
Tamara Janić¹, Mirjana Stojković^{1,2}, Bojan Marković¹,
Ivana Đurković¹, Jovana Babić¹, Nata Joksimović¹,
Biljana Nedeljković Beleslin^{1,2}, Jasmina Ćirić^{1,2},
Miloš Žarković^{1,2}

SERIJA SLUČAJEVA DERMOPATIJE U AUTOIMUNOJ TIROIDNOJ BOLESTI

Sažetak: Grejvsova bolest (GB) je autoimuna bolest koja pored štitaste žlezde može zahvatiti i druga tkiva. Kliničke manifestacije su posledica uticaja TSH receptorskih antitela. U zavisnosti od intenziteta imunskog odgovora, pored hipertireoze mogu se javiti najčešće orbitopatija, zatim dermopatija i retko akropahija. Ekstratiroidne manifestacije GB su rezultat izraženijeg imunološkog odgovora. Dermopatija je retka ekstratiroidna manifestacija, sa prevalencom 0.5–4.3%, kada se javi skoro uvek prati orbitopatiju (96%) i hipertireozu, dok je u 13–15% udružena sa teškom formom orbitopatije. Karakteristična je za dugotrajnu bolest i intenzivni autoimuni odgovor. Prikazali smo seriju slučajeva od pet pacijenata sa distiroidnom dermopatijom. Naši pacijenti su imali različit poremećaj funkcije štitaste žlezde (hipo/hipertireozu), različite forme dermopatije, kao i vreme njenog javljanja tokom bolesti. Udruženost sa orbitopatijom i visoke koncentracije TRAb bili su takođe prisutni kod svih naših pacijenata. Praćeni su efekti terapije primenjene za orbitopatiju koji su dali povoljan odgovor i na dermopatiju, kod dela naših pacijenata pre svega primena tocilizumaba.

Ključne reči: dermopatija, orbitopatija, hipertireoza, Grejvsova bolest, elefantijaza, pretibijalni miksedem, TRAb, glikozaminoglikani, štitasta žlezda

Uvod

Grejvsova bolest je autoimuna, multisistemska bolest, koja pored hipertireoze, usled stimulacije TSH receptorskim antitelima (TRAb), može dati i ekstratiroidne

¹ Tamara Janić, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetski klinički centar Srbije, Odeljenje za bolesti štitaste žlezde

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija

manifestacije, najčešće orbitopatiju, zatim dermopatiju i retko akropahiju. Prikazujemo seriju slučajeva od pet pacijenata sa distiroidnom dermopatijom koji su bili hospitalizovani na Odeljenju za bolesti štitaste žlezde Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma UKCS u periodu od 2020. do 2024. g. Svi pacijenti, dve žene i tri muškarca starosti od 41 do 63 godine, su uz poremećaj funkcije štitaste žlezde u pravcu hipo- ili hipertireoze, imali i dve ekstratiroidne manifestacije bolesti – orbitopatiju i dermopatiju.

Slučaj 1.

Kod pacijenta starosti 52 godine bolest je počela 2021. g. istovremenom pojavom dermopatije i orbitopatije, uz simptome i znake hipermetabolizma. Dermopatija se prezentovala izrazitim obostranim pretibijalnim edemima sa crvenilom kože i bolnom osetljivošću, koji su vremenom progredirali do tvrdog edema i forme elefanijske, sa kožom nalik pomorandžinoj kori i hiperpigmentovanim naslagama, a u kasnijem toku javio se i manji otok šaka. PH nalaz biopsije kože potkolenice pokazao je dermatitis sa deponovanjem mucina – pretibijalni miksedem. Orbitopatija klasifikovana kao teška, aktivna (CAS 4), lečena je 2022. g. najpre modifikovanim kortikosteroidnim protokolom zbog dijagnostikovanog papiloflebitisa (kumulativna doza 5 gr metilprednisolona, uz opadajuće doze pronisona), a zatim standardnim 12-nedeljnim protokolom. Na primenjenu terapiju, pored poboljšanja nalaza na očima, viđen je pozitivan efekat na dermopatiju, što je delom i posledica značajne redukcije telesne težine, za oko 20 kg, kao i bolje kontrole do tada nestabilnog tiroidnog hormonskog statusa. Otoci nogu su bili značajno redukovani, hiperpigmentacije manje izražene uz i dalje prisutan reljefni izgled kože.

Slučaj 2.

Kod pacijentkinje stare 62 godine Grejvsova bolest se inicijalno manifestovala dermopatijom 2010. g. u vidu obostranih otoka potkolenica i stopala sa hiperemijom kože, mesec dana kasnije javile su se promene na očima, kada je postavljena i dijagnoza hipertireoze. Hipertireoza je najpre lečena medikamentno dve godine, a zatim je učinjena totalna tiroidektomija. Tokom vremena otoci potkolenica i stopala postepeno su progredirali u hroničnu limfnu insuficijenciju sa posledičnom slikom elefantijaze, maksimalno izraženom 2020. g. uz hiperpigmentaciju kože i tvrde, kalcifikovane promene potkožno. Radiografski u mekim tkivima viđene su nepraavilne senke intenziteta kalcijuma. Orbitopatija, sa blagim očnim promenama, ostala je stabilna do 2021, kada je došlo do nagle progresije u aktivnu, tešku orbitopatiju. Lečena je KS najpre prema režimu medikamentne dekompresije (1 gr metilprednisolona alternativnim danima), a potom je nastavljeno lečenje standardnim 12-nedeljnim protokolom.

Sve vreme trajanja KS terapije nalaz na nogama bio je nepromenjen. S obzirom na kortnikorezistentu orbitopatiju, lečenje je nastavljeno biološkom terapijom – tocilizumabom. Poboljšanje orbitopatije pratile su i značajne promene u dermopatiji: smanjenje edema nogu, razmekšavanje fibroznog potkožnog tkiva, bolje hidrirana koža sa smanjenom hiperpigmentacijom, povećanje obima pokreta u zglobovima i smanjenje obima potkolenica za preko 10 cm.

Slučaj 3.

Kod pacijentkinje starosti 57 godina tokom 2015. g. istovremeno sa hipertireozom javile su se promene na očima u vidu egzoftalmusa. Nakon tiroidektomije 2018. g. učinjene zbog nestabilnog toka bolesti, razvile su se promene na potkolenicama u vidu eritematoznih plakova. Biopsijom je dobijen PH nalaz kutane mucinoze – pretibijalni miksedem. Srednje teška forma orbitopatije umerenog stepena kliničke aktivnosti (CAS 3) lečena je kortikosteroidima 2023. Tada je primećeno pogoršanje dermopatije u vidu pojave edema potkolenica, dorzuma stopala i oba palca, uz izraženiju hiperemiju i otok starih eritematoznih plakova. Dalje lečenje orbitopatije nastavljeno je biološkom terapijom (tocilizumab), koje je pokazalo povoljan efekat i na dermopatiju u vidu redukcije edema i manje izraženih plakova.

Slučaj 4.

Kod pacijenta starosti 59 godina bolest se manifestovala orbitopatijom 2019. g, a godinu dana kasnije verifikovana je hipotireoza. Srednje teška, aktivna orbitopatija lečena je u dva navrata pulsnom KS terapijom (2020. i 2021). Promene na nogama javile su se tokom 2022. g. sa slikom otoka potkolenica i stopala, a zatim i hiperemijom i hiperpigmentacijom kože uz hipertrofične plakove. PH nalaz biopsije potvrdio je da se radi o pretibijalnom miksedemu. U daljem toku lečenja orbitopatije primenom tocilizumaba registrovano je i delimično poboljšanje nalaza na nogama u smislu manjeg otoka, uz kompresivne čarape, dok su same kožne promene bile nešto izraženije.

Slučaj 5.

Pacijentu starosti 41 godina dijagnoza hipertireoze postavljena je 2021. g, a dve godine kasnije razvile su se i ekstratiroidne manifestacije – orbitopatija i dermopatija. Promene na potkolenicama i u predelu skočnih zglobova manifestovale su se otokom uz eritematozni plak na lateralnim stranama potkolenica. Učinjena je biopsija navedenih primena, a PH nalaz potvrdio je da se radi o pretibijalnom miksedemu. Na

kortikosteroidni protokol, primenjen u lečenju srednje teške orbitopatije umerenog stepena kliničke aktivnosti, nije bilo značajnijeg efekta na dermatopatiju, dok je povremeno poboljšanje postajalo na primenu lokalne kortikosteroidne terapije.

Diskusija

Grejvsova bolest (GB) je autoimuna bolest koja, pored štitaste žlezde, može zahvatiti i druga tkiva. U zavisnosti od intenziteta imunog odgovora, pored hipertireoze, mogu se javiti orbitopatija, dermatopatija i akropahija. Ekstratiroidne manifestacije GB su najčešće rezultat izraženijeg imunološkog odgovora. Prisustvo dermatopatije i akropahije je indikator težine autoimunog procesa i faktor rizika za tešku orbitopatiju. (1) Dermatopatija je retka ekstratiroidna manifestacija, sa prevalencom 0.5–4.3%, kada se javi skoro uvek prati orbitopatiju (96%) i hipertireozu, dok je u 13–15% udružena sa teškom formom orbitopatije. (2) Hronološki, najčešće se prvo razvija hipertireoza i orbitopatija, a zatim dermatopatija i akropahija, međutim, redosled javljanja ne mora uvek biti takav. U dva naša pacijenta dermatopatija, osim što se javila na samom početku bolesti, prezentovala se u svojoj najtežoj formi – elefantijazi. Pojava dermatopatije povezana je sa trajanjem autoimune bolesti i danas se viđa ređe, jer se dijagnoza GB postavlja ranije. Češće se sreće kod žena (Ž:M=3,5:1) starosti 40–60 godina, mada su u našoj grupi bili brojniji muškarci, dok je ispoljavanje bilo u tipičnoj starosnoj dobi. (3, 4)

Distiroidna dermatopatija je difuzna mucinoza, sa tipičnom akumulacijom glikozaminoglikana u dermisu i hipodermisu kože. Najčešći oblik je difuzni netestasti edem (43.3%), zatim plakovi (27%) i nodozne promene (18.5%), a ređe elefantijaza (2.8%). Naša dva pacijenta su imala najređu i najtežu formu – elefantijazu, dok se u preostala tri dermatopatija prezentovala češćim oblikom – edemom sa plakovima. Klinički se manifestuje kao svetlocrvena, ponekad žućkasto-bron lezija kože, često sa teksturom narandžine kore i uglavnom u pretibijalnom regionu. Mogu se javiti i hiperpigmentacija i hiperkeratoza. (5, 6)

Patohistološki, pored deponovanja mucina među razdvojenim i fragmentovanim kolagenim vlaknima, može se videti infiltracija limfocita u perivaskularnom prostoru i mastociti, međutim, zbog značajnog prisustva glikozaminoglikana koji otežavaju njihovo uočavanje, ne predstavljaju kriterijum za dijagnozu. (5, 7)

Patogeneza dermatopatije nije sasvim poznata, ali se smatra da TRAb koja se vezuju za receptore u vezivnom tkivu stimulišu fibroblaste da proizvode veliku količinu glikozaminoglikana, a prisustvo TSH receptora pokazano je u orbitalnim i pretibijalnim fibroblastima pacijenta sa Grejvsom orbitopatijom i dermatopatijom. Iako se distiroidna dermatopatija može javiti na bilo kojoj regiji kože, tipična lokalizacija je pretibijalna, verovatno kao posledica uticaja lokalnih mehaničkih faktora, povreda i lokalne hipoksije usled arterijske ili venske insuficijencije, edema ili pušenja. Na

drugim mestima na koži se može javiti kao posledica traume, hirurških zahvata ili ožiljaka. Nakupljanje glikozaminoglikana dovodi do zadržavanja tečnosti, širenja vezivnog tkiva i time opstrukcije limfne drenaže. U kasnijem toku bolesti dolazi do fibroze, što doprinosi progresiji lezija i razvoju elefantijaze. Pušenje se pokazalo kao faktor rizika za težu kliničku sliku, a većina naših pacijenta su bili pušači (3/5), uključujući oba sa formom elefantijaze. (8, 9, 10)

Dijagnoza se zasniva na kliničkoj slici, udruženosti sa hipertireozom i orbitopatijom, serumskim analizama (TRAb) i patohistološkom nalazu. Kod svih naših pacijenata postojala je orbitopatija, u dva slučaja teška forma orbitopatije udružena sa najtežim i najređim oblikom dermopatije – elefantijazom. Većina pacijenata sa dermopatijom, kao marker težine autoimunog procesa, ima značajno visoke koncentracije TRAb, koja su bila tipično povišena i kod svih naših pacijenata. Tabela 1. (7, 11)

Lezije su obično asimptomatske i imaju kozmetski značaj, a često su u senci simptomatske orbitopatije. Većina slučajeva dermopatije ne zahteva nikakvu terapiju. U prvom redu važno je smanjiti faktore rizika prestankom pušenja, redukcijom telesne težine i normalizacijom tiroidnog hormonskog statusa. (7) U blažim formama, lokalni kortikosteroidi pod okluzijom ili aplikovani intraleziono mogu biti korisni, dok u težim slučajevima može biti neophodna sistemska imunomodulacija (sistemske steroidi, pentoksifilin, oktretid, rituksimab, plazmafereza, intravenski imunoglobulini, teprotumumab). Kod značajnog edema i elefantijaze lokalna kompresivna terapija takođe može biti od pomoći. Hirurška ekscizija može biti uspešna, ali se generalno ne preporučuje zbog rizika za razvoj novih lezija na povređenoj koži. U blagim slučajevima koji ne zahtevaju lečenje, 50% pacijenata postiže potpunu remisiju nakon nekoliko godina. Teški slučajevi tretirani lokalnom ili sistemskom terapijom često nemaju bolji ishod od nelečenih blažih slučajeva, odnosno nedostaju ubedljivi dokazi za dugoročnu efikasnost navedenih modaliteta. Verovatnoća remisije zavisi od težine početne bolesti, a ne od njenog lečenja. Najčešće, lečenje dermopatije je delom pokriveno sistemskom terapijom koja se daje zbog orbitopatije, što je bio slučaj i kod naših pacijenata, s obzirom na to da su dominantne bile očne tegobe. (12, 13, 14, 15)

Prikazani pacijenti koji su u kratkom roku došli u našu bolnicu imali su različite oblike i različito vreme nastanka dermopatije. Dva pacijenta su imala teški oblik dermopatije – elefantijazu, koja se javila istovremeno sa hipertireozom i orbitopatijom kod jednog pacijenta, i istovremeno sa hipertireozom, ali pre orbitopatije kod drugog pacijenta. U druga dva pacijenta dermopatija se prezentovala kao treća manifestacija GB, posle hipertireoze i orbitopatije kod jednog, i posle orbitopatije i hipotireoze kod drugog pacijenta. Četvrti pacijent je inicijalno imao orbitopatiju, posle godinu dana je dijagnostikovana hipotireoza, a dermopatija se pojavila tri godine kasnije. Kod poslednjeg pacijenta obe ekstratiroidne manifestacije javile su se istovremeno, tri godine nakon dijagnostikovane hipertireoze. Poslednja tri slučaja su imala češću formu u vidu otoka i plakova. Kod svih pacijenata je PH nalazom biopsije kože potvrđen

pretibijalni miksedem, osim kod druge pacijentkinje kod koje nije rađena biopsija s obzirom na jasnu kliničku prezentaciju i na to da su u trenutku javljanja kod nas već postojale kalcifikacije tkiva usled dugogodišnjeg trajanja bolesti.

Zaključak

Dermopatija je retka manifestacija GB i karakteristična je za dugotrajnu bolest i intenzivni autoimuni odgovor. Danas se ne viđa često, što pojavu pet pacijenata sa dermopatijom u kratkom vremenskom periodu čini dodatno zanimljivom. Naši pacijenti su imali različit poremećaj funkcije štitaste žlezde (hipo/hipertireozu), različite forme dermopatije, kao i vreme njenog javljanja tokom bolesti. Udruženost sa orbitopatijom i visoke koncentracije TRAb bili su takođe prisutni kod svih naših pacijenata. Efekti terapije primenjene za orbitopatiju dali su povoljan odgovor i na dermopatiju, kod dela naših pacijenata pre svega primena tocilizumaba.

Tabela 1

	Godine	Pol	TRAb (IU/L)	TPO-At (IU/mL)	TG-At (IU/mL)	Pušač
Pacijent 1	52	M	>40	11,0	17,0	Da
Pacijent 2	63	Ž	>40	6,0	10,0	Da
Pacijent 3	52	Ž	>40	X	X	Da
Pacijent 4	59	M	105,3	2230	>4000	Ne
Pacijent 5	41	M	97.6	36.4	154	Ne

Reference

1. Fatourehchi V, Bartley GB, Eghbali-Fatourehchi GZ, Powell CC, Ahmed DD, Garrity JA. Graves' dermopathy and acropachy are markers of severe Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2003 Dec; 13(12): 1141–4.
2. Fatourehchi V, Garrity JA, Bartley GB, Bergstralh EJ, Gorman CA. Orbital decompression in Graves' ophthalmopathy associated with pretibial myxedema. *J Endocrinol Invest*. 1993 Jun; 16(6): 433–7.
3. Fatourehchi V, Pajouhi M, Fransway AF. Dermopathy of Grave's disease (pretibial myxedema). Review of 150 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1994; 73: 1–7.
4. Beierwaltes WH. Clinical correlation of pretibial myxedema with malignant exophthalmos. *Ann Intern Med* 1954; 40: 968–84.

5. Schwartz KM, Fatourechì V, Ahmed DD, Pond GR. Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema): long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb; 87(2): 438–46.
6. Kriss JP. Pathogenesis and treatment of pretibial myxedema. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1987 Jun; 16(2): 409–15.
7. Fatourechì V. Pretibial Myxedema - Pathophysiology and Treatment Options. *Am J Clin Dermatol.* 2005; 6: 295–309.
8. Anderson CK, Miller OF 3rd. Triad of exophthalmos, pretibial myxedema, and acropachy in a patient with Graves' disease. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Jun; 48(6): 970-2.
9. Chang TC, Wu SL, Hsiao YL, Kuo ST, Chien LF, Kuo YF, Change CC, Chang TJ. TSH and TSH receptor antibody-binding sites in fibroblasts of pretibial myxedema are related to the extracellular domain of entire TSH receptor. *Clin Immunol Immunopathol.* 1994 Apr; 71(1): 113–20.
10. Daumerie C, Ludgate M, Costagliola S, Many MC. Evidence for thyrotropin receptor immunoreactivity in pretibial connective tissue from patients with thyroid-associated dermatopathy. *Eur J Endocrinol.* 2002 Jan; 146(1): 35–8.
11. Lan C, Wang Y, Zeng X, Zhao J, Zou X. Morphological Diversity of Pretibial Myxedema and Its Mechanism of Evolving Process and Outcome: A Retrospective Study of 216 Cases. *J Thyroid Res.* 2016; 2016: 2652174.
12. Volden G. Successful treatment of chronic skin diseases with clobetasol propionate and a hydrocolloid occlusive dressing. *Acta Derm Venereol.* 1992; 72(1): 69–71.
13. Ramos LO, Mattos PC, Figueredo GL, Maia AA, Romero SA. Pre-tibial myxedema: treatment with intralesional corticosteroid. *An Bras Dermatol.* 2015 May-Jun; 90(3 Suppl 1):143–6.
14. Varma A., Rheeman C., Levitt J. Resolution of pretibial myxedema with teprotumumab in a patient with Graves disease. *JAAD Case Rep.* Dec 2020; 6(12): 1281–1282.
15. Pingsmann A, Ockenfels HM, Patsalis T. Surgical excision of pseudotumorous pretibial myxedema. *Foot Ankle Int.* 1996 Feb; 17(2): 107–10.