاهد در مدت یکسال در مرکز پزشکی قائم مشهد صورت گرفته است. در مجموع ۱۲۰ بیمار سرپایی و بستری مبتلا به پسوریازیس و ۱۲۰ فرد سالم که از نظر جنسی و سنی مشابه گروه بیماران بودند بعنوان گروه شاهد انتخاب و

## مقدمه

پسوریازیس یک بیماری شایع التهابی و پرولیفراتیو پوستی با منشأ ژنتیکی است که سیر مزمن داشته و تظاهرات بالینی آن متغیر می‌باشند (۱). با توجه به شکل ضایعات پوستی تشخیص بالینی آن آسان می‌باشد. پسوریازیس بطور معمول حیات بیمار را مورد تهدید قرار نداده ولی گاهی با درگیری مفصل سبب ناتوانی می‌شود (۲).

شیوع بیماری در قسمتهای مختلف دنیا بین ۱-۳ درصد گزارش شده است (۳) و تقریباً بیماری در هر دو جنس بطور

مساوی دیده می‌شود (۴). سن شروع بیماری اغلب دهه دوم تا چهارم می‌باشد و در افرادی که سابقه فامیلی مثبتی دارند بیماری در سنین پایین تری شروع می‌شود (۲).

با اینکه در اتیولوژی بیماری عوامل ژنتیکی نقش مهمی دارند ولی عوامل محیطی بعنوان trigger factor در تظاهر بیماری دخالت دارند (۴). این عوامل شامل آب و هوا، ضربه، عفونت‌ها از جمله استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A و عفونت HIV (۵)، استرس، الکل، سیگار، رژیمهای غذایی، داروها (۶)، عوامل آندوکراین، عوامل متابولیک می‌باشد (۴-۱).

هیپو کلسمی به هر دلیل از جمله متعاقب پاراتیروئیدکتومی

مؤلف مسئول: دکتر سرورالزمان فامیلی - مشهد، خیابان احمد آباد، بیمارستان قائم، بخش پوست

اتفاقی یا دیالیز باعث تشدید پسوریازیس شده است (۷)، هیپوکلسمی بخصوص تا بحال بیشتر در پسوریازیس پوستولر دیده شده است (۸). در تعدادی از بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدسم اولیه تغییرات پوستی مشابه پسوریازیس با سیر تحت حاد مشاهده شده است که با بهبودی وضعیت کلسیم سرم ضایعات پوستی بهبود یافته‌اند (۹). هیپوکلسمی ناشی از هیپوپاراتیروئیدسم ممکن است باعث تقویت اثر استروئیدها در ایجاد پسوریازیس پوستولر ژنرالیزه شود.

با توجه به نقش هیپوکلسمی به عنوان عامل تحریک کننده ایجاد ضایعات و بهبودی ضایعات با دریافت کلسیم و با هدف کلی بررسی نقش کلسیم در ایجاد یا تشدید پسوریازیس و اهداف جزئی شامل بررسی وضعیت ایدمیولوژیک، سابقه خانوادگی مثبت، شایعترین انواع بالینی بیماری، بیماریهای همراه، رل عوامل غذایی و داروهای تشدید کننده بیماری به انجام این مطالعه پرداختیم.

## روش اجرا

این مطالعه از اردیبهشت سال ۷۷ در مرکز پزشکی بیمارستان قائم مشهد بمدت یکسال بر روی تمام بیمارانی که با اشکال بالینی مختلف بیماری پسوریازیس (ولگاریس، پوستولر، اریترودرمیک، آرتروپاتیک) به درمانگاه پوست مراجعه کرده بودند و یا با تشخیص پسوریازیس در بخش پوست بستری گردیده بودند، صورت گرفت. فرمهای مخصوصی تهیه شده بود که حاوی مشخصات فردی و اطلاعاتی در مورد نوع پسوریازیس، ضایعات مخاطی، درگیری ناخن، ضایعات مفصلی، سابقه خانوادگی، تمام عوامل محیطی ذکر شده در مقدمه و سطح کلسیم سرم بوده و برای هر بیمار کامل می شد و هیچیک از بیماران سابقه مصرف ویتامین D<sub>3</sub> (بصورت موضعی یا سیستمیک) و یا دریافت کلسیم را نداشتند. در پایان یکسال ۱۲۰ بیمار وارد مطالعه شدند. در این مدت ۱۲۰ فرد سالم که مبتلا به

بیماری پسوریازیس یا سایر بیماریهای پوستی نبودند و بیماریهایی در ارتباط با اختلالات متابولیسم کلسیم و فسفر و اختلالات پاراتیروئید نیز نداشتند بعنوان گروه شاهد انتخاب و آزمایش خون از نظر اندازه گیری کلسیم در آنها انجام شد و در نتایج و در فرمهای جداگانه ای ثبت گردید. در ضمن آزمایش خون هر دو گروه شاهد و بیمار در یک آزمایشگاه صورت گرفته است. نتایج حاصل از هر دو گروه پس از ورود به کامپیوتر با دو آزمون آماری chi-square برای یافته‌های کیفی و t-student برای یافته‌های کمی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و در هر دو روش  $P < 0/05$  معنی دار تلقی گردید.

## یافته‌ها

نتایج حاصل از اندازه گیری سطح کلسیم خون در گروه بیماران و شاهد در نمودار ۱ نشان داده شده است. با توجه به اینکه میزان طبیعی کلسیم سرم ۱۰/۵-۸/۵ میلی گرم در دسی لیتر در نظر گرفته می شود، سطوح پایین تر از نرمال در ۱۷ نفر از گروه بیماران (۴٪) وجود داشت. در گروه شاهد ۶ نفر (۵٪) کلسیم پایین تر از ۸/۵ را نشان دادند. ( $P < 0/05$ ) در بین افراد گروه بیماران که هیپوکلسمی داشتند ۱۲ نفر زن و ۵ نفر مرد بودند و فقط یک بیمار علائمی را بصورت چنگ شدن دستها ذکر می کرد. اغلب بیماران که کمبود کلسیم را نشان دادند پسوریازیس از نوع ولگاریس را داشتند و فقط یک بیمار مبتلا به اریترودرمی بود.

از ۱۲۰ فرد گروه بیماران ۱۱۱ نفر (۹۲/۵٪) مبتلا به پسوریازیس ولگاریس، ۳ بیمار (۲/۵٪) مبتلا به فرم قطره‌ای و ۳ بیمار (۲/۵٪) مبتلا به فرم آرتروپاتیک بودند. هیچ مورد از پسوریازیس پوستولر را نداشتیم.

یک مورد جالب بیماری مبتلا به پسوریازیس ولگاریس بود که سطح کلسیم خون در مراجعه اول طبیعی بوده و بیمار تحت درمان موضعی قرار گرفته بود. ولی چند ماه بعد با

گسترش ضایعات، ایجاد ضایعات جدید و عدم پاسخ به درمانهای موضعی مراجعه کرد که در آزمایش خون مجدد هیپوکلسمی (کلسیم ۷/۵ میلی گرم در دسی لیتر) گزارش شد و با دادن کلسیم ضایعات بهبودی را نشان داد.

میانگین سطح کلسیم سرم در گروه بیماران ۹/۲۵ میلی گرم در دسی لیتر (SD=۰/۶۶) بوده و در گروه شاهد ۹/۵۰ میلی گرم در دسی لیتر (SD=۰/۶۴) بود. ( $P < 0/05$ ) بیشترین گروه سنی بیماران در سنین ۳۰-۱۱ سال بود. ۵۶/۶٪ بیماران زن و ۴۳/۳٪ مرد بودند. ۱۵٪ بیماران سابقه خانوادگی مثبتی را نشان دادند. بیشترین شکل کلینیکی بیماری پسونریزیس و لگاریس بود. ابتلای ناخن در ۵۴٪ بیماران مشاهده شد. دیابت در ۵ بیمار (۴/۲٪)، بیماریهای قلبی عروقی و فشارخون در ۴ بیمار (۳/۳٪)، پمفیگوس و هیرتیروئیدی هر کدام در یک بیمار مشاهده گردید.

داروهای مصرفی شامل پروپرانولول، گلیسین کلامید، متی مازول، قرصهای ضد حاملگی، کدئین و استامینوفن بود. تشدید بیماری با حاملگی در ۲/۹٪ موارد و تشدید بیماری بعد از زایمان در ۵/۸٪ بیماران دیده شد.

مواد غذایی که توسط تعدادی از بیماران در تشدید بیماری آنها موثر بوده است ماهی، گوجه فرنگی، گوشت قرمز و لفلل بوده است.

## بحث

کلسیم در تعدادی از پدیده‌های فیزیولوژیک دخالت دارد. این عنصر ملح اصلی استخوان بوده و رل اصلی آن در انقباض عضلات اسکلتی و قلبی و انتقالات عصبی است. در سطح سلولی عملکرد آن انتقال اطلاعات به داخل و بین سلولهای تنظیم کننده پتانسیل مامیران پلاسمایی می‌باشد (۴). رل کلسیم در تنظیم تراژید اپیدرم و تمایز آن از چندین دهه قبل شناخته شده (۱۰)، ولی در پانزده سال گذشته اثرات کلسیم روی پوست بررسی شده است. در سال ۱۹۸۰ در

یک بررسی روی سلولهای اپیدرمال موش در محیط کشت به این مسئله پی برده شد که اگر کلسیم محیط کشت کم باشد تقسیم سلولها صورت گرفته ولی متمایز نمی‌شوند (۱۱). هنگامی که غلظت کلسیم در محیط کشت بالا می‌رود تمایز کراتینوسیت‌ها شروع شده و شاخص‌های نهایی تمایز از جمله ترانس گلوتامیناز و Involucrin را نشان می‌دهند (۳، ۴، ۱۲). در ضمن کلسیم یک رل اساسی در تعدیل چسبندگی سلولها با اثر روی مولکولها و اتصالات سلولی داشته (۴) و بنابراین در تشکیل دسموزومها هم دخالت دارد و هر تغییر در کلسیم خارج سلولی اثراتی در سطح کلسیم داخل سلولی خواهد داشت.

هنگامی که اولین بار مواردی از هیپوکلسمی همراه با پسونریزیس گزارش شد، تحقیقات بیشتری در این رابطه در بیماران پسونریزیس صورت گرفت. در این مطالعات انحرافات در تنظیم کلسیم در پسونریزیس دیده شد و حتی دیده شد که کالمودولین که یک پروتئین وابسته به کلسیم است در پلاکهای پسونریزیس افزایش می‌یابد (۱۳، ۱۴). حتی با مطالعات فوق ساختمانی روی اپیدرم افراد سالم و مقایسه آن با اپیدرم افراد پسونریزیس دیده شده است که در افراد سالم کلسیم به مقدار فراوان در قسمتهای فوقانی اپیدرم دیده می‌شود ولی در افراد پسونریزیس غلظت کلسیم در اپیدرم کم بوده و این خود منجر به نقص تمایز سلولی (پاراکراتوز) در این بیماری می‌شود (۱۵).

از مدتی قبل از ویتامین D<sub>3</sub> برای درمان پسونریزیس‌های همراه با هیپوکلسمی استفاده می‌شده است. در دهه گذشته کشف شده است که 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> نه تنها در تنظیم کلسیم دخالت دارد بلکه رل مهمی در رشد و تمایز بافتها از جمله پوست ایفا می‌کند. گیرنده این ویتامین در روی کراتینوسیت‌ها و ساختمانهای پیلوسباسه درم وجود دارد و حتی در محیطهای کشت کراتینوسیت‌های انسانی، این ویتامین سبب افزایش فعالیت شاخص‌های تمایز سلولی

می‌شود و تمایز را افزایش می‌دهد(۴).

بنابراین ویتامین D<sub>3</sub> سبب تسهیل ورود کلسیم به داخل سلولها از طریق پروتئین‌های وابسته به کلسیم شده و در ضمن از طریق اثرات هورمونی خود در تمایز نهایی اثر می‌کند و این خود مکانیسمی در بهبودی ضایعات پسوریازیس می‌باشد(۱۶) و حتی ارتباط معکوسی بین شدت پسوریازیس و سطح سرمی این ویتامین وجود دارد(۱۸). شاید در بیماران پسوریازیس کمبود این ویتامین وجود نداشته باشد و علت ایجاد ضایعات پوستی کاهش خفیف متابولیت‌های فعال این ویتامین و یا اختلال در پاسخ سلولهای پوستی به آن باشد(۱۷،۱۸).

از طرفی دیگر در تعدادی از بیماران قلبی عروقی که از داروهای بلوکر کانال کلسیم Calcium Channel Blocker از قبیل دی هیدروپیریدین، نی‌کاردیپین، نیفدیپین، نیزولونین، وراپامیل، دیلتازم، استفاده می‌کرده‌اند راشهایی پسوریازیس فرم گزارش شده است. حتی در مواردی این داروها در این بیماران تشدیدکننده پسوریازیس قلبی بوده است و هنگامی که این داروها قطع شده‌اند ضایعات پوستی بهبودی یافته‌اند(۱۹).

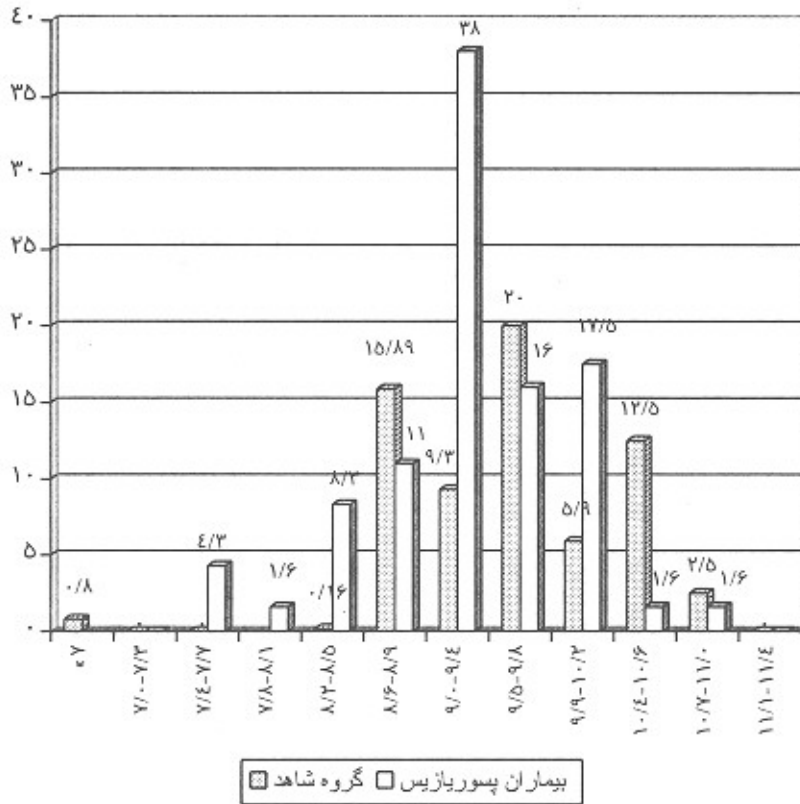
در تحقیق صورت گرفته از نظر بررسی کلسیم خون در بیماران پسوریازیس علاوه بر اینکه اختلاف معنی‌داری بین گروه بیماران و گروه شاهد مشاهده شد، یک نکته دیگر هم قابل توجه بوده است. در منابع، هیپوکلسمی بیشتر همراه با پسوریازیس پوستولر بوده است در حالیکه در ۱۲۰ فرد از گروه بیماران ما هیچکدام مبتلا به پسوریازیس پوستولر نبودند و اغلب بیماران مبتلا به پسوریازیس و لنگاریس بودند. با توجه به مطالب فوق و این مسئله که سطوح خیلی پایین کلسیم (کمتر از ۷) فقط در گروه بیماران وجود داشت و با در نظر گرفتن اینکه در یک مورد تشدید بیماری همزمان با سقوط کلسیم سرم بود، به نظر می‌رسد که هیپوکلسمی در تشدید و تسریع بیماری پسوریازیس نقش مؤثری داشته باشد. لذا بررسی کلسیم سرمی در این بیماران در پیگیری و درمان مؤثر خواهد بود. در پایان توصیه می‌شود که اندازه‌گیری کلسیم خون جزء آزمایشات روتین بیماران مبتلا به پسوریازیس قرار بگیرد تا در صورت مشاهده این اختلال با تجویز کلسیم برای بیمار، به بهبود بیماری کمک کنیم.

## منابع

- 1- Van DeKerkhof P(ed). Textbook of psoriasis. Oxford: Blackwell Science, 1999:3-29.
- 2- Champion RH, Burton JL, Burns DA (eds). Rook/Wilkinson/Ebling textbook of dermatology. Oxford: Blackwell Science, 1998: 1592-1605.
- 3- Arndt KA, Leboit PE, Robinson JK, Wintroub BU (eds). Cutaneous medicine and surgery. Philadelphia: Saunders, 1996: 295-315.
- 4- Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds). Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill, 1999: 495-513, 1829-30.
- 5- Obuch ML, Maurer TA, Becker B, et al. Psoriasis and human immunodeficiency virus infection. J Am Acad Dermatol 1992; 17:667-73.
- 6- Abel EA, Digico LM. Drugs in exacerbation of psoriasis. J Am Acad Dermatol 1986; 15: 1007-22.

- 7- Peserico A. Development of psoriasis during dialysis. Arch Dermatol 1979; 115: 1169.
- 8- Stewart AF, Battaglini I. Hypocalcemia induced pustular psoriasis of von Zumbusch. Ann Int Med 1984;100:677-80.
- 9- Vickers HR, Sneddon HB. Psoriasis and hypoparathyroidism. Br J Dermatol 1963; 73: 419-21.
- 10- Fairley JA. Calcium metabolism and the pathogenesis of dermatologic disease. Semin Dermatol 1991; 10: 225-31.
- 11- Hennings H, Michael D, Cheng C, et al. Calcium regulation on growth and differentiation of mouse epidermal cells in culture. Cell 1980; 19: 254-45.
- 12- Yuspa SH, Kilkenny AE, Steinert PM, et al. Expression of murine epidermal differentiation markers is tightly regulated by restricted extracellular calcium concentration in vitro J Cell Biol 1989; 109: 1207-17.
- 13- Van De Kerkhof P. Calmodulin levels are grossly elevated in the psoriatic lesion. Br J Dermatol 1983; 108: 217-18.
- 14- Van De Kerkhof P. Increase of epidermal calmodulin precedes the formation of a psoriatic lesion. Arch Dermatol 1989; 281: 73-74.
- 15- Menon GK. Ultrastructural localization of calcium in psoriatic and normal human epidermis. Arch Dermatol 1991; 127: 57-63.
- 16- Bittiner B. 1 alpha, 25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> increases intracellular calcium in human keratinocytes. Br J Dermatol 1991; 124: 230-35.
- 17- Morimoto S, Yoshikawa K. Inverse regulation between severity of psoriasis and serum 1,25 – dihydroxy vitamin D level. J Dermatol Sci 1990; 1: 277-82.
- 18- Biosseau – Garsacid AM. Treatment of psoriasis by oral calcitriol. Ann Dermatol Venerol 1993; 120: 669-74.
- 19- Kitamura K, Kinasas HM. Cutaneous reactions induced by calcium channel blocker. High frequency of psoriasiform eruptions. J Dermatol 1993; 20: 279-86.

درصد



سطح کلسیم سرم  
(میلی گرم در دسی لیتر)

نمودار شماره ۱- مقایسه سطح کلسیم سرم بیماران مبتلا به پسوریازیس و گروه شاهد