

علائم پوستی و مخاطی در بیماران مبتلا به تالاسمی مازور در اصفهان

دکتر علی مؤمنی^{۱*}، دکتر مرتضی ادبی^۲، دکتر ملیح السادات امین‌جواهری^۳، دکتر حمید هورفر^۴

۱- استادیار گروه پوست دانشگاه علوم پزشکی اصفهان - ۲- دستیار پوست

۳- متخصص پاتولوژی، فلوشیپ درماتوپاتولوژی - ۴- پزشک عمومی

سابقه و هدف: بتاتالاسمی مازور از بیماریهای شایع ارشی در ایران می‌باشد. شیوع تاقلین ۷۵ در اصفهان به ۸٪ می‌رسد. تاکنون اطلاعات زیادی راجع به علائم پوستی این بیماران منتشر نشده است. هدف این مطالعه بررسی علائم پوستی بیماران تالاسمی و ارتباط آن با یافته‌های آزمایشگاهی و آسیب‌شناسی می‌باشد.

مواد و روشها: در طی سالهای ۷۷ و ۷۸ تعداد ۲۶۷ بیمار مبتلا به تالاسمی مازور مراجعه کننده به مرکز تالاسمی اصفهان از نظر بالینی مورد معايیته قرار گرفتند. برای همه بیماران آزمایشات لازم انجام و از تعدادی ضایعات پوستی نمونه برداری شد. سپس علائم بالینی به تفکیک با، سن، جنس، میزان فربیتن سرم، سطح هورمون تیروئید، میزان آنزیم‌های کبدی و مقدار دسفرال مصرفی از نظر آماری مورد مقایسه قرار گرفتند.

یافته‌ها: از علائم شایع، خشکی پوست (۵۲٪)، ککمک (۲۲٪)، لنتیکو (۲۸٪)، موهای زبر و خشن (۲۳٪)، جوشگاه و پیگمانتسیون محل تزریق دسفرال به ترتیب (۲۸٪ و ۲۰٪)، شکستگی انتهای ناخن (۲۲٪)، خشونت صفحه ناخن (۲۱٪) و پیگمانتسیون کام سخت در (۲۰٪) موارد دیده شد. برخی از ضایعات پوستی با، سن، جنس، میزان فربیتن سرم، مقدار هموگلوبین و هورمون تیروئید رابطه معنی‌دار داشتند، بطوریکه به جز خشکی پوست و مو، تمامی ضایعات با افزایش سن بیمار تشدید شدند.

نتیجه‌گیری: علائم پوستی و مخاطی که در بیماران مبتلا به تالاسمی مازور شایع می‌باشند، اکثراً ناشی از تجمع بیش از حد آهن، در پوست و اعضای دیگر بدن و درمان ناقص بیماران با روش‌های کنونی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: تالاسمی، یافته‌های پوستی، اصفهان، علائم مخاطی.

مقدمه

انسان بوجود می‌آید (۲و۳).

تالاسمی بیماری ارشی هراس انگیزی است که دهها

هزار نفر از مردم به آن مبتلا هستند و در گستره جهانی فراوانترین ناهنجاری مربوط به یک ژن در انسان است (۱). بتاتالاسمی بیماری است که به علت جهش نقطه‌ای در ژنهای تولید کننده زنجیره بتا در ساختمان هموگلوبین

۱۳۷۸ به مرکز تالاسمی بیمارستان سیدالشهداء اصفهان جهت تزریق خون مراجعه می‌کردند انجام شد. بیماران از نظر علام پوستی و مخاطی مورد معاینه دقیق قرار گرفتند. از ضایعات گروهی از بیماران نمونه برداری و جهت بررسی به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال گردید. برای هر یک از بیماران پرسشنامه جداگانه‌ای تنظیم شده که علام پوستی، تعداد دفعات تزریق خون و دسفرال، طول مدت بیماری، مصرف داروهای مکرر و نتایج آزمایشات CBC، بیماری، سطح فربین سرم، هورمونهای تیروئید، آنزیمهای کبدی، کلیسیم، فسفر و ادراری ثبت گردید.

نمونه‌های تهیه شده از پوست صورت، اندامها و تنہ بیماران مبتلا به بتاتالاسمی در محلول فرمالین ثابت و برشهای بافتی تهیه شده توسط هماتوکسیلین - ائوزین، ماسون فوتانا (Masson-Fontana) و پرل (Rerl's stain) رنگ آمیزی گردیدند.

یافته‌ها توسط نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. آزمونهای آماری شامل آزمون دقیق فیشر، آزمون مجذور کای، آزمون لون و T-test بود که بر حسب نیاز استفاده گردید. و از نظر بالینی علام بیماران در چهار ناحیه پوست، مخاط، مو و ناخن مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

از ۲۶۷ بیمار ۱۸۹ نفر (۰/۵۱٪) مذکور و ۱۷۸ نفر (۰/۴۸٪) مومنث بودند. سن متوسط بیماران $۱۲/۲\pm ۵/۳$ (۰/۹۷٪) از بیماران دسفرال دریافت می‌کردند. ۳۵۸ نفر (۰/۹۵٪) روزانه یک قرص اسیدفولیک و ۲۶۱ نفر (۰/۷۱٪) آنها ۱۰۰ میلی گرم ویتامین C هنگام تزریق دسفرال مصرف می‌کردند. در ۱۳۵ نفر (۰/۳۶٪)، بیماری در یکی از افراد درجه یک فامیل (خواهر یا برادر) وجود داشت. میانگین سطح فربین سرم $۳۶۷۳/۶۴\text{ng/ml}$ (حداکثر ۱۱۲۶ng/ml و حداقل ۱۰۰ng/ml) بود. فقط ۲۸ نفر

هرمزگان، سیستان و بلوچستان و کرمان می‌باشد. در کناره‌های دریای خزر $۱۰-۱۸$ درصد در جنوب کشور ۱۰ درصد مردم ناقل زن تالاسمی هستند و در سایر نواحی این میزان بین ۴-۸ درصد متغیر است. شیوع این زن در اصفهان به ۸ درصد می‌رسد (۰/۴-۶). بر اساس گزارش‌های اداره کل مبارزه با بیماریهای وزارت بهداشت تعداد بیماران مبتلا به تالاسمی مأمور در ایران بیش از ۲۰ هزار نفر است.

تالاسمی در کشورهای غربی بیشتر در افراد مهاجری که اجداد آنها از مناطق با شیوع زیاد به آن منطقه مهاجرت کردند، دیده می‌شود. به عنوان مثال در آمریکا حدود ۱۰۰۰ بیمار مبتلا به بتاتالاسمی مأمور وجود دارد که اکثر آنها مهاجرین کشورهای هند، چین و آسیای جنوبی می‌باشند (۰/۹-۷). این تعداد، نصف بیماران تالاسمی مأمور استان مازندران می‌باشد. بیماران مبتلا به تالاسمی مأمور در طول حیات خود احتیاج به تزریق مکرر خون و از طرف دیگر برای دفع آهن اضافی نیاز به مصرف پی دربی (Iron chelating agent) ترکیبات متصل شونده آهن (Iron chelating agent) دارند. مجموعه عوامل فوق و نیز طحالبردای و کم خونی، بیماران را مستعد به عفونت (ویروسی و باکتریایی)، اختلالات استخوانی، غدد، قلب، کلیه و ضایعات حاد و مزمن پوستی - مخاطی می‌نماید (۰/۱۱ و ۰/۱۰).

تاکنون اطلاعات زیادی راجع به علام و عوارض پوستی این بیماران منتشر نگردیده است و در کتابها نیز اشاره مختصری به علام پوستی شده است (۱۲-۱۳). در این تحقیق بیماران مبتلا به تالاسمی مأمور مراجعت کننده به مرکز تالاسمی اصفهان بطور دقیق مورد معاینه قرار گرفته و علام پوستی آنها بررسی گردید. که در این تحقیق مورد مقایسه قرار خواهد گرفت (۱۴).

مواد و روشها

این مطالعه توصیفی - تحلیلی بر روی ۳۶۷ نفر از بیماران مبتلا به تالاسمی مأمور که طی سالهای ۷۷ و

(٪/۷) از بیماران فریتین کمتر از 100ng/ml داشتند. بیماران از نظر رنگ پوست (بر اساس تقسیم بندی Fitzpatrick) نیز بررسی شدند که ۸۱ نفر (٪/۲۲) نوع ۲، ۲۶۲ نفر (٪/۷۱) نوع ۳ و ۲۴ نفر (٪/۷) پوست برزنه داشتند.

بطور کلی علائم بالینی بیماران به چهار ناحیه مختلف تقسیم گردید (تصاویر ۱-۴). از علائم شایع، خشکی پوست ۱۵۹ نفر (٪/۵۳)، خشکی مو، ۱۲۲ نفر (٪/۳۰)، کک مک، ۱۲۱ نفر (٪/۳۰) نتیگویی صورت، ۱۰۰ نفر (٪/۲۸) پیگماتاسیون کام سخت، ۱۱۱ نفر (٪/۳۰/۲) پیگماتاسیون و جوشگاه (اسکار) محل تزریق دسفرال ۱۰۲ نفر (٪/۲۷/۸) را می‌توان نام برد (جدول ۱).

رابطه علائم بالینی به تفکیک با سن، جنس، سطح فریتین، میزان مصرف دسفرال، طحالبرداری، میزان آنزیم‌های کبدی، مقدار هموگلوبین و هورمون تیروئید با آزمونهای آماری مناسب مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. بجز خشکی پوست و مو، اکثر ضایعات پوست رابطه معنی دار با افزایش سن داشتند، یعنی میانگین سنی بیماران مبتلا بالاتر از افراد بدون علامت بود. در مورد رابطه جنس بیماران با ضایعات پوست و مخاط، بجز پیگماتاسیون کام سخت، خشکی پوست، آتروفی گرمی شکل صورت و ضخیم شدن پوست زانو و آرنج اختلاف معنی داری بدست نیامد، بطوريکه خشکی پوست، آتروفی گرمی شکل و ضخیم شدن پوست در مردان بیشتر از زنان بود اما پیگماتاسیون کام در خانمهای بیشتر بود.

میانگین سطح فریتین سرم نیز با خشکی پوست و مو، هایپرپیگماتاسیون پوست در نواحی باز بدن و رنگ پریدگی مخاط و ناخن رابطه معنی داری داشت ($p < 0.05$). ولی رابطه آن با ضایعات ناخن مثل کلابینگ، ناخن قاشقی، شکستگی و خشونت انتهای ناخن و فرورفتگی سطح ناخن معنی دار نبود.

جدول ۱. توزیع فراوانی و درصد علائم پوستی و مخاطی بیماران

مبتلا به تالاسمی مازور در اصفهان (۱۳۷۷-۷۸)

ضایعه	محل	علائم بالینی	فراوانی * درصد
پوست		خشکی پوست کک مک لنگر رنگ پریدگی	۵۳ ۱۹۵ ۳۳ ۱۲۱ ۲۸ ۱۰۳ ۲۳ ۸۴
		پیگماتاسیون محل تزریق دسفرال جوشگاه (اسکار) محل تزریق دسفرال ماکولهای هایپوهایپرپیگماته در پشت دست و پا	۲۸ ۱۰۳ ۲۸ ۱۰۳ ۱۹ ۷۰
		پیگماتاسیون دور چشم ضخیم شدن پوست ناحیه آرنج و زانو پیتریازیس آلبی آتروفی گرمی شکل صورت	۱۷ ۶۲ ۱۳ ۴۸ ۹ ۳۳ ۱۸ ۶۶ ۷ ۲۶ ۵ ۱۸
		رنگ پوست برزنه زردی پوست آکنه پیری زودرس رُگل کراتوز پیلار	۲/۵ ۱۳ ۳ ۱۱ ۴ ۱۵ ۲ ۷
مخاط		پیگماتاسیون کام سخت رنگ پریدگی تیرگی منشر التهاب گوشه لب غلومیت زبان باردار التهاب و تورم له زبان چفراغیابی	۳۰ ۱۱۰ ۲۷ ۹۹ ۱۰ ۳۷ ۳ ۱۱ ۵ ۱۸ ۲/۵ ۱۳ ۲/۵ ۹ ۱ ۴
مو		خشکی مو زبری و خشنی موها رشد کند موها ریزش منشر مو شکنندگی مو شوره سر تفاوت رنگ مو ریزش منطقه‌ای موی سر	۳۰ ۱۱۰ ۲۴ ۸۸ ۱۸ ۶۶ ۱۵ ۵۵ ۱۰ ۱۸ ۴ ۱۵ ۲/۵ ۹ ۲ ۷
ناخن		رنگ پریدگی شکنندگی انتهای ناخن خشونت صفحه ناخن خطوط طولی خطوط عرضی قرمز ناخن قاشقی کلابینگ فرورفتگی نقطه‌ای شکل صفحه ناخن خطوط عرضی سفید	۲۲ ۸۸ ۲۲ ۸۱ ۱۵ ۵۵ ۸ ۲۹ ۳ ۱۱ ۶ ۲۲ ۵ ۱۸ ۵ ۱۸ ۲/۵ ۱۳

تعداد کل بیماران ۳۶۷ نفر می‌باشد.



شکل ۱. کک مک و لنتیگو در صورت



شکل ۲. پیغمانتاسیون در کام سخت



شکل ۳. هایپرپیگماتیاسیون منتشر در نواحی باز و پوشیده بدن



شکل ۴. جوشگاه، پیگماتیاسیون و قرمزی ناشی از تزریق دسفral

ملانین لایه بازال اپیدرم بود.

بحث

تشخیص بیماری تالاسمی مانند هر بیماری مزمن و محدود کننده دیگر تأثیر نامطلوب بر سلامت روانی بیمار و خانواده او خواهد داشت (۱۵). در بیماران تالاسمی مازور پوست مانند بسیاری از ارگانهای داخلی آسیب خواهد دید. اکثر علائم پوستی، ثانوی به درگیری دیگر اعضای بدن، درمانهای معمول و عوارض آن می‌باشد. تزریق‌های مکرر خون و افزایش جذب آهن از دستگاه گوارش سبب رسوب آهن و ایجاد هموسیدروز می‌شود که خود علائم پوستی گوناگونی را ایجاد می‌کند (۴).

با افزایش سن، ضایعات پوستی (بجز خشکی پوست) شدت می‌یابد، اما رنگ پریدگی به علت تیرگی در اثر همولیز مکرر و هایپریگماتاسیون منتشر، کمتر نمایان می‌شود. در یک مطالعه خشکی پوست بیشتر در افرادی دیده شد که هموگلوبین آنها کمتر از 79 dl بوده است (۱۴). در این تحقیق میانگین هموگلوبین بیماران مبتلا به خشکی پوست 11.8 dl ، میانگین هورمون T4 بیماران مبتلا به خشکی پوست $11.7\text{ }\mu\text{g/dl}$ و در بیماران غیرمبتلا $11.6\text{ }\mu\text{g/dl}$ بودست آمد که از نظر آماری این تفاوت معنی دار نبود. علیرغم خشکی نسبتاً شدید هیچ یک از بیماران از خارش شاکی نبودند. در مورد میزان شیوع کمکاری غده تیروئید در بیماران مبتلا به تالاسمی اختلاف نظر وجود دارد و در بعضی گزارشها گرفتاری این عضو بندرت ذکر شده است (۱۷ و ۱۸). میانگین سطح سرمی T4 در بیماران مبتلا به ریزش مو $11.7\text{ }\mu\text{g/dl}$ بود که از نظر آماری نیز معنی دار بود ($P < 0.05$). ریزش منتشر مو می‌تواند، تنها علامت کمکاری تیروئید باشد و ارتباطی بین میزان ریزش مو و شدت و مدت بیماری وجود ندارد (۱۹).

استفاده منظم از دسفرال باعث کاهش ذخیره‌های آهن بافتی شده و از آسیب رسانیدن آهن به اعضای گوناگون

بین میزان مصرف دسفرال با برخی از علائم پوستی مثل ریزش مو، کک مک و لنتیگو، پیگماتاسیون مناطق باز بدن، رنگ پریدگی مخاط و ناخن ارتباط معنی دار مشاهده شد. همچنین قرمزی، خارش، سوزش و سفتی محل تزریق دسفرال در ۲۲ نفر (۶٪) و عفونت موضعی در ۹ نفر (۲٪) یافت شد. اکثر ضایعات پوست و مخاط در بیمارانی که طحالبرداری شدند بیشتر بود. در این مطالعه دو بیمار مبتلا به زخم مزمن ساق پا بودند که هر دو آنها مذکر و سن بالای ۲۰ سال داشتند. میانگین هموگلوبین این بیماران 11.9 dl بود که ارتباط معنی دار با رنگ پریدگی پوست و مخاط و ناخن قاشقی داشت. میانگین سطح سرمی هورمون T4 برابر با $11.7\text{ }\mu\text{g/dl}$ بود که با علائمی مثل ریزش منتشر مو و دیستروفی ناخن ارتباط معنی دار داشت. جز پیگماتاسیون پوست، بین میزان آنزیم‌های کبدی و ضایعات پوستی رابطه معنی دار بدرس نیامد.

در مطالعات میکروسکوپی ضایعات پیگماته، افزایش پیگمان ملانین در لایه بازال و میزان کم پیگمان قهوه‌ای سیاه رنگ در درم فوقانی، اطراف غدد اکرین، فولیکول مو و دیواره عروق در رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین مشاهده شد و در دو بیمار علاوه بر یافته‌های فوق افزایش تعداد ملانوسیتها نیز وجود داشت. در روش رنگ آمیزی ماسون فوتانا افزایش پیگمان ملانین در تمام لایه‌های اپیدرم بخصوص با تراکم بیشتر در لایه بازال و درم فوقانی آشکار شد اما پیگمان اطراف غدد اکرین، فولیکول مو و دیواره عروق با روش فوق دیده نشد و در روش رنگ آمیزی Perl's به رنگ آبی مشاهده گردیدند که نشانگر رسوب هموسیدرین در غشاء قاعده‌ای غدد از نوع اکرین، در بافت همبندی اطراف فولیکول مو، عضله صاف کننده مو و دیواره عروق بود، اما میزان رسوب پیگمان، از نوع ملانین یا هموسیدرین در بیماران مختلف یکسان نبود.

برشهای بافتی از نمونه‌های نواحی اسکار نمایانگر فیروز مختصر در ناحیه درم به همراه افزایش پیگمان

بنظر می‌رسد عده این علائم پوستی ناشی از طول مدت بیماری باشد (بجز خشکی پوست و مو). متأسفانه بررسی مشابه مبنی بر ارتباط بین عمل جراحی طحال در بیماران تالاسمی و افزایش ضایعات پوستی بدست نیامد.

علیرغم شیوع زیاد زخم پا در بیماران مبتلا به کم خونی داسی شکل و اسفلروستیوز (به ترتیب ۵۰٪ و ۷٪)، همراهی زخم پا با تالاسمی مأذور نادر است (۲ مورد در این مطالعه). شدت زخم با شدت کم خونی، نیاز به تزریق خون، هموسیدروز بافتی و طحالبرداری ارتباط ندارد. حتی در بیماران مبتلا به تالاسمی میانه نیز گزارش گردیده است که می‌تواند از شدت پیشتری برخوردار باشد. علت آنرا می‌توان شرایط زندگی ویژه در بیماران تالاسمی مأذور و مرگ زودرس بیماران ذکر کرد (۲۴).

در یک مطالعه روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به تالاسمی، ضایعات پوستی شبیه PXE^۱ در ۱۰ درصد و ترک‌های رگ مانند شبکیه^۲ در ۲۰ درصد گزارش شد (۲۵)، اما ضایعات پوستی شبیه PXE در این تحقیق یافت نشد. پیگماناتاسیون پوستی در بیماران مبتلا به بتاتالاسمی ناشی از افزایش سرعت سنتز ملانین و آزاد شدن آن به داخل کراتینوسیتها است که احتمالاً عامل محرك رسوب پیگمان هموسیدرین در قسمتهای عمقی درم همانند مواردی که فلزات سنگین در درم رسوب نموده و سنتز ملانین را تحریک می‌نماید، می‌باشد.

تقدیر و تشکر

بدینویسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بدلیل حمایت مالی جهت انجام این طرح تحقیقاتی به شماره ۷۸۱۰۰ تشكير می‌گردد.

1) Pseudoxanthoma elasticum

2) Angioid streaks

جلوگیری می‌کند و نهایتاً موجب بهبود نسبی بیماران مبتلا به انباستگی آهن ناشی از تزریق خون می‌شود. گرچه درمان با این دارو نمی‌تواند تمام مشکلات بیماران را مرفع سازد ولی تأثیرات سودمند آن طول عمر بیماران را بهبود می‌بخشد (۲۱ و ۲۰). تزریق پوستی دسفرال بوسیله پمپ باعث قرمزی موضعی، سوزش و خارش و گاها کهیز می‌شود (۲۲). در این مطالعه نیز عوارض پوستی نسبت به دسفرال مشاهده گردید. بنظر می‌رسد بسیاری از عوارض موضعی ناشی از قراردادن نامناسب سرسوزن پمپ حاوی دسفرال باشد که در داخل درم قرار می‌گیرد. روش صحیح آن است که سر سوزن در زیر پوست قرار گیرد و به ازای هر ۵۰۰ میلی‌گرم دسفرال ۲/۵ تا ۵ میلی‌لیتر آب مقطر به آن اضافه شود (۲۲).

در مطالعه‌ای دیگر روی تعدادی از بیماران تالاسمی مأذور در ایران نیز ارتباط بین میزان مصرف دسفرال و علائم پوستی مثل خشکی، کک‌مک، افزایش طول مژه، خطوط طولی و خشونت سطح ناخن ذکر شده است (۱۴). متأسفانه سطح فریتین اکثر بیماران تالاسمی (۹۳٪) بالاتر از ۱۰۰۰ng/ml بود که برای این بیماران طبیعی در نظر گرفته می‌شود (مقدار طبیعی فریتین در سرم افراد نرمال ۱۲-۳۲۵ng/ml می‌باشد). میانگین سطح سرمی فریتین در تمامی بیماران علامت دار بالاتر از بیماران بدون علامت بود که در مورد بعضی از ضایعات پوستی ارتباط کاملاً معنی دار وجود داشت (۰/۵٪).

با مصرف روزانه انفوزیون زیرپوستی دسفرال، میزان فریتین سرم و غلظت آهن کاهش یافته، در بعضی از بیماران به حدود طبیعی باز می‌گردد (۲۳).

بدنبال طحالبرداری بسیاری از ضایعات پوستی بروز کرده است، اما با توجه به اینکه میانگین سنی اکثر بیماران علامت دار بالای ۱۰ سال بوده و از طرفی ۵۸٪ بیمارانی که طحالبرداری شدند بین سنین ۱۰-۱۹ سال قرار داشتند،

References

1. Cao A, Saba L, Galanello R, Rosatelli MC. Molecular diagnosis and carrier screening for beta thalassemia. JAMA 1997; 278 (15): 1273-7.
2. Weatherall DJ, Clegg JB, eds. Thalassemia syndroms. Oxford: Blackwell scientific publication 1981; p:120.
3. Weatherall DJ. Thalassaemia in: Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Majerus PW, varmus H, eds. The molecular basis of blood diseases, 2nd ed, New York, W.B. Saunders 1993; pp: 157-206.
۴. حق شناس م، زمانی ج. تالاسمی. ۱۳۷۶؛ ص: ۲۸-۴۰. ۲۵۰-۴۰.
5. Habibzadeh F, Yadollahie M, Merat A, et al. Thalassemia in Iran; An overview. Arch Iran Med 1998; 1(1): 27-33.
6. Varnavides L, Old J, Mitchell M, et al. Proceedings of the 5th international conference on thalassemias and the haemoglobinopathies, Nicosia 1993; pp: 30-52.
7. Lorey FW, Arnopp J, Cunningham GC. Distribution of hemoglobinopathy variants by ethnicity in a multiethnic state. Genet Epidemiol 1996; 13(5): 501-12.
8. Birgens HS, Karle H, Guldberg P, Guttler F. Hemoglobinopathy in the country of copenhagen). Ugeskr Laeger 1997 ; 159(25): 3934-9.
9. Vetter B, Schwarz C, Kohne E, Kulozik AE. Beta thalassemia in the immigrant and non-immigrant German populations. Br J Haematol 1997; 97(2): 266-72.
10. Hoing GR. Hemoglobin disorders. In: Behrman RE, Kleigman RM, Arvin AM (eds). Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: WB. Saunders 1996; pp: 1390-1400.
11. Beutler E. Disorders of hemoglobin. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al (eds). Harrison's Principle of internal medicine. New York: MC Grawhill 1998; pp: 645-52.
12. Ryan TJ, Burnad KG. Disease of the veins and arteries; Leg ulcers. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathach SM (eds). Rook / Wilkinson / Ebbling textbook of dermatology. Oxford : Black well science 1998; 2228-76.
13. Warren WP. Skin manifestation of hematologic disorders. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, et al (eds). Fitz patrik's Dermatology in general medicine. 5th ed, New York: MC Graw -Hill 1999; pp: 1867-79.
14. Fekri A, Shamsaddini SA, Maghsoodloonejad A. Skin and mucous membrane lesions in beta-thalassemia. Iran Jour Dermatol 2000; 3 (4):7-14.
15. Woo R, Giordina PJV, Hilgartner MW. Psychological needs, Assessment of patients with homozygous thalassemia. 5th cooleyes anemia symposiom annals of New York, Academy of sciences 1990; 445: 316-23.
16. Cavallo LD, Licci A, Acquafridda M, et al. Endocrine involvement in children with beta-thalassemia major. Acta Endocrinol 1984; 49: 107.
17. Sabato A, Desanctis V, Atti L, et al. Primary hypothyroidism in thalassemia major. Arch Dis Child 1983; 58(120): 241-76.

18. Church RE. Hypothyroid hair loss. Br J Dermatol 1965; 77: 661-2.
19. Freinkel RK, Freinkel N. Hair growth and alopecia in hypothyroidism. Arch Dermatol 1972; 106: 349-52.
20. Cohen A, Martin M, Schwartz E. Response to long-term deferoxamine therapy in thalassemia. J Pediatr 1981; 99: 689-94.
21. Modell E, Letsky EA, Flynn DM, et al. Survival and deferoxamine in thalassemia major. Br Med J 1982; 284: 1081-4.
22. Cappellini N, Vincenzo D, Androulla E, et al. Thalassemia management educational materials 6th international TIF educational workshop on clinical management of thalassemia, TIF publication 1999; pp: 60-9.
23. Cohen A, Martin M, Schwartz E. Depletion of excess liver iron stores with deferoxamine. Br J Haematol 1984; 58: 369-73.
24. Gimmon Z, Menachem RW, Eliezer AR. Juvenile leg ulceration in beta-thalassemia major and intermedia. Plast Reconstr Surg 1982; 69(2): 320-6.
25. Aessopos A, Savrides P, Stamatelos G, et al. Pseudoxanthoma elasticum like skin lesions and angiod streaks in beta thalassemia major. Am J Hematol 1992; 41: 159.