

SKOCZYLAS, Kamila, ROKICKI, Sebastian, SCHOK, Katarzyna & MIKULSKA, Julia. Clinical manifestations of Graves' disease among adults - a review of literature. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;37(1):67-73. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.37.01.005>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43811>
<https://zenodo.org/record/8007176>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023.

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 02.05.2023. Revised: 10.05.2023. Accepted: 05.06.2023. Published: 06.06.2023.

Clinical manifestations of Graves' disease among adults - a review of literature Manifestacje kliniczne choroby Gravesa-Basedowa u dorosłych - przegląd literatury

Kamila Skoczylas, Sebastian Rokicki, Katarzyna Schok, Julia Mikulska

1. Corresponding author: Kamila Skoczylas

Szpital Bielański im. Ks. Jerzego Popiełuszki SPZOZ w Warszawie

ORCID: 0000-0002-9788-605X

e-mail: kamilaskoczylas0203@gmail.com

2. Sebastian Rokicki

Samodzielny Publiczny Specjalistyczny Szpital Zachodni im. św. Jana Pawła II w Grodzisku Mazowieckim

ORCID: 0009-0003-7548-7677

e-mail: sebastianrokicki@icloud.com

3. Katarzyna Schok

Szpital Bielański im. Ks. Jerzego Popiełuszki SPZOZ w Warszawie

ORCID: 0009-0003-3373-8300

e-mail: kasiaschok@gmail.com

4. Julia Mikulska

Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

ORCID: 0009-0003-7452-8983

e-mail: jkmikulska@gmail.com

Abstract

Introduction: The most common cause of hyperthyroidism among adults is Graves' disease. The symptoms that occur in the course of this disease affect various systems and organs, including the skin, eyes, cardiovascular system, nervous system and respiratory system.

The aim of the study: The aim of the work was to review available publications and materials and present the current state of knowledge on possible symptoms of Graves' disease among adults.

Material and method: A review of publications available in the PubMed database was conducted. Articles were searched in English using keywords such as Graves' disease, hyperthyroidism, thyrotoxicosis, thyroid disease. Subsequently, works related to the subject of the publication were selected.

Conclusions: Graves' disease is a fairly common endocrine disorder, but its diagnosis can be delayed due to the variety and non-specificity of symptoms. In untreated cases, hyperthyroidism can lead to a life-threatening condition. Effective antithyroid drugs are available, so it is important to remain vigilant and recommend monitoring thyroid function tests if there are suspicions of its dysfunction.

Keywords: Graves' disease, hyperthyroidism, thyrotoxicosis

Abstrakt

Wstęp: Najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy u osób dorosłych jest choroba Gravesa-Basedowa. Objawy występujące w przebiegu tego schorzenia dotyczą różnych układów i narządów, w tym skóry, narządu wzroku, układu sercowo-naczyniowego, układu nerwowego, oddechowego.

Cel pracy: Celem pracy był przegląd dostępnych publikacji i materiałów oraz przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat możliwych objawów choroby Gravesa-Basedowa u dorosłych.

Materiał i metody: Dokonano przeglądu publikacji dostępnych w bazie danych PubMed. Artykuły były wyszukiwane w języku angielskim przy użyciu słów kluczowych: choroba Gravesa-Basedowa, nadczynność tarczycy, tyreotoksykoza, hipertyreoz, choroby tarczycy. Następnie wybrano prace związane z tematem poniższej publikacji.

Wnioski: Choroba Gravesa-Basedowa jest dość częstym schorzeniem endokrynologicznym, ale jej diagnoza bywa opóźniona ze względu na różnorodność i niespecyficzność objawów. W nieleczonych przypadkach nadczynność tarczycy może prowadzić do stanu zagrożenia życia. Dostępne są skuteczne leki przeciwtarczycowe, dlatego ważne jest, aby zachować czujność i zalecać badania monitorujące funkcjonowanie tarczycy w przypadku podejrzenia zaburzeń jej funkcjonowania.

Słowa kluczowe: choroba Gravesa-Basedowa, nadczynność tarczycy, tyreotoksykoza, hipertyreoz

Wprowadzenie

Nadczynność tarczycy może wystąpić w przebiegu wielu różnych stanów klinicznych. Choroba Gravesa-Basedowa (chGB), schorzenie o podłożu autoimmunologicznym, w którym występują przeciwciała IgG skierowane przeciwko receptorom dla TSH, jest jednak najczęstszą z przyczyn. [1,2] W wyniku pobudzenia receptorów dla TSH dochodzi do nadmiernej produkcji i uwalniania hormonów tarczycy oraz występowania objawów jej nadczynności. Jednocześnie prowadzi to do stymulacji wzrostu tarczycy oraz jej unaczynienia, co często prowadzi do powiększenia narządu. Choroba ta występuje u około 1% populacji, częściej dotyka kobiet niż mężczyzn (stosunek kobiet do mężczyzn wśród pacjentów waha się od 5:1 do 10:1), szczyt zachorowalności przypada między 40 a 60 rokiem życia, jednak może wystąpić u osób w każdym wieku i płci. [3] Objawy chGB są zróżnicowane i dotyczą wielu układów i narządów, co utrudnia czasem prawidłowe zdiagnozowanie choroby. Dodatkowo, chGB powoduje unikalne problemy, które nie są związane z wysokimi poziomami hormonów we krwi. Należą do nich orbitopatia, dermopatia naciekowa (lokalna lub goleniowy obrzęk śluzowaty) i akropatia. [2]

Układ nerwowy:

Pacjenci z nadczynnością tarczycy prezentują szerokie spektrum objawów neuropsychiatrycznych,

takich jak: lęk, drażliwość, bezsenność, zmęczenie, zaburzenia nastroju oraz zaburzenia koncentracji. [15] Symptomy te często mylone są z objawami chorób psychicznych, co powoduje, że chorzy później zgłaszają się do lekarza, a po zgłoszeniu się - długo (>1 miesiąca) oczekują na postawienie właściwej diagnozy. [15,16] Aż około 60% pacjentów z chGB ma zaburzenia lękowe, dodatkowo w badaniach wykazano korelację pomiędzy stężeniem wolnego hormonu T4 a poziomem lęku u pacjentów z nadczynnością tarczycy. [16,18,19] Zaburzenia depresyjne występują natomiast u 31 do 69% pacjentów, częściej u pacjentów w starszym wieku. [16, 17] Psychoza i mania rzadko występują jako początkowe objawy u pacjentów z nadczynnością tarczycy. Pomimo występowania u chorych nadpobudliwości i drażliwości, rzadko spełniają oni kryteria rozpoznania manii. [20]

Skóra:

Skóra w nadczynności tarczycy jest ciepła, co spowodowane jest zwiększonym przepływem krwi i rozszerzeniem obwodowych naczyń krwionośnych, ponadto jest gładka, co wynika ze zmniejszenia grubości warstwy keratyny. [23] Na skutek wzmożonego metabolizmu i aktywności beta-adrenergicznej występuje nadmierna potliwość, która może być związana z nietolerancją ciepła. [1] Inną skórą manifestacją może być miejscowa lub uogólniona nadmierna pigmentacja skóry. [23] Badacze wiążą to ze wzmożonym uwalnianiem przez przysadkę mózgową hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) w odpowiedzi na przyspieszony rozkład kortyzolu. [26] Włosy w przebiegu nadczynności tarczycy są miękkie i cienkie, może wystąpić łysienie niebliznowaciejące. Około 5% pacjentów ma zmiany na paznokciach, m.in. dystalne odwarstwienia płytki paznokciowej od łożyska (onycholiza). [23]

W chGB poza wyżej wymienionymi objawami skórnymi mogą wystąpić charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej: dermopatia lub obrzęk przedgoleniowy (0,5% do 4%) oraz akropatia (<1%). [23] Dermopatia jest rzadką manifestacją chGB, zwykle typowe zgrubienia skóry występują na przedniej powierzchni goleni, ale można je także zaobserwować m.in. w obrębie kończyn górnych, blizn pooperacyjnych, czy miejsc narażonych na urazy. Przyczyną tego objawu jest proliferacja fibroblastów i limfocytów, gromadzenie się glikozaminoglikanów oraz związków mucyny. Zmiany zazwyczaj dotyczą kończyn dolnych, są symetryczne, a wyglądem przypominają skórę pomarańczy [25] Akropatia jest bardzo rzadko występującym objawem, zwykle towarzyszy orbitopatii i dermopatii, dotyczy około 0,3% pacjentów z chGB. Najczęściej występuje w przeciągu tygodni lub nawet wielu lat od leczenia aktywnej nadczynności tarczycy, u pacjentów w stanie hipotyreozy lub eutyreozy [24] Polega na występowaniu: niebolesnego obrzęku palców rąk (i czasem także stóp) oraz podokostnowego zgrubienia kości, zwykle w obrębie: I, II i V kości śródreżca, paliczek bliższych dłoni, I kości śródstopia i paliczek bliższych stopy. [23] Zwykle jest bezbolesna, dolegliwości pod postacią bólu i zaburzeń funkcji mogą pojawić się w przypadku nasilonego obrzęku. [25]

Narząd wzroku:

Orbitopatia tarczycowa jest objawem, który nie wynika z hipertyreozą, natomiast jej dokładna przyczyna pozostaje nieznaną. Zostały zidentyfikowane dwa receptory związane z rozwojem lub progresją objawów ocznych u pacjentów z chGB - receptor tyreotropiny (TSHr) i receptor czynnika wzrostu podobnego do insuliny typu 1 (IGF-1r). U takich osób występuje zwiększona ekspresja tych receptorów w fibroblastach oczodołowych, co prowadzi do wzrostu wytwarzania kwasu hialuronowego przez te komórki, zwiększenia adipogenezy oraz napływu aktywowanych limfocytów T do oczodołu, co skutkuje stanem zapalnym tej okolicy. [7]

Zapadalność na orbitopatię tarczycową u pacjentów z chGB jest różna w różnych badaniach, natomiast zwykle jest to ok. 40% (Europa - ok. 38%, Azja - ok. 44%, Ameryka Północna ok. 27%, Oceania - ok. 58%). [7] Niepodważalnym czynnikiem ryzyka wystąpienia objawów ocznych jest palenie wyrobów tytoniowych. [8] Natomiast co do płci i wieku badania wykazały, że orbitopatia tarczycowa jest częstsza u młodych kobiet, natomiast starsi mężczyźni mają zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu. [9]

Objawy w orbitopatii tarczycowej są bardzo zróżnicowane i obejmują: samoistny ból zagałkowy, ból przy spojrzeniu w górę lub w dół, zaczerwienienie powiek, zaczerwienienie spojówek, łzawienie, swędzenie, pieczenie, uczucie piasku pod powiekami, uczucie suchości, zapalenie mięska łzowego i/lub fałdu półksiężycowatego spojówki, obrzęk powiek, obrzęk spojówek, wytrzeszcz (wypukłe/wystające oczy), zaburzenia ruchomości gałek ocznych (podwójne widzenie, zbaczanie jednego oka), pogorszenie ostrości wzroku (rozmarywanie, gorsze rozpoznawanie kolorów lub odcieni szarości). [9, 10] Natomiast najczęstszymi objawami u pacjentów są te dotyczące tkanek miękkich i wytrzeszcz. [10] Dodatkowo w przebiegu chGB może wystąpić szereg objawów ocznych charakterystycznych dla tej choroby, są to: objaw Dalrymple'a (retrakcja powiek), objaw Graefego (ukazanie się rąbka twardówki nad tęczówką przy ruchu gałek ocznych w dół), objaw Kochera (ukazanie się rąbka twardówki nad tęczówką przy ruchu gałek ocznych w górę), objaw Möbiusa (zbaczanie jednej z gałek ocznych przy patrzeniu zbieżnym), objaw Stellwaga (rzadkie mruganie), objaw Jelinka (zwiększona pigmentacja powiek).

Układ kostny

Hormony produkowane przez tarczycę mają istotny wpływ na rozwój układu kostnego oraz utrzymanie masy oraz wytrzymałości kości u osób dorosłych. Hipertyreoza powoduje natomiast wysoki obrót kostny z przyspieszoną utratą gęstości mineralnej kości oraz zwiększoną podatnością na złamania. [4,5] W obecnych czasach ciężka osteoporoza wynikająca z nieleczonej tyreotoksykozy występuje rzadko ze względu na wczesne diagnozowanie i włączanie odpowiedniego leczenia, jednak niezdiagnozowana nadczynność tarczycy jest istotnym czynnikiem wtórej utraty masy kostnej u pacjentów zgłaszających się do szpitala z powodu złamania. [5] Co więcej, badania wskazują na zwiększone ryzyko złamań w przypadku hipertyreozy, szczególnie u kobiet po menopauzie. [6]

Układ oddechowy:

Na przestrzeni lat przeprowadzono wiele badań w celu wytłumaczenia etiologii duszności, która jest częstym objawem z układu oddechowego u pacjentów z nadczynnością tarczycy. Najczęściej wskazywaną przyczyną jest obejmująca mięśnie oddechowe miopatia mięśniowa, która ustępuje po leczeniu. Wymieniane jest także przekrwienie płuc oraz ucisk tchawicy przez powiększoną tarczycę, co skutkuje obturacją dróg oddechowych i utrudnieniem przepływu powietrza. [21] Dodatkowo wykazano, że u pacjentów z nadczynnością tarczycy podczas wysiłku występuje nadmierny wzrost wentylacji minutowej, nieproporcjonalny do wykonywanej pracy oraz produkcji CO₂, wynikający ze zwiększonego centralnego napędu oddechowego. Efekt ten może zostać zniesiony przez antagonistów receptorów beta, co sugeruje udział stymulacji adrenergicznej w pobudzaniu ośrodka oddechowego. [22]

Układ krążenia:

Objawy kardiologiczne wynikają z wpływu hormonów produkowanych przez tarczycę na serce i układ naczyniowy obwodowy, jest to: bezpośredni wpływ na serce, wpływ na układ naczyniowy, a przez to pośredni wpływ na serce, a także stan pobudzenia współczulnego bez zwiększenia stężenia katecholamin we krwi. [11]

Tachykardia, definiowana jako przyspieszenie częstości rytmu serca powyżej 90 uderzeń na minutę, jest jednym z najczęstszych objawów nadczynności tarczycy. [12,13] Zwiększenie częstości rytmu serca, razem ze zmniejszeniem oporu naczyniowego, wzrostem kurczliwości lewej komory i jej frakcji wyrzutowej oraz zwiększeniem objętości krwi prowadzi do zwiększenia pojemności minutowej nawet o 300%. [12] Innym częstym objawem kardiologicznym hipertyreozy są zaburzenia rytmu serca pod postacią migotania i trzepotania przedsionków. Badania wykazały, że u 8,3% pacjentów z nadczynnością tarczycy w ciągu 30 dni po postawieniu rozpoznania wystąpił epizod migotania przedsionków. Zwiększone ryzyko takiego powikłania mieli mężczyźni, pacjenci w podeszłym wieku, z chorobą niedokrwienną serca, chorobą zastawkową lub zastoinową niewydolnością serca. [12]

Układ pokarmowy:

Hormony tarczycy oddziałują na niemal wszystkie narządy układu pokarmowego, dlatego objawy w przebiegu hipertyreozy mogą być bardzo zróżnicowane. Jednym z częstych symptomów jest wzrost apetytu, który często jest niewystarczający do utrzymania wagi w stanie wzmożonego katabolizmu wynikającego z nadmiaru hormonów tarczycy. Dodatkowo u nawet do 25% pacjentów występują łagodne do umiarkowanych biegunki, które mogą prowadzić do upośledzenia wchłaniania tłuszczów. [14]

Układ rozrodczy:

Zaburzenia w funkcjonowaniu układu rozrodczego u pacjentów z nadczynnością tarczycy wynikają ze zwiększonego stężenia w surowicy białka wiążącego hormony płciowe (SHBG), estradiolu, testosteronu, hormonu luteotropowego (LH) i hormonu folikulotropowego (FSH). [27,28] Najczęstszym objawem u kobiet są zaburzenia cyklu miesięczkowego, zwykle oligomenorrhoea (rzadko występujące miesiączki, cykle >35 dni), rzadziej polymenorrhoea (częste miesiączki, cykle <21 dni). [27] U mężczyzn mogą wystąpić: spadek libido (częstość 17,6%), zaburzenia erekcji (częstość 2,9%), przedwczesny wytrysk (częstość 50%) lub opóźniony wytrysk (częstość 14,7%). [28]

Wnioski:

Choroba Gravesa-Basedowa jest schorzeniem endokrynologicznym, które występuje z częstością około 1% w populacji. Mimo że nie należy do rzadkich chorób, wiele osób otrzymuje opóźnioną diagnozę ze względu na różnorodność objawów, które mogą dotyczyć różnych narządów i układów, oraz ich niespecyficzność, takie jak drażliwość, tachykardia, męczliwość i duszność. W niektórych przypadkach choroba może manifestować się poprzez charakterystyczne objawy, takie jak orbitopatia tarczycowa i dermopatia naciekowa.

Warto zwrócić uwagę na ten problem, ponieważ nieleczona nadczynność tarczycy może prowadzić do stanu zagrożenia życia znanego jako przełom tarczycowy, który powoduje niewydolność wielonarządową. W dzisiejszych czasach dostępne są skuteczne leki przeciwtarczycowe, które umożliwiają kontrolowanie choroby Gravesa-Basedowa i zapobiegają poważnym powikłaniom. Z tego względu ważne jest, aby zachować czujność i zalecać pacjentom wykonanie badań monitorujących funkcjonowanie tarczycy w przypadku podejrzenia zaburzeń jej funkcjonowania.

Bibliografia

1. Cooper, D. S. (2003). *Hyperthyroidism. The Lancet*, 362(9382), 459–468. doi:10.1016/s0140-6736(03)14073-1
2. Weetman, A. P. (2000). *Graves' Disease. New England Journal of Medicine*, 343(17), 1236–1248. doi:10.1056/nejm200010263431707
3. Brent, G. A. (2008). *Graves' Disease. New England Journal of Medicine*, 358(24), 2594–2605. doi:10.1056/nejmcp0801880
4. Vestergaard, P., & Mosekilde, L. (2003). *Hyperthyroidism, Bone Mineral, and Fracture Risk—A Meta-Analysis. Thyroid*, 13(6), 585–593. doi:10.1089/105072503322238854
5. Sandrine P. G. Bours, Tineke A. C. M. van Geel, Piet P. M. M. Geusens, Marcel J. W. Janssen, Heinrich M. J. Janzing, Ge A. Hoffland, Paul C. Willems, Joop P. W. van den Bergh, Contributors to Secondary Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases in Patients Presenting with a Clinical Fracture, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 96, Issue 5, 1 May 2011, Pages 1360–1367, doi:10.1210/jc.2010-2135
6. Murphy, E., Glüer, C. C., Reid, D. M., Felsenberg, D., Roux, C., Eastell, R., & Williams, G. R. (2010). *Thyroid Function within the Upper Normal Range Is Associated with Reduced Bone Mineral Density and an Increased Risk of Nonvertebral Fractures in Healthy Euthyroid Postmenopausal Women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(7), 3173–3181. doi:10.1210/jc.2009-2630

7. Chin, Y. H., Ng, C. H., Lee, M. H., Koh, J. W. H., Kiew, J., Yang, S. P., ... Khoo, C. M. (2020). *Prevalence of Thyroid Eye Disease in Graves' Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review. Clinical Endocrinology*. doi:10.1111/cen.14296
8. Lee MH, Chin YH, Ng CH, Nistala KRY, Ow ZGW, Sundar G, Yang SP, Khoo CM. Risk Factors of Thyroid Eye Disease. *Endocr Pract*. 2021 Mar;27(3):245-253. doi: 10.1016/j.eprac.2020.11.011. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33655885.
9. Kendler DL, Lippa J, Rootman J. The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex. *Arch Ophthalmol*. 1993 Feb;111(2):197-201. doi: 10.1001/archophth.1993.01090020051022. PMID: 8431156.
10. Mourits, M. P., Prummel, M. F., Wiersinga, W. M., & Koornneef, L. (1997). *Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. Clinical Endocrinology*, 47(1), 9–14. doi:10.1046/j.1365-2265.1997.2331047.x
11. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system: from theory to practice. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 May;78(5):1026-7. doi: 10.1210/jcem.78.5.8175954. PMID: 8175954.
12. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2004 Aug 9-23;164(15):1675-8. doi: 10.1001/archinte.164.15.1675. Erratum in: *Arch Intern Med*. 2005 Feb 14;165(3):307. PMID: 15302638.
13. Klein, I., & Ojamaa, K. (2001). *Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. New England Journal of Medicine*, 344(7), 501–509. doi:10.1056/nejm200102153440707
14. Daher R, Yazbeck T, Jaoude JB, Abboud B. Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera. *World J Gastroenterol*. 2009 Jun 21;15(23):2834-8. doi: 10.3748/wjg.15.2834. PMID: 19533804; PMCID: PMC2699000.
15. Stern RA, Robinson B, Thorner AR, Arruda JE, Prohaska ML, Prange AJ Jr. A survey study of neuropsychiatric complaints in patients with Graves' disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996 Spring;8(2):181-5. doi: 10.1176/jnp.8.2.181. PMID: 9081554.
16. Feldman, A. Z., Shrestha, R. T., & Hennessey, J. V. (2013). *Neuropsychiatric Manifestations of Thyroid Disease. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 42(3), 453–476. doi:10.1016/j.ecl.2013.05.005
17. Bauer, M., Goetz, T., Glenn, T., & Whybrow, P. C. (2008). *The Thyroid-Brain Interaction in Thyroid Disorders and Mood Disorders. Journal of Neuroendocrinology*, 20(10), 1101–1114. doi:10.1111/j.1365-2826.2008.01774.x
18. Suwalska A, Lacka K, Lojko D, et al. Quality of life, depressive symptoms and anxiety in hyperthyroid patients. *Rocz Akad Med Bialymst* 2005;50(Suppl 1): 61–3.
19. Kathol RG, Delahunt JW. The relationship of anxiety and depression to symptoms of hyperthyroidism using operational criteria. *Gen Hosp Psychiatry* 1986; 8(1):23–8.
20. Lekurwale V, Acharya S, Shukla S, Kumar S. Neuropsychiatric Manifestations of Thyroid Diseases. *Cureus*. 2023 Jan 20;15(1):e33987. doi: 10.7759/cureus.33987. PMID: 36811059; PMCID: PMC9938951.
21. Ayres J, Rees J, Clark TJ, Maisey MN. Thyrotoxicosis and dyspnoea. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1982 Jan;16(1):65-71. doi: 10.1111/j.1365-2265.1982.tb03148.x. PMID: 7074972.
22. Small, D., Gibbons, W., Levy, R. D., Lucas, F. de, Gregory, W., & Cosio, M. G. (1992). Exertional Dyspnea and Ventilation in Hyperthyroidism. *Chest*, 101(5), 1268–1273. doi:10.1378/chest.101.5.1268
23. Heymann WR. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Jun;26(6):885-902. doi: 10.1016/0190-9622(92)70130-8. PMID: 1607406.
24. Jadidi J, Sigari M, Efendizade A, Grigorian A, Lehto SA, Kolla S. Thyroid acropachy: A rare skeletal manifestation of autoimmune thyroid disease. *Radiol Case Rep*. 2019 May 23;14(8):917-919. doi: 10.1016/j.radcr.2019.04.021. PMID: 31193617; PMCID: PMC6536614.
25. Bartalena, L., & Fatourechi, V. (2014). Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *Journal of Endocrinological Investigation*, 37(8), 691–700. doi:10.1007/s40618-014-0097-2
26. KIRKEBY K, HANGAARD G, LINGJAERDE P. THE PIGMENTATION OF THYROTOXIC

- PATIENTS. *Acta Med Scand.* 1963 Sep;174:257-9. doi: 10.1111/j.0954-6820.1963.tb07920.x. PMID: 14058749.
27. Koutras DA. Disturbances of menstruation in thyroid disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1997 Jun 17;816:280-4. doi: 10.1111/j.1749-6632.1997.tb52152.x. PMID: 9238278.
28. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, Jannini EA. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Dec;90(12):6472-9. doi: 10.1210/jc.2005-1135. Epub 2005 Oct 4. PMID: 16204360.