

PREZENȚA TRIADEI EXOFTALMIE, MIXEDEM PRETIBIAL ȘI ACROPATIE LA UN PACIENT CU BOALA GRAVES

A. OANȚĂ*, L.G. FEKETE**, M. IRIMIE*

Brașov

Rezumat

Boala Graves este o afecțiune autoimună a glandei tiroide reprezentând cea mai frecventă cauză de hipertiroidism. Manifestările clinice periferice caracteristice acestei afecțiuni sunt exoftalmia care apare la 30% dintre pacienți, dermopatia (mixedemul pretibial) la 4% dintre pacienți și acropatia tiroidiană la 1% dintre pacienți. Triada exoftalmie, mixedem pretibial și acropatie, cunoscută și sub denumirea de sindrom EMO sau sindrom Diamond, apare la mai puțin de 1% dintre pacienții cu boală Graves. Această triadă apare într-o anumită ordine cronologică: exoftalmie, dermopatie și în final acropatie.

Caz clinic: Pacient în vârstă de 48 ani prezintă de aproximativ 3 ani exoftalmie bilaterală. În urmă cu 2 luni pacientul sesizează apariția de plăci și noduli cu tendință la confluaire, inițial de culoarea pielii normale, ulterior roz-gălbui, localizate la nivelul jumătății inferioare a gambelor. Degetele de la mâini și picioare schițează aspectul de degete hipocratice. Examenul histopatologic efectuat din biopsia cutanată a evidențiat depunerea în derm de depozite de mucină (colorație albastru-alcian). Dozările hormonale au depistat valori anormale ale TSH (0,04 μ UI/ml; N 0,4-4,0), FT₄ (45,4 pmol/l) și anticorpilor antitireoperoxidază (>600 UI/ml N \leq 34). Tratatamentul leziunilor cutanate s-a efectuat cu unguent clobetazol propionat 0,05% în două aplicații pe zi, iar cel general al bolii tiroidiene cu tiamazol 40 mg/zi 15 zile continuat apoi cu 30 mg/zi.

Concluzie: Manifestările clinice periferice ale bolii Graves au debutat la pacientul prezentat prin exoftalmie urmată de apariția aproximativ concomitentă a mixedemului pretibial și a acropatiei.

Cuvinte cheie: boala Graves, mixedem pretibial, exoftalmie, acropatie.

Summary

Graves' disease is an autoimmune disorder of the thyroid gland that represents the most common cause of hyperthyroidism. The characteristic peripheral clinical findings of Graves' disease include exophthalmos that occurs in 30% of Graves' disease cases, dermopathy (pretibial myxedema) in up to 4%, and acropachy in less than 1% of patients. The triad of exophthalmos, dermopathy and acropachy, also called EMO syndrome or Diamond syndrome, occurs in less than 1% of Graves' disease patients. This triad tends to appear chronologically with exophthalmos first, followed by dermopathy and then acropachy.

Clinical case: A 48-year-old male patient has been presenting bilateral exophthalmos for 3 years. Two months ago he noted the appearance of multiple, well demarcated, thick plaques and nodules, initially skin coloured, then becoming pink-yellowish, with tendency to coalesce on inferior half of calves. The patient also presented digital clubbing of fingers and toes with an accentuated curvature of the nails and thickened periungual skin. Biopsy specimen from pretibial skin revealed an increased deposition of mucin in the dermis (alcian blue stain). Thyroid function tests showed depressed levels of thyroid stimulating hormone (TSH) (<0.04 μ UI/mL; normal range: 0.4-4.0) and elevated levels of serum free thyroxine (FT₄) (45.4 pmol/l; normal range: 12-22) and anti-thyroid peroxidase antibodies (AbTPO) (>600 UI/ml; normal range = 34). The patient was treated with 0.05% clobetasol propionate ointment twice daily for cutaneous lesions and tiamazol 40 mg/day for 15 days, then 30 mg/day, for thyroid dysfunction.

Conclusion: Peripheral manifestations of Graves' disease began in our patient with exophthalmos followed by approximately concomitant appearance of pretibial myxedema and acropachy.

Key words: Graves' disease, pretibial myxedema, exophthalmos, acropachy.

DermatoVenerol. (Buc.), 53: 97-100

* Universitatea Transilvania Brașov, Facultatea de Medicină.

** UMF Târgu Mures.

Introducere

Boala Graves este cea mai cunoscută manifestare a hipertiroidismului. Clinic se caracterizează prin exoftalmie, mixedem pretibial și acropatie. Oftalmopatia apare în 30% din cazurile cu boală Graves [3], dermatopatia în 4% [2, 7] și acropatia la mai puțin de 1% dintre pacienți [10, 21]. Existența la același pacient a triadei: exoftalmie, mixedem pretibial și acropatie, cunoscută sub denumirea de *EMO syndrome* sau sindrom Diamond, este rar întâlnită, fiind descrisă pentru prima dată de Thomas în 1933 [11]. Richter în 1971 a găsit descrise în literatură doar 31 cazuri care prezentau manifestările clinice ale triadei în boala Graves [17].

Prezentăm cazul unui pacient cu boala Graves care avea triada: exoftalmie, mixedem pretibial și acropatie.

Caz clinic

Pacient în vârstă de 48 ani cu exoftalmie bilaterală (fig. 1) de circa 3 ani de zile a fost consultat pentru plăci și noduli la nivelul gambelor apărute în urmă cu aproximativ 2 luni.

La examenul clinic se constată prezența de plăci și noduli cu tendință la confluaire, asimptomatice, care inițial aveau culoarea pielii normale, ulterior devenind roz-gălbuie, localizate în jumătatea inferioară a gambelor (fig. 2). Degetele de la mâini și picioare prezentau o ușoară îngroșare a ultimei falange schițând aspectul de „băt de toboșar”, unghiile fiind



Fig. 1. Exoftalmia bilaterală din boala Graves

îngroșate și încurbate în sens longitudinal („sticlă de ceas”) (fig. 3).

Examenul histologic efectuat din leziunea cutanată evidențiază la nivelul dermului depozitarea unei substanțe care îndepărtează fibrele de colagen, substanță identificată la colorația albastru-alcian ca fiind mucină (fig. 4). Examinările biochimice uzuale au fost normale, în schimb dozările hormonale au fost modificate: TSH - 0,04 μ UI/ml (N 0,4-4 μ UI/ml), FT₄ - 45,4 pmol/l (N 12-22 pmol/l), anticorpi antitireoperoxidază >600 UI/ml (N \leq 34 UI/ml). Ultrasonografia descrie o glandă tiroidă cu dimensiuni mărite global, cu ecostructură intens neomogenă, cu alternanța de zone hipo și hiperecogene, cu formarea de pseudosepte, fără noduli, cu vascularizație accentuată.

Tratamentul leziunilor cutanate a fost început cu unguent clobetazol propionat 0,05% două aplicații pe zi, iar tratamentul general al bolii Graves cu tiamazol 40 mg/zi 15 zile, continuat apoi cu 30 mg pe zi.

Discuții

Boala Graves este o afecțiune autoimună a glandei tiroide datorată producerii de autoanticorpi IgG primari îndreptați împotriva receptorului tireotropinei (TSH). Triada oftalmopatie, dermatopatie și acropatie este întâlnită la mai puțin de 1% dintre pacienții cu boală Graves, apărând într-o ordine cronologică [9].

Oftalmopatia din boala Graves poate fi identificată radiologic la 90% dintre pacienți, dar



Fig. 2. Noduli și plăci infiltrate, de culoare roz-gălbuie în jumătatea inferioară a gambelor bilateral



Fig. 3. Degete hipocratice cu unghii încurbate în sens longitudinal și îngroșarea tegumentului periunghial

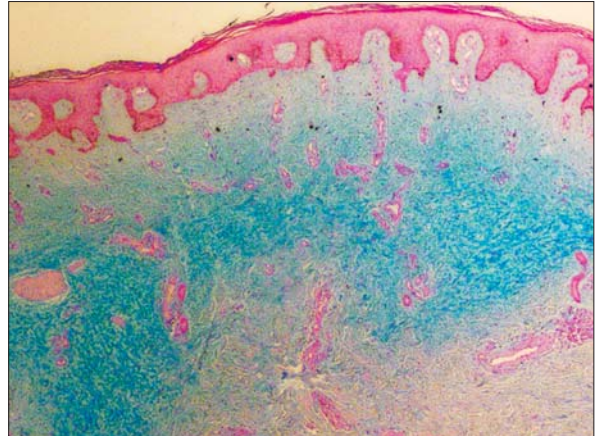


Fig. 4. Aspectul histopatologic al biopsiei cutanate (colorație albastru alcian)

clinic se manifestă doar la 30-45% dintre aceștia [3, 25]. Numai la 20% dintre pacienții cu boală Graves manifestările clinice ale oftalmopatiei apar în primii doi ani de la instalarea disfuncției tiroidiene. Exoftalmia este considerată ca principala manifestare a oftalmopatiei din boala Graves. Bartley și colab. [2] au găsit retracția pleoapei superioare ca principalul diagnostic oftalmologic în boala Graves. Alte manifestări clinice ale oftalmopatiei sunt întârzierea coborârii pleoapei superioare determinând un asinergism oculo-palpebral, strabismul, lagoftalmia și neuropatia optică [2].

Mixedemul pretibial apare la 4% dintre pacienții cu boală Graves și la 15% dintre cei cu boală Graves prezentând oftalmopatie [7,19]. Aproape toți pacienții cu dermatopatie prezintă exoftalmie, dar puțini au acropatie. Fatourehchi și colab. [7] găsesc că dermatopia urmează oftalmopatiei la 78% dintre pacienți și precede modificările oculare numai la 22%. Dermatopia poate să apară și după 14 ani de la apariția exoftalmiei [7]. Există posibilitatea apariției dermatopatiei și în situații de eutiroidism, fără a exista o creștere a nivelului hormonilor tiroidieni [25,9,23]. Clinic dermatopia se manifestă prin edem infiltrat, noduli, plăci, leziuni polipoide, elefantiazis și rareori prin hipertricoza plăcilor infiltrate cutanate. Dermatopia este localizată cel mai adesea pretibial dar poate să apară pe orice regiune tegumentară: membre, cap, ceafă [7].

Acropatia este componenta cel mai rar întâlnită a triadei cu o incidență de 0,8-1% putând

apărea și după 25 de ani de la debutul afecțiunii tiroidiene și uneori chiar și după ce hipertiroidismul a fost tratat [2,19]. Totdeauna acropatia apare în prezența exoftalmiei. Acropatia tiroidiană se caracterizează clinic prin degete hipocratice, proliferare periostală diafizară evidențiată radiologic, și hipertrofierea țesuturilor moi de la mâini și picioare datorată depunerii de glicozaminoglicani [6].

Patogenia dermatopatiei tiroidiene este necunoscută. Termenul de mixedem pretibial este utilizat pentru descrierea leziunilor localizate pe tegument în urma depozitării de glicozaminoglicani în derm și țesutul subcutanat. Predilecția localizării pretibiale a mixedemului poate fi rezultatul traumatismelor frecvente din această zonă cu eliberarea de citokine și celule inflamatorii, sau hipoxiei cauzate de insuficiența arterială și venoasă sau fumat [25,24,20].

Cea mai plauzibilă teorie ar fi aceea conform căreia anticorpii anti-receptor al tireotropinei stimulează fibroblaștii pretibiali ducând la producerea de către aceștia a unor cantități anormale de glicozaminoglicani [12,15]. Standlmayer și colab [22] au demonstrat prezența receptorilor pentru tireotropină în fibroblaștii orbitali și pretibiali la pacienții cu boală Graves care aveau exoftalmie și dermatopatie. Depunerea unor cantități excesive de glicozaminoglicani în mușchii extraoculari ar conduce la creșterea volumului orbital, retracția pleoapelor și exoftalmie [4,5,8].

Tratamentul dermatopatiei din boala Graves are ca scop scăderea producerii de glicozaminoglicani de către fibroblaști [9]. Lang și colab [14] au folosit corticoizi pentru blocarea producerii glicozaminoglicanilor de către culturile de fibroblaști obținute din leziunile de mixedem pretibial. Schwartz și colab. [18] indică utilizarea dermocorticoizilor pentru tratamentul mixedemului pretibial timp de 4-8 săptămâni până la un an de zile. Corticoizii se pot utiliza sub formă de aplicații locale sub pansament ocluziv sau compresiv, injectabil intralezional sau pe cale sistemică. Cu rezultate variate au fost utilizate și pentoxifilul [16], imunoglobulinele, plasmafereza, excizia chirurgicală și imunoterapia [1,4,13].

Concluzie

Manifestările periferice ale bolii Graves au tendința de a apărea cronologic în ordinea exoftalmie, dermatopatie și apoi acropatie. La pacientul prezentat de noi debutul a fost cu exoftalmie, mixedemul pretibial și acropatia apărând aproximativ concomitent.

Intrat în redacție: 16 aprilie 2008

Bibliografie

1. Antonelli A, Saracio A, Agastini S, Alberti B, Melosi A, Gambuzza C, et al. Results of high-dose intravenous immunoglobulin treatment of patients with pretibial myxedema and basedow's disease. *Clin Ter* 1992; 141(suppl):63-8.
2. Bartley GB, Fatourechi V, Kadmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996; 121:284-90.
3. Burch HB, Gorman CA, Bahn RS, Garrity JA. In: Braveman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's The thyroid: a fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott-Raven: 1995, p.536.
4. Chang CC, Chang TC, Kao SC, Kuo YF, Chien LF. Pentoxifylline inhibits the proliferation and glycosaminoglycan synthesis of cultured fibroblasts derived from patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial myxedema. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 129: 322-327.
5. Chang TC, Kao SC, Huang KM. Octreotide and Graves' ophthalmopathy and pretibial myxedema. *BMJ* 1992; 304: 158.
6. Fatourechi V, Ahmed DD, Schwartz KM. Thyroid acropachy: report of 40 patients treated at a single institution in a 26-year period. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5435-5441.
7. Fatourechi V, Pajouhi M, Fransway AF. Dermopathy of Graves's disease (pretibial myxedema). Review of 150 cases. *Medicine* 1994;73: 1-7.
8. Finamor FE, Martins JR, Nakanami D, Paiva ER, Manso PG, Furlanetto RP. Pentoxifylline (PTX) – an alternative treatment in Graves' ophthalmopathy (inactive phase): assessment by a disease specific quality of life questionnaire and by exophthalmometry in a prospective randomized trial. *Eur J Ophthalmol* 2004; 14: 277-283.
9. Freeman AG. Gross digital clubbing and exophthalmic ophthalmoplegia in thyroid disorders. *Lancet* 1958;2:57-60.
10. Goette DK. Thyroid acropachy. *Arch Dermatol* 1980; 166:205-6.
11. Gorman CA. Unusual manifestations of Graves' disease. *Mayo Clin Proc* 1972; 47:926-33.
12. Heymann WR. Advances in the cutaneous manifestations of thyroid disease. *Int J Dermatol* 1997;36:641-5.
13. Ishizawa T, Sugiki H, Anzai S, Kondo S. Pretibial myxedema with Graves's disease: a case report and review of Japanese literature. *J Dermatol* 1998;25: 264-268.
14. Lang P, Sisson J, Lynch P. Intralesional triamcinolone therapy for pretibial myxedema. *Arch Dermatol* 1975; 111: 197-202.
15. Peacey SR, Flemming L, Messenger a, Weetman AP. Is Graves' dermatopathy a generalized disorder? *Thyroid* 1996;6:641-5.
16. Pineda AMM, Tianco EAV, JB Tan, FA Casintahan, Beloso MB. Oral pentoxifylline and topical clobetasol propionate ointment in the treatment of pretibial myxoedema, with concomitant improvement of Graves' ophthalmopathy. *JEADV* 2007, 21, 1441-1443.
17. Saito S, Sakurada T, Yamamoto M, Yamaguchi T, Yoshida K, Sasai Y, et al. Exophthalmus - myxoedema circumscriptum praetibiale - osteoarthropatia hypertrophicans (EMO) syndrome in Graves' disease: a review of eight cases reported in Japan. *Tohoku J Exp Med* 1975; 115:155-65.
18. Schwartz KM, Fatourechi V, Ahmed DD, Pond GR. Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema): longterm outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 438-446.
19. Shaheen JS, Ellis FG, Marvasti A. Thyrotoxicosis: gross acropachy and pretibial myxedema. *J R Soc Med* 1986; 79: 170-1.
20. Shine B, Fells P, Edwards OM, Weetman AP. Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. *Lancet* 1990; 335:1261-3.
21. Siegel RS, Thrall JH, Sisson JC. Tc-pyrophosphate scan and radiographic correlation in thyroid acropachy: case report. *J Nucl Med* 1976; 17: 791-3.
22. Stadlmayr W, Spitzweg C, Bichlmair A, Heufelder A. TSH receptor transcripts and TSH receptor-like immunoreactivity in orbital and pretibial fibroblasts of patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial myxedema. *Thyroid* 1997; 7:3-12.
23. Tao T, Leu S, Kriss JP. Biological activity of autoantibodies associated with Graves' dermatopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:90-9.
24. Utiger RD. Effects of smoking on thyroid function. *Soc Europ J Endocrinol* 1998; 138: 368-9.
25. Weetman AP. Extrathyroidal complications of Graves' disease. *Q J Med* 1993; 86: 473-7.