

*Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani- és Bőronkológiai Klinika  
(igazgató: Kárpáti Sarolta dr., egyetemi tanár)*

## Az endokrin betegségek bőrtünetei Cutaneous manifestations of endocrine disorders

KUZMANOVSZKI DANIELLA DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.

### ÖSSZEFOGLALÁS

Számos bőrbetegség és bőrtünet köthető endokrin zavarokhoz. A bőr gondos megfigyelésével fontos diagnosztikus jeleket tárhatunk fel, melyek felhívják a figyelmet az endokrin alapbetegségre.

A publikáció röviden áttekinti az endokrin mirigyek kóros működéséhez társuló bőrtüneteket. Nem célja részletesen ismertetni az egyes endocrinopathiák belgyógyászati, diagnosztikus vagy terápiás vonatkozásait. A bőrön, körmökön, szőrzeten és hajon mutató eltéréseket foglalja össze.

A tüneteket az endokrin mirigyek csökkent vagy fokozott működéséhez csatolva tárgyalja.

### Kulcsszavak: endokrin zavarok

„...A bőrbetegségek pathogenesisében belső-secretiós elváltozások nagy szerepet játszanak. S ha valamely ismeretlen aetiológiájú bőrelváltozásnál a belső-secretiós mirigyek részéről elváltozást találunk, akkor a megbillent egyensúlyzavart igyekszünk helyreállítani... Azonban az ilymódon elért therápiás eredményekből a bőrbetegségek pathogenesisére végleges következtetést vonnunk még nem lehet, mert az endocrin-factorok legtöbbször csak mint hajlamosító tényezők szerepelnek s hyper- vagy hypofunctiójuk esetén a constitutióknak, a dispositióknak, továbbá a különböző anyagcsere-folyamatoknak, a szövetnedvek kémiai összetételének s a vegetatív idegrendszer tonusállapotának megváltoztatása révén válnak csak bőrelváltozások okozóivá.”

(Réffy Ferenc: Egyes bőrbetegségek összefüggése az endokrin mirigyzavarokkal, Gyógyászat, Az Orvostudomány Hazai és Külföldi Fejlődésének, Különösen az Orvosi gyakorlatnak Közlönye, 1934. aug. 5-12..)

### Hypophysis eltérések

#### Hypopituitarismus

A hypophysis elégtelen működését eredményezheti az agyalapi mirigy, hypothalamus vagy a környező struktúrák érintettsége (13, 25, 56). A részleges hypopituitarismus mellett a ritkább kórképként jelentkező panhypopituitarismus – az agyalapi mirigy teljes palettájára kiterjedő hormondeficit (adrenocorticotrop hormon-ACTH, folliku-

### SUMMARY

Endocrinopathies are commonly accompanied by skin symptoms. Careful dermatological studies might reveal important diagnostic clues to underlying endocrine diseases. The paper discusses skin symptoms associated with endocrinopathologies but does not present the general symptoms, diagnostics and therapy of these internal diseases. Summary of hair, nail and skin abnormalities are detailed in different pathologies of hormonal hypo- or hyperproduction.

### Key words: endocrinopathies

lus stimuláló hormon-FSH, luteinizáló hormon-LH, növekedési hormon-GH, prolactin, thyroid-stimuláló hormon-TSH, antidiuretikus hormone-ADH) – következtében kialakuló bőrtünetek között csökkent faggyú- és verejtéktermelés, generalizált hypotrichosis, halvány, sárgás bőrszín, myxoedema-szerű bőrtünetek és progeria jelei észlelhetők (7, 10, 12, 13, 14, 55). A kór okai közül Langerhans sejtes histiocytosis, syphilis, tbc, sarcoidosis, hemochromatosis, irradiatio, trauma, ischaemia és infarctus nem felejtendő el a tumor okozta károsodás mellett, különösen, hogy esetleg specifikus bőrtünetek utalhatnak a fenti kórképekre és így a folyamat eredetére (10, 57). A cutan hisztológiai mintavétel könnyen kivitelezhető.

#### Hyperpituitarismus

A fokozottan termelődő vagy nem megfelelően regulált növekedési hormon (GH) által létrejött acromegalia mellett hyperpituitarismus esetén cutis verticis gyrata (1. ábra), fokozott izzadás, körömlemezgek megvastagodása, makroglossia, hyperpigmentáció, hypertrichosis, acanthosis nigricans tünetei észlelhetők (7, 10, 20, 41, 43, 55).

#### Hyperprolactinaemia

Átmeneti enyhe prolactin-szint emelkedést (stressz) bőrtünetek alig kísérik (35). Hypophysis tumor vagy microadenoma mellett dysmenorrhoea, amenorrhoea, infertilitás, galactorrhea léphet fel (17, 34). A bőrön angiomák jelennek meg, számuk növekedik, és kialakulnak az andro-



1. ábra  
Cutis verticis gyrata

genismus jelei: testsúlynövekedés, hypertrichosis, macacs, kései akne (tünetek elsősorban laterofacialisan, állon, állszögletben), androgen típusú hajhullás (7, 10, 26, 34, 55).

## Pajzsmirigy-betegségek

### Hypothyreosis

A pajzsmirigy csökkent működésének hátterében gyakori az autoimmun thyreoiditis (anti-thyroperoxidase vagy anti-thyroglobulin ellenanyag jelenléte), emellett felnőttkorban számos egyéb ok vezethet hypothyreosishoz (pajzsmirigygyulladás, ritkábban az agyalapi mirigy csökkent TSH-termelése, hyperthyreosis miatt végzett pajzsmirigyműtétet követően), ugyanakkor csecsemő vagy gyermekkorban jóhiányra vagy genetikai zavarra vezethető vissza (25, 49, 56).

A vérben csökkent  $fT_4$  (tiroxin) és  $fT_3$  (trijód-tironin) koncentráció, a TSH-szint ennek megfelelően magas (25,56).

Hypothyreosis esetén jellegzetes bőrtünetekkel számolhatunk. A csökkent maghőmérséklet és a perifériás vasoconstrictio következtében a bőr hideg tapintatú, a stratum corneum kevés víztartalma a bőr szárazságához vezet. Szöveti vizsgálat elvékonyodott epidermiszt mutat, hyperkeratosis jellemzi folliculáris hámsapokkal. A hisztológiai tulajdonság generalizált megjelenése megkülönbözteti az atópiás dermatitistől és a keratosis pilaristól, ugyanis ezekben a kórképekben kifejezetten a végtagokra jellemző ez a szövettani kép (10, 20, 49).

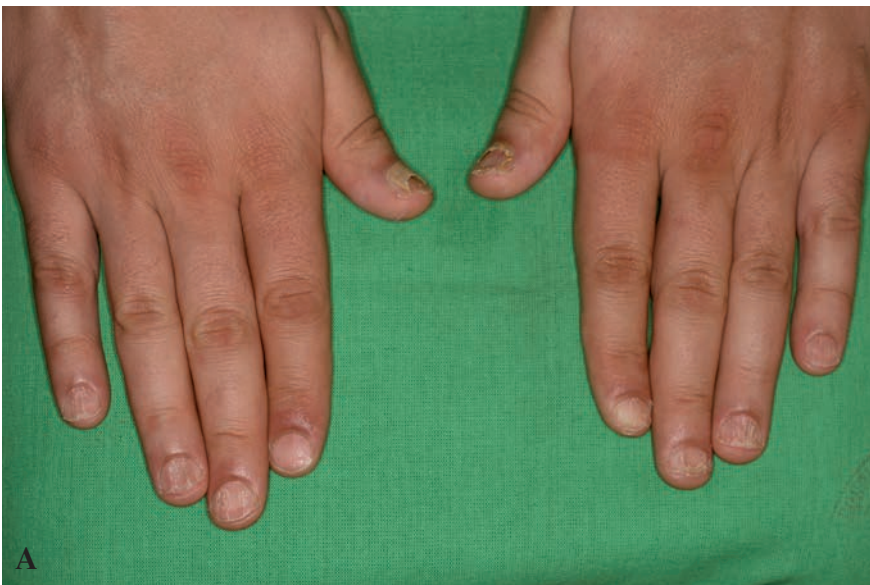
Az arc deformálása jellegzetes: kiszélesedett orr, duzzadt, vastag ajakpír, puffadt szemhéj, macroglossia sima felszínű nyelvvel. A bőr viaszos, térsza tapintatú, hámlás nélküli. A sebgyógyulás gyengült (7, 10, 55).

Hypothyreosisban a haj durva, vastag szálú, száraz, töredező, lassú növekedést mutat. A telogén arány fokozott (lassú növekedés), a szemöldök laterális széle megritkul vagy kihullik. Kifejezett diffúz és foltos hajhullás is kialakulhat. Ugyanakkor a testszőrzet megritkult, a háton, vállakon és a végtagokon lanugo jelenhet meg.

Vastag, töredező, hosszanti csíktolt, lassan növekvő körömök jellemzőek (2a., b. ábra) (7, 10).

A száraz, viszkető, hideg tapintatú bőr gyakran halvány-sárgás, narancssárgás a  $\beta$ -karotin stratum corneumban való depozíciója miatt, mely feltehetően másodlagosan alakul ki a máj csökkent  $\beta$ -karotin - A-vitamin átalakítása következtében (10, 49, 55).

Klasszikus bőrtünete a hypothyreosishoz a myxoedema, mely a mucopolysaccharidok (hyaluronsav, chondroitin sulfát) dermális akkumulációja révén jön létre és a hypothyreosis kezelése során regrediál. Generalizáltan is megjelenhet myxoedema, ugyanakkor legtöbbször a végtagokon kifejezettebb, feltűnőbb. Pretibialis amyloidosis, prurigo nodularis is kialakulhat. Palmoplantaris keratoderma, eruptív xanthomák jelenhetnek meg a bőrön. Capillaris fragilitás- bőrvérzések gyakoribbak (7, 10, 35, 49, 55).



2a., b. ábra

Autoimmun thyreoiditishez társuló 20 köröm szindróma. A körömlemezeken egyenetlenek, széli részen töredeznek, szurkáltak, hosszanti barázdáltak.

Hashimoto thyreoiditis számos bőrgyógyászati kórképpel társulhat: alopecia areatával, kötőszöveti betegségekkel (lupus erythematodes, dermatomyositis), bullosus pemphigoiddal, dermatitis herpetiformissal és krónikus mucocutan candidiasissal (6, 10, 35, 49).

#### *Hyperthyreosis*

A pajzsmirigy túlműködését leggyakrabban Graves-Baseow-kór és autonóm hiperfunkciós göbös golyva okozza. Hyperthyreosisal társulhat még pajzsmirigy-tumor, fokozott TSH elválasztással járó hypophysisdaganat, autoimmun thyreositis és jód vagy jódtartalmú szerek alkalmazása vagy a pajzsmirigyhormon-készítmények túladagolása (10, 25, 56).

Az emelkedett pajzsmirigyhormonok cardiovascularis hatásai közt – tachycardia, pitvarfibrilláció, tachyarrhythmia, kiszélesedett pulzusamplitúdó – csökkent perifériás vascularis rezisztencia is létrejön, melynek következtében a bőr a csecsemők bőréhez hasonló: puha, meleg, bársonyos textúrájú. Jellemző a nedves, izzadó bőr, sudamina, hajlati candidosis. Palmaris erythema és az arcon flush alakulhat ki. Emellett pruritus, prurigo nodularis, prurigo thyreoidea előfordulhat (1, 7, 10, 35, 55).

Hyperthyreosisban a gyorsult kortizol metabolizmus során megnövekedett ACTH (corticotropin) szint hyperpigmentációhoz vezethet, mely gyakran csak lokalizált formában van jelen – tenyéri redőkben, gingvián, buccalis nyálkahártyán – de generalizáltan is megjelenhet (10,20).

Mind Graves-betegségben, mind hypothyreosisban klasszikus bőrtünet a pretibialis myxoedema, amit egyes szerzők thyroid dermatopatiának említenek. A myxoedema nem csak a pretibialis területre lokalizálódhat, a test bármely régiójában megjelenhet. A thyroid dermatopia általában a pajzsmirigybetegség késői manifesztációjaként jön létre, de bevezető tünetként is leírták. Szinte minden pretibialis myxoedemával járó esetben a hyperthyreosis másik késői tünete – thyroid ophthalmopathia (exophthalmus) – alakul ki. A thyroid dermatopia klinikai képe változatos: általában bilaterális, szimmetrikus, fájdalomtalan, változó színű, infiltrált nodusok, plakkok elsősorban az alsó végtagok extensor felszínén, melyek lehetnek körülírtak és diffúzak (50).

Graves-betegség kevesebb, mint 1%-nál a thyroid dermatopia extrém formája, az ún. elephantiasis variáns jön létre: szürkés-feketésen pigmentált, nodusoktól egyenetlen felszínű, progresszíven megvastagodott pretibiális bőr, kötött oedemával (1, 59).

A thyroid dermatopia szövettani vizsgálata kiszélesedett dermist, az interstitiumban kollagén rostok, bőséges mucin és gyakran hialuronsav lerakódását mutatja. A thyroid dermatopia kialakulásának patofiziológiai mechanizmusa máig tisztázatlan (50).

Graves-betegséget vitiligo kísérheti, azonban a hyperthyreosis egyéb formáiban nem jellemző. A vitiligo gyakran megelőzi a pajzsmirigy túlműködés diagnosztizálását, ugyanakkor nem mutat javuló tendenciát a hyperthyreosis kezelése során (10, 59).

A haj puha, vékony szálú; diffúz, mérsékelt hajhullás, alopecia areata is kialakulhat.

A körömtünetek gyakoriak: gyorsan növekvő, gyenge, fényes, töredező körmök jellemzik, onycholysis, koilonychia előfordul. A hyperthyreosisban szenvedő betegek kevés százalékánál Plummer köröm látható (konkáv alakú körmök distalis onycholysissel), nem patognomikus hyperthyreosisban, más betegségekhez is társulhat (7, 10, 20, 55). A chronicus urticaria hátterében hyperthyreosis is állhat (17).

Thyreoid acropachya jöhet létre: dobverőujj, kéz-lábujj lágyrészek duzzanata, periostealis csontképződés triász. Ha ehhez exophthalmus, pretibialis myxoedema is társul, EMO szindrómáról beszélünk (osteoarthritis hyperthrophica) (7, 10, 18).

Thyreoid dermatopathiához hasonlóan a thyreoid acropachya is jelentkezhet hypothyreosisban. Leggyakrabban az első, második és ötödik metacarpus, a kéz proximalis phalanxai (dobverőujjak), az első metatarsus, és a láb proximalis phalanxai vastagodnak meg.

Röntgen vizsgálattal a kéz csontjai körül lamellaris periosteális reakció látszik, a hosszú csöves csontok ritkán érintettek. A thyreoid acropachya mechanizmusa ismeretlen, mégis aránytalanul magas százalékban dohányzó betegeknél fordul elő (80%) (1, 18).

#### *Autoimmun thyreoiditis (Hashimoto-thyreoiditis, lymphocytás thyreoiditis)*

Autoimmun betegség, amely a pajzsmirigy krónikus és fájdalommentes gyulladásához és végeredményben pusztulásához vezet. A betegség lefolyása során pajzsmirigy-alulműködés alakul ki, bár a betegség kezdeténél a gyulladás következtében átmenetileg pajzsmirigy-túlműködés is kialakulhat (25, 56). A fent részletezett hypo- és hyperthyreosishoz társult bőrtünetek megjelenhetnek. Hashimoto-betegek hajlamosabbak további autoimmun betegségekre (vitiligo, lupus erythematosus, Addison-kór, 1-es típusú diabetes, stb.) (1, 10, 20, 25).

Laboratóriumi vizsgálatok során az emelkedett TSH, csökkent pajzsmirigyhormonok (fT3 = trijód-tironin, fT4 = tiroxin) szintje mellett autoantitestek (anti-TPO = tiroperoxidáz-antitest, anti-Tg = tireoglobulin-antitest) vannak jelen (25, 56).

#### *Ascher szindróma*

Ismeretlen eredetű, ritka, feltételezeten öröklődő betegség, melyre euthyreoid struma, blepharochalasis, ajakduzzanat jellemző

Korai életkorban a szemhéjakon átmeneti angioneurotikus oedema jelenik meg (rendszerint csak a felső szemhéjon, ritkán az alsó szemhéjat is érinti). A betegség progressziójával az periorbitalis zsírszövet, a könnymirigy prolabál, melyet a szemhéjak ptosis kísér (7, 10).

### **Mellékpajzsmirigyek betegségei**

A mellékpajzsmirigyek a parathormon (PTH) termelésükkel szabályozzák a szérum kalcium- és foszfor szintjét kölcsönhatásban a pajzsmirigy parafollicularis sejtjei által



secretált D-vitamin antagonistá tioralcitoninnal. A PTH gátolja a foszfor reabszorpcióját a vesetubulusokban, fokozott PTH termelés esetén a foszfátclearance és a foszforkiválasztás megemelkedik (25, 56).

#### Hypoparathyreoidismus

PTH-hiány elsősorban a mellékpajzsmirigyek károsodása, illetve strumectomiánál történő eltávolítása, kiirtása esetén jön létre. Ritkább az ún. idiopathiás PTH-hiány, valamint a PTH-val szembeni szöveti rezisztencia.

Jellemzője, hogy a szérumban ionizált calcium szintje lecsökken, és ezáltal a neuromuscularis ingerlékenység megemelkedik. A klinikai képet a tetániás rohamok dominálják (25, 37, 55, 56, 58).

A hypocalcaemia következtében a bőr hámló, száraz, oedemás. Hypoparathyreosishoz haj és körömnövekedés rendellenességei társulhatnak: foltos alopecia és a hajzat megritkulása jellemző, a körmök töredezetek, transzverzális barázdáltság alakulhat ki (7, 10, 20, 40, 55).

Hypoparathyreosisban a psoriasis tünetei fellobbanhatnak, ennek tükrében igazolódik a psoriasisban alkalmazott calcipotrién eredményessége (37).

A bőrtünetek gyakran a szérumban calcium szintjének rendezésével normalizálódnak (7, 10, 20).

#### Hyperparathyreosis

Emelkedett szérumban PTH szint mellékpajzsmirigy adenoma vagy hyperplasia következtében alakul ki, szekunder módon reaktív hyperparathyreosishoz vezet az idült vesekárosodás, vagy felszívódási zavar során kialakult hypocalcaemia.

Hyperparathyreosisban hypercalcaemiát (magas ionizált calcium), magas szérumban PTH-szintet, hypophosphataemiát, hypercalcuriát észlelünk (25, 56).

Cutan calcinosis (néhol calcinosis cutis vagy metastaticus calcinosisnak is említett) az emelkedett szérumban calcium szint következményeként jelenik meg.

Szimmetrikus eloszlású subcutan calcificatio alakulhat ki, gyakran lineáris sorba rendeződött kemény tapintatú, bőrszínű papulák, plakkok formájában. Az elváltozás gyakran viszket (7, 10, 40, 53, 55, 58).

Angiofibromával, collagenomával, lipomával társuló hyperparathyreosis háttérben I típusú multiplex endokrin neoplasia valószínű (MEN 1) (28). Hyperparathyreosishoz chronicus urticaria is társulhat (20).

Pajzsmirigy műtétet követően vagy krónikus veseelégtelenségben, másodlagos hyperparathyreosisban calciphylaxis alakulhat ki, melyhez a calcium és foszfát anyagcsere módosulása vezet. A bőr kisereinek calcifikációja miatt a bőr microcirculációjának



3. ábra

Calciphylaxis: necrotikus fekély dializált betegben

súlyos károsodása lép fel, melynek következtében necroticus fekélyek képződnek a végtagon, elsősorban az alsó végtagon, melyek igen nehezen gyógyulnak (3. ábra). Normál vesefunkció mellett és primer hyperparathyreosisban is leírtak calciphylaxist (7, 10, 20, 40, 53, 55). Prognózisa viszonylag rossz, a mortalitási ráta 80% feletti, a halálhoz gyakran az infekciók vezetnek. Terápia: a parathyreoid teljes kiirtása (10, 55). Egyes közlések a hyperbarikus oxigénkezelés sikerességéről is beszámolnak (3).

### Mellékvesekéreg betegségei

#### Cushing-szindróma

A kortizoltútermelés Cushing-szindróma kialakulásához vezet. Okai közt mellékvesekéreg-hyperplasia (primer, ectopiás CRH-termelő tumor, hypophysadenoma ACTH-tútermelése), mellékvesekéreg-adenoma, carcinoma ritka, gyakoribb az iatrogén úton is létrejött tartós kortikoszteroid kezelés következtében (25, 56).

A mellékvesék funkciózavarai				
	Funkció	Elnevezés	Hormon	Morfológiai okok
Velő	hyper-	phaeochromocytoma	katecholamin	kromaffin tumor
Kéreg	hyper-	Cushing-szindróma (zona fasciculata)	kortizol	hyperplasia, adenoma, carcinoma
		Conn-szindróma (zona glomerulosa)	aldoszteron	hyperplasia, adenoma, carcinoma
		androgenitalis szindróma (zona reticularis)	androgén hatású kortizol-előanyagok	szekunder hyperplasia vagy tumor
	hypo-	Addison-kór	kortizol aldoszteron androgének	atrophia (metastasis, tbc., autoimmun)
Kéreg és velő	hypo-	Apoplexia (Waterhouse-Fridrichsen szindróma)	katecholamin és glukokortikoid-hiány	vérzéses cysták, necrosis

1. táblázat

A mellékvesekéreg funkciózavarai

Cushing-szindróma jellegzetes bőrtünetei hamar felhívhatják a figyelmet a szisztémás endokrin zavarra.

A kortikoszteroidok megváltoztatják a szervezetben található zsír mennyiségét, eloszlását. Jelentős hízás, eltorzult alak jelentkezik a betegnél. A zsírpárnák eloszlása drámai változást mutat: centrális obesitas alakul ki a végtagok izomsorvadással kísért elvékonyodása mellett, a zsírpárnák a végtagokon csökkentek, csípőtáján megerősödtek (úszógumiszerű). A megvastagodott törzshöz képest a végtagok vékonyak tűnnek. Az izmok tömege csökken, így gyengülnek. Különösen látványos a cervicalis vertebralis régióban keletkező dorsalis zsírpárna (buffaló- vagy bölény lebeny) (4, 7, 10, 20, 55, 62).

Az arc kikerekedik, ún. holdvilág-arc jön létre, az orcákon teleangiectasia jelenhet meg.

A bőr elvékonyodott, sérülékenyebb, a sebgyógyulás elhúzódó, bőrvérzések jelenhetnek meg. Gyakran lanugo típusú enyhe hypertrichosis és szteroid akne alakul ki. Számos 1 cm-nél szélesebb livid stria a hason, fartájon, combokon és karokon kifejezetten Cushing szindrómára utalnak. Mind szélességében, mind színükben eltérnek a terhességben vagy súlygyarapodás következtében látott vékony, gyöngyházzsínű striáktól.

Férfiaknál gynecomastia alakulhat ki (4, 7, 10, 20, 55, 62). Hirsutizmus és súlyos akne felhívhatja a figyelmet az esetlegesen egyidejűleg fennálló androgén hormont termelő tumor lehetőségére (adrenalis tumorok – ectopias ACTH szindróma, pituiter ACTH túltermelés) (4, 7, 10, 20, 55, 62).

Hyperpigmentáció is megjelenhet az ectopiás eredetű vagy a pituiter sejtek által szekretált megnövekedett ACTH (corticotropin) szérumszint következtében (153). Az ACTH önmagában is, ill. POMC-ből (proopiomelanocortin) származó MSH (melanocita stimuláló hormon) származékok eredményezik a megnövekedett melanin-szintézist (10, 20, 55).

Acanthosis nigricans-t gyakran látunk Cushing szindróma esetén, ugyanis gyakori az inzulin rezisztencia, ill. ennek talaján kialakult diabetes mellitus.

A glukokortikoidok immunszuppresszív hatásának következményeként számolni kell dermatophytonok és candida gombák okozta bőr- és körömtünetekkel (pityriasis versicolor) (7, 10, 20).

#### *Addison-kór*

Az Addison-kór krónikus folyamat, mely mellékvesekéreg-károsodás következtében létrejött mellékvese-elégtelenségen alapul. Hypocorticismus jön létre a mineralo-, glukokortikoidok, valamint az androgének hiánya miatt. Okai közt az esetek több, mint 50%-nál autoimmun reakció, ritkán tbc, carcinoma metastasis, AIDS-betegek cytomegalovírus fertőzése (22), bilaterális adrenalis infarctus (Waterhouse-Fridrichsen-szindróma), meningococcus infekció, sarcoidosis, amyloidosis lehet.

Addison-kór esetén a klinikai tünetek megjelenése a mellékvesekéreg több mint 90%-ának elpusztulása után jelentkeznek (10, 25, 54, 56).

A bőr és a nyálkahártyák hyperpigmentációja a legszembetűnőbb bőrtünet. A bőrpigmentáció leginkább a fényexpozíciónak kitett területeken, a végtagok hajlító oldalain, axillárisan, mellbimbók körül, perinealisan, a bőrredőkben – a tenyéri vonalak mentén – jelentkezik. A pigment trauma nyomán a hegekben is megjelenhet, valamint longitudinális pigmentált csíkként a körömlemenzen. A hyperpigmentáció az alacsony kortizol szint következtében jön létre, illetve a hypothalamus és az agyalapi mirigy felé csökkent negatív feedback mechanizmus során létrejött kontrollálatlan POMC, ACTH és MSH szintek eredményeként, melyek a melanin szintézist növelik (7, 10, 20, 54).

Az androgén hormonok csökkent szintjének következményeként a női betegeknek megritkult az axilláris és a nemi szőrzet, postpubertásban a nemi szőrzet elvesztése sem ritka. Férfiaknál ez a tünet hiányzik, ugyanis az adekvát androgén hormon szintet a testisek tartják fenn. A férfibetegeknek fibrosist és calcificatiót írtak le a porcokban, elsősorban a fül porcaiban (7, 10, 20, 54, 55).

Az Addison-kór gyakran társul autoimmun betegségekkel, vtiligo a betegek 10-20%-ban jelentkezik (20).

Hypadrenia következtében létrejött elektrolitháztartás-zavar extrakután általános tüneteket okoz, mint a gyengeség, anorexia, testsúlycsökkenés, hasi fájdalom, hányinger, hányás, posturális hypotensio (25,56).

## **Gonadalis eltérések bőrtünetei**

### *Hyperandrogenismus*

Androgén-hormon túlsúly férfiaknál a serdülőkortól, valamint terápiás androgén-hormon pótlás során alakul ki. Emelkedett androgén-hormon szinthez mindkét nemben az adrenogenitalis szindróma (AGS, autoszomális recesszív módon öröklődő kortizol-szintézis zavar), androgéntermelő mellékvesekéreg-tumorok (szerzett AGS) vezethetnek, azonban előfordulásuk extrém ritka (23, 25, 56).

Nőknél a hyperandrogenismus oka polycystás ovárium szindróma (PCOS, Stein-Leventhal szindróma), SAHA szindróma (seborrhea, terápia rezisztens acné, hirsutizmus, férfias típusú androgén alopecia), ritkán androgéntermelő ovariumtumorok lehetnek.

PCOS (androgén termelő thekasejtek az ováriumban) gyakorisága miatt kiemelt figyelmet érdemel: a reprodukív korú nők leggyakoribb endokrin betegsége, valamint a női meddőség leggyakoribb oka. A hirsutizmus – fokozott szőrnövekedés arcon, állon, has középvonalaiban, emlőkön – háttérben gyakran PCOS áll. Európában a prevalencia 6,5-8% (7, 10, 20, 23, 30, 55). Két típusát különböztetik meg: LH-típushoz inzulin-rezisztencia nem társul, Hair-An típus: inzulin-rezisztenciával társul. PCOS-ban androgén túlsúly, anovuláció, menstruációs zavarok (oligomenorrhoea, amenorrhoea), obesitas (centrális obesitas) jelentkezik (23). A hyperandrogenismus jelei alakulhatnak ki: súlyos akné, seborrhea, hirsutizmus, androgén típusú hajhullás. Esetleges virilizációs tünetek jelenhetnek meg: mély hang, férfias küllem, clitoris és labia major

hypertrophia, utóbbi akár scrotumszerű bőrrödözetet okozhat (9, 14, 23, 31, 52).

Az androgén hormonok túlzott termelődése fiúknál isosexuduális zavarhoz vezet, serdülőkor előtt pseudopubertas praecox, felnőttkorban infertilitás alakulhat ki (25, 66).

#### *Hypoandrogenismus*

Kasztráció, tumor, gyógyszer következménye lehet.

Tüneteit az életkor határozza meg. Pubertás előtt a másodlagos nemi jelleg kialakulása elmarad (7, 10, 55).

#### *Hyperöstrogenismus*

Az ösztrogénnek mind hasznos és mind nem kívánt hatásai is vannak. Menopausát követő ösztrogénpótlás javít az epidermális atrophian, újjáépíti a dermális kollagént. Az ösztrogén a faggyútermelésre gátló hatást fejt ki, akne kezelésében az orális kontraceptívumok létjogosultságú szerek, kifejezetten az ösztrogén túlsúlyú fogamzásgátlók. Ennek ellenére terhességben a keringő ösztrogén, a relatív androgén hormon többlet, az emelkedett progeszteron szint egyes betegeknel az akne exacerbatioját okozza (20, 24, 25, 56).

Telogen effluvium, diffúz haj-, és testszőrzetvesztés előfordulhat terhességet követően és az orális kontraceptívumok szedésének felfüggesztése után.

Gravidáknál és szintetikus ösztrogénszermazékokat szedő nőbetegeknel az emelkedett ösztrogén szint következtében a következő bőrtünetek jelentkezhetnek: teleangiectasiák, póknaevusok, tenyéri erythema, pigmentációs zavarok (7, 10, 20, 24, 55).

Melanociter léziók – naevusok, melanoma malignum – színe terhesség alatt sötétedhet. Hyperpigmentáció alakulhat ki a mamillákon, a genitális nyálkahártyán. Terhességi melasma – szabálytalan alakú, hyperpigmentált maculák – alakulhat ki a homlok-, a mellkas-, az orr-, a felső ajak-, az áll-, a nyak régiójában. Bár a melasma szülés után regrediál, következő terhesség esetén ismét megjelenhet. Ezzel szemben, ha a melasma orális fogamzásgátló készítmény alkalmazása során lép fel, a gyógyszer szedésének felfüggesztése után is perzisztálhat (10, 20, 24).

Emelkedett ösztrogén szint esetén acanthosis nigricans jelenhet meg.

Irodalmi adatok szerint az erythema nodosum kiváltásában az orális antikonceptívumok kóroki tényezőként is szóba jönnek.

Hyperöstrogenismus esetén ritkán előfordulhat a porphyria cutanea tarda, valamint az SLE tüneteinek fellobbanása (20).

Serdülőkor előtt lánybetegeknel pubertas praecox, fiúk-, férfibetegeknel gynecomastia és hereatrophia alakul ki (7, 10, 24, 25, 55).

#### *Hypoöstrogenismus*

Menopausát, ovariectomiát követő androgén effluvium (férfias típusú), flush tünetek, tenyéri és talpi hyperkeratosis, rhagasok, száraz, viszkető bőr, hüvelynyálkahártya at-

rophia, csökkent bőr barrier funkciók, pulpitis sicca, rhagadiform ekzéma kialakulása gyakoribb (10, 20, 24).

## **Diabetes mellitus bőrtünetei**

A szénhidrát-anyagsere összetett zavara következtében kialakult vascularis, trophicus, degeneratív károsodások dermatológiai szempontból nagyon színes tünetegyüttesek kialakulását okozza (7, 10, 20, 25).

#### *Necrobiosis lipoidica*

Patogenezeise ismeretlen. A jellegzetes hisztológiai sajátosságai alapján leírt diabetesben előforduló bőrtünet elnevezése Urbach-tól származik (1932).

A bőrtünet a harmadik évtizedben jelenik meg, női dominanciával (háromszor több nőnél fordul elő, mint férfi-betegnél) (38).

Klinikai megjelenésére a fénylő, éles határu, atrophias plakk jellemző, soliter vagy multiplex formában, gyakran bilateralis, livid szélű, sárgásbarna színű, szélen capillaris tárgulatokkal. Típusosan a lábszár feszítő felszínén látható, lassan terjed. A pretibialis területen kívül még a bokán, lábfejen, combon, a lábszár hajlító felszínén is kialakulhat. A kezdeti elváltozás gyakran kicsi, hámló, erythemásbarnás papula, plakk, amelyek a sarcoidosis, vagy a granuloma anulare klinikai képét utánozhatják. A kezdeti bőrtünetek lassú növekedést mutatnak, konfluálódhatnak és kialakítják a fentiekben leírt típusos necrobiosis lipoidicát (10, 19, 38, 45).

A tüneteket fájdalom és pruritus kísérheti, a legtöbb lesio azonban szubjektív panaszt nem okoz (38).

Anaesthesia kialakulhat a plakkok területén, az esetek mintegy 13-35%-ban trauma után kifeléyesedik. Spontán remisszió az esetek 20%-ban fordul elő. A necrobiosis lipoidica tüneteivel megelőzheti a manifest diabetes, de a terheléses vércukorvizsgálatok rendszerint pozitívak.

Atípusos formája az ún. Mischer-féle granuloma, ami gyűrű alakú, szélén beszűrt, közepén atrophias plakk (10,38).

Egyes esetekben necrobiosis lipoidica talaján kialakult krónikus fekélyeknél laphámcarcinoma kifejlődését leírták (20).

#### *Granuloma annulare*

Klinikai diagnózis típusos esetben nem nehéz: gyűrű alakú, szélen tömött tapintatú, annularis rajzolattá összefolyó papulák, bőrszínű vagy kissé livid-barnás plakkok, szimmetrikusan, a kéz és lábfejeiken, végtagokon, törzsön (5, 16, 10, 25, 55).

Atípusos formában barnásvörös, lapos, bizarr alakzatot leíró, lapos, alig beszűrt papulák, disszeminált, a törzs nagy részére kiterjedő dermatosis, részben lichenoid papulákkal. A tünetek néha alig beszűrték.

Lazább szövetekben, fejbőrön, ujjakon tömött csomó formájában tapintható, soliter, vagy elszórtan, többszörös lézió formájában. Igen ritkán linearisan, vagy egy régióra lokalizált formában észleljük (5, 16).

Néha calcifikáció lehetősége is felmerül, a csomók tömörsége miatt.

Típusos és atípusos formák gyakran együtt észlelhetők (10).

#### *Acanthosis nigricans*

A nyak, a hajlatok sötétén pigmentált, papillomatosus megvastagodása. Általában szimmetrikusan jelenik meg, a nyálkahártyák is érintettek lehetnek. Sötétebb bőrűeken gyakoribb.

Szövettanilag hyperkeratosis és papillomatosis jellemzi, minimális acanthosissal (29,44).

#### *Acralis erythema*

Erythema a kezeken és vagy csak a lábakon. A diabeteses kísért-occlusiót kompenzáló hyperaemia.

#### *Diabeteses dermatopathia*

Subjektív panaszokat nem okozó kicsi (<1cm), barnás-erythemás, hegszerű, atrophias foltok a lábszárak feszítő felszínén, melyekből egy-két éven belül reziduális atrophia vagy hypopigmentáció alakul ki. Valószínűleg trauma okozza (19, 20, 45).

#### *Acralis száraz gangréna*

Makro- és mikrocirculációs zavarok kombinációja. Diabeteses angiopathia tüneteként érzésküllet jelei észlelhetők az alsó végtagon. A perifériás keringés teljes elégtelensége vezet a súlyos kéhez (2, 7, 8, 61).

*Malum perforans pedis.* A talpon kialakuló fájdalomlan, trophicus fekély (diabeteses neuropathia).

#### *A diabeteses láb*

Érzésküllet és mikrocirculációs zavarok miatt kialakuló komplex folyamat. A képre jellemző a fájdalmas lábszárfekély, de társuló diabeteses neuropathia esetén a fájdalom már hiányzik. Lábujjak necrotikus trophicus fekélyei, nehezen gyógyuló ulcusok, súlyos, elhúzódó diabetest jellemzik. A mikrocirculációs zavarokhoz fájdalmas fekélyképződés, multiplex ulceráció társulhat. Ha az érzésküllet okozta macrocirculációs zavarok érsebészeti beavatkozással vagy értágítással már nem korrigálhatók, gangrena képződik, melyet amputáció követ. Ismétlődő erysipelasok nehezen kivédhetők, a secunder lymphoedema, haemosiderin pigmentáció és az amputációk súlyos állapothoz vezetnek (2, 7, 8, 9, 51, 61).

#### *Perforáló keratosisok*

Viszkető, keratotikus papulák, follicularisan vagy perifollicularisan.

A papulák csoportosan, vagy verrucosus plakká konfluálódva jelennek meg, predilectio helye a törzs és az arc.

Elsősorban sötétbőrű, dializált diabeteses betegekben írták le (19, 20, 45).

#### *Rubeosis diabetorum*

Krónikus pír az arcon, nyakon, felső végtagon. Szén-

hidrátszegény diétával javul. Értágító terápia fellobbantja a bőrtüneteket.

#### *Haemochromatosis- bronz diabetes*

A vasanyagcsere genetikusan determinált zavara (HFE mutáció okozza, hot-spot: C282Y).

A klinikai tünetek alapja a vas korlátlan felszívódása és a parenchymás szervekben történő lerakódása. Főként a máj, a lép, a pancreas, a szív és a bőr érintett. Ritkán a hypophysis is károsodik, ilyenkor szekunder módon gonadalis hipofunkció alakul ki.

Fokozott melanin (kevésbé vas) okozza a bőr barnás-bronz elszíneződését, miközben diabetes mellitus, cirrhosis és cardialis elégtelenség tünetei észlelhetők. Bőrotrophia, ichtyosiform tünetek, koilonychia, a testszövet megritkulása gyakran kíséri (12, 25).

#### *Scleroedema adultorum Buschke*

A hát felső részén, nyakon, felső végtagon erythemás, tömött a bőr, glycosaminoglycan lerakódás miatt. Oka ismeretlen, diabetes mellitus kezelése nem javítja a tüneteket. Leginkább 2-es típusú diabetes kapcsán látjuk, gyermekeknél nem írták le a folyamatot.

2,5-14%-át érinti a diabeteses betegeknek (20, 42).

#### *Eruptív xanthomák*

1-4 mm-es csoportos vörös-sárgás, lapos papulák a gluteális régióban, a végtagok extensor oldalán. Hetek, hónapok alatt képződnek rendszerint rosszul beállított diabeteses betegekben, magas triglycerid szintek mellett. A szérum lipoproteinek (főleg a chylomicronok) áthatolnak a bőr vénáinak falán és a dermális makrofágokban akumulálnak. Kezdetben a xanthomákban triglycerid dominancia van, a későbbiekben a koleszterin tartalmuk növekszik meg a triglycerid gyors resorpciójának következtében.

A diabetes kontrolljával az eruptív xanthomák eltűnnek (10, 19, 20, 45).

#### *Carotinaemia*

A bőr diffúz sárgás elszíneződése. A szérum karotin szint emelkedése okozza.

#### *Bullosis diabetorum*

Ismeretlen eredetű feszes falú hólyagok jelennek meg az acralis régiókban, elsősorban a lábszáron, ritkán a kéz- és lábujjakon, csuklón, kézfejen.

A szabálytalan alakú vesiculák, bullák nagysága átlagosan 0,5-17 cm. A tünetek hirtelen jelennek meg és spontán 2-6 héten belül regrediálhatnak.

A diabetesben szenvedő betegek 0,5%-nál fordul elő (19, 36, 45, 46, 47).

#### *Diabeteses cheiroarthropathia*

Vaskos bőr, limitált kézizületi mozgással, ami flexió kontraktúrához vezethet az V., majd radiálisan progrediálva a többi ujjon. A két tenyér felülete nem fektethető össze. A bőrben a kollagén fokozott glycolizációja okozhatja. Diabeteses cheiroarthropathia kialakulása összefüggésbe hozható



a diabetesben kialakuló microangiopathiával, a betegeknel diabeteses retinopathia, nephropathia társulása gyakori (15).

*Gyakori bőrfertőzések* – erythrasma, intertrigo, candidiasis, cellulitis, necrotizáló fasciitis (20, 31).

## Diabeteshez társuló szindrómák

*HAIR-An szindróma.* HyperAndrogenaemia, Insulin Rezisztencia, Acanthosis Nigricans (29, 49).

*Achard-Thiers szindróma:* obesitas, diabetes mellitus, hirsutismus (arcon bajusz és szakállképződés: szakállas nők diabetesese), hypertonia, polycystás ovárium szindróma része (39).

*Glucagonoma szindróma* – a glucagont szekretáló pancreas tumor miatt diabetes mellitus kíséri. Tünetei: necrolyticus migratoros erythema.

*Lawrence-Seip (v. Seip Lawrence) szindróma:* lipoatrophia, inzulin rezisztens diabetes mellitus, hypertrichosis, acanthosis nigricans, mentalis retardáció.

*Morgagni, vagy Morgagni-Stewart-Morel szindróma:* hyperostosis frontalis interna, fejfájás, vertigo, diabetes mellitus, hypertonia, neuropszichiátriai tünetek, esetenként papillaris oedema, görcsök, diabetes insipidus, hyperparathyroidismus (32).

## Polyendocrinopathiák

Több endokrin szerv megbetegedése, melyhez egyéb szervek kóros eltérései társulhatnak.

Ide tartoznak a polyendokrin hiányszindrómák, vagy polyglandularis autoimmun szindrómák, valamint a multiplex endokrin neopláziák (MEN) (25).

### *Polyglandularis autoimmun szindróma*

Legalább két, vagy több endokrin mirigy elleni autoellenanyagok, illetve azok lymphocytás beszűrődése jellemzi. Mellékvesekéreg insufficiencia (hypoadrenalismus), hypoparathyroidismus, mucocutan candidosis már gyermekkorban jelentkezhet (I. típus). Addison kór, autoimmun thyreoiditis és/vagy 1. típusú diabetes mellitus (II. típus).

III. típusban autoimmun thyreoiditis és/vagy 1. típusú diabetes mellitus és esetleg egyéb autoimmun folyamat (hepatitis) együttese fordul elő.

A kórképekhez a jellegzetes bőrtünetek, leggyakrabban alopecia areata, vitiligo vagy hyperpigmentáció társulhatnak (33, 48).

### *Multiplex endokrin neopláziák (MEN)*

Multiplex endokrin adenoma és carcinoma. Immunzavarokkal, immundeficienciával társulhat.

Krónikus mucocutan candidosis, angulus infectiosus, több kéz és lábkörmön mycosis, kiterjedt, súlyos mykotiikus infekciók alakulhatnak ki (10,25).

### *MEN I (Wermer szindróma) (Au. Dom)*

Adenoma a mellékpajzsmirigyben, pancreasban és a hypophysiben.

MEN I szindróma leggyakoribb manifesztációja a primer hyperparathyroidismus, következményes hypercalcaemiával, urolithiasissal és a csontok abnormalitásával.

A betegek 80%-ban pancreas-szigetsejt-tumor alakul ki. Gastrinoma az esetek 60%-ban, insulinoma 20-35%-ban, glucagonoma 3%-ban alakul ki. Glucagonoma jellegzetes bőrtünetekkel társulhat: necrolyticus migratoros erythema alakulhat ki; emellett előfordult anorexia, anemia, diarrhea, vénás trombózis és glossitis. A pancreas érintettsége miatt diabetes mellitus gyakori MEN I-ben.

Hypophysis-tumor következménye acromegalia, hyperprolactinaemia, ektópiás Chushing-kór lehet, melyeket a fentiekben tárgyalt bőrtünetek kísérhetnek.

Emellett az arcon angiofibromák, kötőszöveti naevusok jelenhetnek meg, a sclerosis tuberosához hasonló kórképet létrehozva (27,28).

### *MEN II.*

RET onkogén mutációk, melyek két különböző, már korábban szindrómában azonosított tünetcsoportot okoznak, attól függően, hogy a gén mely exonjai hordozzák a mutációt. 3 klinikai formáját különböztetjük meg:

1. *MEN-II a (Sipple szindróma) (Au. Dom.)*. Primér bőrtünetek általában nincsenek. A tünetek előrehaladásával azonban cutan maculosus amyloidosis léphet fel. Hyperparathyroidismus és/vagy parathyroid hyperplasia, medullaris thyreoid carcinoma (MTC) és pheochromocytoma (21).

2. *MEN II b (Gorlin szindróma, Wagenmann-Froboese szindróma, multiplex nyálkahártya neuroma szindróma) (Au. Dom.)*. Már gyermekkorban is kialakulhat a pajzsmirigy medullaris carcinoma, mely tumor dominálja a képet. Később mellékpajzsmirigy adenoma, phaeochromocytoma (kétoldali vagy multiplex), megacolon is társulhat. Multiplex nyálkahártya adenoma, marfanoid alkat, notalgia paresthetica hívhatja fel a kórképre a figyelmet. Bőrgyógyászati tünetek: multiplex nyálkahártya adenomák (nagyobb nyelv, ajak, szemhéj aszimmetria), conjunctivális adenomák dominálnak. Néha caf-au-lait foltok, lentiók láthatók (10, 11, 25).

3. *Familiaris medullaris thyroid carcinoma*, amihez ritkán társulnak egyéb endocrinopathiák (25, 55).

A bőr, a haj, a köröm gondos megtekintése fontos endokrin betegségben szenvedőkben is, és kötelező része az általános fizikális vizsgálatnak. Ne maradjon el a teljes bőrfelület és a bőrfüggelékek állapotának felmérése lehetőleg egyetlen bőrbetegnél sem. Banálisnak tűnő, nem specifikus tünetek felhívhatják a figyelmet egy endocrin alapbetegségre, mely alapbetegségnek a kezelése lehet a kulcs a bőrtünetek gyógyításához.

## IRODALOM

1. Ai J., Leonhardt J. M., Heymann W. R.: Autoimmune thyroid diseases: Etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations. J Am Acad Dermatol (2003) 48, 641, 660.
2. Aye M., Masson E. A.: Dermatological care of the diabetic foot. Am J Clin Dermatol. (2002) 3(7), 463-74.



3. Basile C., és mtsai.: Hyperbaric oxygen therapy for calcific uremic arteriopathy. A case series. *J Nephrol* (2002) 15, 676.
4. Beaugard C., Dickstein G., Lacroix A.: Classic and recent etiologies of Cushing's syndrome. Diagnosis and therapy. *Treat Endocrinol* (2002) 1, 79.
5. Ben Mously R., el Euch D., Chakroun R., és mtsai.: Granuloma annulare: apropos of 18 cases, *Tunis Med.* (2003) 81(7), 495-8.
6. Biro E., és mtsai.: Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* (2006) 25, 240.
7. Bologna J. L., Jorizzo J. L. Rkini R.P.: *Dermatology*. Moshby Elsevier, 2008. Spain.
8. Boulton A., és mtsai.: Neuropathic diabetic foot ulcers. *N Engl J Med* (2004) 351, 48.
9. Boyko E. J., Ahroni J. H., Stensel V., és mtsai.: A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care.* Jul (1999) 22(7), 1036-42.
10. Braun-Falco O., Plewig G., Burgdorf W., Landthaler M.: *Dermatologie und Venereologie*. Springer, 2008, Heidelberg
11. Camacho C. P., Hoff A. O., Lindsey S. C., és mtsai.: Early diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 2B: a challenge for physicians. *Arg Bras Endocrinol Metabol.* (2008) 52(8), 1393-8.
12. Chevrand-Breton J., Simon M., Bourel M., és mtsai.: Cutaneous manifestations of idiopathic hermochromatosis. Study of 100 cases. *Arch Dermatol.* Feb (1977) 113(2), 161-5.
13. Clayton R. N.: Mortality, cardiovascular events and risk factors in hypopituitarism. *Growth Horm IGF Res.* Feb (1998) 8 Suppl A, 69-76.
14. Constine L. S., Woolf P. D., Cann D., és mtsai.: Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med.* Jan 14 (1993) 328 (2), 87-94.
15. Del Rosso A., Cerinic MM., De Giorgio F., és mtsai.: Rheumatological manifestations in diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev.* (2006) 2(4), 455-66.
16. Dabski K., Winkelmann R. K.: Generalized granuloma annulare: Clinical and laboratory findings in 100 patients. *J Am Acad Dermatol* (1989) 20, 39.
17. Dreskin S. C., Andrews K. Y.: The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (2005) 5, 408.
18. Fatourech V., Ahmed D. D., Schwartz K. M.: Thyroid acropachy: Report of 40 patients treated at a single institution in a 26-year period. *J Clin Endocrinol Metab* (2002) 87, 5435.
19. Ettl K.: Diabetic skin changes from the dermatological point of view, *Vnitr Lek.* (2006) 52(5), 454-8.
20. Freedberg I. M., Eisen A. Z., Wolff K., és mtsai.: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*.
21. Gagel R. F., Levy M. L., Donovan D. T., és mtsai.: Multiple endocrine neoplasia type 2a associated with cutaneous lichen amyloidosis. *Ann Intern Med.* Nov 15. (1989) 111 (10), 802-6.
22. Glasgow B. J., Steinsapir K. D., Anders K., és mtsai.: Adrenal pathology in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol.* Nov (1985) 84 (5), 594-7.
23. Gordon C. M.: Menstrual disorders in adolescents. Excess androgens and the polycystic ovary syndrome, *Pediatr Clin North Am.* (1999) 46 (3), 519-43.
24. Hall G., Phillips T. J.: Estrogen and skin: The effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol* (2005) 53, 555, quiz 569.
25. Harold G.: *Belgyógyászat* 2000.
26. Hartog M., Hull M. G.: Hyperprolactinaemia. *BMJ.* Sep 17 (1988) 297 (6650), 701-2.
27. Hausman M. S. Jr., Thompson N. W., Gauger P. G., és mtsai.: The surgical management of MEN-1 pancreatoduodenal neuroendocrine disease. *Surgery.* Dec (2004) 136 (6), 1205-11.
28. Heppner C. és mtsai.: Somatic mutation of the MEN1 gene in parathyroid tumours. *Nat Genet* (1997) 16, 375.
29. Higgins S. P., Freemark M., Prose N. S.: Acanthosis nigricans: a practical approach to evaluation and management. *Dermatol. Online J.* (2008) 15, 14(9):2.
30. Hoyt K. L., Schmidt M. C.: Polycystic ovary (Stein-Leventhal) syndrome: etiology, complications, and treatment, *Clin Lab Sci.* (2004) Summer;17(3), 155-63.
31. Joshi N. és mtsai.: Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* (1999) 341, 1906.
32. Koller M. F., Papassotiropoulos A., Henke K., és mtsai.: Evidence of a genetic basis of Morgagni-Stewart-Morel syndrome. A case report of identical twins. *Neurodegener Dis.* (2005) 2(2), 56-60.
33. Krysiak R., Okopien B., Boldys A.: Autoimmune polyglandular syndromes, *Przegl Lek.* (2008) 65(9), 393-400.
34. *Lancet.*: Management of prolactinoma. *Lancet.* Sep 15 (1990) 336 (8716), 661.
35. Ladenson P. W., Singer P. A., Ain K. B., és mtsai.: American Thyroid Association Guidelines For Detection Of Thyroid Dysfunction. *Arch Internal Med.* (2000) 160, 1573-75.
36. Larsen K., Jensen T., Karlsmark T., és mtsai.: Incidence of bullous diabeticorum—a controversial cause of chronic foot ulceration. *Int Wound J.* (2008) 5 (4), 591-6.
37. Lee Y., és mtsai.: Hypocalcaemia-induced pustular psoriasis-like skin eruption. *Br J Dermatol* (2005) 152, 591.
38. Lowitt M. H., Dover J. S.: Necrobiosis lipoidica. *J Am Acad Dermatol* (1991) 25, 735.
39. Lubowe.: Achard-Thiers syndrome. *Arch Dermatol.* (1971) 103(5), 544-5.
40. Marx S. J.: Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med.* Dec 21. (2000) 343 (25), 1863-75.
41. Melmed S.: Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med* (2006) 355, 2558.
42. Mequerditchian C., Jaquet P., Béliard S., és mtsai.: Scleredema adultorum of Buschke: an under recognized skin complication of diabetes., *Diabetes Metab.* (2006) 32(5 Pt 1), 481-4.
43. Molitch M. E., és mtsai.: Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* (2006) 91, 1621.
44. Mork N. J., Rajka G., Halse J.: Treatment of acanthosis nigricans with etretinate (Tigason) in a patient with Lawrence-Seip syndrome (generalized lipodystrophy) *Acta Dem Venereol.* (1986) 66 (2), 173-4.
45. Narayan K. M., és mtsai.: Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* (2003) 290, 1884.
46. Nathan D. M.: Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med.* Jun 10. (1993) 328 (23), 1676-85.
47. Nikoleishvili L. R., Kurashvili R. B., Virsaladze D. K., és mtsai.: Characteristic changes of skin and its accessories in type 2 diabetes mellitus, *Georgian Med News.* (2006) 131, 43-6.
48. Pelletier-Morel L., Fabien N., Mouhoub Y., és mtsai.: Hyperparathyroidism in a patient with autoimmune polyglandular syndrome. *Intern Med.* (2008) 47(21), 1911-5.
49. Roberts C. G., Ladenson P. W.: Hypothyroidism. *Lancet.* Mar 6 2004;363(9411):793-803.
50. Schwartz KM., és mtsai.: Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema): Long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab* (2002) 87, 438.
51. Singh N., Armstrong D. G., Lipsky B. A.: Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* (2005) 293, 217.
52. Somoni N., Harrison S., Bergfeld W. F.: The clinical evaluation of hirsutism. *Dermatol Ther.* (2008) 21 (5), 376-91.
53. Stewler G. J.: A 64-year-old woman with primary hyperparathyroidism. *JAMA.* Apr 13 (2005) 293 (14), 1772-9.
54. Ten S., New M., Maclaren N.: Clinical review 130: Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab* (2001) 86, 2909.
55. Török László: *A bőrtünetek általános diagnosztikai jelentősége*, Medicina, Budapest, 2000.
56. Tulassay Zs.: *A Belgyógyászat alapjai*. Medicina. 2007. Budapest
57. Vance M. L.: Hypopituitarism. *N Engl J Med.* Jun 9 (1994) 330(23), 1651-62.
58. Walsh J. S., Fairley J. A.: Calcifying disorders of the skin. *J Am Acad Dermatol* (1995) 33, 693, quiz 707.
59. Weetman A. P.: Graves' disease. *N Engl J Med* (2000) 343, 1236.
60. White P. C., Speiser P. W.: Steroid 11 beta-hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Jun (1994) 23(2), 325-39.
61. White R., McIntosh C.: Topical therapies for diabetic foot ulcers: standard treatments. *J Wound Care.* (2008) 17(10), 426, 428-32.
62. Yanovski J. A., Cutler G. B. Jr.: Glucocorticoid action and the clinical features of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Sep (1994) 23(3), 487-509.