Family Medicine & Primary Care Review 2013; 15, 3: 458–461 © Copyright by Wydawnictwo Continuo

PL ISSN 1734-3402

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Zmiany skórne w endokrynopatiach

Skin changes in endocrinopathies

JOANNA MAJ[1, 2, A, B, E], ALINA JANKOWSKA-KONSUR[1, B, E, F], JOANNA GRUBER[1, E], MONIKA KUREK[2, B], MAŁGORZATA TUPIKOWSKA[1, F]

[1] Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
[2] Instytut Kosmetologii Państwowej Medycznej Wyższej Szkoły Zawodowej w Opolu

A – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

Streszczenie Endokrynopatie towarzyszą wielu zaburzeniom organów, zwykle dotyczą także skóry. Częste schorzenia, takie jak cukrzyca, są przyczyną licznych objawów skórnych, związanych z zaburzeniami odporności i zwiększonym występowaniem bakteryjnych i grzybiczych zakażeń skóry, neuropatią (owrzodzenia troficzne), mikro- i makroangiopatią (plamki Binkley'a, obumieranie tłuszczowate, rubeoza cukrzycowa, zgorzel cukrzycowa) czy zaburzeniami przemiany lipidów i karotenu (kępki żółte). Rozpoznanie cukrzycy może nasuwać występowanie takich schorzeń, jak: ziarniniak obrączkowaty rozsiany, liczne włókniaki miękkie czy rogowacenie ciemne. Objawem zaburzeń trzustki, zwłaszcza o charakterze nowotworowym (łac. *glucagonoma*) i wtórnej cukrzycy, bywa rumień nekrolityczny wędrujący. W przebiegu niedoczynności tarczycy często obserwuje się nadmierną suchość, obrzęk śluzakowaty i zażółcenie skóry oraz łamliwość i wypadanie włosów. Nadczynność tarczycy może manifestować się nasilonym wypadaniem włosów, obrzękiem śluzowatym przedniej powierzchni podudzi, onycholizą i pokrzywką. Obecność przebarwień w miejscach narażonych na promieniowanie świetlne w połączeniu z utratą masy ciała, sennością i osłabieniem mogą być pierwszym objawem niedoczynności nadnerczy. Z kolei typowe objawy skórne w nadczynności nadnerczy (zespole Cushinga) to: redystrybucja tkanki tłuszczowej, trądzik, hirsutyzm oraz plamica. Skórne objawy zaburzeń wydzielania gruczołów wewnętrznych są często źródłem niepokoju u pacjentów i zarazem cenną wskazówką diagnostyczną dla lekarzy wielu specjalności.
Słowa kluczowe: zmiany skórne, zaburzenia wydzielania wewnętrznego, cukrzyca, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, zespół Cushinga.

Summary Endocrinopathies may be reflected in dysfunctions of many organs, including the skin. Frequent disorders, such as diabetes, are the causes of numerous skin changes, associated with impaired immunity and increased frequency of bacterial and fungal infections, neuropathy (trophic ulcerations), micro- and macroangiopathy (Binkley's macules, necrobiosis lipoidica, diabetic rubeosis, diabetic gangrene) and impaired lipid and carotene metabolism. Disseminated granuloma annulare, multiple fibromas molle or acanthosis nigricans may also suggest diabetes. The important symptom of pancreatic disorder, mainly glucagonoma, with secondary diabetes is erythema necrolitycum migrans. In the course of hypothyroidism excessive dryness and yellowish colour of the skin, myxedema, hair fragility and alopecia may appear. Hyperthyroidism may manifest with alopecia, pretibial myxedema, onycholysis and urticaria. The presence of hyperpigmentations in the sun exposed areas together with weight loss, general weakness and somnolence could be the first sign of adrenal insufficiency. In the Cushing syndrome typical skin changes are redistribution of the fat tissue, acne, hirsutism and purpura. Skin manifestations of the endocrinopathies are frequently the cause of anxiety in patients and valuable diagnostic indicator for physicians of many specialties.
Key words: skin changes, endocrinopathy, diabetes, hyperthyroidism, hypothyroidism, Cushing syndrome.

Zmiany skórne bardzo często są odzwierciedleniem zaburzeń ogólnoustrojowych, w tym chorób gruczołów wydzielania wewnętrznego. Odpowiedź skóry i jej struktur na hormony jest m.in. związana z obecnością w jej obrębie receptorów hormonalnych, z czynnym wydzielaniem hormonów oraz systemem proopiomelanokortyny (POMC). Endokrynopatia może wpływać na skórę w ramach ogólnego działania na organizm, ale także zmiany skórne mogą powstawać jako następstwo leczenia dysfunkcji hormonalnej. Do najczęściej spotykanych objawów skórnych związanych z zaburzeniami gruczołów wydzielania wewnętrznego należą: zmiany barwnikowe (hipopigmentacja i hiperpigmentacja), hirsutyzm, trądzik, obrzęk śluzakowaty oraz zaburzenia dotyczące struktury paznokci.

Jedną z częstszych endokrynopatii, która występuje zarówno u dzieci, jak i u dorosłych pacjentów, jest cukrzyca. Hiperglikemia, która jest jej stałym objawem, prowadzi do zaburzeń przemiany białek, węglowodanów i lipidów, co z kolei staje się przyczyną zaburzeń krążenia obwodowego, upośledzenia odporności, uszkodzenia nerwów obwodowych oraz zwyrodnienia włókien kolagenowych i sprężystych [1, 2].

Częstymi objawami niewyrównanej metabolicznie cukrzycy, jak również pierwszymi stygmatami choroby, są nawrotowe infekcje bakteryjne i drożdżakowe [3]. Wśród chorób bakteryjnych najczęściej występują liczne czyraki w różnym okresie rozwoju, tzw. czyraczność, nawracające zapalenie mieszków włosowych, łupież rumieniowy oraz nawrotowa róża (fot. 1).

Fotografia 1. Róża nawrotowa u pacjenta z cukrzycą

Zapalenie mieszków włosowych u chorych z cukrzycą może być także wywołane infekcją *Candida albicans*. Zakażenia drożdżakowe są odpowiedzialne za ostre i przewlekłe zmiany zapalne skóry, błon śluzowych i paznokci. Najczęściej u chorych z cukrzycą dotyczą błony śluzowej jamy ustnej i języka, który staje się wygładzony i zaczerwieniony. Na wewnętrznych powierzchniach policzków pojawić się mogą białawe naloty, przypominające ścięte mleko, które po potarciu szpatułką oddzielają się od podłoża śluzówki. Podobne klinicznie wykwity mogą być również zlokalizowane na sromie, żołędzi i w pochwie, stając się przyczyną uporczywego świądu i pieczenia. Nierzadko, szczególnie u chorych otyłych, w okolicach podsutkowych, pachwinowych występują ogniska zapalno-wysiękowe ze znaczną maceracją – tzw. wyprzenia. Spośród innych infekcji wywoływanych przez *Candida albicans* należy wymienić: kandydozę kątów ust – tzw. zajady oraz, rzadziej, drożdżycę wałów i płytek paznokciowych. We wczesnych okresach choroby, szczególnie u młodych chorych, na skórze policzków pojawia się nieostro odgraniczony rumieniec cukrzycowy związany z mikroangiopatią cukrzycową (fot. 2).

Fotografia 2. Rumieniec cukrzycowy u chorej z cukrzycą

Upośledzone ukrwienie i neuropatia bywają przyczyną groźnej dla życia martwicy cukrzycowej, która często rozpoczyna się zasinieniem palucha, a w konsekwencji może doprowadzić do rozwoju stopy cukrzycowej [4]. Na podłożu mikroangiopatii, a także po drobnych urazach na skórze podudzi, występują drobne, czerwonobrązowe plamki, czasami ustępujące, z drobnymi blizenkami, tzw. plamki Binkley'a. Z mikroangiopatią, która prowadzi do ogniskowej nekrobiozy kolagenu w środkowych i dolnych częściach skóry oraz wtórnego odkładania się lipidów i mucyn, związane jest tzw. obumieranie tłuszczowate (łac. *necrobiosis lipoidica*) [5]. W większości przypadków towarzyszy cukrzycy typu 1 u dzieci, a u dorosłych – cukrzycy utajonej lub cukrzycy typu 2 [6]. Są to dobrze odgraniczone od otoczenia, owalne, okrągłe lub nieregularne żółtobrązowe lekko stwardniałe ogniska z ciemniejszym obrzeżem i żółtą częścią centralną oraz teleangiektazjami (fot. 3).

Fotografia 3. Obumieranie tłuszczowate – zmiana na podudziu

Często pod wpływem drobnych urazów dochodzi w ich obrębie do rozpadu z wytworzeniem trudno gojących się owrzodzeń [7]. Zmiany skórne zwykle zlokalizowane są na wyprostnych powierzchniach podudzi, rzadziej – w okolicy kostek i na udach. Bardzo podobny obraz histologiczny do obumierania tłuszczowatego występuje w ziarniniaku obrączkowatym (łac. *granuloma annulare*) – dermatozie, która u 10% chorych współistnieje z cukrzycą jawną lub utajoną [8]. Zmiany skórne bywają zlokalizowane głównie na grzbietach dłoni, stóp, na nadgarstkach, ale praktycznie mogą pojawić się w każdej okolicy ciała. Mają charakter obrączkowatych wykwitów, o nieco wyniosłym brzegu, koloru skóry lub barwy czerwono-żółtawej. U starszych chorych, w przewlekłej cukrzycy, na kończynach dolnych, na niezmienionej skórze obserwuje się czasami wysiew dużych pęcherzy, które po kilku tygodniach trwania ustępują samoistnie [9]. Takie zmiany pęcherzowe należy w pierwszej kolejności różnicować z pemfigoidem. Wśród zmian skórnych związanych z cukrzycą należy także wspomnieć o cukrzycowym zespole sztywnej skóry, w którym skóra dłoni i palców staje się pogrubiała, zażółcona i stwardniała, a złożone dłonie z powodu usztywnienia, przypominają ręce złożone do modlitwy, tzw. ręce Durera. Rzadziej cukrzycy towarzyszą objawy zaburzeń lipidów i karotenu pod postacią zażółcenia dłoni i stóp, żółte przebarwienie fałdów nosowo-policzkowych, małżowin usznych.

Zespołem chorobowym, który często współistnieje z cukrzycą, jest rogowacenie ciemne (łac. *acanthosis nigricans*) [10]. Wyróżnia się dwa jego typy, związane z insulinoopornością: typ A – z pierwotnie uwarunkowanymi genetycznymi defektami receptorów dla insuliny oraz typ B – z obecnością autoprzeciwciał przeciw receptorom insulinowym. Zmiany skórne to rozmieszczone symetrycznie w zgięciach skórnych, na karku (fot. 4), wokół pępka, w pachwinach, w okolicy otworów naturalnych, szarobrunatne przebarwienia i rozrosty brodawkowate.

Fotografia 4. Rogowacenie ciemne na karku

W każdym przypadku rozpoznania rogowacenia ciemnego należy wykluczyć chorobę nowotworową, ponieważ jest to rewelator procesów neoplastycznych, w tym raka jelita grubego, żołądka, piersi i wielu innych.

Z dysfunkcją trzustki i cukrzycą, związaną z nadprodukcją glukagonu przez komórki α, najczęściej w przebiegu nowotworu (*glucagonoma*), łączy się rumień nekrolityczny wędrujący (łac. *erythema necrolyticum migrans*). Zmiany skórne o charakterze szerzących się rumieni z obecnością pęcherzyków, krost, strupów i spełzającym naskórkiem na obwodzie zlokalizowane są na klatce piersiowej, podbrzuszu, pośladkach, w pachwinach i kończynach dolnych.

Najczęściej występującą endokrynopatią są choroby tarczycy. Niedoczynność tarczycy występuje w chorobie Hashimoto, po przebytej strumektomii, po leczeniu jodem I^{131} u chorych z wolem guzkowym, na skutek niedoboru jodu na terenach endemicznych oraz w wyniku nie-

doboru TSH. Skóra w niedoczynności tarczycy jest zimna, sucha, szorstka, bladożółta, obrzęknięta [11]. Obrzęk śluzakowaty (łac. *myxoedema*), związany z nadmiernym odkładaniem się w skórze hydrofilnych mukopolisacharydów, może być uogólniony, ale częściej zajmuje twarz, okolicę powiek, ust, nosa. W odróżnieniu od obrzęków na tle niewydolności krążenia ucisk palcem obrzękniętej skóry w *myxoedema* nie pozostawia wgłębienia [12]. Rysy twarzy stają się pogrubiałe ze znacznie osłabioną mimiką. Nadmierna hiperkeratoza, obecność obrzęku na kończynach bywa także przyczyną tzw. objawu brudnych łokci i kolan. Włosy w niedoczynności tarczycy są suche, łamliwe, wolno rosną lub wypadają. Łysienie ma charakter ogniskowy bądź rozlany. Czasami obserwuje się utratę bocznych części brwi, tzw. objaw Hertoghe'a, który jednak jest spotykany znacznie częściej w atopowym zapaleniu skóry.

Nadczynność tarczycy najczęściej ma podłoże autoimmunologiczne (tzw. choroba Gravesa–Basedowa), jej przyczyną może być wole wieloguzkowe (choroba Plummera) lub pojedynczy guzek autonomiczny (choroba Goetscha). Przyczynami tyreotoksykozy bywa także poporodowe zapalenie tarczycy oraz może mieć związek ze stosowaniem niektórych leków, jak: amniodaron, sole litu, interferon α. Skóra w nadczynności tarczycy jest gładka i aksamitna, wilgotna i nadmiernie ucieplona. U niektórych pacjentów występuje świąd i przewlekła pokrzywka. W rzadkich przypadkach obserwuje się przebarwienia, głównie na powiekach górnych – tzw. objaw Jellinka. W przypadkach długotrwającej nadczynności tarczycy na podudziach i grzbietach stóp rozwija się obrzęk śluzowaty [13]. Początkowo zmiany mają charakter biało-żółtych lub żółtoszarych ognisk naciekowych, które stopniowo powiększają się, a na ich powierzchni pojawiają się guzki i wykwity brodawkowate oraz nadmierne owłosienie. Z kolei owłosienie na skórze głowy często ulega przerzedzeniu, a płytki paznokciowe w części dystalnej odwarstwiają się od łożyska, co powoduje uniesienie wolnego brzegu (tzw. paznokcie Plummera). Z chorobą Gravesa–Basedowa może współistnieć bielactwo i łysienie plackowate [14].

Obecność przebarwień (hiperpigmentacji) na skórze, szczególnie w miejscach odsłoniętych, narażonych na ekspozycję na promienie UV, połączone z utratą masy ciała, osłabieniem, rozdrażnieniem lub sennością mogą być pierwszym objawem niedoczynności nadnerczy. Przyczynami niedoczynności nadnerczy mogą być m.in.: gruźlica, zakażenia grzybicze, AIDS, nowotwory, sarkoidoza, amyloidoza, hipoplazja nadnerczy, wrodzone defekty enzymatyczne. W 80% przypadków choroba ma podłoże autoimmunologiczne (choroba Addisona). W pierwotnej niedoczynności nadnerczy powstawanie przebarwień jest związane z nadmiernym wydzielaniem ACTH, który wykazuje powinowactwo do receptora MC-1Rs melanocytów. Natomiast we wtórnej niedoczynności nadnerczy, spowodowanej niedoborem CRH/ACTH, za gromadzenie melaniny w skórze odpowiedzialny jest podwyższony poziom peptydów POMC. Przebarwienia w przebiegu choroby mogą pojawiać się także w obrębie blizn, wokół warg, wzdłuż linii papilarnych na dłoniach i stopach, na błonach śluzowych lub na płytkach paznokciowych (podłużne pasma) [15].

Hiperpigmentacja, co prawda rzadziej niż w niedoczynności nadnerczy, może pojawić się także w zespole Cushinga – najczęstszym zaburzeniu nadczynności nadnerczy. Główną przyczyną tego zespołu jest stosowanie ogólne glikokortykosteroidów. Do klasycznych objawów choroby należą: twarz księżycowata, „byczy kark" przy stosunkowo szczupłych kończynach, czerwono-fioletowe rozstępy na skórze brzucha, ramionach i udach [16]. Obserwuje się również trądzik posteroidowy, suchość skóry, upośledzone gojenie się ran, zmiany zanikowe naskórka, wylewy podskórne, wybroczyny i teleangiektazje, wypadanie włosów, a u kobiet i dziewcząt – objawy hirsutyzmu (nadmierne owłosienie nad wargą górną, na brodzie) [17].

Diagnozując endokrynopatię, należy pamiętać, że istnieją także zaburzenia hormonalne spowodowane dysfunkcją wielu gruczołów wydzielania wewnętrznego, tzw. autoimmunologiczne zespoły niedoczynności wielogruczołowej (APS 1–4), i zespoły mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej. Częstymi zmianami skórnymi w zespołach APS są bielactwo i łysienie plackowate, a w zespole APS 1 – przewlekła kandydoza skóry i błon śluzowych u dzieci towarzyszy spadkowi hormonów nadnerczowych i parathormonu [18].

Już w 1878 r. I. Poor, lekarz internista, pisał: *wielostronne współdziałanie narządów wewnętrznych ma swe odbicie w skórze, ponieważ także skóra bierze udział w tych schorzeniach. Znajomość współzależności między zmianami skórnymi i schorzeniami narządów wewnętrznych umożliwia zaplanowanie i przeprowadzenie odpowiednich badań, a tym samym umożliwia postawienie właściwej diagnozy oraz przyspiesza proces terapeutyczny*.

Piśmiennictwo

1. McCance DR, Dyer DG, Dunn JA, et al. Maillard reaction products and their relation to complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91: 2470–2478.
2. Singh R, Barden A, Mori T, et al. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001; 44: 129–146.
3. Mahajan S, Koranne RV, Sharma SK. Cutaneous manifestation of diabetes mellitus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003; 69: 105–108.
4. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005; 293: 217–228.
5. Cohen O, Yaniv R, Karasik A, et al. Necrobiosis lipoidica and diabetic control revisited. *Med Hypotheses* 1996; 46: 348–350.
6. Muller SA, Winkelmann RK. Necrobiosis lipoidica diabeticorum. A clinical and pathological investigation of 171 cases. *Arch Dermatol* 1966; 93: 272–281.
7. Gottrup F, Karlsmark T. Leg ulcers: uncommon presentations. *Clin Dermatol* 2005; 23: 601–611.
8. Goucha S, Khaled A, Kharfi M. Granuloma annulare. *G Ital Dermatol Venereol* 2008; 143: 359–363.
9. El Fekih N, Zeglaoui F, Sioud A, et al. Bullosis diabeticorum: report often cases. *Tunis Med* 2009; 87: 747–749.
10. Guran T, Turan S, Akcay T, et al. Significance of acanthosis nigricans in childhood obesity. *J Paediatr Child Health* 2008; 44: 338–341.
11. Safer JD. Thyroid hormone action on skin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19: 388–393.
12. Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans and diseases of the thyroid. *Endocrine Rev* 1989; 10: 366–391.
13. Gitter DG, Sato K. Localized hyperhidrosis in pretibial myxedema. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 250.
14. Dilas LT, Icin T, Paro JN, et al. Autoimmune thyroid disease and other non-endocrine autoimmune diseases. *Med Pregl* 2011; 64: 183–187.
15. Jabbour SA. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 315–331.
16. Geer EB, Shen W, Gallagher D, et al. MRI assessment of lean and adipose tissue distribution in female patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol* (Oxf) 2010; 73: 469–475.

17. Franks S. The investigation and management of hirsutism. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012; 38: 182–186.
18. Ponranjini VC, Jayachandran S, Kayal L, et al. Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Imaging Sci* 2012; 2: 62.

Adres do korespondencji:
Dr hab. n. med. Joanna Maj, prof. UM
Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii UM
ul. Tytusa Chałubińskiego 1
50-368 Wrocław
Tel.: 71 784-22-86
E-mail: joannamaj21@wp.pl; ajanko@op.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 28.02.2013 r.
Po recenzji: 25.03.2013 r.
Zaakceptowano do druku: 10.04.2013 r.