

---

Ivana Đurković<sup>1</sup>, Mirjana Stojković<sup>1,2</sup>, Bojan Marković<sup>1</sup>, Sanja Klet<sup>1</sup>, Tamara Janić<sup>1</sup>, Jovana Babić<sup>1</sup>, Biljana Nedeljković Beleslin<sup>1,2</sup>, Jasmina Cirić<sup>1,2</sup>, Miloš Žarković<sup>1,2</sup>

## TEŠKA FORMA DISTIROIDNE DERMOPATIJE KOD PACIJENTA SA HIPERTIREOZOM

**Sažetak:** Grejvsova bolest (GB) je autoimunski poremećaj u čijoj su osnovi patogenetskog mehanizma TSH receptorska antitela. Osim uobičajene kliničke slike hipertireoze, mogu biti prisutne i ekstratiroidne manifestacije. Distiroidna dermopatija je jedna od njih i javlja se kod oko 0.5-4.3% slučajeva, uglavnom kod pacijenata sa već prisutnom distiroidnom orbitopatijom kao najčešćom ekstratiroidnom manifestacijom. Javlja se u različitim formama netestastih edema, plakova, čvorova i retko u obliku elefantijaza. Prikazali smo pacijenta sa tireotoksikozom na terenu GB kod kog je bila prisutna okularna ekstratiroidna manifestacija, kao i distiroidna dermopatija u obliku elefantijaze, koja je dokazana *punch* biopsijom. Na primenu kortikosteroidne terapije kod pacijenta je došlo do značajnog poboljšanja nalaza na očima, kao i poboljšanja dermopatije. Elefantijaza predstavlja najtežu formu ovog oboljenja i može biti rezistentna na bilo koji vid lečenja zbog čega predstavlja veliki terapijski izazov.

### **Uvod:**

Distiroidna dermopatija, poznatija kao pretibijalni miksedem (PTM) zbog svoje lokalizacije, predstavlja retku komplikaciju autoimunske bolesti štitaste žlezde i najčešće je prisutna kod Grejvsove bolesti. Javlja se kod oko 0.5-4.3% slučajeva GB i gotovo uvek je udružena sa orbitopatijom.<sup>1,2</sup> Glavni patofiziološki supstrat je nagomilavanje glikozaminoglikana (GAG) u dermisu koje luče fibroblasti, stimulisani od strane TSH receptorskih antitela (*TRAb*).<sup>1,3</sup> Javlja se u različitim formama netestastih edema, plakova, čvorova i, retko, u obliku elefantijaze. Kod oko 20% pacijenata sa dermopatijom mogu biti zahvaćeni i vrhovi prstiju kada se radi o akropahiji.<sup>1,4</sup>

---

<sup>1</sup> Ivana Đurković, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija.

<sup>2</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija.

Kod pacijenta muškog pola starosti 50 godina septembra 2021. godine su se javile tegobe u vidu edema potkolenica obostrano, sa crvenilom i bolnim senzacijama uz otežano kretanje, inicijalno okarakterisane kao celulitis, da bi potom došlo i do pojave edema šaka. Nakon dve sedmice javili su se obostrani otoci kapaka, hiperemija konjunktiva, iritativne smetnje i dvoslike u svim pravcima pogleda, uz istovremenu pojavu simptoma hipermetabolizma. Dijagnoza hipertireoze na terenu Grejvsove bolesti postavljena je decembra 2021. godine (fT4 34.07 pmol/L; fT3 14.3 pmol/L; TSH <0.002 mIU/L; TRAb >40 IU/L) kada je uvedena tireosupresivna terapija. Tokom hospitalizacije na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma UKCS maja 2022. godine učinjena su funkcionalna i morfološka ispitivanja Grejvsove bolesti sa ekstratiroidnim komplikacijama. U fizikalnom nalazu bili su prisutni obostrani otoci i hiperemija kapaka, crvenilo konjunktiva uz otok plika i karunkula (Clinical Activity Score - CAS 4), kao i blaga retrakcija kapaka i proptoza uz lagoftalmus 2 mm na desnom, a 4 mm na levom oku. Motilitet bulbosa bio je ograničen u svim krajnjim pozicijama, izraženije pri elevaciji obostrano i abdukciji desnog oka. Diplopije su bile prisutne u primarnom položaju i u svim pravcima pogleda. Palpatorno štitasta žlezda imponuje lako uvećana. Inspekcijom gornjih ekstremiteta uočeni su edemi i uvećanje šaka sa hiperpigmentovanim promenama i ograničenom pokretljivošću prstiju. Na donjim ekstremitetima uočeno je prisustvo obostranih edema donje trećine natkolenica, potkolenica i stopala nalik elefantijazi, palpatorno tvrde konzistencije sa hiperpigmentovanim poljima uz prisutne beličaste skvame (Slika 1 i 2).



*Slika 1 i 2. Obostrani edemi donjih ekstremiteta nalik elefantijazi sa hiperpigmentovanim poljima*

Na oftalmološkom pregledu verifikovana je uredna vidna oštrina (VOD cc suo 0.9-1.0, VOS cc suo 1.0) uz nalaz na fundusu OD koji odgovara papiloflebitisu (edem, hemoragije na rubu i peripapilarno, par cotton wool), kao i edem diskusa optičkog nerva i ređe plamenaste hemoragije na OS. Kompjuterizovanim vidnim poljem uočen je lučni skotom gore periferno na OD i nespecifični periferni ispadi sa proširenom slepom mrljom na OS. EHO orbita pokazao je zadebljale unutrašnje prave mišiće oba oka i donji pravi mišić desnog oka. Zbog subjektivnog pogoršanja vida učinjen je ponovni pregled oftalmologa kojim je registrovano pogoršanje vidne oštrine (VOD: cc suo 0.6 k.o. 0.8 VOS: cc suo 0.7 k.o. 1.0). U okviru ispitivanja dermatopatije učinjena je *punch* biopsija promena na potkolenicama, a histopatološki nalaz je ukazao na elemente dermatitisa sa deponovanjem mucina, što bi moglo odgovarati pretibijalnom miksedemu (Tabela 1). Nativna radiografija šaka je bila uredna, dok je u projekciji lateralnog dela distalne falange prvog prsta levog stopala videna koštana destrukcija. Inicijalno je razmišljano u pravcu akropahije koja je međutim isključena naknadnim dobijanjem anamneznog podatka o ranijoj mehaničkoj povredi.

**Tabela 1. Histopatološki nalaz kože**

Histopatološki nalaz	
Epiderm	pojačana pigmentacija bazalnog sloja
Derm	bledilo superficijalnih slojeva retkularnog derma
	između kolagenih vlakana superficijalnih slojeva retkularnog derma se uočava obilno deponovanje mucina



Slika 3 i 4. Donji ekstremiteti nakon terapije  
(smanjenje otoka, manja izraženost hiperkeratoze i hiperpigmentacije)

Zbog GO udružene sa papiloflebitisom, a prema savetu od strane oftalmologa, primenjena je kortikosteroidna pulsna terapija metilprednizolonom (MP) u dozi od 1g u trajanju od 5 dana, a potom je uveden Pronizon u opadajućim dozama po shemi (60, 40, 20, 10 mg u trajanju od po 3 dana). Lokalno na donjim ekstremitetima je primenjena terapija topikalnim steroidima pod okluzijom uz pimekrolimus. Nakon inicijalne pulsne kortikosteroidne terapije (MP 5x1g) došlo je do značajnog poboljšanja papiloflebitisa (resorpcije edema i hemoragija uz smanjenje broja cotton wool), kao i diskretnog smanjenja očnih tegoba, dok su duple slike bile bez poboljšanja. Tada je zabeleženo i smanjenje otoka šaka i potkolenica. Tokom naredne hospitalizacije jula 2022. godine GO se prezentovala kao aktivna, srednje teška zbog čega je nastavljeno lečenje prema standardnom 12-nedeljnom kortikosteroidnom protokolu (MP 6x500mg + 6x250mg u nedeljnim intervalima). Na primenjenu terapiju beleži se poboljšanje očnih tegoba u smislu smanjenja otoka kapaka, crvenila konjunktiva i protruzije očnih jabučica uz povlačenje hemoze i otoka plika i karunkula (CAS 1-2), dok su duple slike zaostale. Uz značajnu redukciju telesne težine (maj 2022. godine 133 kg...novembar 2022. godine 109 kg) beleži se i poboljšanje dermatopatije u vidu smanjenja otoka, manje izraženosti hiperkeratoze i hiperpigmentacije potkolenica (Slika 3 i 4), kao i bolje pokretljivosti u zglobovima.

### ***Diskusija:***

Grejvsova bolest je autoimunski poremećaj koji se karakteriše povišenim nivoom cirkulišućih autoantitela na TSH receptore (*TRAb*), pod čijim dejstvom tiroidna žlezda menja svoju morfologiju i funkciju. Osim uobičajene kliničke slike Grejvsove bolesti u vidu hipertireoze, mogu postojati i ekstratiroidni entiteti, kao što su orbitopatija i rede, tiroidna dermatopatija.<sup>1,3</sup>

Tiroidna dermatopatija, poznata i kao pretibijalni miksedem, jeste retka ekstratiroidna manifestacija i gotovo uvek se javlja zajedno sa orbitopatijom.<sup>3,5</sup> Lezije na koži su okarakterisane kao hiperpigmentovane, sa hiperkeratoznim promenama, fisurama, ragadama, nepravilne su strukture, nalik na pomorandžinu koru (*peau d'orange*). Najčešće se javljaju bilateralno i dominantno u pretibijalnom regionu, neretko i sa zahvatanjem stopala, kao u slučaju našeg pacijenta. Ovakva lokalizacija se uglavnom vezuje za mehaničke faktore i javlja se pod dejstvom gravitacije, kao i usled dužeg stajanja. Međutim, ove promene se mogu javiti i na drugim mestima, najčešće na onim gde postoji istorija traume.<sup>1-3,6</sup> U težim slučajevima mogu biti zahvaćeni i vrhovi prstiju, kada govorimo o akropahiji, koja je prisutna kod 20% pacijenata sa dermatopatijom, što se uglavnom vezuje za teže forme orbitopatije.<sup>4</sup> Pretibijalni miksedem se klasifikuje u 4 glavne forme: difuzni netestasti edem, plak, nodusi i forma nalik elefantijazi. Poslednji oblik viđen kod našeg pacijenta, ujedno i najteži, manifestuje se u vidu multiplih nodularnih formacija, masivnog edema sa

hiperpigmentacijom, dovodi do mehaničke i funkcionalne nesposobnosti i prisutan je kod samo 5% pacijenata sa PTM.<sup>2,7</sup>

U literaturi se spominje isti mehanizam nastanka obe ekstratiroidne manifestacije te da glavnu ulogu u nastanku i orbitopatije i dermatopatije igraju *TRAb*. Ova antitela stimulišu fibroblaste da proizvode glikozaminoglikane (GAG), koji imaju sposobnost da vežu veću količinu vode dovodeći do edema. U slučaju dermatopatije, GAG se akumuliraju u dermisu, dok se kod orbitopatije isti proces dešava u vezivnom tkivu i intersticijumu orbite.<sup>1,2</sup>

Biopsija predstavlja važnu dijagnostičku metodu kojom se uzimaju uzorci kože i boje hematoksilinom i eozinom. Ovom metodom mogu se vizualizovati histopatološke karakteristike dermatopatije kao što su taloženje mucina u dermisu, fragmentacija dermalnih kolagenih vlakana, perivaskularna limfocitna infiltracija unutar dermisa uz pridruženu hiperkeratozu. Taloženje mucina se obično može i naknadno potvrditi specifičnim bojenjem (*alcian blue*). Ponekad postavljanje dijagnoze može biti otežano ukoliko nisu prisutni svi histopatološki kriterijumi i u tom slučaju nalaz se korelira sa kliničkom slikom.<sup>8,9</sup>

PTM se najčešće javlja u blagoj asimptomatskoj formi koja teži spontanoj regresiji i rezoluciji kod polovine obolelih, i kao takav ne zahteva poseban tretman. Češće može predstavljati kozmetički problem i tada se pribegava primeni topikalnih kortikosteroida koji predstavljaju prvi oblik terapije i obično imaju povoljan efekat na tok bolesti.<sup>2,3</sup> U jednoj studiji sprovedenoj u Indiji<sup>10</sup> pokazano je da plakovi i nodusi predstavljaju forme koje najbolje reaguju na terapiju, kako topikalnim tako i intralezionim kortikosteroidima te se kod njih u velikom procentu slučajeva može očekivati potpuno izlečenje. Međutim, sa povećanjem težine bolesti, uspešnost ove terapije se smanjuje. U izuzetnim slučajevima dermatopatija se može javiti i u obliku koji liči na elefantijazu, kao najteža forma bolesti koja predstavlja i funkcionalni i estetski problem za pacijenta, a ujedno je i najrezistentnija na terapiju. Kod ove forme najčešće se koristi lokalna kompresivna terapija (kompresivne čarape i zavoji), a nekada je potrebno pacijenta uputiti i na fizikalnu terapiju koja može dovesti do značajnog poboljšanja. Dobar rezultat može se postići i primenom sistemske imunomodulatorne terapije.<sup>2,7,11</sup>

### **Zaključak:**

Prikazali smo pacijenta sa retkom ekstratiroidnom manifestacijom Grejvsove bolesti, tiroidnom dermatopatijom u formi nalik na elefantijazu koja ujedno predstavlja i najtežu formu ovog oboljenja. Budući da često može biti rezistentna na bilo koji vid lečenja, predstavlja veliki terapijski izazov. U prikazanom slučaju nije došlo do potpunog izlečenja, tegobe kod pacijenta i dalje perzistiraju, međutim značajno su manjeg stepena u poređenju sa periodom pre započinjanja terapije.

**Reference:**

1. Davies TF, Laurberg P, Bahn RS. Hyperthyroid Disorders. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.369-415.
2. Fatourech V. Pretibial Myxedema. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(5):295-309.
3. Bartalena L, Fatourech V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(8):691-700.
4. Reddy SV, Gupta SK, Jain M. Dermopathy of Graves' disease: Clinico-pathological correlation. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(3):460-2.
5. Fatourech V, Bartley GB, Eghbali-Fatourech GZ, Powell CC, Ahmed DD, Garrity JA. Graves' dermatopathy and acropachy are markers of severe Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2003;13(12):1141-4.
6. Nguyen VB, Nguyen VVH, Van Le C, Linh PNT, Thi XN, Vo TT. Pretibial myxedema in Grave's disease: A case report and treatment review of the literature. *Clin Case Rep*. 2024;12(2):e8478.
7. Lee JH, Park SM, Lew BL, Sim WY. Pretibial Myxedema Presenting as Severe Elephantiasis. *Ann Dermatol*. 2018;30(5):592-6.
8. Cohen B, Cadesky A, Jaggi S. Dermatologic manifestations of thyroid disease: a literature review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1167890.
9. Dhali TK, Chahar M. Thyroid dermatopathy-a diagnostic clue of hidden hyperthyroidism. *Dermatoendocrinol*. 2015;6(1):e981078.
10. Sendhil Kumaran M, Dutta P, Sakia U, Dogra S. Long-term follow-up and epidemiological trends in patients with pretibial myxedema: an 11-year study from a tertiary care center in northern India. *Int J Dermatol*. 2015;54(8):e280-6.
11. Kim WB, Mistry N, Alavi A, Sibbald C, Sibbald RG. Pretibial Myxedema: Case Presentation and Review of Treatment Options. *Int J Low Extrem Wounds*. 2014;13(2):152-4.