

فراوانی بیماری های خود ایمنی در مبتلایان به ویتیلیگو در مقایسه با جمعیت نرمال

شهلا بابائی نژاد: گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: drshbabaie@yahoo.com

حمیده هریزچی: گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
لیلا ناظمیان: متخصص پوست

چکیده

زمینه و اهداف: ویتیلیگو شایعترین بیماری اکتسابی اختلال پیگمانتاسیون است که به شکل پچهای دیگمانته در پوست و ندرتاً مخاطات و موتظاهر می‌یابد. با توجه به شیوع بالای آن (۰/۱ تا ۰/۲٪) در نژادهای گوناگون این بیماران اغلب توسط پزشکان ویزیت می‌شوند. در اتیولوژی آن عوامل مختلفی مطرح شده‌اند: ژنتیک، رادیکالهای آزاد، خود ایمنی، کمبود فاکتور رشد ملانوسیتی و تخریب ملانوسیت. از جمله مطرح ترین فرضیات تئوری اتوایمون است. در صورت اثبات همراهی بیماریهای اتوایمون با ویتیلیگو در برخی مقالات گزارش شده است. هدف این مطالعه بررسی فراوانی بیماری های اتوایمون بخصوص تیروئید در بیماری ویتیلیگو و احتمال تشدید یا شروع این بیماری پوستی در افراد مبتلا به بیماریهای اتوایمون می باشد.

روش بررسی: در طی این مطالعه ۸۶ بیمار مبتلا به ویتیلیگو از نظر سن و محل شروع بیماری، سابقه خانوادگی، جنسیت، نوع درمانهای انجام شده و جواب به درمان بررسی شدند. کلیه بیماران از نظر وجود بیماریهای اتوایمون تیروئید و برخی بیماریهای اتوایمون دیگر (آنمی پرنیشیوز، دیابت، لوپوس و آدیسون) معاینه گردیده و آزمایشات کلینیکی شامل TSH, T3, T4, Hg, Na, K درخواست شد. نتایج بدست آمده با ۸۶ فرد گروه شاهد که از نظر سن و جنس و نژاد با گروه مورد مطابق بودند مقایسه گردید.

یافته ها: میانگین سن شروع بیماری ۲۱/۸۶±۱۱/۷ سال بود، ۶۱ درصد از بیماران زن و ۳۹ درصد مرد بودند. شایعترین محل درگیری دستها (۳۳/۷ درصد) و صورت (۳۲/۱) بود. شایعترین تیپ بیماری ولگاریس (۴۰٪) بود. در ۲۴/۴٪ موارد سابقه خانوادگی بیماری ویتیلیگو وجود داشت. شیوع بیماری تیروئید در بیماران ویتیلیگو ۲۱/۱٪ بود که در گروه شاهد به ۷٪ می‌رسید. این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($P=0/008$).

نتیجه گیری: شایعترین بیماری خود ایمنی به همراه ویتیلیگو، هیپوتیروئیدی (بالینی و تحت بالینی) بود. تفاوتی بین شیوع سایر اختلالات در گروههای کنترل و شاهد معنی دار نبود. سابقه خانوادگی اثری در سن شروع و الگوی ویتیلیگو نداشت. پاسخ به درمان در بیماران دارای سابقه خانوادگی، ۲۰ درصد و در بیماران اسپورادیک ۳۷ درصد بود که این تفاوت معنی دار می‌باشد. ($P=0/01$). بنابراین، سابقه خانوادگی یک عامل پیش آگهی در پاسخ به درمان می‌تواند باشد.

کلید واژه ها: خود ایمنی، ویتیلیگو، هیپوتیروئیدی

مقدمه

ویتیلیگو شایعترین بیماری اکتسابی اختلال پیگمانتاسیون است که به شکل پچهای دیگمانته پوست و ندرتاً مخاطات تظاهر می‌یابد. در کتاب آسمانی ما مسلمانان (قران کریم) نیز به آن اشاره شده است. (سوره آل عمران- آیه ۴۹) (۱). با توجه به شیوع بالای آن (۰/۱ تا ۰/۲٪) در نژادهای گوناگون، تعداد زیادی از مراجعین به پزشکان را تشکیل می‌دهند. از نظر بالینی نیمی از موارد قبل از ۲۰ سالگی شروع می‌شود. ماکول های هیپوملانوئیک ابتدا در مناطق در معرض آفتاب مورد توجه قرار می‌گیرند (۲). پیشرفت بیماری تدریجی است و پس از مدتی ضایعات آملانوئیک می‌گردند. ۳۰ الی ۴۰ درصد بیماران سابقه خانوادگی ویتیلیگو را ذکر می‌نمایند (۳). بررسی‌های قبلی پیشنهاد می‌کند که ویتیلیگو یک بیماری اتوایمون است که از واکنش‌های پیچیده بین عوامل خطر متعدد ارثی و عوامل مستعد کننده محیطی ناشی می‌شود (۴). در مطالعه‌ای که بر روی ۲۶۲۴ مورد بیماری ویتیلیگو انجام شده است، مشخص شده که در موارد فامیلی، سن شروع بیماری

ویتیلیگو شایعترین بیماری اکتسابی اختلال پیگمانتاسیون است که به شکل پچهای دیگمانته پوست و ندرتاً مخاطات تظاهر می‌یابد. در کتاب آسمانی ما مسلمانان (قران کریم) نیز به آن اشاره شده است. (سوره آل عمران- آیه ۴۹) (۱). با توجه به شیوع بالای آن (۰/۱ تا ۰/۲٪) در نژادهای گوناگون، تعداد زیادی از مراجعین به پزشکان را تشکیل می‌دهند. از نظر بالینی نیمی از موارد قبل از ۲۰ سالگی شروع می‌شود. ماکول های هیپوملانوئیک ابتدا در مناطق در معرض آفتاب مورد

ارجاع داده می شدند که طبق نظریه متخصصین غدد درخواست آزمایشات فوق در اکثر بیماران ضروری نبوده و از کسانی که درخواست شده بود تغییرات واضح قابل گزارش دیده نشد. بیماران پس از انجام آزمایشات مجدداً مراجعه نموده و نتایج در چک لیست وارد گردید.

از میان افراد مراجعه کننده به درمانگاه پوست با تشخیص ملاسما، وارت، مولوسکوم و اکزما نیز گروه کنترل انتخاب شدند. این گروه نیز از نظر بیماریهای اتوایمون مثل گروه بیمار معاینه و با رضایت خود مورد آزمایشات پاراکلینیکی قرار گرفتند. نتایج در چک لیست وارد گردید. در مطالعات قبلی شیوع بیماریهای اتوایمون در ویتیلیگو حدود ۱۶ درصد تخمین زده شده و شیوع این بیماریها در جمعیت نرمال ۲٪ ذکر شده، بنابراین حجم نمونه ۸۶ نفر محاسبه گردید. چون بیماران به صورت تصادفی از مراجعین به درمانگاه انتخاب شدند و نمونه‌گیری تا رسیدن به حجم نمونه ادامه یافت، روش نمونه‌گیری تصادفی می‌باشد. مدت نمونه‌گیری از تیرماه ۸۵ الی بهمن ماه ۸۶ به طول انجامید. گروه بیمار و کنترل از نظر متغیرهای زمینه‌ای (سن و جنس) با یکدیگر همسان سازی شدند. نتایج بررسی‌ها با نرم افزار آماری SPSS ۱۵ آنالیز شد و با استفاده از آزمون χ^2 و آزمون t تست مورد مقایسه قرار گرفتند و سطح معنی دار بودن آزمونها (P value) کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در ۸۶ بیمار مبتلا به ویتیلیگو در بررسی فراوانی بیماریهای اتوایمون و مقایسه آنان با افراد نرمال نتایج زیر بدست آمد: میانگین سنی مبتلایان ویتیلیگو $28/11 \pm 12/5$ سال بود. ۵۲ نفر زن (۶۱/۲٪) و ۳۳ نفر مرد (۳۸/۸٪) بودند. میانگین سن شروع بیماری $21/86 \pm 11/7$ سال بوده است. نیمی از بیماران سن شروع بیماری پایین‌تر از ۲۰ سال داشتند. میانگین مدت ابتلا به بیماری ۶ سال بود. شایعترین محل شروع بیماری دستها (۳۳/۷٪) و پس از آن صورت (۳۲/۱٪) بوده است. هنگام مراجعه، شایعترین تیپ گسترش ضایعات نوع ولگاریس (۴۰٪) بوده است. ۲۱ نفر از بیماران (۲۴/۷٪) سابقه بیماری ویتیلیگو را در خانواده (اقوام درجه ۱ و ۲) ذکر می‌کردند. ۳۹ نفر از بیماران اولین بار جهت دریافت درمان مراجعه می‌کردند. از ۴۷ نفر بیماری که از قبل تحت درمان بودند، رایج‌ترین درمان مورد استفاده استروئید موضعی در محل ضایعات بوده است (۵۱٪) برخی از بیماران نیز از متوکسالن موضعی برای درمان استفاده نموده بودند. ۲۰ نفر (۴۲/۵٪) پاسخ به درمانهای انجام شده را ذکر نمی‌کردند و ۱۶ نفر (۳۴٪) پاسخ نسبی و ۱۲ نفر (۲۵/۵٪) بهبودی کامل یا نزدیک به کامل داشته‌اند. در میان ۸۶ بیمار مبتلا به ویتیلیگو ۱۸ نفر دارای بیماری تیروئید بودند (۲۱/۱٪) و ۶ نفر (۷٪) دچار هیپوتیروئید تحت بالینی (T3, T4 نرمال، TSH بالا) ۶ نفر (۷٪) هیپوتیروئیدی (T3, T4, پایین، TSH بالا) و ۶ نفر (۷٪) نیز دچار هیپرتیروئیدی بودند (T3, T4, TSH پایین).

پائین‌تر است. شیوع بیماری های همزمان تیروئید ۱۹/۴٪ بوده که نزدیک به ۱۰ برابر شیوع آن در جمعیت نرمال بوده است. همچنین آنمی پرنیشیوز، آدیسون و لوپوس نیز شیوع بالاتری از جمعیت سالم داشتند (۵).

در مطالعات دیگر نیز شیوع بیماریهای تیروئید در مبتلایان به ویتیلیگو ۳۴٪ گزارش شده است (۶).

با توجه به هدف این مطالعه که بررسی فراوانی بیماریهای اتوایمون بخصوص تیروئید در بیماری ویتیلیگو و احتمال تشدید یا شروع این بیماری پوستی در افراد مبتلا به بیماریهای اتوایمون می‌باشد، شواهد بدست آمده نشان دهنده شیوع بالاتر بیماریهای اتوایمون در بیماران ویتیلیگو است. در حال حاضر بیماران ویتیلیگو تنها در برخی مراکز از نظر سایر بیماری های اتوایمون غربالگری می‌شوند. در نتیجه در صورت اثبات این همراهی، فرضیه اتوایمون بودن ویتیلیگو تقویت می‌شود و همچنین استفاده از درمانهایی که روی سیستم ایمنی اثر مهارکنندگی دارند مناسب تر خواهد بود و شاید بتوانند در درمان بیماری ویتیلیگو گام موثری باشند.

مواد و روشها

نوع مطالعه مورد-شاهدی می‌باشد و بطور کلی در این مطالعه بیماران که با تظاهر پیچ های دیگمانته به درمانگاه پوست مرکز آموزشی و درمانی سینا- تبریز مراجعه می‌کردند، از نظر ابتلا به ویتیلیگو مورد بررسی و معاینه قرار گرفتند. تشخیص بیماری بر اساس معاینات بالینی انجام گرفت و در صورت شک، بیوپسی پوست انجام شد. اطلاعات لازم از بیماران پرسیده شده و در چک لیست گروه مورد وارد گردید که شامل سن بیمار، سن شروع بیماری، جنسیت، وجود سابقه بیماری مشابه در اقوام درجه ۱ و ۲، محل اولین ضایعات، درمانهای قبلی و پاسخ درمانی (به نظر خود بیمار) بوده است. مواردی که شغل بیمار احتمال ایجاد دیگمانتاسیون به دلیل تماس با مواد را مطرح می‌کرد، از مطالعه حذف شدند. بیماران از نظر گسترش ضایعات و تعیین تیپ بیماری معاینه شدند. علائم بیماریهای اتوایمون از بیمار پرسیده شد. وجود علائمی مثل حساسیت به نور، مالار راش، لِفادنوپاتی، آرتریت، زخم دهان، تِلانژکتازی پوست، رنگ پریدگی ملتحمه و وجود دیسکوئید لوپوس اریتماتو مورد معاینه قرار گرفتند. سابقه بیماری تیروئیدی، لوپوس، آدیسون، آنمی پرنیشیوز، سابقه تشنج یا سایکوز، وجود اسهال یا یبوست پرسیده شد. سایر بیماریهای اتوایمون نظیر هیپوپاراتیروئیدیسم، هیپوگنادیسم و... بدلیل شیوع کمتر و فقدان شواهد در مطالعات قبلی مورد ارزیابی قرار نگرفتند.

نکات مثبت معاینه در چک لیست ثبت گردید. آزمایشات مورد نظر شامل K, Na, TSH, T4, T3, ANA, FBS, ESR و Hg بعد از توضیح دادن به خود بیماران و تمایل آنان درخواست شد. میزان Anti-TG و Anti-TPO بدلیل هزینه بالاتر در این مطالعه از تمام بیماران درخواست نشد. فقط بیمارانی که تغییرات آزمایشگاهی دال بر بیماری اتوایمون داشتند به متخصصین غدد

بحث

میانگین سن شروع بیماری در این مطالعه ۲۱/۸۶ سال و متوسط آن ۲۰ سال است. در سایر مطالعات صورت گرفته نیز ذکر شده که نیمی از موارد قبل از ۲۰ سالگی شروع می‌شوند (۲). سن ابتلا در نژاد قفقازی ۲۲/۴ سال ذکر شده که به مطالعه ما بسیار نزدیک است (۴). ۶۱٪ بیماران زن و ۳۹٪ مرد بودند. مانند سایر مطالعات نسبت زنان در گروه بیماران بیشتر است ولی این امر احتمالاً بدلیل مراجعه بیشتر آنان جهت دریافت درمان می‌باشد. سایر مطالعاتی که بر اساس شرکت داوطلبانه افراد بوده است بالاتر بودن نسبت زنان به مردان را گزارش نموده اند (۶،۵).

همان‌گونه که در کتب و مقالات ذکر شده محل شروع ضایعات مناطقی است که پوست پر رنگ‌تر می‌باشد. (۲) در مطالعه ما اکثر بیماران درگیری دست (۳۲/۷٪) و صورت (۳۲٪) را به عنوان اولین محل بیماری ذکر کرده اند. با توجه به در معرض نور بودن این نواحی شاید بتوان تابش آفتاب را به عنوان عامل شروع کننده در شروع بیماری فرض کرد (۲). توزیع آناتومیک بیماری از جهت مسائل روحی و روانی بدلیل در معرض دید بودن بسیار تأثیرگذار است (۳). احساس استرس و شرمندگی در مواجهه با افراد غریبه، احساس گناه و کاهش اعتماد به نفس خصوصاً در رفتاری مناطق در معرض دید قابل توجه است (۲).

سابقه خانوادگی ویتیلیگو در سایر مطالعات از ۱۸٪ تا ۴۰٪ ذکر شده است. در این مطالعه سابقه خانوادگی مثبت ۲۴/۷٪ بوده که در محدوده مطالعات قبلی است (۱ و ۷).

پاسخ درمانی در موارد فامیلی ۲۰٪ و در موارد اسپورادیک ۳۷/۵٪ بوده است که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($P=0/013$). لذا در مواردی که فرد سابقه خانوادگی ویتیلیگو را ذکر می‌کند نیاز به درمانهای قوی تر احساس می‌شود. همین طور بهتر است در خصوص احتمال عدم بهبودی، به بیمار اطلاعات لازم داده شود. در سایر مطالعات به این یافته اشاره نشده است.

در این مطالعه ۴۲٪ بیماران یعنی در حدود نیمی از آنها پاسخ درمانی نداشتند و بهبودی کامل یا نزدیک به کامل تنها در ۲۵٪ موارد دیده شده است. این نسبت‌ها بیانگر پیش‌آگهی ضعیف بیماری حتی با درمانهای مناسب است.

در مطالعات قبلی همراهی بیماری تیروئید با ویتیلیگو بعنوان شایعترین همراهی از میان بیماریهای اتوایمون نام برده شده است (۱) و شیوع آن در مطالعات قبلی ۲۱٪ (۸)، ۳۴٪ (۷)، ۱۹/۴٪ (۴) ذکر شده است. در مطالعه فعلی شیوع بیماریهای تیروئید ۲۱/۱٪ بوده است که با مطالعات قبلی تطابق دارد و در مقایسه با گروه کنترل (۷٪) از نظر آماری همراهی ویتیلیگو و بیماری تیروئید بالاتر از شیوع آن در جمعیت نرمال بوده است. در سایر مطالعات شیوع بیماریهای اتوایمون تیروئید در جمعیت نرمال حدود ۲٪ ذکر شده (۴) لذا شیوع بالای این بیماری در کشور ما قابل توجه می‌باشد.

نسبت شیوع بیماری تیروئید در ویتیلیگو به جمعیت نرمال در مطالعات ۸ برابر بوده است (۹)، در حالیکه در مطالعه ما این نسبت

سن شروع بیماری در این گروه با سایر بیماران مقایسه گردید که از نظر آماری این تفاوت معنی دار نبود ($P=0.5$).

هیچ موردی از آنمی پرنیشیوز، SLE، آدیسون، کولیت اولسراتیو وجود نداشت که البته هیچ کدام از بیماران هیچ علامت بالینی حتی مشکوک به این بیماریها را نداشتند. FBS بالا در ۴ نفر از بیماران (۴/۷٪) وجود داشت، ۳ نفر از آنها تیپ II و ۱ نفر تیپ I دیابت بودند. ANA در ۳ نفر (۳/۵٪) مثبت بود.

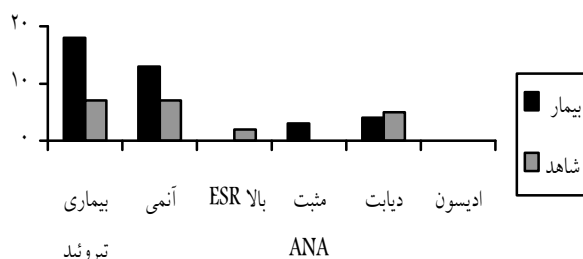
بیماران بر اساس نتیجه درمان به دو دسته کلی بدون پاسخ و پاسخ بالینی (اعم از نسبی و کامل) تقسیم شدند. با استفاده از آزمون دقیق فیشر نتایج درمان بر اساس سابقه خانوادگی ویتیلیگو بررسی شدند که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($P=0/013$) (جدول شماره ۱).

میانگین سنی گروه کنترل ۳۲/۶ سال بود که با میانگین سنی گروه کنترل مقایسه شد که تفاوت معنی داری نداشتند ($P=0/2$). در گروه کنترل ۳۵ نفر مرد (۴۱/۲٪) و ۵۰ نفر زن (۵۸/۸٪) بودند. تفاوت جنسیت در گروه بیمار و شاهد با آزمون chi-square هم مقایسه شدند که از نظر آماری تفاوتی وجود نداشت ($P=0/1$). بیماری تیروئید در ۶ نفر (۷٪) گروه کنترل وجود داشت (۴ نفر هیپو تیروئید، ۱ نفر هیپوتیروئید ساب کلینیکال، ۱ نفر هیپر تیروئید). نسبت فراوانی بیماری تیروئید در گروه کنترل و بیمار با آزمون chi-square با یکدیگر مقایسه شدند که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($P=0/008$).

شیوع سایر اختلالات آزمایشگاهی در گروه بیمار و شاهد در نمودار شماره ۱ آورده شده است. شیوع دیابت، ANA مثبت، ESR بالا و آنمی در گروه مورد و کنترل با یکدیگر مقایسه شد که هیچکدام تفاوت آماری معنی داری با یکدیگر نشان ندادند (آزمون chi-square، $P=0/05$).

جدول شماره ۱: بررسی پاسخ درمانی بر اساس سابقه فامیلی ویتیلیگو

	عدم پاسخ درمانی (درصد)	بهبودی کامل یا نسبی (درصد)
سابقه خانوادگی منفی	۱۹ (۳۹/۶)	۱۸ (۳۷/۵)
سابقه خانوادگی مثبت	۲ (۲)	۱۰ (۲۰/۹)



نمودار شماره ۱: نمودار ستونی مربوط به مقایسه فراوانی اختلالات و بیماریهای اتوایمون در دو گروه مورد مطالعه

هزینه بالای برخی آزمایشات که برای تشخیص دقیق بیماریهای اتوایمون لازم بودند جزو محدودیتهای این تحقیق بود. امید است که در آینده با بررسی های دقیق بصورت طرح تحقیقاتی این مشکلات حل شود.

نتیجه گیری

طبق این مطالعه و مقالات قبلی از آنجائی که این بیماری اغلب در جوانان دیده می شود و سن شروع در نیمی از موارد کمتر از ۲۰ سال است، وجود ضایعات در معرض دید می تواند در ایجاد مشکلات روحی و کاهش اعتماد به نفس بیماران تأثیر قابل توجه داشته باشد.

وجود ضایعات در مناطق در معرض نور مثل صورت و دستها، تابش خورشید را بعنوان یکی از علل اتیولوژیک مطرح می نماید. با وجود درمانهای مختلف، پاسخ درمانی کامل یا نزدیک به کامل در ۱- موارد مشاهده می گردد. شایعترین بیماری اتوایمون همراه با ویتیلیگو بیماری تیروئید است که در ۱- موارد دیده می شود و شیوع آن حداقل ۳ برابر جمعیت نرمال است. پاسخ درمانی در گروهی که سابقه خانوادگی مثبت داشتند کمتر از سایر بیماران است. به طور کلی سابقه خانوادگی در پاسخ به درمان تأثیرگذار است (نمودار شماره ۱).

علیرغم معنی دار بودن آن از نظر آماری، بدلیل شیوع بالاتر اختلالات تیروئیدی در جمعیت نرمال کشور ماست. شایعترین بیماری تیروئیدی، هیپوتیروئیدی بود (۶۰٪). در سایر مطالعات نیز همین نتایج بدست آمده است (۵ و ۱۰).

در این مطالعه بجز بیماری تیروئید، سایر بیماریهای اتوایمون در مقایسه گروه بیمار و سالم تفاوتی در شیوع نداشتند. در هیچ کدام از بیماران هر دو گروه، علائم بالینی مشکوک به سایر بیماریهای اتوایمون وجود نداشت. در ضمن در شرح حال بیماران و گروه کنترل سابقه ای از علائم مشکوک به این بیماریها نیز ذکر نشد، لذا آزمایشاتی که هزینه بالایی داشته و ضروری نبودند درخواست نگردید و موارد مشکوک به متخصص مربوطه ارجاع داده شد که هیچ بیماری گزارش نشد. در ضمن آزمایشات روتین که برای تشخیص اولیه این بیماریها کمک کننده است درخواست گردید که نتایج هر دو گروه از نظر سایر بیماریهای اتوایمون تفاوتی نداشتند.

در مطالعه ما در موارد فامیلی میزان پاسخ به درمان ۲۰٪ بوده در حالی که پاسخ درمان در موارد اسپورادیک ۳۷/۵٪ بوده است که تفاوت آنها از نظر آماری معنی دار بود. لذا سابقه خانوادگی مثبت عامل پیش آگهی منفی در پاسخ به درمان تلقی می گردد.

References:

1. *Quran Karim*, Ale Omran Sooreh, 43 Aye.
2. KanVacs SO. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998; **38**(5):647-666.
3. Bologna J, Jorizzo JL, Rapini PR. *Dermatology*. 1st ed. New York, Elsevier, 2004; PP: 947-955.
4. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th ed. USA, Blackwell, 2004; PP: 53-56.
5. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz R. A Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment cell Res* 2003; **16**: 208-214.
6. Pajvani U, Ahdan N, Wiley A, Levy RM, Kundu R, Mancini AJ. The relationship between family medical history and childhood vitiligo. *J AM Acad Dermatol* 2006; **55**(2): 238-244.
7. Laberge G, Mailloux C, Gowan K, Holland P. Early disease onset and increased risk of other autoimmune disease in familial generalized vitiligo. *Pigment cell Res* 2005; **18**: 300-305.
8. Spitz AS. The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune disease. *Pigment Cell Res* 2007; **20**: 271-278.
9. Tait KF, Marshall T, Berman J, Carr-Smith J. Clustering of autoimmune disease in parents of sibling from the type 1 diabetes warren repository. *Diabetic Medicine* 2004; **21**: 358-362.
10. Masan CP, Gawkrödger DJ. Vitiligo presentation in adults. *Clinical Dermatology* 2005; **30**: 344-345.