

# رابطه میان ملاسما و اختلال‌های تیروئیدی: مطالعه‌ای مورد - شاهدی

دکتر اسداله کیانی<sup>۱</sup>، دکتر مریم احمری<sup>۲</sup>، دکتر محمدرضارضوانی<sup>۳</sup>

۱- استادیار، گروه پوست، ۲- پزشک عمومی، ۳- استادیار، گروه داخلی؛ دانشگاه علوم پزشکی اراک

**زمینه و هدف:** ملاسما اختلالی اکتسابی است که به صورت هایپرپیگمانتاسیون قرینه به خصوص در نواحی در معرض نور آفتاب ظاهر می‌کند. اختلال تیروئید، وضعیت بالینی حاصل از افزایش یا کاهش هورمون‌های تیروئیدی است. این مطالعه برای بررسی ارتباط بین ملاسما و اختلال‌های تیروئید صورت گرفت.

**روش اجرا:** این بررسی تحلیلی در قالب مورد - شاهد، روی زنان غیرباردار ۲۰ تا ۵۰ ساله‌ی مراجعه‌کننده به کلینیک‌های پوست وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اراک در دو گروه ۴۵ نفره مبتلا و غیرمبتلا به ملاسما با معاینه بالینی و تعیین سطح سرمی تست‌های تیروئیدی شامل T4، T3، TSH، Anti TG، Anti TPO به روش الایزا به اجرا درآمد.

**یافته‌ها:** ۳۷/۸٪ بیماران مبتلا به ملاسما و ۱۱/۱٪ بیماران غیرمبتلا، اختلال تیروئید داشتند: (CI: ۱/۶۰-۱۴/۷، p=۰/۰۱۳). میانگین سطح سرمی Anti TG و Anti TPO، TSH در بیماران ملاسما نسبت به افراد گروه شاهد بالاتر بود اما این اختلاف معنی‌دار نبود.

**نتیجه‌گیری:** میان ملاسما و اختلال کار تیروئید به ویژه هایپوتیروئیدی و اختلال‌های اتوایمیون تیروئید ارتباط معنی‌دار وجود دارد.

**واژه‌های کلیدی:** ملاسما، اختلال‌های تیروئیدی، بیماری‌های اتوایمیون تیروئید

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۵؛ دوره ۹ (۲): ۱۵۴-۱۵۸

رسول مقاله: ۸۴/۷/۲ پذیرش ۸۴/۸/۲۳

## مقدمه

ملاسما اختلالی اکتسابی است که به صورت هایپرپیگمانتاسیون قهوه‌ای رنگ پوست به شکل قرینه به خصوص در نواحی در معرض نور آفتاب ظاهر می‌کند که به عوامل اتیولوژیک متعدد شامل ارث، اشعه فرابنفش، حاملگی، مصرف قرص‌های ضدبارداری خوراکی، درمان با استروژن یا پروژسترون، مصرف داروهای ضد صرع و اختلال‌های اندوکراین (مانند تیروئید) بستگی دارد. از نظر محل بیماری سه الگوی بالینی توصیف شده است (۵-۱):

۱- مرکزی (Centrofacial) با درگیری پیشانی، گونه‌ها،

## لب بالا و چانه

۲- بال پروانه‌ای (Malar) با درگیری پل بینی و گونه‌ها  
۳- فک تحتانی (Mandibular) با درگیری راموس‌های فک تحتانی  
از طرفی در جریان اختلال‌های غده تیروئید، ممکن است پوست نیز درگیر شود (۹-۶).

Niepomniszcze و Amad تظاهرها پوستی همراه با بیماری‌های تیروئید را بر دو دسته تقسیم کرده‌اند (۱۰):

۱- بیماری‌های پوستی مرتبط با اختلال‌های تیروئیدی، به خصوص بیماری‌های اتوایمیون تیروئید شامل

مؤلف مسؤل: دکتر مریم احمری - اراک، شهرک رضوی، خیابان فردوسی، نستر ۵، کد پستی ۳۸۱۹۱-۳-۴۳۹۱

پست الکترونیک: mar.moqaddam@yahoo.com

بیمار خانم غیرحامله ملاسمایی ۵۰-۲۰ ساله و ۴۵ بیمار خانم غیرحامله غیرملاسمایی ۵۰-۲۰ ساله از نظر اختلال‌های تیروئیدی مورد مقایسه قرار گرفتند. در تمامی مراحل تحقیق اعم از نمونه‌گیری، بررسی نتایج آزمایش‌ها، تشخیص اختلال‌ها و مصوبه‌های اخلاقی دانشگاه رعایت گردید.

پس از اخذ رضایت از بیماران برای شرکت در مطالعه و با هدف جلوگیری از خطاهای آزمایشگاهی و تورش، همه‌ی افراد به یک آزمایشگاه ارجاع شدند. از هر بیمار در شرایط استریل ۳ سی‌سی خون گرفته شد و سطح هورمون‌های T3، T4 و TSH و آنتی‌بادی‌های ضد تیروگلوبولین (TG) و پراکسیداز (TPO) به روش الیزا اندازه‌گیری شد. نتایج تست‌ها با توجه به شرح حال بیماران (نمای ظاهری افراد، خشکی و رطوبت پوست، اختلال‌های قاعدگی، تحمل نکردن سرما و گرما، افزایش و کاهش اشتها و خواب و وزن، ریزش مو، معاینه فیزیکی غده تیروئید) و سابقه اختلال‌های قبلی تیروئید به صورت ذیل تفسیر شد:

- هایپوتیروئیدی: وضعیت بالینی حاصل کاهش تولید هورمون‌های تیروئیدی در نتیجه اختلال‌های ساختمانی و عملکرد آن

- هایپر تیروئیدی: اختلال تیروئیدی حاصل افزایش هورمون‌های تیروئیدی وسیله خود غده تیروئید

- تیروتوکسیکوز: نظا‌هرهای فیزیولوژیک و بیوشیمیایی حاصل مقادیر بالای هورمون‌های تیروئیدی؛

- بیماری‌های اتوایمیون تیروئید: اختلال‌های این غده ناشی از وجود آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های تیروئید پراکسیداز یا تیروگلوبولین

برای مقایسه فراوانی اختلال‌های تیروئید در دو گروه از شاخص Odd Ratio (OR) و برای مقایسه سطح سرمی هورمون‌ها و آنتی‌بادی‌ها بین دو گروه از آزمون

ملاسما، ویتیلیگو، هیرسوتیسم ایدیوپاتیک، بیماری‌های تاولی و آکنه پیش از دوران قاعدگی

۲- بیماری‌های پوست مرتبط با اختلال‌های ذاتی تیروئید، شامل میکزدم، گزانتوم، تاول‌های اینترا اپیدرمال، هایپویدروز و هایپریدروز.

Keterrer و همکاران وی نیز ملاسما، ویتیلیگو و آکانتوزیس نیگریکانس را از نظا‌هرهای اصلی در جریان اندوکرینوپاتی‌ها عنوان کرده‌اند (۶).

Lutfi و همکارانش در مطالعه‌ای روی ۸۴ بیمار ملاسمایی و ۲۴ بیمار غیرملاسمایی، میان ملاسما و اختلال‌های تیروئیدی به خصوص بیماری‌های اتوایمیون در زنانی که ملاسمای آن‌ها در زمان بارداری یا بعد از مصرف قرص‌های ضدبارداری خوراکی ایجاد شده بود، ارتباطی معنادار یافتند. در این مطالعه ریسک اختلال‌های تیروئیدی در گروه ملاسما (۳/۵۸٪) برابر گروه شاهد گزارش شد (۱۱).

لذا مطالعه حاضر برای بررسی ارتباط ملاسما و اختلال‌های تیروئید مدنظر قرار گرفت.

## روش اجرا

پژوهش حاضر مطالعه‌ای تحلیلی در قالب مورد-شاهدی روی زنان ملاسمایی و غیرملاسمایی مراجعه‌کننده به کلینیک‌های پوست وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اراک است.

حجم نمونه در این مطالعه بر اساس  $\alpha = 5\%$ ،  $Power = 80\%$ ، تعداد مساوی دو گروه مورد و شاهد، Odd Ratio مورد انتظار ۴ و پیش‌بینی ۲۰٪ اختلال‌های تیروئیدی در گروه شاهد، ۴۵ نفر در هر گروه محاسبه شد.

بیماران حامله و بیمارانی که شرح حال مصرف داروهای مؤثر بر سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی را در ۶ ماه گذشته داشتند از مطالعه حذف شدند. در نهایت ۴۵

Mann-Withney استفاده و  $p < 0/05$  معنی‌دار فرض شد.

### یافته‌ها

در گروه بیماران ملاسما، الگوی مرکزی (بافراوانی  $82/2\%$ ) در رأس و بعد از آن به ترتیب الگوهای بال پروانه‌ای ( $15/6\%$ ) و فک تحتانی ( $2/2\%$ ) قرار داشت. سابقه مثبت اختلال‌های تیروئیدی در  $35/6\%$  بیماران ملاسما و  $6/7\%$  بیماران شاهد وجود داشت.  $37/8\%$  بیماران مبتلا به ملاسما اختلال تیروئید داشتند که شامل هایپوتیروئیدی اتوایمیون ( $26/7\%$ )، هایپوتیروئیدی

غیراتوایمیون ( $8/9\%$ ) و هایپرتیروئیدی اتوایمیون ( $2/2\%$ ) بود در حالی که فراوانی این اختلال‌ها در گروه شاهد به ترتیب  $8/9\%$ ،  $2/2\%$  و در مجموع ( $11/1\%$  بیماران) بود: در  $p = 0/013$ ،  $95\% \text{ CI} = 1/60 - 14/71$ ،  $OR = 4/88$  بیماران ملاسما نسبت شانس (OR) هایپوتیروئیدی  $4/41$  ( $p = 0/012$ ) و  $95\% \text{ CI} = 1/45 - 13/42$  و تیروئید  $4/16$  ( $p = 0/029$ ) و  $95\% \text{ CI} = 1/24 - 14/00$  بود. سطح سرمی هورمون‌ها و آنتی‌بادی‌های تیروئید در ۲ گروه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

جدول شماره ۱- میانگین و انحراف معیار سطح سرمی TSH، Anti-TPO و Anti TG در بیماران مبتلا به ملاسما و گروه شاهد

سطح سرمی	گروه شاهد	مبتلایان به ملاسما	p value
TSH(mU/L)	$2/11 \pm 1/45$	$3/05 \pm 3/71$	0/448
Anti TPO (IU/ml)	$36/42 \pm 21/21$	$52/08 \pm 90/1$	0/727
Anti TG (ng/ml)	$65/51 \pm 115/34$	$257/82 \pm 1357/44$	0/248

### بحث

در این بررسی نیز همانند سایر مطالعه‌ها، الگوی مرکزی به عنوان شایع‌ترین شکل درگیری ملاسما مشاهده شد ( $13$  و  $2$ ).

فراوانی اختلال‌های تیروئیدی در گروه ملاسما در این مطالعه  $3/4$  برابر گروه شاهد بود و این در حالی است که فراوانی بیماری‌های تیروئید در مطالعه Lutfi و همکاران وی،  $58/3\%$  و چهار برابر بیماران گروه کنترل بوده است ( $11$ ).

هم چنین در این پژوهش خلاف مطالعه فوق، شیوع هایپوتیروئیدی در بیماران مبتلا به ملاسما ( $35/6\%$ ) در مقایسه با گروه کنترل ( $11/1\%$ ) به صورت معنادار بیش تر بود.

در این مطالعه اختلال‌های اتوایمیون تیروئید در  $28/9\%$  بیماران ملاسما و  $8/9\%$  افراد گروه شاهد وجود داشت که این ارتباط واضح میان ملاسما و اختلال‌های اتوایمیون تیروئید تایید کننده مطالعه Lutfi است.

تمامی این موارد در حالی است که هایپریگماتاسیون‌هایی با پاتوژنز متفاوت از ملاسما به صورت منتشر یا در اندام تحتانی به عنوان تظاهرهای هایپرتیروئیدی گزارش شده است ( $17-14$ ).

در برخی مطالعه‌های توصیفی دیگر، خشکی پوست و رنگ پریدگی آن، میگزدم، ادم پره تیپال و خارش، از علایم و نشانه‌های هایپوتیروئیدی، و ویتیلیگو به عنوان تظاهر پوستی بیماری‌های اتوایمیون تیروئید معرفی

با توجه به نتایج به دست آمده دال بر ارتباط ملاسما و اختلال‌های تیروئید به خصوص هایپوتیروئیدی و بیماری‌های اتوایمیون تیروئید، به‌تر است برای همه‌ی بیماران ملاسمایی ابتدا تست‌های TSH و Anti TPO صورت گیرد و در صورت لزوم برای افتراق اختلال‌ها از تست‌های اختصاصی‌تر شامل Anti TG و هورمون‌های تیروئیدی مشتمل بر T3 و T4 (اولیه و ثانویه) کمک گرفته شود.

هم چنین توصیه می‌شود در بیماران با اتوآنتی‌بادی‌های تیروئیدی مثبت، به سیر اختلال‌های تیروئید در آینده توجه بیش‌تری شود.

نتایج حاصل، در خصوص نحوه‌ی پاسخ به درمان ملاسما در بیمارانی که در هر دو محور تحت درمان هستند نیاز به مطالعه‌های وسیع‌تر را نشان می‌دهد.

### تقدیر و تشکر

از رهنمودها و زحمات‌های استاد ارجمند، سرکار خانم دکتر افسانه زرگنج فرد (جراح و متخصص زنان و زایمان)، که در تمامی مراحل تحقیق راهنما و مشاور ما بودند و در گردآوری و تهیه مقاله یاری رساندند، قدردانی و تشکر می‌نمایم. از استادان محترم آقایان دکتر جلال رضایی و دکتر محمدعلی دانشمند (متخصصان آسیب‌شناسی بالینی) نیز که در این پژوهش با ما همکاری داشته‌اند، سپاسگزاریم.

### References

- 1-Habif TP, editor. Clinical dermatolog. London: Mosby, 2004: 691-93.
- 2-King RA, Oetting WS. Disorders of melanocytes. In Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: McGraw Hill, 1999: 996-1000.
- 3-Griffiths CE. Melasma. In: Lebowitz M, Worren R, Berth-Jones J, Caulson I, editors. Treatment of skin disease. New York: Mosby, 2002: 392-94.
- 4-Joo H, Hann SK. Disease of pigment changes. In: Parish LC, Brenner S, Ramos-e-Silva M, editors. Woman's dermatology from infancy to maturity. New York: Parthenon publishing, 2001: 175-79.

شده‌اند (۱۸ و ۱۷ و ۱۵). در این بررسی‌ها ملاسما به عنوان تظاهر پوستی اختلال‌های تیروئیدی ذکر نشده است. در مقابل Keterrer و Niepomnische ملاسما را از تظاهرهای پوست در جریان اندوکرینوپاتی‌ها دانسته‌اند (۱۰ و ۶). تفاوت در نوع اختلال‌های تیروئیدی (اعم از اتوایمیون، هایپوتیروئید یا هایپرتیروئید) بیماران تحت بررسی در مطالعه‌های توصیفی ذکر شده، علت اصلی این اختلاف است.

به رغم بالاتر بودن میانگین سطح TSH، Anti TPO و Anti TG در بیماران ملاسمایی نسبت به گروه شاهد، این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود و رابطه‌ای بین سطح سرمی این عوامل و بیماری ملاسما به دست نیامد.

با توجه به شرایط فرهنگی و پی‌گیری نکردن بیماران، به ناچار در اجرای این طرح، از ابتدا تمامی تست‌های تیروئیدی به طور هم‌زمان در هر دو گروه مورد و شاهد صورت گرفت. از دیگر محدودیت‌های این طرح، در دسترس نبودن تست‌های تیروئیدی قبلی بیماران یا سابقه مثبت اختلال‌های تیروئیدی بوده است. نیاز به مدت طولانی برای پی‌گیری بیماران از نظر درمان‌های تیروئیدی به موازات درمان‌های روتین ملاسما، در بررسی سیر پیگماتاسیون‌ها، از دیگر محدودیت‌های این طرح بوده است. نمونه‌ای دیگر از محدودیت‌ها، غیرقابل دسترس بودن تست اختصاصی تشخیص گریوز (TSH R-Ab) بوده است.

- 5-Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, et al. Melasma: A clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 698-710.
- 6-Ketterer R, Frenk E. Skin changes in endocrine disorders (with the exception of diabetes). *Ther Umsch* 1995; 52: 269-74.
- 7-Larsen PR, Davies TF, Schlumberg MJ, Hay ID. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams textbook of endocrinology*. New York: Saunders 2003:331-456.
- 8-Wiersinga WM. The thyroid. In: Wass JAH, Shalet SM. *Oxford textbook of endocrinology and diabetes*. New York: Oxford, 2002:392-569.
- 9-Jameson L, Weetman AP. Endocrinology and metabolism. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: Mc Graw Hill, 2005:2104-22.
- 10-Niepomniszcze H, Amad RH. Skin disorders and thyroid diseases. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 628-38.
- 11-Lutfi RJ, Fridmanis M, Misiunas AI, et al. Thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of the melasma. *J Clinical Endocrinol Metabol* 1985; 61: 28-31.
- 12-Chernecky CC, Berger BJ, editors. *Laboratory tests and diagnostic procedures*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997: 950-69.
- 13-Andrew D, Montemarano DO. Melasma 2003. Available from <http://www.emedicine.com>.
- 14-Banba K, Tanaka N, Fojioka A, Tajime S. Hyperpigmentation caused by hyperthyroidism: differences from the pigmentation of Addison disease. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 196-98.
- 15-Hautkr Z. The thyroid gland, the parathyroid gland and the skin. *J Am Acad Dermatol* 1984; 59: 1125-43.
- 16-Mullin GE, Eastern JS. Cutaneous signs of thyroid disease. *J Am Acad Dermatol* 1986; 34: 93-98.
- 17-Jabbour SA. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologist. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4950: 315-31.
- 18-Leonhardt JM, Heymann WR. Thyroid disease and skin. *J Am Acad Dermatol* 2002; 20: 473-81.