

تیروئید و پوست

دکتر محبوبه سادات حسینی^۱، دکتر امیر هوشنگ احسانی^۲، دکتر وحیده سادات لاجوردی^۳،
دکتر مریم غیائی^۳، دکتر پدرام مهران^۳، دکتر شیده یزدانیان^۳، دکتر علی ناصر ترک^۳،
دکتر رضا محمود رباطی^۳

۱- فوق تخصص غدد، دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا...، ۲- استادیار پوست، ۳- دستیار پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تظاهرات پوستی بیماری های تیروئید را می توان به سه دسته تقسیم کرد:

- ۱- ضایعه های اختصاصی مانند کیست تیروگلو سال و متاستاز پوستی بدخیمی های تیروئید
 - ۲- ضایعه های غیر اختصاصی که ثانویه به اختلال در تعادل هورمون تیروئید ایجاد می شود.
 - ۳- تظاهرات پوستی بیماری های سیستمیک یا پوستی دیگر که می توانند با بیماری های تیروئید همراهی داشته باشند.
- در این مقاله مروری جامع بر تمامی مقاله های مرتبط با تظاهرها و عوارض پوستی بیماری های تیروئید صورت خواهد گرفت.

واژه های کلیدی: تیروئید، تظاهرات پوستی، عوارض پوستی

وصول مقاله: ۸۴/۱۱/۲۹ پذیرش: ۸۵/۲/۷

فصلنامه بیماری های پوست بهار ۱۳۸۶؛ دوره ۱۰(۱): ۶۰-۷۳

مقدمه

در جریان بیماری های غده تیروئید، تظاهرات پوستی به صورت شایع دیده می شوند. این تظاهرها را در سه دسته کلی می توان طبقه بندی نمود:

- ۱- ضایعه های اختصاصی تیروئید
- ۲- ضایعه های غیر اختصاصی ثانویه به اختلال در هورمون تیروئید (هیپرتیروئیدی یا هیپوتیروئیدی)
- ۳- ضایعه های پوستی ثانویه به بیماری های همراه با بیماری های تیروئید (۱ و ۲)

ضایعه های اختصاصی تیروئید

کیست مجرای تیروگلو سال

کیست مجرای تیروگلو سال شایع ترین اختلال کیستیک مادرزادی گردن است و ۷۰٪ چنین ضایعه هایی را شامل می شود. ضایعه های مادرزادی کیستیک دیگر گردن مثل

کیست برونشیا ل و مخاط برونشیا ل اکتوپیک در تشخیص افتراقی کیست مجرای تیروگلو سال قرار می گیرند (۱). اگر چه اغلب در اولین دهه زندگی علامت دار می شود اما ممکن است در افراد بالغ هم تظاهر پیدا کند. اغلب موارد (۶۵٪) در قسمت تحتانی هیوئید قرار دارد اگر چه ممکن است ژو کستا هیوئید یا در قسمت فوقانی استخوان هیوئید واقع شود.

مجرای تیروگلو سال در قاعده زبان قرار دارد. ممکن است در آن بافت تیروئید اکتوپیک وجود داشته باشد (۳).

هنگامی که اتصال این مجرا به قاعده زبان پایدار بماند ممکن است با بیرون آوردن زبان حرکت کیست مجرای تیروگلو سال دیده شود. در ۳۵٪ موارد کیست مجرای تیروگلو سال دارای فیستول است که معمولاً ثانویه به عفونت کیست و تخلیه شدن آن به سطح پوست یا به دنبال جراحی است (۴-۶).

مؤلف مسوول: دکتر امیر هوشنگ احسانی - تهران، میدان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی

پست الکترونیک: ehsanih@yahoo.com

فولیکولار و پاپیلاری تیروئید باشد. ایمونوهیستوشیمی با مارکرهایی برای تیروگلوبولین و کلسی تونین برای تشخیص دادن منشأ تیروئیدی این ضایعه ها مفید هستند.

مدولاری کارسینوم تیروئید با متاستاز بر پوست گزارش شده است و امکان دارد با سندروم نئوپلاسم های متعدد اندوکراین که یک سندروم اتوزومال غالب است در ارتباط باشد. Sipple syndrome شامل کارسینوم مدولاری تیروئید، فتوکروموسیتوما و کارسینوم پاراتیروئید و MEN2b (سندروم نوروماهای مخاطی، متعدد) شامل کارسینوم مدولاری تیروئید، فتوکروموسیتوما و گانگلیونوروماهای مخاطی و قیافه مارفانوئید است (۱).

گزارش هایی از بروز notalgia paresthetica، ماکولار آمیلوییدوز و آمیلوییدوز در فازی در بیماران MEN2b داده شده است. هم چنین در خانواده بیماران مبتلا به MEN2a در ۵۰٪ موارد، افرادی که در منطقه بین دو اسکاپولا ضایعه های pruritic (خارش دار) داشتند، به کانسر مدولاری تیروئید نیز مبتلا بودند (۱۵ و ۱۴).

یک درماتولوژیست همواره باید به ندول های درمال یا ضایعه های غیر معمولی که به دنبال یک آسپیراسیون سوزنی fine غده تیروئید (FNA) به وجود می آیند مشکوک باشد. مواردی از کاشته شدن کارسینوم های پاپیلاری و فولیکولار در سطح پوست از طریق مجرای سوزن آسپیراسیون گزارش شده است (۱۶).

ضایعه های غیر اختصاصی بیماری های تیروئید

تظاهرهای بالینی هایپر تیروئیدیسم (جدول شماره ۱)

علل هایپر تیروئیدیسم افزایش دریافت تیروکسین، تیروئیدیت ها (شامل بیماری گریوز)، ندول توکسیک منفرد، گواترمولتی ندولر توکسیک و با شیوع کم تر آدنوم های هیپوفیزی ترشح کننده تیروتروپین، حاملگی مولار،

در کم تر از ۱٪ موارد کیست مجرای تیروگلو سال بدخیمی رخ می دهد و بیش تر در زنان مسن دیده می شود. رشد سریع اغلب مطرح کننده پروگنوز بد است (۷). در اغلب موارد بدخیمی تیروئید به دنبال کیست مجرای تیروگلو سال از نوع پاپیلاری آدنو کارسینوما است (۸۵-۷۵ درصد) و معمولاً در طی اکسزیون جراحی کیست تشخیص داده می شود (۸). در سایر موارد این بدخیمی از نوع mixed papillary، فولیکولار، SCC و کارسینوم آناپلاستیک است. SCC که از کیست مجرای تیروگلو سال منشأ می گیرد نسبت به موارد نادر SCC غده تیروئید پروگنوز به تری دارد (۹). موارد Hurthle cell carcinoma نیز گزارش شده است (۱۰) اکسزیون کیست مجرای تیروگلو سال و یک قسمت از استخوان هیوئید (thesistrunk procedure) روش انتخابی درمان چنین ضایعه هایی است (۷).

اغلب پس از خروج کیست مجرای تیروگلو سال، به طریق جراحی باید بافت تیروئید اکتوپیک از بافت کیستیک افتراق داده شود زیرا ۷۵٪ بیمارانی که بافت تیروئید اکتوپیک دارند بافت تیروئید فانکشنال دیگری ندارند. در بیماران مبتلا به بیماری های تیروئید شیوع بافت اکتوپیک تیروئید ۱/۴۰۰۰ تا ۱/۸۰۰۰ است (۱۱). برای جلوگیری از هایپوتیروئیدیسم یا تروژنیک به دنبال اکسزیون کیست مجرای تیروگلو سال اسکن رادیونوکلئوئید قبل از جراحی توصیه می شود.

متاستازهای پوستی بدخیمی های تیروئید

امروزه کم تر از ۵۰ مورد از متاستازهای پوستی بدخیمی های اولیه تیروئید در مقاله ها گزارش شده است (۱۲). ضایعه ها ممکن است منفرد یا متعدد، flesh-colored، بنفش یا آبی، پاپول یا ندول باشند. متاستازهای پوستی با تیرومگالی یا متاستازهای پوستی در اکثر موارد همراهی دارند (۱۳). به نظر می رسد که پوست سر شایع ترین منطقه برای متاستازهای پوستی کانسر

stroma ovarii و کانسر فولیکولار متاستاتیک است (۱۲و۱).

هورمون تیروئید در رشد و تشکیل موها و تولید سبوم نقش اساسی دارد. هورمون تیروئید در مصرف اکسیژن اپیدرمال سنتز پروتئین در اپیدرم دخیل است. هم چنین در تعیین ضخامت اپیدرم دخالت دارد اما اثرهای آن در درم کم تر شناخته شده است (۱۷).

پوست به خصوص فیروبلاست ها و کراتینوسیت های پوست از بافت های هدف هورمون های تیروئیدی به شمار می روند، اگر چه مکانیسم عملکرد آن ها روی رسپتورهای پوستی ناشناخته است. هورمون تیروئید موجب تحریک سنتز پروتئوگلیکان ها توسط فیروبلاست، تنظیم و تمایز اپیدرمال می شود و یکی از ارکان اصلی در ساخت سبوم و تشکیل مو است (۳).

به نظر می رسد T3 بیان ژن های تولید کننده اپیدرمال را القا و تمایز کراتینوسیت را به وسیله ژن فعال کننده پلاسمینوژن آغاز می کند. هم چنین بلوغ سلول های اپیدرمال به هورمون های تیروئیدی وابسته است که این عمل توسط EGF (فاکتور رشدی اپیدرمال) صورت می گیرد. هورمون تیروئید، سطح EGF را در پوست افزایش می دهد و موجب تأثیر بر اتصال EGF به گیرنده های پوست می شود و در نتیجه بلوغ سلول های اپیدرمال آغاز می شود. خون رسانی پوست به تنظیم سیستم قلبی - عروقی و وسیله هورمون های تیروئیدی صورت می پذیرد. در شرایط هایپر تیروئیدی برون ده قلبی افزایش و مقاومت عروق محیطی کاهش و هم چنین مقاومت وریدی افزایش می یابد. نتیجه حاصل افزایش گردش خون پوستی است. در شرایط هایپو تیروئیدی عکس این مسئله صادق است که موجب رنگ پریدگی و سردی پوست می شود. در همه ی بافت های بدن هورمون تیروئید مصرف اکسیژن بافتی را تسهیل می کند و میزان متابولیسم را افزایش می دهد که این عمل به طور مستقیم از طریق تحریک کاتکول آمین ها بر بافت صورت

می گیرد (۳).

اکثر تظاهرات های هایپر تیروئیدی غیر اختصاصی هستند (۲).

در شرایط هایپر تیروئیدی، پوست، گرم، مرطوب، نرم و مشابه با پوست نوزادان می شود. گرمای پوست می تواند به دلیل افزایش جریان خون پوست و گشاد شدن عروق محیطی (۱۲و۱) به دنبال افزایش فعالیت عصبی سمپاتیک باشد که در این حالت گرفتگی صورت و قرمزی کف دست در بیماران هایپر تیروئیدی نظر ما را به خود جلب می کند (۱۲و۱).

هایپرهیدروز ژنرالیزه ممکن است در کف دست و پاها نمایان شود (۱۲و۱).

موهای سر نرم و نازک می شوند که گاهی در یک سوم بیماران سبب آلپسی منتشر بدون اسکار (۱) می شود (۲).

در ۵٪ بیماران، تظاهرات های ناخنی مشاهده می شود. یکی از تظاهرات های ناخنی که کاراکترستیک است، ناخن Plummer است. باید دانست که این تظاهر برای هایپر تیروئیدی پاتوگنومونیک نیست. با شیار مقعر و اونیکولیز دیستال مشخص می شود (۱۲و۱). اونیکولیز در ناخن انگشت چهارم شایع تر است (۲) امکان دارد این یافته در هایپو تیروئیدی، پسوریازیس، بعد از صدمه های پوستی و درماتیت تماسی آلرژیک مشاهده شود (۱۷). هایپرپیگمانتاسیون پلک ها، Jellinek sign اطلاق می شود (۲). هایپرپیگمانتاسیون ممکن است به دلیل افزایش سطوح ACTH مشابه بیماری آدیسون به صورت منتشر یا لوکالیزه در کف دست ها و پاها، لثه و مخاط بوکال دهانی روی دهد. این حالت در پوست های تیره بیش تر دیده می شود (۱۲و۱).

اسکلرومیگنوزم در هایپر تیروئیدی گزارش شده است در این حالت نادر، تجمع پاپول های سفید، زرد یا صورتی با قوام سفت در صورت، تنه، انگریلا و انتهاها دیده می شود. این حالت با کاهش وزن، گاموپاتی مونوکلونال، اختلال های حرکتی مو، بیماری های عروقی، فنومن رینود، تلانژکتازی، کاهش ظرفیت انتشار ریوی، تظاهرات های عصبی و مفصلی و

تظاهراتی مختص به خود شامل پره تیبیال میگزدم (درموپاتی) و آکروپاتی است (۱۲).

میگزدم پره تیبیال

خلاف نام میگزدم پره تیبیال، این ضایعه ممکن است در هر جای دیگری شامل نواحی رادیال بازوها، شانه، ران و سر و گردن رخ دهد. تظاهر بالینی آن ممکن است از یک ظاهر پوست پرتقالی تا انفیلتراسیون وسیع با نمای مشابه elephantiasis verrucosa nostra متفاوت باشد.

در اغلب موارد، ضایعه‌های دو طرفه به صورت پلاک و ندول‌هایی با قوام سفت و با رنگ‌های مختلف از صورتی تا قهوه‌ای - بنفش و گاهی با اندوراسیون چوبی است. در موارد نادر، هایپرهیدروزیا هایپرتریکوز در آن قسمت وجود دارد (۲۰). این حالت در ۱۰-۱ درصد بیماران هایپرتیروئید رخ می‌دهد. اگر چه این یافته اغلب پس از اوفتالموپاتی و تشخیص هایپرتیروئیدی تظاهر می‌یابد (گاهی پس از شروع درمان با داروهای آنتی‌تیروئید، آغاز می‌گردد)، ولی گاهی ممکن است مقدم بر سایر تظاهرات‌های بالینی مشاهده شود.

تقریباً تمام بیمارانی که دارای پره تیبیال میگزدم هستند، اوفتالموپاتی نیز دارند (۲۳). در منابع دیگر شیوع میگزدم پره تیبیال بین ۴-۴۰ درصد در بیماران مبتلا به گریوز که هایپوتیروئید، هایپرتیروئید یا یوتیروئید هستند، گزارش شده است. هم‌چنین ممکن است در تیروئیدیت هاشیموتو نیز رخ دهد (۲۱).

در مورد این که آیا ترکیب‌های موجود در سرم بیماران مبتلا به گریوز سبب بروز میگزدم پره تیبیال می‌شود یا فاکتورهای محیطی در محل بروز ضایعه‌ها در ایجاد آن نقش دارند، اختلاف نظر وجود دارد.

در بیش‌تر از دو دهه پیش مشخص شده است که سرم بیماران مبتلا به میگزدم پره تیبیال موجب ایجاد چند لایه هیالورونیک اسید می‌شود. این تولید هیالورونیک اسید به وسیله

میوپاتی همراه است.

ضایعه‌های جلدی اغلب در نتیجه تجمع موکوپلی ساکاریدها به خصوص هیالورونیک اسید به همراه فیروسیت‌ها در درم رخ می‌دهد (۱۸). کف دست و پا اغلب درگیر نمی‌شوند اگر چه ممکن است تورم انگشتان و کلسینوز اتفاق بیفتد. درمان هایپرتیروئیدی با ید رادیواکتیو، تظاهرات‌های پوستی را بهبود نمی‌بخشد (۱۹).

جدول شماره ۱- تظاهرات‌های پوستی هایپرتیروئیدی

<p>پوست</p> <p>نرم، صاف و مخملی</p> <p>افزایش دمای پوست</p> <p>اریتم پالمار، فلاشینگ صورت</p> <p>افزایش تعریق</p> <p>خارش</p> <p>هایپرپیگمانتاسیون</p> <p>میگزدم پره تیبیال</p> <p>ویتیلیگو</p> <p>سایرین: کهیر، پالموپلانتار پوسچولوزیس</p>
<p>ناخن‌ها</p> <p>افزایش سرعت رشد ناخن‌ها</p> <p>نرم شدن ناخن و koilonychia</p> <p>اونیکولیز دیستال</p> <p>آکروپاتی تیروئید</p>
<p>موها</p> <p>نرم و نازک شدن موها،</p> <p>آلوپسی منتشر</p> <p>آلوپسی آره آتا</p>

بیماری گریوز

این بیماری دارای تظاهرات‌های پوستی معمول هر هایپرتیروئیدی (مشابه آن چه در بالا ذکر شد) به همراه

کشت فیروبلاست های ناحیه پره تیسیال تشخیص داده شد اما چنین رخ دادی در کشت پوست ناحیه پره پوس و یا شانه مشاهده نشد (۲).

بیش تر بیماران مبتلا به میگزدم پره تیسیال با یا بدون تیروتوکسیکوز در سرم هاشان سطوح افزایش یافته LATS وجود دارد که به نظر نمی رسد عامل مؤثری در بروز این گونه ضایعه ها باشد (۲).

در مورد نقش TSH در بروز میگزدم پره تیسیال، به نظر می رسد روی فیروبلاست های ناحیه پره تیسیال و اربیتال رسپتورهای TSH وجود دارد. اثرهای آگونیستی روی رسپتورهای TSH دارد. سکانس های ریونوکلئیک اسید کد کننده رسپتورهای TSH در فیروبلاست های مناطق مبتلا به میگزدم پره تیسیال تشخیص داده شده است (۱۹ و ۲۰).

اگر چه اکنون بین تظاهرهای بالینی و حضور اتوآنتی بادی ها علیه رسپتور TSH ارتباط واضحی وجود ندارد (۲) ولی تحقیق های اخیر نشان داده است که بیماران با میگزدم پره تیسیال، ایمونوگلوبولین Az (IgAz) فیروبلاستی دارند که قادر به اتصال به آنتی ژن 54-Kda سلول های فیروبلاست درمال است (۲).

هم چنین مطرح شده است که IGF-1 در پاتوژنز این ضایعه دخالت دارد.

در هر حال، بروز میگزدم پره تیسیال در منطقه donor و منطقه دریافت، در بیمارانی که منطقه مبتلا به میگزدم پره تیسیال را اکسیزیون کرده اند و پوست نرمال را به منطقه مبتلا گرفت زده اند نشان می دهد که فاکتورهای موضعی در فیروبلاست های درمال وجود دارد که ممکن است عامل این ضایعه باشند (۲۳ و ۲۲).

نظریه دیگر این است که T cell هایی که در برابر رسپتور TSH واکنش نشان می دهند، در حضور آنتی ژن فوق، سیتوکاین هایی در پوست ترشح می کنند که موجب تولید

هیالورونیک اسید می شود (۳).

نظریه سوم این است که در موپاتی و اوفتالموپاتی تیروئیدی در نتیجه فاکتورهای موضعی مانند ادم و تروما موجب التهاب بافت هم بند و به دنبال آن کاهش برگشت مایع لنفاوی و سیتوکاین های تحریک کننده فیروبلاستی با عمر طولانی می شود که در نتیجه این امر رسوب هیالورونیک اسید در بافت هدف افزایش می یابد (۲۴ و ۳).

هیستوپاتولوژی: مشاهده افزایش ضخامت درم به خصوص در قسمت های میانی و عمقی درم همراه با رسوب مقادیر فراوانی موکوپلی ساکارید ممکن است باعث جدا شدن فیبرهای کلاژن شود. تولید موسین وسیله فیروبلاست ها ممکن است قابل توجه باشد (۱ و ۲).

تظاهرهای بالینی: در بسیاری از موارد، ضایعه ها ابتدا در ناحیه قدامی - طرفی اندام تحتانی آغاز می شود و اندکی بعد به پشت پاها امتداد می یابد. ندول ها صورتی یا هم رنگ پوست و گاهی زرد و مومی با فولیکول های موی برجسته هستند که موجب ظاهر *pea de orange* (پوست پرتغالی) می شود. این حالت ممکن است روی اسکارهای جدید یا قدیمی روی دهد. هایپرتریکوز و هایپرهیدروز موضعی ممکن است در محل ضایعه مشاهده شود (۳-۱). سه تیپ کلینیکی برای میگزدم پره تیسیال شناخته شده است (۲).

- ۱- ضایعه های ندولار یا توپروس مدور روی ساق پا و انگشتان
- ۲- درگیری منتشر که موجب ادم غیر گوده گذار سفت در ساق پا و انگشتان می شود.
- ۳- elephantiasis که به صورت ادم دوطرفه و ایجاد تشکیلات ندولار (۳-۱).

درمان: درمان در موپاتی تیروئیدی هنوز به عنوان یک مسئله مطرح است چرا که ضایعه ها با درمان اختلال های هورمونی تیروئید بهبود نمی یابد (۳). گلوکو کورتیکوئیدهای موضعی با یا بدون پانسمان بسته یا به صورت تزریق داخل ضایعه مفید به

نظر می‌رسند (۲۵).

به نظر می‌رسد استفاده از استروئیدهای *ultrapotent* یا تزریق داخل ضایعه استروئید (آنالوگ سوماتو استاتین که مهارکننده فعالیت IGF-1 است) (۳) از سایر درمان‌های موجود که شامل اکثریتاید، ایمونوگلوبولین داخل وریدی (یک ترکیب ایمونومدولاتور که موجب کاهش تولید اتو آنتی‌بادی‌ها می‌شود)، پالس استروئید داخل وریدی و به دنبال آن استروئید خوراکی هستند، فواید بیش‌تری دارد (۱ و ۲).

پلاسمافرز (احتمالاً نقش آن خروج TSH از سرم است، اگر چه همه‌ی بیماران پاسخ نمی‌دهند)، فتو کموتراپی و Gradient pneumatic compression از جمله سایر درمان‌های موجود هستند (۲). هم چنین پتوکسی‌فیلین موجب کاهش سنتز گلیکوز آمینو گلیکان به وسیله فیرو بلاست‌ها در محیط *in vitro* شده است (۳). اکسیژون موضعی ضایعه‌ها با جراحی نیز در درمان به کار رفته است، اما نتایج دو پهلوی این درمان بیان‌کننده این است که تا حد امکان باید از روش‌های جراحی در درمان میگزدم پره تیپال خودداری شود (۱).

به نظر می‌رسد سونوگرافی برای اندازه‌گیری میزان ضخامت پوست و ارزیابی پاسخ به درمان یا بررسی موارد ساب‌کلینیکال در موپاتی‌روش مناسبی باشد (۲۶).

آکروپاتی تیرویدی

تیروئید آکروپاتی‌ناشایع‌ترین تظاهر هایپرتیرویدی است و تا به حال تنها ۱۰۰ مورد آن گزارش شده است (۱ و ۳ و ۷). تیروئید آکروپاتی شامل تریاد کلاینگ انگشتان، تورم بافت نرم انگشتان دست و پا، تشکیل استخوان جدید در اطراف استخوان‌ها است (۱ و ۲). متاکارپ اول، دوم و پنجم، فالنکس پروگزیمال انگشتان دست، متاتارس اول و فالنکس پروگزیمال انگشتان پا بیش‌تر درگیر می‌شوند (۱).

این حالت در کم‌تر از ۱٪ بیماران تیروتوکسیک رخ می‌دهد و معمولاً با آگروفالمی و میگزدم پره تیپال در ۵٪ موارد همراهی

دارد (Diamond's Triad) و اغلب آکروپاتی پس از اجزای دیگر تریاد و حتی پس از درمان گریوز ظاهر می‌شود (۱ و ۲). تغییرهای استخوانی پاتوگنومونیک در رادیوگرافی شامل واکنش periosteal لاملار در منطقه دیافیزی با نمای پرمانند است. اسپیکول‌های استخوانی جدید ممکن است به سمت محور بلند استخوان گسترش یابد (۲۷).

از آن جایی که تعداد موارد گزارش شده این اختلال، پایین است لذا علت دقیق این اختلال شناخته شده نیست. بیماران مبتلا ممکن است یوتیروئید و حتی هایپوتیروئید باشند هر چند اکثر موارد این اختلال با بیماری گریوز در ارتباط است ولی تیروئید آکروپاتی در بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو و آدنوکارسینوم هرتل سل نیز مشاهده شده است (۲۸ و ۲۹).

یک اسکن استخوانی ممکن است حساس‌ترین تست تشخیصی برای تیروئید آکروپاتی باشد چرا که نشان‌دهنده افزایش خطی فعالیت استئوبلاستیک در ناحیه دیافیز استخوان‌های کوچک است (۳۰).

اکثر موارد آکروپاتی بدون علامت هستند و نیاز به درمان ندارند (۱). در موارد علامت‌دار، خشکی شایع‌ترین علامت است. در مقایسه با هایپرتیروئید استئوآرتروپاتی ریوی، درد ندارد و بدون گرما است. پاکی در موپریوستوزیس بعضی تظاهرهای مشابه با آکروپاتی دارد ولی سایر علایم این سندروم وجود ندارد (۲).

در موارد بدون علامت تیروئید آکروپاتی نیاز به درمان ندارد. در موارد نادر بهبودی کامل در طول زمان ممکن است رخ دهد. درمان به دلیل طبیعت متغیر بیماری دشوار می‌باشد. درمان‌های اکسیژونال، تجویز هیالورونیک اسید و رادیوتراپی موضعی اثرهای دوپهلوی داشته‌اند (۲).

استفاده از استروئیدهای فلورینه موضعی به صورت پانسمان بسته مؤثر گزارش شده است (۳۰).

تظاهرات های پوستی هایپوتیروئیدیسم (جدول شماره ۲)

ممکن است هایپوتیروئیدیسم در نتیجه کاهش مقادیر سرمی هورمون های تیروئیدی یا مقاومت سلول های بافت هدف به هورمون های تیروئید ایجاد شود (۱).

هایپوتیروئیدی اولیه شایع ترین علت هایپوتیروئیدی است و شایع ترین علت آن بیماری های اتوایمون تیروئید است (۱ و ۲).

سایر علل هایپوتیروئیدی اولیه شامل درمان های قبلی با I_{131} ، جراحی تیروئید، دریافت ترکیب های هترو تیروئید و بیماری های انفیلتراتیو است.

هایپوتیروئیدی ثانویه به دلیل اختلال عملکرد هیپوفیزی که موجب کاهش تولید TSH است ایجاد می شود. علل نارسایی هیپوفیزی می تواند تومورها، انفارکشن، تروما، پرتوآبی یا درمان های جراحی غده هیپوفیز باشد. هایپوتیروئیدی ثانویه معمولاً با سایر اختلال های غددی همراهی دارد که مربوط به نارسایی هیپوفیز است.

هایپوتیروئیدی ثالثیه به دلیل نارسایی هیپوتالاموس با اتیولوژی های مشابه با هایپوتیروئیدی ثانویه رخ می دهد (۳۱).

هایپوتیروئیدیسم مادرزادی

هایپوتیروئیدی مادرزادی (کرتینیسم) زمانی اطلاق می شود که به دنبال هایپوتیروئیدی اولیه، ثانویه یا ثالثیه در طی دوران جنینی یا در اوایل تولد مقادیر ناکافی هورمون تیروئید تولید و در صورت عدم تشخیص موجب یک سندروم مشخص با علائم کوتولگی، عقب ماندگی ذهنی به همراه تظاهرات های جلدی و سیستمیک هایپوتیروئیدی می شود.

میگردم به صورت تورم کاراکترستیک پره ارییتال، ضخیم شدن لب ها، تورم انتهاها، بزرگ شدن زبان (ماکروگلوسی) یا زبان نرم و قرمز تظاهر می یابد.

زرد بودن رنگ پوست ممکن است ثانویه به کاروتیمی (به دلیل کاهش تبدیل B کاروتین به Vit A در کبد) زردی

فیزیولوژیک طول کشیده، آنمی و میگزدم باشد.

ممکن است توده چربی کلایوئیکولار برجسته شده باشد.

هایپوترمی به دلیل کاهش متابولیسم و انقباض عروق محیطی رخ می دهد که در نتیجه آن پوست، سرد و خشک و رنگ پریده و در موارد شدید موجب نمای *cutis marmorata* می شود.

موها خشن و خشک می شوند. ممکن است آلپسی به صورت patchy بروز کند و گاهی امکان دارد موهای لانوگو، پایدار باقی بمانند. یک مورد از *collodion baby* با هایپوتیروئیدی مادرزادی گزارش شده است. سایر اختلال هایی که با هایپوتیروئیدی مادرزادی همراهی دارند به شرح زیر هستند: -اختلال های قلبی - عروقی (انقباض سپتوم بین بطنی -اختلال های دستگاه گوارش (دوپلیکاسیون کولون، تنگی

هایپرتروفیک پیلور)

اختلال های موسکولواسکلتال (*club foot* یک طرفه و در رفتگی مادرزادی یک طرفه ران) (۳۲)

شیوع هایپوتیروئیدی مادرزادی ۱/۴۰۰۰ تولد زنده است که ۹۵٪ موارد آن اسپورادیک و ۵٪ ژنتیکی ثانویه به اختلال هایی در سنتز هورمون های تیروئیدی است (۳۳).

هنوز در بعضی از نقاط دنیا کرتینیسم آندمیک ثانویه به کمبود جنینی ید وجود دارد. هایپوتیروئیدیسم جنین ممکن است به دلیل عبور ترکیب های گواتروژن از طریق جفت رخ دهد (۲). غربال گری نوزادها در بدو تولد از نظر هایپوتیروئیدی امروزه در ایالات متحده امریکا صورت می گیرد چرا که ۳۳٪ نوزادان مبتلا در ابتدا هیچ گونه علامتی از هایپوتیروئیدی را نشان نمی دهند (۱).

به ترین زمان انجام غربال گری روزهای ۶-۳ پس از تولد است، زیرا پس از زایمان ممکن است یک هایپرتیروئیدیسم فیزیولوژیک گذرا رخ داده باشد و تشخیص را با مشکل روبرو

کند (۱).

خطوط طولی و عرضی روی آن ایجاد می‌شود (۳).

شاخص‌ترین علامت بالینی هایپوتیروئیدی، میگزدم ژنرالیزه است که در نتیجه تجمع موکوپلی ساکاریدها خصوصاً هیالورونیک اسید و کندروئیتین سولفات در درم اتفاق می‌افتد. در این حالت پوست متورم، خشک، رنگ پریده و مومی می‌شود (۳ و ۱). به رغم ادماتو بودن پوست، این ادم غیرگوده گذار است (۳).

هایپوتیروئیدیسم افراد بالغ

تظاهرهای بالینی هایپوتیروئیدیسم در افراد بالغ شامل خستگی و ضعف، ضعف عضلانی، تحمل نکردن سرما، فقدان تمرکز است (۳۴).

تظاهرهای جلدی هایپوتیروئیدیسم به دلیل شرایط هایپومتابولیک، کاهش دمای بدن و انقباض عروق محیطی است. خصوصاً روی سطوح اکستانسور پوست سرد، خشک و رنگ پریده است (۳۵). خشکی شدید با نمای مشابه ایکتیوز اکتسابی ممکن است بروز کند و درمان با هورمون‌های تیروئیدی می‌تواند موجب بهبود آن شود. به رغم رنگ پریدگی فلاشینگ در صورت در ۵۰٪ بیماران کاهش تعریق به همراه کاهش بیوسنتز استرول اپیدرمال موجب بروز کراتودرمی پالموپلانتار اکتسابی می‌شود.

رنگ پریدگی پوست به دلیل انقباض عروق محیطی و افزایش تجمع آب و موکوپلی ساکاریدها در درم است.

رنگ زرد پوست خصوصاً در کف دست و پاها، چین نازولابیال به دنبال کاروتنمی ایجاد می‌شود (۲).

تغییرهای مو به صورت موهای خشک، خشن و افزایش ریزش مو است که موجب آلوپسی منتشر و نسبی می‌شود. ریزش یک سوم خارجی ابروها یک یافته شایع است (Madarosis, Hertog's sign) اگرچه ممکن است در بسیاری از جمعیت نرمال یوتیروئید این یافته وجود داشته باشد (۲).

در بیماران هایپوتیروئید، درصد بیش تری از موها در فاز تلوزن هستند که با درمان و طبیعی شدن سطوح هورمون‌های تیروئید، این حالت معکوس خواهد شد (۳۶).

سرعت رشد مو و ناخن کاهش یافته و ناخن‌ها ضخیم شده و

جدول شماره ۲- تظاهرهای پوستی هایپوتیروئیدی

<p>پوست</p> <p>رنگ پریده، سرد، پوشه دار و دارای چین و چروک خشکی، خارش، asteatotic eczema</p> <p>فقدان تعریق</p> <p>زرد شدن رنگ پوست</p> <p>ادم پف آلود صورت، دست‌ها و پلک‌ها</p> <p>تلائزکتازی نقطه‌ای روی بازوها و نوک انگشتان</p> <p>تأخیر در ترمیم زخم‌ها</p> <p>گزانتوما (ثانویه به هایپرلیپیدمی)</p>
<p>ناخن‌ها</p> <p>چین شدن ناخن</p> <p>کاهش سرعت رشد ناخن‌ها</p>
<p>موها</p> <p>خشن و خشک شدن موهای سر</p> <p>کاهش موهای پویس، آگزیلاری و صورت</p> <p>کاهش موهای کناره‌های خارجی ابرو (madarosis)</p>
<p>دهان</p> <p>زبان بزرگ</p> <p>تورم لثه‌ها (در هایپوتیروئیدی مادرزادی)</p> <p>کاندیدیازیس دهانی</p>

نتیجه آنمی پرنیسیوز) ارتباط دارند. بیش تر از ۱۰٪ بیماران مبتلا به هایپوتیروئیدی ممکن است به آنمی مبتلا باشند (۴۰).

هم چنین آپلازی خالص رده RBC با آنمی شدید نرموکروم، نرموسیتیر با مغز استخوان نرمال با بیماری های اتوایمون (نظیر SLE، تیموما و نارسایی چند غده ای multiple endocrine gland insufficiency) همراهی داشته اند.

سه مورد بیمار مبتلا به آپلازی خالص رده RBC همراه با هایپوتیروئیدیسم گزارش شده است. هر سه این بیماران هم چنین به SLE مبتلا بودند (۴۱).

بیماری های تاولی

بیماری های اتوایمون تیروئید (به خصوص بیماری گریوز) ممکن است هم زمان با پمفیگوس فولیاسه و پمفیگوس ولگاریس بروز کنند (۴۲).

گزارشی از یک بیمار مبتلا به گریوز و پمفیگوس ولگاریس با DR4، HLADR3 مطرح کننده زمینه ژنتیکی مشترک است (۴۳).

بولوس پمفیگوئید در بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو و گریوز، گزارش شده است (۴۴ و ۴۵).

هرپس حاملگی می تواند همراه با گریوز رخ دهد. یک مورد گزارش از وجود هم زمان این بیماری و گریوز همراه با آلپسی توتالیس و کولیت اولسراتیو وجود دارد (۴۶ و ۴۷).

درماتیت هرپتی فرم در ۵۲٪ بیماران با بیماری های تیروئید همراهی دارد. واریانت آتروفیک تیروئیدیت هاشیموتو با HLAB and DR3 همراهی داشته است (۳۸).

بیماری های بافت هم بند

بیماری های اتوایمون تیروئید با درماتومیوزیت، پلی میوزیت، DLE، SLE، اسکلرودرما، شوگرن همراهی دارند (۴۹-۵۴).

استعداد ژنتیکی و ایمونوپاتوزن مشترک در بسیاری از موارد

به دنبال تورم لب ها، بینی پهن، ماکروگلوسی و تورم پلک ها، صورت ظاهر مشخصی پیدا می کند. خلاف میگزومی که در بیماری گریوز مشاهده می شود در هایپوتیروئیدی در درمان و اصلاح سطوح هورمون تیروئید، میگزوم بهبود می یابد (۳).

افتادگی پلک به دلیل کاهش تحریک سمپاتیک عضلات پلک فوقانی مشاهده می شود (۱ و ۳).

مواردی از سندروم تونل کارپال و فلج عصب فاسیال نیز گزارش شده است (۳۷).

ترمیم زخم مختل می شود و به دلیل کاهش فاکتورهای انعقادی و کاهش حفاظت از عروق ثانویه به موسین درمال پورپورا مشاهده می شود (۲ و ۳).

بیماری های سیستمیک و جلدی مرتبط با بیماری های تیروئیدی

بیماری های تیروئید خصوصاً بیماری های اتوایمون تیروئید با تعدادی از بیماری های جلدی یا سیستمیک مرتبط هستند، لذا در صورت مشاهده این بیماری ها، باید بررسی سطوح هورمون های تیروئیدی و بررسی وجود اختلال های تیروئیدی مد نظر قرار گیرد.

آلپسی آره آتا

اختلال در تست های تیروئیدی در ۲۴٪ کودکان مبتلا به آلپسی آره آتا گزارش شده است (۳۸). به رغم این درصد بالای اختلال های تست های تیروئیدی، اغلب بیماران تظاهرهای بالینی آشکار اختلال عملکرد تیروئید نداشتند.

مطالعه دیگری که در این زمینه روی ۱۴۳ کودک مبتلا به آلپسی آره آتا صورت گرفت، نشان داد که ۲۰٪ این بیماران علائم بالینی آشکار بیماری های تیروئید، آنتی بادی های ضد تیروئید یا سطوح بالای T3 داشتند (۳۹).

آنمی

بیماری های اتوایمون تیروئید با گاستریت آتروفیک (و در

اثبات شده است. در مواردی از هم زمانی تیروئیدیت‌های اتوایمون با درماتومیوزیت افراد بالغ HLAB8، HLADR3 مثبت بوده است. هم چنین به نظر می‌رسد HLADR3 در همراهی SLE و تیروئیدیت اتوایمون دخالت دارد (۵۵).

کھیر

از سال ۱۹۸۳ گزارش‌هایی مبنی بر ارتباط انواع کھیر با بیماری‌های اتوایمون تیروئید داده شده است. بررسی‌ها میزان بروز کھیر، کھیر مزمن و آنژیوادم در بیماران دارای تیروئیدیت اتوایمون در مقایسه با گروه کنترل افزایش قابل توجهی را نشان داده‌اند (۵۹).

واسکولیت کھیری همراه با تیروئیدیت اتوایمون گزارش شده است (۶۰).

مکانیسمی که موجب بروز هم زمان انواع کھیر و تیروئیدیت اتوایمون می‌شود به خوبی شناخته نشده است. استفاده از هورمون‌های تیروئیدی در درمان کھیر مزمن بیماران مبتلا به تیروئیدیت اتوایمون با موفقیت بالایی همراه بوده است (۶۲ و ۶۱). با توجه به موارد فوق به نظر می‌رسد ارزیابی هورمون‌های تیروئید در بیمارانی که به کھیر مزمن ایدیوپاتیک و یا آنژیوادم مبتلا هستند باید مد نظر قرار گیرد و در صورت تشخیص تیروئیدیت اتوایمون برای بیمار مبتلا به کھیر مزمن و اگر بیمار به درمان‌های استاندارد کھیر پاسخ نداد (در بیماران هایپوتیروئید یا یوتیروئید) استفاده از لووتیروکسین باید مد نظر قرار گیرد (۵۹).

ویتیلیگو

ویتیلیگو با بیماری اتوایمون تیروئید به صورت هایپوتیروئیدی، هایپرتیروئیدی و هم چنین با بیماری آدیسون، آنمی پرنیسیوز، دیابت ملیتوس، بلوک قلبی ایدیوپاتیک، ملانوما،

نارسایی تخمدانی و بیضه‌ای همراهی دارد (۶۳).

Kamer et al با مطالعه ۲۲ مورد بیمار مبتلا به ویتیلیگو یوتیروئید مشخص کرد که در ۹۰٪ این بیماران میزان دریافت ید رادیواکتیو پایین است (۶۴).

سایر موارد

بیماران مبتلا به پالموپلانتار پوسچولوزیس، یک یا بیش تر از یک علامت از بیماری‌های تیروئید (مانند گواتر یا اختلال در تست‌های تیروئیدی در ۵۳٪ موارد یا وجود آنتی میکروزومال آنتی بادی، آنتی تیروگلوبولین یا هر دو در ۴۰٪ موارد) را دارا هستند (۶۶ و ۶۵).

سندروم Sweet (درماتوز نوتروفیلیک تب دار حاد) در همراهی با بیماری‌های تیروئید گزارش شده است.

Nakamura و همکارانش وردی از یک بیمار مبتلا به گریوز را که سه سال بعد به سندروم Sweet مبتلا شد را شرح داده است (۶۷) و در مورد دیگر، بیمار شروع هم زمان تیروئیدیت تحت حاد و سندروم Sweet داشته است (۶۸).

سایر موارد همراهی بیماری‌های تیروئید و بیماری‌های پوستی شامل موارد زیر هستند: سندروم مک کول آلبرایت (۶۹ و ۷۰)، اریتم آنولر سنتریفیگوم (erythema annulare centrifugum)، گرانولوم آنولر ژنرالیزه (با تیروئیدیت اتوایمون)، ایدز، ساکوم کاپوزی (با ندول تیروئید)، ملاسما (افزایش شیوع اختلال‌های تیروئید)، مولتی سنتریک رتیکولو هیستوسیتوزیس (با تیرومگالی)، رتیکولار اریتماتوس موسینوز (با هایپو و هایپر تیروئیدی) و پسودوگزانتوما الاستیکوم (با هایپوتیروئیدی و تیروئیدیت اتوایمون) (۷۸-۷۱).

References

1- Heymann WR. Advances in the cutaneous manifestations of thyroid disease. Int J Dermatol 1997; 36: 641-45.

- 2-Heymann WR. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *J Am Acad Dermatol* 1992; 25: 885-906.
- 3-Capen CC. Anatomy. In: Braverman L, Utiger R (eds). *The thyroid: A fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 20.
- 4-Heymann WR. Cutaneous clues to thyroid emergencies. *Emerg Med* 1994; 26: 57-64.
- 5-Hirschmann JV, Raugi GJ. Dermatologic features of the superior vena cava syndrome. *Arch Dermatol* 1992; 128: 953-56.
- 6-Girard M, Deluca SA. Thyroglossal duct cyst. *Am Fam Physician* 1990; 42: 665-68.
- 7-Van Vuuren PA, Balm AJ, Gregor RT, et al. Carcinoma arising in thyroglossal remnant. *Clin Otolaryngol* 1994; 19: 509-15.
- 8-Hilger AW, Thompson SD, Smallman LA, et al. Papillary carcinoma arising in a thyroglossal duct cyst: a case report and literature review. *J Laryngol Otol* 1995; 109: 1124-27.
- 9-Boswell WC, Zoller M, Williams JS, et al. Thyroglossal duct carcinoma. *Am Surg* 1994; 60: 650-55.
- 10-Cote DN, Sturgis EM, Peterson T, et al. Thyroglossal duct carcinoma: an unusual case of Hurthle cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113: 153-56.
- 11-Leung Ak, Wong AL, Robson WL. Ectopic thyroid gland simulating thyroglossal duct cyst: a case report. *Can J Surg* 1995; 38: 87-89.
- 12-Koller EA, Tourtelot JB, Pak HS, et al. Papillary and follicular thyroid carcinoma metastatic to the skin: a case report and review of the literature. *Thyroid* 1998; 8: 1045-50.
- 13-Lissak B, Vannetzel JM, Galloudec N, et al. Solitary skin metastasis as the presenting feature of differentiated thyroid microcarcinoma: report of two cases. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 813-16.
- 14-Utinger RD. Medullary thyroid carcinoma, genes, and the prevention of cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 870-71.
- 15-Kousseff BG. Multiple endocrine neoplasia 2(MEN 2)/Men 2A (Sipple syndrome). *Dermatol Clin* 1995; 13: 91-97.
- 16-Hales MS, Hsu FF. Needle tract implantation of papillary carcinoma of the thyroid following aspiration biopsy. *Acta Cytol* 1990; 34: 801-04.
- 17-Mullin GE, Eastern JS. Cutaneous consequences of accelerated thyroid function. *Cutis* 1986; 37: 109-14.
- 18-Lindhoudt V, Schumacher Jr HR, Algeo S, et al. Scleromyxedema with myopathy and hyperthyroidism. *J Rheumatol* 1996; 23: 1299-301.
- 19-Wu SL, Chang TC, Chang TJ, et al. Cloning and sequencing of complete thyrotropin receptor transcript in pretibial fibroblast culture cells. *J Endocrinol Invest* 1996; 19: 365-70.
- 20-Gitter DG, Sato K. Localized hyperhidrosis in pretibial myxedema. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 250-54.
- 21-Humbert P, Dupond JL, Carbillet JP. Pretibial myxedema: an overlapping clinical manifestation of autoimmune thyroid disease. *Am J Med* 1987; 83: 1170-71.
- 22-Chang TC, Wu SL, Hsiao YL, et al. TSH and TSH receptor antibody binding sites in fibroblasts of pretibial myxedema are related to the extracellular domain of the entire TSH receptor. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 7: 113-20.
- 23-Weetman AP. Determinants of autoimmune thyroid disease. *Nat Immunol* 2001; 2: 769-70.
- 24-Rapoport B, Alsabeh R, Aftergood D, et al. Elephantiasitic pretibial myxedema: insight into and hypothesis regarding the pathogenesis of the extrathyroidal manifestations of Graves' disease. *Thyroid* 2000; 10: 685-92.

- 25-Fatourechi V, Pajouhi M, Fransway AF. Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema). Review of 150 cases. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 1-7.
- 26-Salvi M, De Chiara F, Gardini E, et al. Echographic diagnosis of pretibial myxedema in patients with autoimmune thyroid disease. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 113-19.
- 27-Goette DK. Thyroid acropachy. *Arch Dermatol* 1980; 116: 205-206.
- 28-Abu HN. Exophthalmus, digital clubbing and pretibial myxedema in thyroiditis. *J Clin Endocrinol* 1963; 23: 215-17.
- 29-Bosasjjeva E, Georgieva P, Altunkov K, et al. Localized pretibial myxedema and thyroid acropachy in a case of Hurthle cell adenocarcinoma. *Int J Dermatol* 1971; 10: 170-74.
- 30-Parker LN, Wu S-Y, Lai MK, et al. The early diagnosis of atypical thyroid acropachy. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1749-51.
- 31-Gharib H, Abboud C. Primary idiopathic hypothalamic hypothyroidism. *Am J Med* 1987; 83: 171-74.
- 32-Kurtoglu S, Caksen H, Erdogan R, et al. Collodion baby concomitant with congenital hypothyroidism: a patient report and review of the literature. *J Ped Endocrinol Metab* 1998; 11: 569-73.
- 33-Donohue PA, The Thyroid gland. In: Frank A, Oski C (eds). *Principles and practice of pediatrics*. Philadelphia: JB Lippincott; 1990: 1816-24.
- 34-Levy EG. Thyroid disease in the elderly. *Med Clin North AM* 1991; 75: 151-67.
- 35-Heymann WR, Gans E, Manders SM, et al. Xerosis in hypothyroidism: a potential role for the use of topical thyroid hormone in euthyroid patients? *Med Hypotheses* 2001; 57: 736-39.
- 36-Freinkel RK, Freinkel N. Hair growth and alopecia in hypothyroidism. *Arch Dermatol* 1972; 106: 349-52.
- 37-Diven DG, Gwinup G, Newton RC. The thyroid. *Dermatol Clin* 1989; 7: 547-57.
- 38-Milgraum SS, Mitchell AJ, Bacon GE, et al. Alopecia areata, endocrine function, and autoantibodies in patients 16 years of age or younger. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 57-61.
- 39-Tosti A, Bardazzi F, Guerra L. Alopecia areata and thyroid function in children [letter]. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 1118-19.
- 40-Saad-Dine Y, Macurak RB, Beasley EW, et al. Hashimoto' thyroiditis, pernicious anemia, Sjogren' syndrome, and CREST syndrome- a case report. *J Med Assoc Ga* 1989; 70: 187-89.
- 41-Franzen P, Friman C, Petterson T, et al. Combined pure red cell aplasia and primary autoimmune hypothyroidism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 839-40.
- 42-Wolf R, Feuerman EJ. Pemphigus in association with autoimmune thyroid disease. *Cutis* 1981; 27: 423-24.
- 43-Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, et al. Graves' hyperthyroidism and ophthalmopathy associated with pemphigus vulgaris: onset of thyroid autoimmune disease during chronic low-dose glucocorticoid therapy. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 155-57.
- 44-Callen JP, McCall MW. Bullous pemphigoid and Hashimoto's thyroiditis. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5: 558-60.
- 45-How J, Bewsher PD, Stankler L. Bullous pemphigoid, polymyalgia rheumatica, and thyroid disease. *Br J Dermatol* 1980; 103: 201-204.
- 46-Holmes RC, Black MM. Herpes gestationis. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 474-77.

- 47-Cunningham MJ, Zone JJ. Thyroid abnormalities in dermatitis herpetiformis. Prevalence of clinical thyroid disease and thyroid sutoantibodies. *Ann Int Med* 1985; 102: 194-96.
- 48-Zettinig G, Weissel M, Flores J, et al. Dermatitis herpetiformis is associated with atrophic but non with goitrous variant of Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 53-57.
- 49-Kato H, Uyeki Y, Kitajama Y, et al. A case of dermatomyositis and Hashimoto's thyroiditis. *J Dermatol* 1988; 15: 273-75.
- 50-Behan WMH, Behan PO, Doyle D. Association of myasthenia gravis and polymyositis with neoplasia, infection, and autoimmune disorders. *Acta Neuropathol* 1982; 57: 221-29.
- 51-Callen JP. Discoid lupus erythematosus in a patient with vitiligo and autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol* 1984; 23: 203-204.
- 52-Goh KL, Wang F. Thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 579-83.
- 53-Nicholson D, White S, Lipson A, et al. Progressive systemic sclerosis and Graves' disease: Report of three cases. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2350-52.
- 54-Mitani Y, Shigemasa C, Taniguchi S, et al. Clinical course of silent thyroiditis in a patient with Sjogren's syndrome. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1974-75.
- 55-Gordon T, Isenberg D. Organ specific and multisystemic autoimmune disease: part of a spectrum which may coexist in the same patient. *Clin Rheumatol* 1990; 9: 401-403.
- 56-Rajadurai VS, Seshadri MS, Jadav MA. Schmidt syndrome. *Indian Pediatr* 1987; 24: 438-40.
- 57-Coleman R, Hay RJ. Chronic mucocutaneous candidosis associated with hypothyroidism: a distinct syndrome? *Br J Dermatol* 1997; 136: 24-29.
- 58-Kuroki R, Sadamoto Y, Imamyra M, et al. Acanthosis nigricans with severe obesity, insulin resistance and hypothyroidism: Improvement by diet control. *Dermatology* 1999; 198: 164-66.
- 59-Heymann WR. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 229-32.
- 60-Hassan ML, Perez JA, Yachi Del Pino E, et al. Urticaria vasculitica: estudio de 12 casos [Urticarial vasculitis: a study of 12 cases]. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1990; 18: 179-84.
- 61-Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 66-71.
- 62-Rumbyrt JS, Katz JL, Schocket AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 901-905.
- 63-Bloch MH, Sowers JR. Vitiligo and polyglandular autoimmune endocrinopathy. *Cutis* 1985; 36: 417-19.
- 64-Kumar V, Shankar V, Chaudhary S, et al. Radioactive iodine uptake in vitiligo. *J Dermatol* 1990; 17: 41-43.
- 65-Agner T, Sindrup JH, Hoier-Madsen M, et al. Thyroid disease in pustulosis palmoplantaris. *Br J Dermatol* 1989; 121: 487-91.
- 66-Rosen K. Pustulosis palmoplantaris and chronic eczematous dermatitis: treatment, epidermal Langerhans cells and association with thyroid disease. *Acta Derm Venereol* 1988; 137: 1-52.
- 67-Nakamura S, Nakayama K, Imai T, et al. Sweet's syndrome in a patient with Basedow's disease. *J Dermatol* 1988; 15: 451-53.

- 68-Alcalay J, Filhaber A, David M, et al. Sweet's syndrome and subacute thyroiditis. *Dermatologica* 1987; 174: 28-29.
- 69-Isotani H, Sanda K, Kameoka K, et al. McCune-Albright syndrome associated with non-autoimmune type of hyperthyroidism with development of thyrotoxic crisis. *Horm Res* 2000; 53:256-59.
- 70-Weinstein LS, Shenker A, Gjman PV, et al. Activating mutations of the stimulatory G protein in McCune-Albright syndrome. *N Eng J Med* 1991; 325: 1688-95.
- 71-Velles-Torres R, Popham T, Redinger R, et al. Facial papules and nodules, thyroid goiter, and acral keratoses (Cowden's disease). *Arch Dermatol* 1987; 123: 1558-59.
- 72-Braunstein B. Erythema annulare centrifigum and Graves' disease. *Arch Dermatol* 1982; 118: 623.
- 73-Willemsen MJ, deConinck AL, Jonckheer MH, et al. Autoimmune thyroiditis and generalized granuloma annulare: remission of skin lesions after thyroxine therapy. *Dermatologica* 1987; 175: 239-43.
- 74-Krauth PH, Katz JF. Kaposi's sarcoma involving the thyroid in a patient with AIDS. *Clin Nucl Med* 1987; 12: 848-49.
- 75-Lufti RJ, Fridmanis M, Misiunal AL, et al. Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of the melasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 28-31.
- 76-Finelli L, Tenner LK, Ratz JL, et al. A case of multicentric reticulohistiocytosis with thyroid involvement. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 1097-1100.
- 77-Smallridge RC, Gemayel N. Pseudoxanthoma elasticum and autoimmune thyroid disease. *Arch Inter Med* 1983; 143: 1490.
- 78-Quimby SR, Perry HO. Plaque-like cutaneous mucinosis: its relationship to reticular erythematous mucinosis. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 856-61.