Kožne manifestacije bolesti štitnjače

Ilijanić, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:826150

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Maja Ilijanić

Kožne manifestacije bolesti štitnjače

Diplomski rad

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za kožne i spolne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Suzane Ljubojević Hadžavdić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013/2014.

Popis kratica

AIDS (eng. *Acquired Immunodeficiency Syndrome*)	sindrom stečene imunodeficijencije
CT (eng. *computarised tomography*)	kompjuterizirana tomografija
DIT (eng. *diodotyrosine*)	dijodtirozin
DLE (eng. *discoid lupus erythematosus*)	diskoidni eritematozni lupus
FDG-PET (eng.*fluodeoxyglucose-positron emission tomography*)	fluorodeoksiglukoza-pozitronska emisijska tomografija
FT3 (eng. *free triiodothyronine*)	slobodni trijodtironin
FT4 (eng. *free tetraiodothyronine/ thyroxine*)	slobodni tiroksin
MIT (eng. *monoiodotyrosine*)	monojodtirozin
MR (eng. *magnetic resonance*)	magnetska rezonancija
PET (eng. *positron emission tomography*)	pozitronska emisijska tomografija
SLE (eng. *systemic lupus erythematosus*)	sistemski eritematozni lupus
T3 (eng. *triiodothyronine*)	trijodtironin
T4 (eng. *tetraiodothyronine/ thyroxine*)	tetrajodtironin/tiroksin
TBG (eng. *thyroid hormone-binding globulin*)	globulin koji veže tireoidni hormon
Tg (eng. *thyroglobulin*)	tireoglobulin

TNM klasifikacija (eng. *tumor, lymph node, distant metastasis*)	klasifikacija tumora prema limfnim čvorovima i udaljenim metastazama
TPO (eng. *thyroid peroxidase*)	tireoidna peroksidaza
TR (eng. *thyroid hormone receptor*)	receptor za tireoidni hormon
TRH (eng. *TSH-releasing hormone*)	hormon koji oslobađa TSH
TRIAC (eng. *triiodothyroacetic acid*)	trijodtirooctena kiselina
TSH (eng. *thyroid-stimulating hormone*)	hormon koji stimulira štitnjaču

Sadržaj

Sažetak

Summary

Uvod i definicije..... 1

Klasifikacija bolesti štitnjače……..... 5

Dijagnostika bolesti štitnjače..... 8

Kožne manifestacije karcinoma štitnjače…… 10

Kožne manifestacije hipertireoidizma..... 12

Kožne manifestacije hipotireoidizma..... 14

Pretibijalni miksedem..... 16

Alopecija i bolesti štitnjače..... 17

Poremećaji pigmentacije i bolesti štitnjače…… 20

Kronična idiopatska urtikarija i bolesti štitnjače..... 22

Lichen sclerosus et atrophicus i bolesti štitnjače…… 24

Zaključak..... 25

Literatura..... 26

Zahvale..... 37

Životopis..... 38

Sažetak

Kožne manifestacije bolesti štitnjače

Maja Ilijanić

Bolesti štitnjače su među najčešćima od svih endokrinoloških poremećaja. Unatoč tome mnoge od njih se ne dijagnosticiranju, uglavnom zbog nespecifičnih simptoma povezanih s bolestima štitnjače te nedostatka smjernica za rutinsko testiranje. Izmjereni serumski TSH je najspecifičniji i najosjetljiviji indikator bioloških efekata hormona štitnjače. Sniženi TSH je karakterističan za hipertireoidizam, a povišeni za hipotireoidizam. Iako postoji nekoliko slikovnih metoda koje pružaju klinički korisne informacije o promjenama štitnjače najčešće se koristi ultrazvuk. Hipertireoidizam se odnosi na stanje u kojem je koncentracija TSH snižena, a razina T3 i T4 normalna ili povišena. Hipotireoidizam se odnosi na stanje u kojem je koncentracija TSH povišena, a razina T3 i T4 normalna ili snižena. Simptomi hipertireoidizma i hipotireidizma su opći i nespecifični kao i njihove manifestacije na koži. Kod bolesnika s hipertireoidizmom na koži se najčešće javljaju svrbež i alopecija. Kratka, lomljiva i tanka kosa primjećena je u pacijenata s hipertireoidizmom, ali težina bolesti štitnjače ne podudara se sa stupnjem ispadanja kose. Hipotireoidizam karakterizira suha koža i svrbež. Najkarakterističniji klinički znak hipotireoidizma je generalizirani miksedem. Hipotireoidni pacijenti se često žale na ispadanje i sporiji rast kose. Bolesti kože i kožnih adneksa koje se povezuju sa bolestima štitnjače su: vitiligo, alopecia areata, kronična idiopatska urtikarija, seboroični dermatitis, granuloma annulare, melasma, lichen sclerosus et atrophicus i brojne druge. Metastaze u koži su neobičan nalaz za nedermatološke maligne bolest uključujući i maligne bolesti štitnjače. Većina bolesti štitnjače kontrolira se postojećom medikacijom. Nekoliko istraživanja predlaže da bi se korištenjem tiroksina mogla liječiti i patologija promjena na koži.

Ključne riječi: bolesti štitnjače, koža, kosa

Summary

Skin manifestations of thyroid diseases

Maja Ilijanić

Thyroid diseases are among the most common of all endocrine disorders. Nevertheless, many of them cannot be diagnosed, mainly due to non-specific symptoms associated with thyroid diseases and lack of guidelines for routine testing. The measured serum TSH is the most specific and the most sensitive indicator of biological effects of thyroid hormone. Low TSH is characteristic of hyperthyroidism and high TSH of hypothyroidism. Although there are several imaging methods that provide clinically useful information about the thyroid gland, the ultrasound is most commonly used. Hyperthyroidism refers to a condition in which the concentration of TSH is decreased, and the level of T3 and T4 is normal or elevated. Hypothyroidism refers to a condition in which the concentration of TSH is increased, and the level of T3 and T4 is normal or low. Symptoms of hyperthyroidism and hypothyroidism are general and non-specific as well as their skin manifestations. Two most common complaints are itching and alopecia in patients who have hyperthyroidism. Short, thin and brittle hair has been observed in patients with hyperthyroidism, but the severity of thyroid disease does not coincide with the degree of hair loss. Dry skin and itching are hallmarks of hypothyroidism. The most characteristic clinical sign of hypothyroidism is generalized myxedema. Hair shedding and slow hair growth are common complaints among hypothyroid patients. Skin diseases and diseases of skin adnexa which are associated with thyroid diseases are: vitiligo, alopecia areata, chronic idiopathic urticaria, seborrheic dermatitis, granuloma annulare, melasma, lichen sclerosus et atrophicus and many others. Most thyroid diseases can be controlled by existing medication. However, some studies suggest that the use of thyroxine could cure the skin pathology.

Key words: thyroid diseases, skin, hair

Uvod i definicije

Štitnjača je endokrini organ leptirastog oblika smješten u bazi vrata. Sastoji se od dva režnja i središnjeg dijela isthmus koji ih povezuje. U odraslih teži 20 do 25 grama (Baskin HJ 2000) te na ultrazvuku svaki režanj ima dimenzije 4 x 1,5 x 1 cm (Cotran RS et al. 1994). Isthmus je povezan s trahealnim prstenom, čvrstim ligamentom poznatim pod nazivom Berryev ligament. Ta čvrsta sveza omogućuje pokretanje štitnjače prema gore tijekom akta gutanja što pomaže diferencirati štitnjaču od drugih tvorbi u vratu (Cummings CW et al. 1998). Štitnjaču opskrbljuju gornja i donja arterija koje su ogranci vanjske karotidne arterije i tireocervikalnog trunkusa. Iako ju opskrbljuju dva para arterija venski krvotok organiziran je u tri para vena (gornja, srednja i donja tiroidna vena) koje utječu u unutarnju jugularnu venu i brahiocefaličnu venu. Limfna drenaža odlazi u torakalni duktus. Štitnjača je inervirana autonomnim živčanim sustavom čiji parasimpatički dio potječe od vagusa, a simpatički od gornjeg, srednjeg i donjeg simpatičkog ganglija simpatičkog trunkusa (Heymann WR et al. 2008).

Histološki, štitnjača se sastoji od tireoidnih folikula koje oblaže kubični epitel, a sadrži koloid. Koloid, koji se sastoji od tireoglobulina i jodida, stvaraju folikularne stanice. Parafolikularne stanice (C stanice) koje proizvode kalcitonin nalaze se u stromi između tireoidnih folikula (Heymann WR et al. 2008).

Štitnjača je endokrina žlijezda koja se prva počinje razvijati, od 24. dana gestacije (Hollinshead WH 1982) iz endodermalnog sloja, između prvog i drugog branhijalnog luka, poznatog pod nazivom foramen cecum. Osnovu štitnjače (foramen cecum) u jeziku i primordijalnu štitnjaču, koja se tijekom razvoja spušta, povezuje tireoglosalni duktus. U sedmom tjednu gestacije štitnjača leži ispod grkljana i ispred i lateralno od dušnika. Normalno tireoglosalni duktus atrofira i foramen cekum regredira (Heymann WR et al. 2008).

Štitnjača sintetizira dva hormona-trijodtironin (eng. *triiodothyronine*, T3) i tiroksin (eng. *tetraiodothyronine/thyroxine*, T4) pod kontrolom sustava hipotalamus-hipofize. Supraoptičke i supraventrikularne jezgre hipotalamusa luče hormon koji oslobađa tireotropin (eng. *TSH-releasing hormone*, TRH), a koji portalnim krvotokom dolazi u

tireotropne stanice adenohipofize gdje se veže na receptore za TRH i izaziva stvaranje i lučenje tireotropina (eng. *thyroid-stimulating hormone*, TSH) (Vrhovac B et al. 2008). TSH podražuje receptore na tireocitu te potiče lučenje hormona štitnjače. Tireoidna peroksidaza (eng. *thyroid peroxidase,* TP) je enzim koji oksidira jodid, a koji se potom povezuje s reziduama tirozina te formira monojodtirozin (eng. *monoiodotyrosine*, MIT) i dijodtirozin (eng. *diodotyrosine*, DIT) u procesu zvanom organifikacija (Spitzweg C et al. 2000). Dva DIT-a formiraju T4, a jedan MIT i jedan DIT T3 i skladište se kao dio molekule tireoglobulina u koloid (Kettyle WM & Arky R 1998). Lučenje T3 i T4 u krv nastaje proteolizom tireoglobulina pri čemu se oslobađaju MIT i DIT koji se dejodiniraju unutar tireocita. Istodobno počinje novo stvaranje hormona te se unos joda u štitnjaču povećava mehanizmom aktivnog transporta putem jodne crpke (Vrhovac B et al. 2008). Visoke koncentracije hormona štitnjače u krvi suprimiraju sintezu i sekreciju TSH. Ta negativna povratna sprega služi kao najvažniji fiziološki regulator koncentracije TSH u krvi (Shupnik MA et al. 1989). Hormoni štitnjače cirkuliraju u krvi vezani na globulin koji veže hormone štitnjače (eng. *thyroid hormone-binding globulin*, TBG), albumin i transtiretin (Vrhovac B et al. 2008). Stoga je koncentracija hormona štitnjače u krvi podložna promjenama koncentracija vežućih proteina (Shupnik MA et al. 1989). Poluživot T3 je manji od jednog dana, a T4 je otprilike 7 dana (Griffen JE 2004). Jedino je koncentracija slobodnih cirkulirajućih hormona štitnjače važna jer se samo ti slobodni hormoni mogu vezati na nuklearne receptore. Tiroksin je primarni hormon štitnjače koji čini 90% produkcije štitnjače dok je produkcija trijodtironina svega 5%. T4 se pomoću 5-dejodinaze pretvara u T3 u štitnjači, hipofizi i perifernim tkivima te je biološki aktivniji (Heymann WR et al. 2008).

Spajanjem na nuklearne receptore hormoni štitnjače djeluju na kardiovaskularni sustav, neuromuskularni sustav, koštani sustav, rast, lipide, metabolizam kolesterola te termogenezu i bazalni metabolizam (Heymann WR et al. 2008).

Koža pokriva cijelu površinu tijela i najveći je organ našeg organizma. Površine je oko 1,1-1,8 m² (ovisno o spolu). Debljina nije posvuda jednaka, najdeblja je na tabanima (oko 4 mm), a najtanja na kapcima i na skrotumu (u muškaraca). Pričvršćena je za podlogu

vezivnim tkivom. Boja kože ovisi o prokrvljenosti, količini kožnog pigmenta melanina te o prozirnosti kožnih slojeva (Lipozenčić J et al. 2008).

Razvija se iz dvaju zametnih listića, ektoderma i mezoderma. Tijekom embrionalnog razvoja koža se razvija iz jednog sloja stanica, bazalne membrane i tankog sloja mezenhima te se na kraju prvog trimestra već uočava stratificiran epidermis i dezmosomi koji povezuju stanice. U drugom trimestru epidermis orožnjava te su razvijene ploče nokta i žlijezde. U dermisu razlikujemo papilarni i retikularni sloj, a razvijena su i elastična vlakna. Tijekom trećeg trimestra sve se strukture kože postupno razvijaju i sazrijevaju. Ektodermalni dio kože čine epidermis, adneksi kože, živci i osjetna tjelešca. Mezodermalni dio kože čine dermis, potkožno masno tkivo, krvne i limfne žile te živci (Lipozenčić J et al. 2008).

Koža se morfološki sastoji od tri sloja: epidermis, dermis i subkutis. Epidermis je orožnjeni mnogoslojni pločasti epitel debljine 0,1-0,4 mm (Lipozenčić J et al. 2008). Sastoji se od pet slojeva: stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum te stratum corneum. Osim keratinocita, epidermis sadržava nekeratinizirajuće dendritičke stanice: melanocite, Langerhansove i Merkelove stanice. Melanociti potječu iz neuralnog grebena i dospijevaju u epidermis tijekom drugog mjeseca embrionalnog razvitka (Lipozenčić J et al. 2008). Njihova zadaća je sinteza pigmenta melanina koji je važan u zaštiti kože od utjecaja sunčevog svjetla. Langerhansove stanice imaju funkciju monocita i makrofaga, tj. antigen predočnih stanica. Dermis sastavljaju kolagena, elastična i retikularna vlakna, međustanična tvar, krvne i limfne žile, živci, osjetna tjelešca, adneksi kože te stalne i upalne stanice (Lipozenčić J et al. 2008). Histološki u dermisu razlikujemo stratum papillare ili površinski sloj i stratum reticulare ili dublji sloj. U dermisu se nalaze folikuli, žlijezde lojnice, žlijezde znojnice i mirisne žlijezde.

Između epidermisa i dermisa nalazi se epidermodermalna granica koja se vidi svjetlosnim mikroskopom primjenom posebnih metoda bojenja. Elektronskomikroskopski odgovara bazalnoj memebrani. Njene funkcije su: potpora stanicama epitela, endotela i parenhima, povezivanje epitela ili endotela s podlogom, filtracijska barijera, sprječavanje dehidracije organizma i gubitak elektrolita te zaštita kože od prodora mikroorganizama. Subkutis se

sastoji od masnih stanica i vezivnih septi usmjerenih od dermisa prema dubljim strukturama (Lipozenčić J et al. 2008).

Koža je vrlo složen i heterogen organ te ima zaštitnu, termoregulacijsku, sekrecijsku, osjetnu i imunološku funkciju (Lipozenčić J et al. 2008).

Klasifikacija bolesti štitnjače

S obzirom na poremećaj u proizvodnji hormona štitnjače bolesti štitnjače možemo podijeliti na hipotireoidizam i hipertireoidizam.

Hipotireoidizam se odnosi na stanje u kojem je koncentracija TSH povišena, a razina T3 i T4 normalna ili snižena. Ne postoje simptomi patognomonični za hipotireoidizam. Simptomi su uglavnom nespecifični te nisu različiti s obzirom na uzrok koji je doveo do hipotireoidizma. Klasične smetnje su umor, pospanost, subjektivni osjećaj hladnoće, porast težine uz smanjen apetit, smanjeno znojenje. Bolesnici su usporeni, oskudne mimike i imaju usporen puls. Ukoliko se pojavi miksedem, znak je uznapredovale kliničke slike (Vrhovac B et al. 2008). Tegobe često ne koreliraju s laboratorijskim nalazima te početak bolesti može biti neprepoznat. Hipotireoidizam uzrokuje: Hashimotov tireoiditis, tireoidektomija, terapija radioaktivnim jodom, zračenje vrata X-zrakama, neki lijekovi kao npr. amiodaron, litij, interferon alfa, interleukin 2, industrijski i okolišni agensi, centralni hipotireoidizam te rijetka stanja kao što su Riedelov tireoiditis, hemokromatoza, amiloidoza, sarkoidoza, sindrom stečene imunodeficijencije (eng. *Acquired Immunodeficiency Syndrome*, AIDS), cistinoza i primarni tireoidni limfom (Heymann WR et al. 2008).

Hipertireoidizam ili hiperfunkcija štitnjače se odnosi na stanje u kojem je koncentracija TSH snižena, a razina T3 i T4 normalna ili povišena. Kao i u hipotireoidizmu ne postoje simptomi specifični za hipertireoidizam. Bolesnici se najčešće žale na nervozu, umor, nesanicu, pojačano znojenje, lupanje srca, ispadanje kose, mršavljenje unatoč pojačanu apetitu, mekanu stolicu, a žene na promjene u menstrualnom ciklusu. Međutim, klinička slika hipertireoze može biti i asimptomatska (Vrhovac B et al. 2008). Većina etioloških uzroka hipertireoidizma dovodi do sniženja koncentracije TSH uz iznimku adenoma koji proizvodi TSH. Uzroci hipertireoidizma mogu se podijeliti na one s povećanim i sniženim iskorištavanjem joda. Niska iskorištenost joda karakteristična je za tireoiditis, jodom inducirani hipertireoidizam, uzimanje amiodarona i egzogeno uzimanje hormona štitnjače. Gravesova bolest, toksična multinodularna štitnjača, toksični adenom i adenom hipofize koji proizvodi TSH karakteristični su uzroci hipertireoidizma koje svrstavamo u grupu bolesti s povišenim iskorištavanjem joda (Heymann WR et al. 2008).

Čvorovi štitnjače su promjene na štitnjači koje mogu biti benigne ili maligne naravi. Njihova detekcija se u zadnjih nekoliko godina znatno povisila, dijelom zbog uporabe slikovnih dijagnostičkih metoda (Heymann WR et al. 2008). Klinički palpabilni čvorovi štitnjače prisutni su u 4%-7% populacije SAD-a (Mazzaferri EL 1993). Međutim, prevalencija čvorova detektiranih ultrazvukom visoke rezolucije je 20%-65% (Ezzat S et al. 1994; Marqusee E et al. 2000). Prevalencija razvoja karcinoma iz čvora štitnjače iznosi 5%-8% (Werk EE Jr et al. 1984). Kada se čvor otkrije u djece, postoji dvostruko češća mogućnost razvitka u karcinom nego u odraslih (Belfiore A et al. 1989).

Najčešći **karcinomi štitnjače** su diferencirani papilarni i folikularni karcinomi koji imaju dobru prognozu. Medularni karcinom nastaje od parafolikularnih stanica i čini 3%-5% karcinoma štitnjače. Limfomi štitnjače čine 3%-5% karcinoma štitnjače, a češće se javljaju u starijih osoba s kroničnim limfocitnim tireoiditisom (Sisson JC 1989). Anaplastični karcinom je rijedak. Radi se o agresivnom tumoru u starijih žena koji se prezentira kao brzorastuća tvorba unutar vrata.

Autoimune bolesti štitnjače spadaju među najčešće autoimune bolesti i pogađaju 1,5% populacije s dominacijom u žena (Jacobson DL et al. 1997). Mogu se javiti u obliku Hashimotovog tireoiditisa ili Gravesove bolesti (Tsatsoulis A 2006; Caturegli P et al. 2007) ili oboje u istog pacijenta (Cronin CC et al. 1996).

Hashimotov tireoiditis nastaje zbog autoimunog „napada“ limfocita (dominantno Th1 limfocita) na štitnjaču. Može se prezentirati fizičkim simptomima uključujući difuznu ili nodularnu gušu. Pacijenti mogu biti eutireoidni, privremeno hipertireoidni, hipotireoidni ili subklinički hipo- ili hipertireoidni. Većina progredira u stalni hipotireoidizam. Histološka slika štitnjače ista je kao i u Gravesovoj bolesti, a pokazuje limfocitnu infiltraciju parenhima štitnjače (Caturegli P et al. 2007). Iako je dominantno riječ o autoimunoj reakciji na limfocitima, proizvode se i protutijela na peroksidazu i tireoglobulin.

Gravesova bolest tipično se prezentira simptomima hipertireoidizma, gušom, oftalmopatijom i karakterističnim dermatološkim promjenama. Nastaje kada protutijela pretjerano stimuliraju anti-TSH receptore što potiče štitnjaču da proizvodi višak hormona štitnjače i dovodi do tireotoksikoze te hipertrofije parenhima. Limfocitna infiltracija štitnjače

je manja u odnosu na Hashimotov tireoiditis, a riječ je pretežito o Th2 limfocitima (Tsatsoulis A 2006; Caturegli P et al. 2007).

Dijagnostika bolesti štitnjače

Bolesti štitnjače su jedne od najčešćih endokrinoloških poremećaja (Kane L & Gharib H 2003). Unatoč visokoj prevalenciji bolesti štitnjače mnoge od njih se ne dijagnosticiraju. Razlozi su mnogobrojni, ali najvažnije je postojanje nespecifičnih simptoma povezanih s bolestima štitnjače te nedostatak nacionalnih smjernica za rutinsko testiranje. Bolesti štitnjače najčešće se primjete u patološkim razinama hormona štitnjače u serumu (Heymann WR et al. 2008).

Izmjereni serumski TSH najspecifičniji je i najosjetljiviji indikator bioloških učinaka hormona štitnjače, posebice T3 ako pretpostavimo da su hipotalamus i hipofiza intaktni te da je organizam u stanju ravnoteže. Sniženi TSH je karakterističan za hipertireoidizam, a povišeni za hipotireoidizam. TSH je indirektni, ali točniji i osjetljiviji pokazatelj funkcije štitnjače od slobodnog tiroksina (eng. *free tetraiodothyronine/thyroxine*, FT4) i T4 koji su pokazatelji sekretorne funkcije štitnjače (Heymann WR et al. 2008). Ta dva testa zajedno omogućuju komplementarnu informaciju o normalnoj proizvodnji T4 u štitnjači i biološkoj aktivnosti (Nicoloff JT & Spencer CA 1990). FT4 je bolji pokazatelj funkcije štitnjače od T4 jer nije vezan za proteine i ne ovisi o njihovoj koncentraciji. FT4 je povišen u hipertireoidizmu, a snižen u hipotireoidizmu. 99,7% vremena T3 vezan je na proteine, stoga samo oko minutu cirkulira slobodan i tada je biološki aktivan (Stockigt JR 2001). Slobodni trijodtironin (eng. *free triiodothyronine,* FT3) je, kao i FT4, obično visok u hipertireoidizmu, a nizak u hipotireoidizmu. Mjeri se u malog broja pacijenta kada se sumnja na T3 toksikozu. U T3 toksikozi T3 je povišen dok je T4 u granicama normale. Mjerenje serumskog tireoglobulina (eng. *thyroglobulin*, Tg) se obično koristi za praćenje pacijenata s diferenciranim karcinomom štitnjače, tj. kao tumorski marker. Ponekad se koristi za razlikovanje tireoiditisa, u kojem je Tg visok, i egzogeno uzrokovanog hipertireoidizma, u kojem je Tg nizak (Refetoff S & Lever EG 1983). Protutijela na nekoliko različitih antigena štitnjače obično se otkriju u autoimunosnim bolestima štitnjače (Chiovato L et al. 1993).

Iako postoji nekoliko slikovnih metoda koje pružaju klinički korisne informacije o anatomiji štitnjače, najčešće se koristi ultrazvuk. Ultrazvuk ima visoku rezoluciju te mogućnost detekcije čvorova većih od 3 mm u promjeru (Heymann WR et al. 2008). Karakteristike

čvorova kao što su cistični dijelovi, nodularni rubovi, kalcifikacije i drugo mogu se prikazati ultrazvukom (Marqusee E et al. 2000). Ultrazvuk se također koristi za vođenu aspiracijsku biopsiju iglom nepalpabilnih čvorova štitnjače (Heymann WR et al. 2008).

Dijagnostika bolesti štitnjače radioaktivnim izotopima koristi se za praćenje pacijenata koji su tireoidektomirani zbog karcinoma štitnjače kako bi se pokazalo iskorištavanje joda te za razlikovanje Gravesove bolesti od tireoiditisa. Za promatranje čvorova štitnjače tu metodu nuklearne medicine zamijenio je ultrazvuk zbog visoke rezolucije, nižih troškova, neinvazivnosti, nekorištenja radioaktivnih izotopa te kraćeg vremena koje je potrebno da se pretraga izvede (Heymann WR et al. 2008). Iako pozitronska emisijska tomografija (eng. *positron emission tomography*, PET) nije indicirana za promatranje čvorova štitnjače, slučajno otkriveni pozitivni čvorovi štitnjače tijekom fluorodeoksiglukoza-pozitronske emisijske tomografije (eng. *fluodeoxyglucose-positron emission tomography*, FDG-PET) mogu se naći na slikama snimanima zbog detekcije ili stupnjevanja drugih malignih lezija. Otprilike 3% FDG-PET slika pokazuje nepravilnosti na štitnjači (Karantanis D et al. 2007). U gotovo 30% tih promjena dokaže se postojanje maligniteta (Kim TY et al. 2005). Magnetska rezonancija (eng. *magnetic rezonance*, MR) i kompjuterizirana tomografija (eng. *computarised tomography*, CT) koriste se u rijetkim slučajevima kao što je evaluacija substernalnog proširenja guše i kod invazivnih karcinoma štitnjače prije operacije kako bi se procijenila invazija u dušnik.

Kožne manifestacije karcinoma štitnjače

Iako se incidencija karcinoma štitnjače od 1950. godine povećala za 250%, petogodišnje preživljenje se poboljšalo s 93% na 97% (Jemal A et al. 2007). Terapija karcinoma štitnjače, bilo farmakološka ili kirurška, gotovo uvijek završava s hipotireoidizmom što može rezultirati dermatološkim simptomima. Hipertireoidizam, sa svojim karakterističnim promjenama na koži, može nastati tijekom previsokog unosa tireoidnog hormona koji se tijekom liječenja karcinoma štitnjače prepisuje pacijentima (Heymann WR et al. 2008).

Smatra se da postoji nekoliko rizičnih čimbenika za razvoj karcinoma štitnjače, no samo je za ionizacijsko zračenje to i dokazano (Shore RE et al. 1993; Jacob P et al. 2006). Najčešći karcinomi štitnjače su papilarni, zatim miješani papilarni pa folikularni (Gilliland FD et al. 1997). **Papilarni i folikularni karcinomi** svrstavaju se u grupu diferenciranih karcinoma te čine 90% svih malignih tumora štitnjače. Za razliku od folikularnog karcinoma koji se širi hematogeno i u 20% pacijenata stvara udaljene metastaze, papilarni karcinom ima odličnu prognozu te samo u 5% pacijenata stvara udaljene metastaze (Loh KC et al. 1997). **Medularni karcinom štitnjače** nastaje iz parafolikularnih ili C stanica koje proizvode kalcitonin te je nasljedan u 25% slučajeva (Gagel R & Marx SJ 2002). Kao tumorski marker za praćenje medularnog karcinoma koristi se koncentracija kalcitonina u serumu (Brunt LM & Wells SA Jr 1987). **Anaplastični karcinom štitnjače** iznimno je agresivan tumor s prosječnim preživljenjem od 5 mjeseci. Većina pacijenata prezentira se brzorastućom tireoidnom masom i 50% ih ima udaljene metastaze u trenutku postavljanja dijagnoze. Još nije poznata učinkovita terapija za anaplastični karcinom (Veness MJ et al. 2004). Ostali maligni tumori čine 2% tumora štitnjače i tu ubrajamo limfome, sarkome i metastaze drugih tumora. Za kliničko stupnjevanje tumora koristi se TNM klasifikacija proširenosti tumora (eng. *tumor, lymph node, distant metastasis,* TNM) koja nam pomaže, zajedno s patološkim podtipom, u procjeni prognoze.

Samo manji broj pacijenata s malignim bolestima štitnjače ima metastaze u koži. Istraživanje u koje je uključeno 3 848 pacijenata s metastatskim karcinomima, samo 343 (9%) pacijenta su imali metastaze u koži (Lookingbill DP et al. 1993). Kožne metastaze uglavnom predstavljaju progresiju primarne maligne bolesti, ali ponekad mogu biti prva prezentacija skrivene maligne bolesti.

Metastaze karcinoma štitnjače u kožu čine mali udio svih kožnih metastaza (Lookingbill DP et al. 1993; Sariya D et al. 2007). Studija na 731 pacijentu s papilarnim karcinomom štitnjače pokazala je da je 91 (12%) pacijent imao metastaze izvan regionalnih limfnih čvorova, ali samo 6 (manje od 1%) pacijenata je imalo kožne metastaze (Hoie J et al. 1988). U drugoj studiji na 1 800 pacijenata liječenih u istoj ustanovi udaljene metastaze razvile su se u 100 (6%) pacijenata od kojih je samo 1 (0,06%) pacijent imao metastaze u kožu (Dinneen SF et al. 1995). Iz ovih studija može se zaključiti da papilarni karcinom štitnjače rijetko metastazira u kožu.

Neki autori smatraju da bi folikularni karcinom štitnjače mogao uzrokovati nastanak kožnih metastaza češće od papilarnog karcinoma (Koller EA et al. 1998). U pregledu literature iz 1997. godine Dahl i suradnici saželi su 43 izvješća o kožnim metastazama karcinoma štitnjače između 1964. i 1997. godine. Od 43 karcinoma u izvješćima, 16 ih je bilo papilarnih, 11 folikularnih, 6 medularnih, 6 anaplastičnih i 4 su ostala neraspoređena (Dahl PR et al. 1997). Ovi podaci mogli bi potvrditi pretpostavku da folikularni karcinom, kao i anaplastični i medularni, ima veću učestalost kožnih metastaza jer broji više kožnih metastaza od očekivanog s obzirom na relativnu incidenciju svih karcinoma štitnjače (Heymann WR et al. 2008). Iako dobro diferencirani karcinomi štitnjače uglavnom imaju dobru prognozu, čini se da razvoj kožnih metastaza pogoršava tijek bolesti i češće je povezan s diseminacijom bolesti (Dahl PR et al. 1997).

Kožne metastaze karcinoma štitnjače uglavnom se pojavljuju na koži glave, vrata i prsnog koša. Međutim, postoje izolirani izvještaji o kožnim metastazama karcinoma štitnjače i na drugim lokacijama, čak i na koži nožnih prstiju (Dahl PR et al. 1997; Alwaheeb S et al. 2004). Obično se pojavljuju kao čvrsti subkutani čvorići, boje mesa ili ljubičasti, mogu ulcerirati (Capezzone M et al. 2006), a ponekad mogu biti jako vaskularizirani (Burman KD & McKinley-Grant L 2006). Dijagnoza metastatskog karcinoma štitnjače u kožu se obično postavlja na temelju kliničkog nalaza nespecifičnih čvorića na koži, uz prethodni podatak o karcinomu štitnjače u povijesti bolesti. Rijetko je kožna metastaza prvi znak karcinoma štitnjače (Hamilton D 1980; Horiguchi Y et al. 1984; Bevilacqua G et al. 1984; Rico MJ & Penneys NS 1985; Ordóñez NG & Samaan NA 1987; Doutre MS et al. 1988; Elgart GW et al. 1991; Caron P et al. 1993; Toyota N et al. 1994; Quinn TR et al. 2005).

Kožne manifestacije hipertireoidizma

Tireotoksikoza nastaje kao rezultat povišene razine hormona štitnjače i prezentira se kao hipermetaboličko stanje. Hipertireoidizam je perzistentno povišenje produkcije hormona štitnjače, a subklinički hipertireoidizam je definiran sniženim vrijednostima TSH, uz normalne vrijednosti T3 i T4. Najčešći uzrok hipertireoidizma, u čak 60% do 90% slučajeva, je Gravesova bolest, dok je povećani unos egzogenog hormona štitnjače najčešći uzrok subkliničkog hipertireoidizma (Braverman LE & Utiger RD 1996).

Hipertireoza se javlja u svim životnim dobima, ali najviše u žena od 20. do 50. godine života. Usporedba među spolovima potvrđuje predominaciju u žena u omjeru 10:1. Postoje geografske varijacije te veća prevalencija hipertireoidizma u područjima deficita joda (Leese GP et al. 2007; Stanbury JB et al. 1998).

Kao i većina simptoma bolesti štitnjače i dermatološki nalazi su nespecifični. Uz hipertireoidizam se najčešće opisuju svrbež i alopecija (Ramanathan M et al. 1989). Koža je topla, vlažna i glatka. Pregled vlasišta može otkriti tanke vlasi te ponekad neožiljkastu alopeciju. Moguće je i difuzno stanjivanje vlasi kose. Veća je incidencija alopecije u pacijenata koji boluju od hipertireoze ili autoimune bolesti štitnjače. Čak 8% pacijenata s alopecijom imaju poremećaj štitnjače, najčešće tireoiditis (Niepomniszeze H & Amad RH 2001). Promjene na noktima se viđaju u otprilike 5% pacijenata s hipertireozom (Leonhardt JM & Heymann WR 2002). Najčešće se javljaju oniholiza i Plummerove promjene na noktima. Radi se o oniholizi praćenoj konkavnim izgledom koja, iz nepoznatih razloga, najčešće prvo počinje na četvrtom prstu šake, ali se može širiti i na nožne prste (Jabbour SA 2003). Hiperhidroza i palmarni eritem često se viđaju u hipertireoidnom stanju (Jabbour SA 2003; Heymann WR 2000). Hiperhidroza može biti difuzna, ali je često lokalizirana na dlanovima i vlasištu (Heymann WR 2000). Muškarci s hipertireoidizmom mogu razviti ginekomastiju što nastaje kao rezultat sekundarnog povišenja produkcije estrogena (Carlson HE 1980).

Iako nije patognomonično, potrebno je navesti simptome povezane s Gravesovom bolesti, kao što su pretibijalni miksedem i akropatija. Akropatija se sastoji od trijade simptoma: digitalne tromboze, oticanja mekog tkiva ekstremiteta i periostalne formacije nove kosti.

Ova rijetka manifestacija Gravesove bolesti je asimptomatska i obično se javlja zajedno s egzoftalmusom i pretibijalnim miksedemom (Dabon-Almirante CL & Surks MI 1998).

Učinci hormona štitnjače na **kardiovaskularni sustav** bili su temeljito proučavani. U hipertireoidnom stanju, izbacivanje krvi iz srca je 30% više, puls i krvni tlak su povišeni, a periferni vaskularni otpor smanjen (Klein I & Danzi S 2007; Nayak B & Hodak SP, 2007). T3 uzrokuje opuštanje glatkih mišića te supresiju rasta vaskularnih glatkih mišićnih stanica inhibirajući aktivaciju angiotenzina II i na taj način djeluje na cAMP (Fukuyama K et al. 2006). Sve te vaskularne promjene u hipertireoidizmu čine kožu toplom. Palmarni eritem i crvenilo lica mogu nastati istim mehanizmom (Leonhardt JM & Heymann WR 2002).

Oftalmopatija se razvija u 20%-50% pacijenata s Gravesovom bolesti (Fatourechi V 2005; Garrity JA & Bahn RS 2006). Najčešće se razvije u hipertireozi, ali moguće je i u eutireoidnom stanju ili hipotireoidizmu (Nayak B & Hodak SP 2007; Fatourechi V 2005). Manifestira se kao iritacija konjuktive, retrakcija vjeđe, egzoftalmus, lagoftalmus, disfunkcija optičkog živca, a zahvaća vanjske mišiće jednog ili oba oka (Fatourechi V 2005; Bartley GB & Gorman CA 1995).

Kožne manifestacije hipotireoidizma

Od hipotireoze boluje 1% do 10% populacije, najčešće žene u dobi od 40. do 60. godine (Vrhovac B et al. 2008). Vodeći svjetski uzrok hipotireoidizma je deficit joda, a u područjima u kojima je unos joda dostatan to je autoimuni limfocitni tireoiditis ili Hashimotov tireoiditis (Braverman LE & Utiger RD 1996). Procijenjeno je da će 5% pacijenata sa subkliničkom hipotireozom uzrokovanom autoimunim tireoiditisom svake godine razviti hipotireoidizam (Topliss DJ & Eastman CJ 2004).

Dermatološke manifestacije hipotireoidizma su raznolike i ovise o trajanju bolesti i etničkoj pripadnosti pacijenta (Burman KD & McKinley-Grant L 2006).

Suha koža i svrbež karakteristike su hipotireoidizma (Heymann WR 1992). T3 je važan regulator epidermalnog rasta i diferencijacije kao i ekspresije gena za keratin (Heymann WR et al. 2008). Ihtioza i hipertrihoza ponekad se pojave sekundarno kod autoimunog tireoiditisa, no nakon primjene egzogenog tiroksina dođe do kompletne remisije (Koppers LE & Palumbo PJ 1972; Brazzelli V et al. 2005). Postoji nekoliko radova o keratodermiji, rezistentnoj na kortikosteroide i keratolitike, povezanoj s hipotireoidizmom koja je pokazala brz odgovor (10 dana do 3 mjeseca) na terapiju s egzogenim tiroksinom (Hodak E et al. 1986; Good JM et al. 1988; Miller JJ et al. 1998).

Hipotireoidizam se klasično manifestira sa suhom, oštrom i lomljivom kosom koja ima tendenciju opadanja što rezultira parcijalnom alopecijom (Rook A 1965; Freinkel RK & Freinkel N 1972). Povećan je postotak vlasi u telogenoj fazi što pokazuje učinak hormona štitnjače na početak i trajanje rasta kose (Freinkel RK & Freinkel N 1972).

Nokti su tanki, suhi, sjajni i sporo rastu (Mullin GE & Eastern JS 1986). Ove promjene na noktima češće su u hipertireoidizmu, ali mogu se vidjeti i u pacijenata s psorijazom, traumatskom ozlijedom ili alergijskim kontaktnim dermatitisom (Heymann WR 1992).

Najkarakterističniji klinički znak hipotireoidizma je generalizirani miksedem koji nastaje taloženjem hidrofilnih mukopolisaharida u dermisu, posebice hijaluronske kiseline i hondroitin sulfata (Heymann WR 1992). Koža je edematozna, suha, blijeda, sjajna kao vosak i tvrda na dodir (Lever WF & Schaumburg-Lever G 1990). Bolesnici imaju natečene

usne, širok nos, makroglosiju i natečene vjeđe (Lever WF & Schaumburg-Lever G 1990). Depoziti mukoproteina u subendotelnim slojevima krvnih i limfnih kapilara dovode do gubitka proteina plazme u intersticijski prostor (Hierholzer K & Finke R 1997). Neadekvatna limfna drenaža dovodi do edema ruku, lica i vjeđa te može biti odgovorna za nastanak eksudata u šupljinama koji su vidljivi u miksedematoznom stanju (Parving HH et al. 1979).

Snižen metabolizam u hipotireoidizmu uzrokuje refleksivnu vazokonstrikciju kako bi se zadržala tjelesna toplina što rezultira hladnom i blijedom kožom.

Pretibijalni miksedem

Pretibijalni miksedem je stanje koje je obilježeno pojavom dermalnih depozita proteoglikana na potkoljenicama i hrptu stopala. Lezije na koži su oštro ograničeni plakovi ili noduli, boje kože ili ružičaste boje. Karakteristična je simetričnost lezija, a koža je poput narančine kore (Lipozenčić et al. 2008). Pacijenti s pretibijalnim miksedemom u 90% slučajeva imaju otkriven hipertireoidizam, a u preostalih 10% imaju ili hipotireoidizam ili su eutireoidni (Garrity JA et al. 1993; Fatourechi V 2005; Schwartz KM et al. 2002; Fatourechi V et al. 2003). Kod svih tih pacijenata postoji laboratorijski dokaz autoimune bolesti štitnjače (Fatourechi et al. 2002; Fatourechi V et al. 2003; Gleeson H et al. 1999), uključujući antitijela na TSH receptor (Morris JC 3rd et al. 1988).

Pretibijalni miksedem je obično asimptomatski i samo je kozmetski defekt (Schwartz KM et al. 2002). Mnogi pacijenti imaju druge simptome hipertireoidizma kao što je oftalmopatija te nisu ni svjesni pretibijalnih promjena. Iskusan kliničar te promjene obično primjeti u ranom stadiju. Ponekad, ozbiljni miksedem može uzrokovati neuropatiju, a zbog naglašenih edema i nemogućnost nošenja obuće.

Pretibijalni miksedem može se pojaviti u nekoliko različitih kliničkih oblika. Najčešći je difuzni edem koji se javlja u 43% pacijenata. Slijedeći oblik je edem poput plaka u 27% pacijenata. Nodularni oblik prezentira se kao oštro ograničena tubularna ili nodularna lezija i javlja se u 18% pacijenata (Schwartz KM et al. 2002). Najteži oblik je elefantijaza koja se javlja u 5% pacijenata s pretibijalnim miksedemom (Schwartz KM et al. 2002). Sastoji se od nodularnih lezija na limfedematoznoj koži. Taj oblik je simptomatski i uzrokuje funkcionalni i mehanički deficit.

Alopecija i bolesti štitnjače

Alopecije su stanja gubitka dlaka na vlasištu i/ili drugim dijelovima tijela. Mogući uzroci su poremećaji stabljike dlake, poremećaji keratinizacije, endokrinološke ili druge sistemne bolesti, mehanički uzroci, upale ili druge bolesti koje izravno pogađaju dlačne folikule. Alopecije se dijele u ožiljkaste i neožiljkaste (Lipozenčić J et al. 2008).

Folikularni ciklus ima 3 faze: anagenu-faza aktivnog rasta dlake, katagenu-involutivna faza i telogenu-faza mirovanja rasta dlake. U vlasištu se normalno nalazi 80%-90% anagenih vlasi, uz 10%-20% telogenih i 1%-2% katagenih vlasi. Procesom fiziološke izmjene svakodnevno s vlasišta otpada 70-100 vlasi (Lipozenčić J et al. 2008).

Anagene stanice folikula imaju aktivni metabolizam i uz stanice gastrointestinalnog sustava i koštane srži su stanice koje se najbrže dijele (Bodó E et al. 2007). Zbog visokih metaboličkih potreba, te stanice su osjetljive tijekom promjene prehrane, uzimanja lijekova, medicinskih poremećaja i stresa. Zbog generaliziranih učinaka na brzo dijeleće stanice, svi oblici bolesti štitnjače mogu se povezati s abnormalnostima rasta kose i alopecijom. Gubitak kose može biti znak unutarnjih bolesti, stoga se temeljiti pregled tih pacijenata smatra medicinski indiciranim i potrebnim, a ne samo kozmetskom brigom (Heymann WR et al. 2008).

Receptori za hormone štitnjače nađeni su u folikulima dlaka što govori u prilog da hormoni štitnjače mogu direktno utjecati na ciklus rasta stanica vlasi kose i porast vlasi (Alonso LC & Rosenfield RL 2003). Interakcije između štitnjače i lojnih žlijezdi su kompleksne. Smanjeno lučenje lojnih žlijezdi zapaženo je u hipotireoidnih pacijenata i na životinjskim modelima (Goolamali SK et al. 1976; Thody AJ & Shuster S 1989). Ta kompleksna povezanost mogla bi biti uzrok stvaranja promjena na koži i kosi koje se viđaju tijekom bolesti štitnjače (Heymann WR et al. 2008).

Ispadanje kose, manja potreba za šišanjem i spori rast kose su simptomi na koje se žale **hipotireoidni** pacijenti. Pacijenti koji imaju takve tegobe treba pažljivo ispitati o drugim simptomima hipotireoidizma te ako imaju neke od tih simptoma treba ih poslati na laboratorijsko testiranje TSH, T3, T4 i mikrosomalna protutijela ili antitireoidna protutijela na peroksidazu. Kao što je već rečeno, hipotireoidno stanje utječe na proizvodnju loja. Loj

služi za lubrikaciju, regeneraciju i zaštitu dlaka. Smanjena proizvodnja loja povezana s hipotireoidizmom može rezultirati suhom i lomljivom kosom.

Kratka, lomljiva i tanka kosa primjećena je u 20%-50% pacijenata s **hipertireoidizmom**, ali ozbiljnost bolesti štitnjače ne korelira sa stupnjem ispadanja kose (Famuyiwa OO & Bella AF 1990; Rook A 1965; Jabbour SA 2003). Učinci hipertireoidizma na kožu, kosu i nokte nisu toliko evaluirani i proučavani kao učinci hipotireoidizma te naše trenutne spoznaje proizlaze iz istraživanja na životinjama (Safer JD et al. 2001).

Pacijenti koji se žale na ispadanje kose i psihički ili fizički stres trebali bi biti temeljito pregledani da se isključe bolesti štitnjače. Ako u tih pacijenata postoji autoimuna bolest štitnjače, prezentirat će se hipotireoidizmom ili hipertireoidizmom, ali mogu biti eutireoidni u slučaju Hashimotovog tireoiditisa (Heymann WR et al. 2008).

Zanimljivo je da pacijenti s hipotireoidizmom često boluju i od **seboroičnog dermatitisa**. Seboroični dermatitis je kronični dermatitis karakteriziran eritematoznom kožom s pitrijaziformnom deskvamacijom na seboroičnim predjelima lica i vlasišta. Bolest se može povezati s kvascem *Pityrosporum ovale* koji je dio normalne flore kože (Schwartz RA 2004). Rast tog kvasca može uzrokovati povećanu epidermalnu proliferaciju i deskvamaciju. Moguće je da oslabljen imunosni odgovor u hipotireoidnih pacijenata omogućava rast kvascu što rezultira dominacijom u flori te seboroičnim dermatitisom. Hipotireoidni pacijenti sa seboroičnim dermatitisom vlasišta mogu se prezentirati gubitkom kose, ne samo zbog hipotireoidizma nego i zbog subakutne kronične upale koja prati seboroični dermatitis. Pacijenti koji boluju od seboroičnog dermatitisa i alopecije trebali bi pažljivo biti ispitani i pregledani kako bi im se isključila bolest štitnjače. Tim bolesnicima, kao i onima s kontinuirano prisutnom i na terapiji rezistentnom slikom seboroičnog dermatitisa potrebno je učiniti razinu TSH u serumu (Heymann WR et al. 2008).

Alopecija areata je relativno česti oblik neožiljkaste alopecije i pogađa 1,7% populacije tijekom života (Wasserman D et al. 2007). Karakterizira ju žarišno ispadanje dlaka u obliku kruga. Pregled pacijenata s alopecijom areatom uključuje procjenu funkcije štitnjače zbog relativno snažne povezanosti alopecije areate s bolestima štitnjače. Kurtev i Iliev identificirali su autoimunu bolest štitnjače u 47,8% djece i adolescenata. Predlažu

laboratorijski pregled funkcije štitnjače pri novodijagnosticiranoj alopeciji areati, te nakon toga dva puta godišnje (Kurtev A & Iliev E 2005).

Ožiljkaste alopecije može uzrokovati **lichen planus.** Kada zahvati folikule naziva se **lichen planopilaris** (Mehregan DA et al. 1992). Bolest karakterizira perifolikularni eritem i progresivno ožiljkavanje. U podlozi je slična patologija kao i kod lichen planusa, s lihenoidnom infiltracijom aktiviranih CD8+ limfocita što rezultira destrukcijom epitela folikula (Smith KJ et al. 2000). Tipično je to bolest odraslih te posebno pogađa žene srednjih godina, ali ponekad se može vidjeti i u djece (Tan E et al. 2004). Nekoliko studija pokazale su značajnu povezanost bolesti štitnjače i lichen planopilaris (Mehregan DA et al. 1992; Cevasco NC et al. 2007; Rosina P et al. 2002). U jednoj od tih studija, 24% pacijenata s lichen planopilaris imalo je i bolest štitnjače, a 7% ispitivanih bolovalo je od Hashimotovog tireoiditisa (Cevasco NC et al. 2007). Pacijenti koji boluju od lichen planopilaris trebali bi temeljito biti ispitani i pregledani kako bi se isključile bolesti štitnjače. Lupus erythematosus može uzrokovati ožiljkastu alopeciju koja je karakterizirana začepljenjem folikula, atrofijom, teleangiektazijama, hiper- i hipopigmentacijama. Aktivne lezije mogu izgledati kao plakovi s eritematoznom, tvrdom, induriranom i hiperkeratotičnom kožom koje se šire centrifugalno rezultirajući klasičnim diskoidnim izgledom (Yell JA et al. 1996). Autoimune bolesti štitnjače javljaju se u 2,4%-11,4% pacijenata sa **sistemnim eritematoznim lupusom** (eng. *systemic lupus erythematosus,* SLE) (Vianna JL et al. 1991; Kohno Y et al. 1989). Rutinska ispitivanja funkcije štitnjače u pacijenata sa SLE i diskoidnim promjenama na vlasištu ili s **diskoidnim eritematoznim lupusom** (eng. *discoid lupus erythematosus*, DLE) i alopecijom nije potrebna. **Sklerodermija** je bolest koja dovodi do zadebljanja i otvdnuća kože zbog ekstenzivne fibroze. **Morphea** (sclerodermia circumscripta) je oblik lokalizirane sklerodermije koja uzrokuje ožiljkastu alopeciju kada zahvaća vlasište. Uzrok bolesti nije poznat, ali se smatra da je autoimunog porijekla. Lee et al. opisuju dva pacijenata s morpheom i autoimunom bolesti štitnjače, te predlažu učiniti pretrage funkcije štitnjače (Lee HJ et al. 2002).

Poremećaji pigmentacije i bolesti štitnjače

Poremećaji pigmenatacije mogu nastati zbog promjene broja ili poremećaja funkcije melanocita (Lipozenčić J et al. 2008).

Vitiligo je progresivna ograničena depigmentacija kože. Postoje tri teorije koje objašnjavaju nastanak vitiliga: imunološka, neuralna i hipoteza samorazaranja (Lipozenčić J et al. 2008). Većina dokaza, kao što su postojanje protutijela na melanocite i povezanost vitiliga s drugim autoimunim bolestima (autoimuni tireoiditis, dijabetes, Addisonova bolest, perniciozna anemija), govori u prilog imunološkoj teoriji (Bleehen SS & Anstey AV 2004; Schofield OMV & Rees JL 2006; Rajpal S et al. 2008). Smatra se da se sklonost vitiligu nasljeđuje autosomno dominantno s varijabilnom ekspresijom i nepotpunom penetracijom (Lipozenčić J et al. 2008). Prevalencija vitiliga u svijetu kreće se oko 1%. Najviša incidencija zabilježena je u Indiji, Meksiku i Japanu (Sehgal VN & Srivastava G 2007). Može se javiti tijekom djetinjstva ili u odrasloj životnoj dobi. Klinička slika je karakterizirana oštro ograničenim makulama mliječnobijele ili bijele boje poput krede, ovalna ili okrugla oblika (Sehgal VN & Srivastava G 2007). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike. Liječenje je moguće s topičkim kortikosteroidima, topičkim inhibitorima kalcineurina i fototerapijom, ali se nije pokazalo osobito učinkovitim (Heymann WR et al. 2008).

Nekoliko istraživanja ukazuju na povezanost vitiliga s bolestima štitnjače (Niepomniszcze H & Amad RH 2001; Handa S & Dogra S 2003; Arycan O et al. 2008; Reghu R & James E 2011). Autoimune bolesti štitnjače tri su puta češće u odraslih s vitiligom u odnosu na opću populaciju (Niepomniszcze H & Amad RH 2001). U istraživanju koje su proveli Handa i Dogra bolest štitnjače zabilježena je u jednog djeteta od 625 djece s vitiligom (Handa S & Dogra S 2003). U istraživanju Arycan i suradnika provedenom na 113 osoba u dobi od 2 do 76 godina, petero djece starosti 2 do 10 godina (4,4%) bolovalo je od autoimunog tireoiditisa (Arycan O et al. 2008), za razliku od 23% u istraživanju Reghu i James provedenom na 80 pacijenata (Reghu R & James E 2011). U posljednje spomenutoj studiji bolesti štitnjače bile su najčešće od svih autoimunih endokrinih poremećaja.

Melasma ili chloasma su mnogobrojne smeđe pigmentirane mrlje na koži lica. Nastaju zbog pojačanog stvaranja melanina u melanocitima bazalnog sloja. Povezuje se s trudnoćom, bolestima maternice, klimakterijem, uzimanjem oralne kontracepcije, cirozom jetre i konsumptivnim bolestima kao što su tuberkuloza i maligne bolesti (Lipozenčić et al. 2008). Etiologija melasme je nepoznata. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike. Pigmentacije se pokušavaju ukloniti s hidrokinonom, kortikosteroidima i retinoidima (Gupta AK et al. 2006). Uz liječenje je bitna fotoprotekcija.

U studiji koju su proveli Lutfi i suradnici na 108 žena starosti 20 do 56 godina, 84 ih je imalo melasmu. Pacijentice s melasmom 4 puta češće su imale bolest štitnjače (Lutfi RJ et al. 1985). Povezanost je veća u žena koje su dobile melasmu u trudnoći ili poslije uzimanja oralnih kontraceptiva (Lutfi RJ et al. 1985).

Hiperpigmentacije povezane s bolestima štitnjače najčešće su zabilježene kod hipertireoidnih bolesnika (Mullin GE & Eastern JS 1986). To se može objasniti pojačanim lučenjem adrenokortikotropnog hormona iz hipofize kako bi se kompenziralo ubrzano kortikalno raspadanje. Iako postoje izvještaji u literaturi o pojavi melasme i u hipotireoidnih pacijenata, uzrok je još uvijek nepoznat (Niepomniszcse H & Amad RH 2001).

Kronična idiopatska urtikarija i bolesti štitnjače

Urtikarija ili koprivnjača je alergijska bolest na koži koju karakteriziraju uzdignute eflorescencije (urtike) raznih oblika i veličine koje su praćene svrbežom. Urtike su iznad razine kože, imaju blijedo središte i široko crvenilo. Mogu konfluirati te naglo nastajati i nestajati (Lipozenčić J et al. 2008; Vrhovac B et al. 2008). Često se uz te promjene na koži javlja i edem mekih tkiva ili angioedem. Riječ je o akutnom edemu kože ili sluznica koji brzo nastaje i nestaje, a može ugroziti život bolesnika. Najčešće zahvaća vjeđe, usne, jezik, farinks, larinks, zglobove i genitalije (Lipozenčić J et al. 2008).

Prema trajanju, urtikariju dijelimo na akutnu i kroničnu. Akutna traje kraće od 6 tjedana te promjene nestaju spontano ili uzimanjem terapije. Kronična urtikarija traje dulje od 6 tjedana, recidivirajuća je, a uzrok najčešće ostaje neotkriven. Etiološki postoji više vrsta urtikarija: alergijska, toksička, pseudoalergijska, fokalna, fizikalna, urtikarija zbog enzimatskih defekata, autoimuna urtikarija, urtikarija zbog psihosocijalnih uzroka, urtikarija zbog hormonskih poremećaja, urticaria pigmentosa, kolinergička urtikarija, akvagena urtikarija i idiopatska urtikarija (Lipozenčić J et al. 2008; Vrhovac B et al. 2008). Unatoč mnogim poznatim uzrocima urtikarije, u 70% pacijenata s kroničnom urtikarijom ne nađe se uzrok, te čine skupinu idiopatskih urtikarija (Quaranta JH et al. 1989).

Premda akutna urtikarija pogađa i do 15% populacije, prevalencija kronične urtikarija je niža (Horan RF et al. 1992). Kulthanan i suradnici proveli su studiju koja procjenjuje da se kronična urtikarija javlja u 0,1% populacije (Kulthanan K et al. 2007).

Zapažanja da se bolesti štitnjače javljaju s kroničnom urtikarijom i svrbežom datiraju još iz 1956. godine (Chapman E & Maloof F 1956; Isaacs NJ & Ertel NH 1971). Subkliničke i kliničke autoimune bolesti štitnjače pojavljuju se s povećanom incidencijom u pacijenata s kroničnom urtikarijom kao i u bolesnika s alopecijom areatom i vitiligom (Heymann WR et al. 2008). U dvije Capronijeve studije, autoimune bolesti štitnjače i cirkulirajuća antitireoidna protutijela, bili su povišeni u pacijenata s kroničnom urtikarijom i pozitivnim kožnim testom na autologni serum (Caproni et al. 2004; Caproni et al. 2005). Dreskin i Andrews saželi su nekoliko studija, te pokazali da otprilike 5%-34% pacijenata s kroničnom urtikarijom imaju antitireoidna protutijela iako su biokemijski i klinički eutireoidni

te da 5%-10% pacijenata s kroničnom urtikarijom ima klinički zapaženu bolest štitnjače (Dreskin SC & Andrews KY 2005). Zauli i suradnici tvrde da je prevalencija pozitivnih anti-TPO protutijela 20% i 29% za bilo koja protutijela na tkivo štitnjače u pacijenata s kroničnom urtikarijom što je u usporedbi s općom populacijom (prevalencija pozitivnih protutijela na tkivo štitnjače je 1%-10%) znatno više (Zauli D et al. 2002).

Mnoge studije pokazuju da se simptomi kronične urtikarije povlače sami od sebe. Kulthanan i suradnici objavili su retrospektivnu studiju u koju je bilo uključeno 450 pacijenata s kroničnom urtikarijom (337 idiopatska urtikarija) te 34,5% tih pacijenata nakon godinu dana više nije imalo nikakvih simptoma urtikarije. Od onih kojima je dijagnosticirana autoimuna urtikarija, nakon 1,2 godine 56,5% pacijenata nije više imalo simptoma. Prosječno trajanje kronične urtikarije bilo je 390 dana za one s idiopatskom, a 450 dana za one s autoimunom urtikarijom (Kulthanan K et al. 2007). Kozel i suradnici objavili su da je do spontane remisije došlo u 47% pacijenata s kroničnom urtikarijom (Kozel MM et al. 2001). Aversano i suradnici liječili su 20 pacijentica s kroničnom urtikarijom i autoimunom bolesti štitnjače s niskim dozama L-tiroksina dok nije došlo do potpune supresije TSH (Aversano M et al. 2005). Nakon 12-tjednog liječenja u 8/8 pacijentica s hipotireozom i 8/12 pacijentica u eutireoidnom stanju došlo je do značajnog poboljšanja simptoma kronične urtikarije. Autori su također pronašli značajan pad vrijednosti antitireoglobulina, anti-TPO i sedimentaciju eritrocita. Nakon prestanka liječenja samo su se kod dvije pacijentice simptomi urtikarije ponovno javili te nestali kad je lijek ponovno uveden (Aversano M et al. 2005).

Na temelju ovih podataka može se zaključiti da bi u pacijenata koji imaju idiopatsku urtikariju bilo dobro napraviti hormone štitnjače i protutijela na tkivo štitnjače. Liječenjem L-tiroksinom dolazi do bržeg nestanka simptoma, ali se simptomi kronične urtikarije najčešće povuku sami od sebe pa je upitno davanje medikamenata eutireoidnim osobama s pozitivnim protutijelima na tkivo štitnjače (Heymann WR et al. 2008).

Lichen sclerosus et atrophicus i bolesti štitnjače

Lichen sclerosus et atrophicus je kronična upalna bolest kože koja dominantno zahvaća anogenitalnu regiju. Procjenjuje se da je prevalencija 1 na 300 do 1000 pacijenata u dermatološkim ambulantama (Wallace HJ 1971). Etiologija bolesti je nepoznata. Češće obolijevaju žene, najčešće u petom i šestom desetljeću. Karakteristične promjene na koži su sjajna bjelkasta, ovalna, atrofična žarišta uz mogućnost nastajanja purpure i ehimoza.

U studiji Coopera i suradnika 16,3% ispitanica imalo je bolest štitnjače dok u kontrolnoj skupini 7,9% ispitanica (Cooper SM et al. 2008). Ti podaci vrlo su slični podacima kohortne studije provedene na 532 ispitanika (muškarci i žene) Kreutera i suradnika u kojoj je prevalencija autoimunih bolesti štitnjače 15,2% (Kreuter A et al. 2013). Zanimljivo je da je u toj studiji prevalencija autoimunih bolesti štitnjače u muškaraca s lichen sclerosus et atrophicus niža u usporedbi s općom populacijom (Kreuter A et al. 2013).

Zaključak

Štitnjača je mala žlijezda, volumena od 15-30 cm^3, koja je smještena na vratu ispod Adamove jabučice, no putem hormona koje proizvodi tiroidna žlijezda, odnosno štitnjača, utječe na gotovo sve metaboličke procese u tijelu. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, danas u svijetu od bolesti štitnjače boluje ili se liječi oko 250 milijuna ljudi.

Bolesti štitnjače variraju od bezopasnog povećanja žlijezde do karcinoma. Najčešći poremećaj je prevelika ili nedostatna proizvodnja hormona. Kožne manifestacije disfukcije štitnjače i njezinih produkata, opisuju se još od 19. stoljeća (Ord WM 1878: Horsley V 1885).

U slučaju gotovo svih uzroka hipo- i hipertireoze nema pravih preventivnih mjera i njen nastanak je praktično nemoguće spriječiti. Važno je što ranije prepoznati je i spriječiti nastanak komplikacija. Bolesti štitnjače danas se uspješno liječe, a čak i u slučaju potrebe za kirurškim odstranjenjem cijele štitnjače i, uslijed toga, terapijom nadomjesnim hormonima.

Literatura

1. Alonso LC, Rosenfield RL (2003) Molecular genetic and endocrine mechanisms of hair growth. Horm Res 60:1-13.
2. Alwaheeb S, Ghazarian D, Boerber SL, Asa SL (2004) Cutaneous manifestations of thyroid cancer: a report of four cases and review of the literature. J Clin Pathol 57:435-438.
3. Arycan O, Koc K, Ersoy L (2008) Clinical characterisitcs in 113 Turkish vitiligo patients. Acta Dermatoven 17:129-132.
4. Aversano M, Caiazzo P, Iorio G, Ponticiello L, Laganá B, Leccese F (2005) Improvement in chronic idiopathic urticaria with L-thyroxine: a new TSH role in immune response? Allergy 60:489-493.
5. Bartley GB, Gorman CA (1995) Diagnnostic criteria for Graves´ ophthalmopathy. Am J Ophthalmol 119:792-795.
6. Baskin HJ (2000) Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNa Biopsy. Norwell, MA: Kluwer.
7. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, Ippolito O, Russo G, Fiumara A, Vigneri R, Filetti S (1989) High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. Acta Endocrinol (Copenh) 121:197-202.
8. Bevilacqua G, Mariotti S, Castagna M, Marcocci C, Di Coscio GC, Martino E (1984) Cutaneous metastasis of a radiation-associated thyroid medullary carcinoma. J Endocrinol Invest 7:653-657.
9. Bleehen SS, Anstey AV (2004) Disorders of skin colour. U: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (Ur.) Rook's Textbook of Dermatology. 7 izdanje. London: Blackwell scientific Publications, str. 39.1-39.68.
10. Bodó E, Kromminga A, Funk W, Laugsch M, Duske U, Jelkmann W, Paus R (2007) Human hair follicles are an extrarenal source and a nonhematopoietic target of erythropoietin. FASEB J 21:3346-3354.

11. Braverman LE, Utiger RD (1996) Introduction to thyrotoxicosis. U: Braverman LE, Utiger RD (Ur.) Werner and Ingbar´s: The thyroid. 7 izdanje. Philadelphia: Lippincott-Raven, str. 453-455.
12. Brazzelli V, Prestinari F, Barbagallo T, Bellani E, Calcaterra V, Larizza D, Lauriola MM, Borroni G (2005) Acquired ichtyosis and hypertrichosis due to autoimmune thyroiditis: therapeutic response to thyroxine replacement. Pediatr Dermatol 22:447-449.
13. Brunt LM, Wells SA Jr (1987) Advances in the diagnosis and treatment of medullary carcinoma. Surg Clin North Am 67:263-279.
14. Burman KD, McKinley-Grant L (2006) Dermatologic aspects of thyroid disease. Clin Dermatol 24:247-255.
15. Capezzone M, Giannasio P, De Sanctis D, Bellitti P, Vena P, Morabito E, Bruno R (2006) Skin metastases from anaplastic thyroid carcinoma. Thyroid 16:513-514.
16. Caproni M, Cardinali C, Giomi B, Antiga E, D'Agata A, Walter S, Fabbri P (2004) Serological detection of eotaxin, IL-4, IL-13,IFN-γ, MIP-1α, TARC and IP-10 in chronic autoimmune urticaria and chronic idiopathic urticaria. J Dermatol Sci 36:57-59.
17. Caproni M, Giomi B, Volpi W, Melani L, Schincaglia E, Macchia D, Manfredi M, D'Agata A, Fabbri P (2005) Chronic idiopathic urticaria: infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced wheals. Clin Immunol 114:284-292.
18. Carlson HE (1980) Gynecomastia. N Engl J Med 303:795-799.
19. Caron P, Moreau-Cabarrot A, Gorguet B, Bazex J (1993) Cutaneous metastasis from follicular carcinoma of the thyroid gland. Thyroid 3:235-237.
20. Caturegli P, Kimura H, Rocchi R, Rose NR (2007) Autoimmune thyroid diseases. Curr Opin Rheumatol 19:44-48.
21. Cevasco NC, Bergfeld WF, Remzi BK, de Knott HR (2007) A case series of 29 patients with lichen planopilaris: the Cleveland Clinic Foundation experience on evaluation, diagnosis, and treatment. J Am Acad Dermatol. 57:47-53.
22. Chapman EM, Maloof F (1956) Bizzare clinical manifestations of hyperthyroidism. N Engl J Med 254:1-5.

23. Chiovato L, Bassi P, Santini F, Mammoli C, Lapi P, Carayon P, Pinchera A (1993) Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 77:1700-1705.
24. Cooper SM, Ali I, Baldo M, Wojnarowska F (2008) The association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. Arch Dermatol 144:1432-1435.
25. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL (1994) Robbins Pathologic Basis of Disease. 5 izdanje. Philadephia: Saundres.
26. Cronin CC, Higgins TM, Murphy D, Ferriss JB (1996) Concomitatnt Graves´ disease and Hashimoto´s thyroiditis, presenting as primary hypothyroidism. Ir Med J 89:141-142.
27. Cummings CW, Frederickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE (1998) Otolaryngology Head and Neck Surgery. 3 izdanje. St. Louis, MO: Mosby-Year Book.
28. Dabon-Almirante CL, Surks MI (1998) Clinical and laboratory diagnosis of thyrotoxicosis. Endocrinol Metab Clin North Am 27:25-35.
29. Dahl PR, Brodland DG, Goellner JR, Hay ID (1997) Thyroid carcinoma metastatic to the skin: a cutaneous manifestation of a widely disseminated malignancy. J Am Acad Dermatol 36:531-537.
30. Dinneen SF, Vallimaki MJ, Bergstralh EJ, Goellner JR, Gorman CA, Hay ID (1995) Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during five decades. J Clin Endocrinol Metab 80:2041-2045.
31. Doutre MS, Beylot C, Baquey A, Bonnemaison D, Bezian JH, Bioulac P, Carteyron M (1988) Cutaneous metastasis from papillary carcinoma of the thyroid. A case confirmed by monoclonal antithyroglobulin antibody. Dermatologica 177:241-243.
32. Dreskin SC, Andrews KY (2005) The thyroid and urticaria. Curr Opin Allergy Clin Immunol 5:408-412.
33. Elgart GW, Patterson JW, Taylor R (1991) Cutaneous metastasis from papillary carcinoma of the thyroid gland. J Am Acad Dermatol 25:404-408.
34. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD (1994) Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpitation and ultrasonography. Arch Intern Med 154:1838-1840.

35. Famuyiwa OO, Bella AF (1990) Thyrotoxicosis in Nigeria. Analysis of a five year experience. Trop Geogr Med 42:248-254.
36. Fatourechi V, Ahmed DD, Schwartz KM (2002) Thyroid acropachy: report of 40 patients treated at a single institution in a 26-year period. J Clin Endocrinol Metab 87:5435-5441.
37. Fatourechi V, Bartley GB, Eghbali-Fatourechi GZ, Powell CC, Ahmed DD, Garrity JA (2003) Graves´ dermopathy and acropachy are markers of severe Graves´ ophthalmopathy. Thyroid 13:1141-1144.
38. Fatourechi V (2005) Pretibial myxedema: pathophysiology and treatment options. Am J Clin Dermatol 6:295-309.
39. Freinkel RK, Freinkel N (1972) Hair growth and alopecia in hypothyroidism. Arch Dermatol 106:349-352.
40. Fukuyama K, Ichiki T, Imayama I, Ohtsubo H, Ono H, Hashiguchi Y, Takeshita A, Sunagawa K (2006) Thyroid hormone inhibits vascular remodeling through suppression of cAMP response element binding protein activity. Arterioscler Thromb Vasc Biol 26:2049-2055.
41. Gagel R, Marx SJ (2002) Multiple endocrine neoplasia. U: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (Ur.) Williams´ Textbook of Endocrinology. 10 izdanje. New York: Elsevier Science, str. 1717-1762.
42. Garrity JA, Fatourechi V, Bergstralh EJ, Bartley GB, Beatty CW, DeSanto LW, Gorman CA (1993) Results of transantral orbital decompression in 428 patients with severe Graves´ ophthalmopathy. Am J Ophthalmol 116:533-547.
43. Garrity JA, Bahn RS (2006) Pathogenesis of Graves ophthalmopathy: implications for prediction, prevention, and treatment. Am J Ophthalmol 142:147-153.
44. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR (1997) Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15 698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. Cancer 79:564-573.
45. Gleeson H, Kelly W, Toft A, Dickinson J, Kendall-Taylor P, Fleck B, Perros P (1999) Severe thyroid eye disease associated with primary hypothyroidism and thyroid-associated dermopathy. Thyroid 9:1115-1118.

46. Good JM, Neill SM, Payne CM, Staughton RC (1988) Keratoderma of myxoedema. Clin Exp Dermatol 13:339-341.
47. Goolamali SK, Evered D, Shuster S (1976) Thyroid disease and sebaceous function. Med J 21;1:432-433.
48. Griffen JE (2004) The thyroid. U: Griffin JE, Ojeda SR (Ur.) Endocrine Physiology. New York: Oxford University Press, str. 294-318.
49. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S (2006) The treatment of melasma: a review of clinical trials. J Am Acad Dermatol 55:1048-1065.
50. Hamilton D (1980) Cutaneous metastases from a follicular thyroid carcinoma. J Dermatol Surg Oncol 6:116-117.
51. Handa S, Dogra S (2003) Epidemiology of Childhood Vitiligo: A Study of 625 Patients from North India. Pediatr Dermatol 20:207-210.
52. Heyman WR (1992) Cutaneous manifestations of thyroid disease. J Am Acad Dermatol 25:885-906.
53. Heymann WR (2000) The skin in thyrotoxicosis. U: Braverman LE, Utiger RD (Ur.) Werner and Ingbar´s: The thyroid: A Functional and Clinical Text. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, str. 593-595.
54. Heymann WR (2008) Thyroid Disorders with Cutaneous Manifestations. New York: Springer.
55. Hierholzer K, Finke R (1997) Myxedema. Kidney Int Suppl 59:S82-S89.
56. Hodak E, David M, Feuerman EJ (1986) Palmoplantar keratoderma in association with myxedema. Acta Derm Venereol 66:354-357.
57. Hoie J, Stenwig AE, Kullmann G, Lindegaard M (1988) Distant metastases in papillary thyroid cancer: a review of 91 patients. Cancer 61:1-6.
58. Hollinshead WH (1982) Anatomy for surgeons: The Head and Neck. Vol. 1. Philadelphia: Harper and Row, str. 382-384.
59. Horan RF, Schneider LC, Scheffer AL (1992) Allergic skin disorders and mastocytosis. JAMA 268:2858-2868.
60. Horiguchi Y, Takahashi C, Imamura S (1984) Cutaneous metastasis from papillary carcinoma of the thyroid gland: report of two cases. J Am Acad Dermatol 10:988-992.

61. Horsley V (1885) The thyroid gland: its relation to the pathology of myxoedema and cretinism, to the question of surgical treatment of goitre, an to the general nutrition of the body. Br Med J 1:111-115.
62. Isaacs NJ, Ertel NH (1971) Urticaria and pruritus: uncommon manifestations of hyperthyroidism. J Allergy Clin Immunol 48:73-81.
63. Jabbour SA (2003) Cutaneous manifestationes of endocrine disorders: a guide for dermatologists. Am J Clin Dermatol 4:315-331.
64. Jacob P, Bogdanova TI, Buglova E, Chepurniy M, Demidchik Y, Gavrilin Y, Kenigsberg J, Meckbach R, Schotola C, Shinkarev S, Tronko MD, Ulanovsky A, Vavilov S, Walsh L (2006) Thyroid cancer risk in areas of Ukraine and Belaruse affected by the Chernobyl accident. Radiat Res 165:1-8.
65. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM (1997) Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. Clin Immunol Immunopathol 84:223-243.
66. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ (2007) Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 57:43-66.
67. Kane L, Gharib H (2003) Thyroid testing a clinical approach. U: Braverman LE (Ur.) Contemporary Endocrinology: Diseases of the thyroid. 2 izdanje. Totawa (NJ): Humana Press, str. 39-52.
68. Karantanis D, Bogsrud TV, Wiseman GA, Mullan BP, Subramaniam RM, Nathan MA, Peller PJ, Bahn RS, Lowe VJ (2007) Clinical significance of diffusely increased 18F-FDG uptake in the thyroid gland. J Nucl Med 48:896-901.
69. Kettyle WM, Arky R (1998) The Thyroid. U: Kettyle WM, Arky R (Ur.) Endocrine Pathophysiology. Philadelphia: Lippincott-Raven, str. 71-98.
70. Kim TY, Kim WB, Ryu JS, Gong G, Hong SJ, Shong YK (2005) 18F-fluorodeoxyglucose uptake in thyroid from positron emission tomogram (PET) for evaluation in cancer patients: high prevalence of malignancy in thyroid PET incidentaloma. Laryngoscope 115:1074-1078.
71. Koppers LE, Palumbo PJ (1972) Lipid disturbances in endocrine disorders. Med Clin North Am 56:1013-1020.
72. Klein I, Danzi S (2007) Thyroid disease and the heart. Circulation 116:1725-1735.

73. Kohno Y, Naito N, Saito K, Hoshioka A, Niimi H, Nakajima H, Hosoya T (1989) Anti-thyroid peroxidase antibody activity in sera of patients with systemic lupus erythematosus. Clin Exp Immunol 75:217-221.
74. Koller EA, Tourtelot JB, Pak HS, Cobb MW, Moad JC, Flynn EA (1998) Papillary and follicular thyroid carcinoma metastatic to the skin: a case report and review of the literature. Thyroid 8:1045-1050.
75. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD (2001) Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. J Am Acad Dermatol 45:387-391.
76. Kreuter A, Kryvosheyeva Y, Terras S, Moritz S, Möllenhoff K, Altmeyer P, Scola N, Gambichler T (2013) Association of Autoimmune Diseases with Lichen Sclerosus in 532 Male and Female Patients. Acta Derm Venereol 93:238-241.
77. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S (2007) Chronic idiopatic urticaria: prevalence and clinical course. J Dermatol 34:294-301.
78. Kurtev A, Iliev E (2005) Thyroid autoimmunity in children and adolescents with alopecia areata. Int J Dermatol 44:457-461.
79. Lee HJ, Kim MY, Ha SJ, Kim JW (2002) Two cases of morphea associated with Hashimoto´s thyroiditis. Acta Derm Venereol 82:58-59.
80. Leese GP, Flynn RV, Jung RT, Macdonald TM, Murphy MJ, Morris AD (2007) Increasing prevalence and incidence of thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology Audit and Research Study (TEARS). Clin Endocrinol (Oxf.) 68:311-316.
81. Leonhardt JM, Heymann WR (2002) Thyroid disease and the skin. Dermatol Clin 20:473-481.
82. Lever WF, Schaumburg-Lever G (1990) Metabolic diseases. U: Lever WF, Schaumburg-Lever G (Ur.) Histopathology of the skin. 7 izdanje. Philadelphia: Lippincott, str. 452-487.
83. Lipozenčić J i suradnici (2008) Dermatovenerogija. Zagreb: Medicinska naklada.
84. Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP (1997) Pathologic tumor node metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 Patients. J Clin Endocrinol Metab 82:3553-3562.

85. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF (1993) Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4 020 patients. J Am Acad Dermatol 29:228-236.
86. Lutfi RJ, Fridmanis M, Misiunas AL, Pafume O, Gonzalez EA, Villemur JA, Mazzini MA, Niepomniszcze H (1985) Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of the melasma. J Clin Endocrinol Metab 61:28-31.
87. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, Mandel SJ (2000) Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. Ann Intern Med 133:696-700.
88. Mazzaferri EL (1993) Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med 328:553-559.
89. Mehregan DA, Van Hale HM, Muller SA (1992) Lichen planopilaris: clinical and pathological study of 45 patients. J Am Acad Dermatol 27:935-942.
90. Miller JJ, Roling D, Spiers E, Davies A, Rawlings A, Leyden J (1998) Palmoplantar keratoderma associated with hypothyroidism. Br J Dermatol 139:741-742.
91. Morris JC 3rd, Hay ID, Nelson RE, Jiang NS (1988) Clinical utility of thyrotropin-receptor antibody assays: comparison of radioreceptor and bioassasy methods. Mayo Clin Proc 63:707-717.
92. Mullin GE, Eastern JS (1986) Cutaneous consequences of accelerated thyroid function. Cutis 37:109-114.
93. Mullin GE, Eastern JS (1986) Cutaneous signs of thyroid disease. Am Fam Physician 34:93-98.
94. Nayak B, Hodak SP (2007) Hyperthyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am 36:617-656.
95. Nicoloff JT, Spencer CA (1990) Clinical review 12: the use and misuse of the sensitive thyrotropin assays. J Clin Endocrinol Metab 71:553-558.
96. Niepomniszeze H, Amad RH (2001) Skin disorders and thyroid diseases. J Endocrinol Invest 24:628-638.

97. Ord WM (1878) On myxoedema, term proposed to be applied to an esential condition in the "cretinoid" affection occasionally obserbed in middle-aged women. Med Chir Trans 61:57-78.
98. Ordóñez NG, Samaan NA (1987) Medullary carcinoma of the thyroid metastatic to the skin: report of two cases. J Cutan Pathol 14:251-254.
99. Parving HH, Hansen JM, Nielsen SL, Rossing N, Munck O, Lassen NA (1979) Mechanisms of edema formation in myxedema-increased protein extravasation and relatively slow lymphatic drainage. N Engl J Med 301:460-465.
100. Quaranta JH, Rohr AS, Rachelefsky GS, Siegel SC, Katz RM, Spector SL, Mickey MR (1989) The natural history and response to therapy of chronic urticaria and angioedema. Ann Allergy 62:421-424.
101. Quinn TR, Duncan LM, Zembowicz A, Faquin WC (2005) Cutaneous metastases of follicular thyroid carcinoma. A report of four cases and a review of the literature. Am J Dermatopathol 27:306-312.
102. Rajpal S, Atal R, Palaian S, Prabhu S (2008) Clinical profile and management pattern of vitiligo patients in a teaching hospital in Western Nepal. Journal of Clinical and Diagnostic Research 2:1065-1068.
103. Ramanathan M, Abidin MN, Muthukumarappan M (1989) The prevalence of skin manifestations in thyrotoxicosis-a retrospective study. Med J Malaysia 44:324-328.
104. Refetoff S, Lever EG (1983) The value of serum thyroglobulin: measurement in clinical practice. JAMA 250:2352-2357.
105. Reghu R, James E (2011) Epidemiological profile and treatment pattern of vitiligo in a tertiary care teaching hospital. Int J Pharm Pharm Sci 3:137-141.
106. Rico MJ, Penneys NS (1985) Metastatis follicular carcinoma of the thyroid to the skin: a case confirmed by immunohistochemistry. J Cutan Pathol 12:103-105.
107. Rook A (1965) Endocrine influences on hair growth. Br Med J 1:609-614.
108. Rosina P, Chieregato C, Magnanini M, Barba A (2002) Lichen planopilaris and autoimmune thyroiditis. J Eur Acad Dermatol Venereol 16:648-649.
109. Safer JD, Fraser LM, Ray S, Holick MF (2001) Topical tiiodothyronine stimulates epidermal proliferation, dermal thickening, and hair growth in mice and rats. Thyroid 11:717-724.

110. Sariya D, Ruth K, Adams-McDonnell R, Cusack C, Xu X, Elenitsas R, Seykora J, Pasha T, Zhang P, Baldassano M, Lessin SR, Wu H (2007) Clinicopathologic correlation of cutaneous metastases: experience from a cancer center. Arch Dermatol 143:613-620.
111. Schofield OMV, Rees JL (2006) Skin disease. U: Boon NA, Colledge NR, Walker BR (Ur.) Davidson's principles and practice of medicine. 20 izdanje. New York: Churchill Livingstone, str. 1257-1315.
112. Schwartz KM, Fatourechi V, Ahmed DD, Pond GR (2002) Dermatopathy of Graves´ disease (pretibial myxedema): long-term outcome. J Clin Endocrinol Metab 87:438-446.
113. Schwartz RA (2004) Superficial fungal infections. Lancet 364:1173-1182.
114. Sehgal VN, Srivastava G (2007) Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. Indian J Dermatol Venereol Leprol 73:149-156.
115. Shore RE, Hildreth N, Dvoretsky P, Andresen E, Moseson M, Pasternack B (1993) Thyroid cancer among persons given X-ray treatment in infancy for an enlarged thymus gland. Am J Epidemiol 137:1068-1080.
116. Shupnik MA, Ridgway EC, Chin WW (1989) Molecular biology of thyrotropin. Endocr Rev 10:459-475.
117. Sisson JC (1989) Medical treatment of benign and malignant thyroid tumors. Endocrinol Metab Clin North Am 18:359-387.
118. Smith KJ, Crittenden J, Skelton H (2000) Lichen planopilaris-like changes arising within an epidermal nevus: does this case suggest clues to the etiology of lichen planopilaris? J Cutan Med Surg 4:30-35.
119. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC (2000) Thyroid iodine transport. Thyroid 10:321-330.
120. Stanbury JB, Ermans AE, Bourdoux P, Todd C, Oken E, Tonglet R, Vidor G, Braverman LE, Medeiros-Neto G (1998) Iodine-induced hyperthyroidism: occurence and epidemiology. Thyroid 8:83-100.
121. Stockigt JR (2001) Free thyroid hormone measurement. A critical appraisal. Endocinol Metab Clin North Am 30:265-289.

122. Tan E, Martinka M, Ball N, Shapiro J (2004) Primary cicatricial alopecias: clinicopathology of 112 cases. J Am Acad Dermatol 50:25-32.
123. Thody AJ, Shuster S (1989) Control and function of sebaceous glands. Physiol Rev 69:383-416.
124. Topliss DJ, Eastman CJ (2004) Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism. Med J Aust 180:186-193.
125. Toyota N, Asaga H, Hirokawa M, Iizuka H (1994) A case of skin metastasis from follicular thyroid carcinoma. Dermatology 188:69-71.
126. Tsatsoulis A (2006) The role of stress in the clinical expression of thyroid autoimmunity. Ann N Y Acad Sci 1088:382-395.
127. Veness MJ, Porter GS, Morgan GJ (2004) Anaplastic thyroid carcinoma: dismal outcome despite current treatment approach. ANZ J Surg 74:559-562.
128. Vianna JL, Haga HJ, Asherson RA, Swana G, Hughes GR (1991) A prospective evaluation of antithyroid antibody prevalence in 100 patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 18:1193-1195.
129. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B i suradnici (2008) Interna medicina. Zagreb: Medicinska biblioteka.
130. Wallace HJ (1971) Lichen sclerosus er atrophicus. Trans St Johns Hosp Dermatol Soc 57:9-30.
131. Wasserman D, Guzman-Sanchez DA, Scott K, McMichael A (2007) Alopecia areata. Int J Dermatol 46:121-131.
132. Werk EE Jr, Vernon BM, Gonzalez JJ, Ungaro PC, McCoy RC (1984) Cancer in thyroid nodules. A community hospital survey. Arch Intern Med 144:474-476.
133. Yell JA, Mbuagbaw J, Burge SM (1996) Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. Br J Dermatol 135:355-362.
134. Zauli D, Grassi A, Ballardini G, Contestabile S, Zucchini S, Bianchi FB (2002) Thyroid autoimmunity in chronic idiopathic urticaria: implications for therapy. Am J Clin Dermatol 3:525-528.

Zahvale

Zahvalila bih se mentorici doc. dr. sc. Suzani Ljubojević Hadžavdić na pomoći, strpljenju i dobroj volji koju mi je pružila tijekom pisanja diplomskog rada, kao i ostalim članovima komisije doc. dr. sc. Zrinki Bukvić Mokos i prim. dr. sc. Krešimiru Kostoviću.

Zahvalila bih se i svojoj obitelji što su mi pomogli da završim studij medicine i bili uz mene u sretnim i tužnim trenucima moga studiranja.

Na kraju, posebno hvala Kazimiru, koji je otpočetka studija bio uz mene.

Životopis

Rođena sam 01.09.1989. godine u Zagrebu. Osnovnu školu sam pohađala u Malešnici te sam je završila 2004. godine. Maturirala sam 2008. godine u VII gimnaziji u Zagrebu s odličnim uspjehom te sam 12.07. iste godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Bila sam demonstrator na Katedri za patologiju u akademskoj godini 2011/2012 te na Katedri za internu medicinu-propedeutika u akademskoj godini 2012/2013.

U ožujku 2012. godine poster „Splenomegalija u bolesnice s multiplim mijelomom-prikaz slučaja“ koji sam radila u suradnji s liječnicima KB Merkur i profesorima Medicinskog fakulteta u Zagrebu bio je izložen na 5. hrvatskom kongresu hematologa i transfuziologa. Sažetak istog objavljen je u Liječničkom vjesniku.

U rujnu 2012. godine preko organizacije Lions Club Austrija u suradnji s Medicinskim fakultetom sveučilišta u Zagrebu otišla sam na ljetnu praksu u Feldkirch (Austrija) koju sam odradila u LKH Feldkirch na odjelu kardiologije i endokrinologije.

Tijekom studija bila sam član CroMSIC-a, studentske organizacije u sklopu koje sam volontirala za udrugu „Sve za nju“ i držala predavanja u srednjoj školi Nikola Tesla pod nazivima „Spolno prenosive bolesti“ i „Maligni tumori“. Također sam, preko te iste organizacije išla na studentsku ljetnu praksu u rujnu 2013. godine u Madrid (Španjolska). Praksu sam odradila u Hospital de la Princesa na odjelu dermatovenerologije.

Služim se s tri strana jezika: engleskim, njemačkim i španjolskim. Godine 2013. položila sam međunarodni ispit CAE (Certificate of Advanced English).