

HASHIMOTO ENCEFALOPATIJA

Sažetak: Poremećaj funkcije štitaste žlezde prate izmene u afektivne i kognitivne funkcije. U autoimunoj tiroidnoj bolesti poremećaj afektivne i kognitivne funkcije može biti posledica disfunkcije štitaste žlezde (posledica hipo- ili hipertireoze) ili udružen sa različitim vrstama antitiroidnih antitela, prvenstveno sa anti-tiroid-peroksidaznim antitelima (antiTPO-At).

Blagi poremećaj tiroidne funkcije dovodi do promena u kognitivnim funkcijama. Kod zdravih, eutiroidnih muškaraca starijih od 60 godina, varijacije u koncentraciji ukupnog i slobodnog tiroksina (u okviru normalnog opsega) objašnjavaju preko 10% varijanse na Wechsler-ovom testu inteligencije. Opadanje kognitivne funkcije kod eutiroidnih žena, mereno primenom Mini Mental testa, takođe korelira sa koncentracijom tiroksina. Kratkotrajna (4 nedelje) hipotireoza dovodi do reverzibilnog, ali klinički značajnog kognitivnog poremećaja. Blaga hipotireoza (TSH manji od 10) takođe dovodi do reverzibilne kognitivne disfunkcije. U hipotireozi PET pokazuje globalnu redukciju protoka krvi i metabolizma glukoze u mozgu.

Hashimoto encefalopatiju karakteriše encefalopatija koja je reverzibilna na kortikosteroidnu terapiju udružena sa prisustvom antitiroidnih antitela u krvi. Encefalopatija može da se manifestuje u vidu multiplih epizoda sa slikom cerebrovaskulnog insulta (kao vaskulitis) i kao difuzni, progresivni tip u kom dominiraju demencija i psihijatrijski simptomi. Kod pacijenata sa autoimunom tiroidnom bolešću, bez znakova disfunkcije CNS-a, SPECT pokazuje značajne perfuzione abnormalnosti. Nalazi biopsije mozga i autopsijski nalazi najčešće pokazuju perivaskularnu limfocitnu infiltraciju, ali mogu biti i normalni.

Abstract: Changes in the affective and cognitive function usually accompany thyroid gland dysfunction. In autoimmune thyroid disease these changes can be caused by the thyroid dysfunction (hypo- or hyperthyroidism) or be associated with the presence of antithyroid antibodies.

Even a small change in thyroid hormone concentration is associated with change in cognitive function. In euthyroid older males variation in total and free thyroxin explain about 10 % of Wechsler adult intelligence test variance. In euthyroid, females cognitive function decline, measured using Mini Mental test, also correlates with blood thyroxin. Short-term (4 weeks) hypothyroidism induces clinically significant cognitive dysfunction, which is reversible by thyroid hormone substitution. Mild hypothyroidism (TSH less than 10) also induces reversible cognitive dysfunction. In hypothyroidism, PET scanning shows global reduction in brain blood flow and glucose metabolism.

Hashimoto's encephalopathy is characterized by the corticosteroid reversible encephalopathy associated with the presence of antithyroid antibodies. Encephalopathy can be manifested as multiple stroke-like episodes (vasculitis like), or as diffuse, progressive type characterized by the dementia and psychiatric symptoms. In euthyroid patients with Hashimoto's thyroiditis and no evidence of neurological disease, SPECT showed brain perfusion abnormalities. Post mortem and brain biopsy findings can be normal or show perivascular lymphocytic infiltration.

Recently, presence of antineuronal antibodies were found in patients with Hashimoto's thyroiditis. Specific high reactivity against human α -enolase was high in patients

with Hashimoto's encephalopathy, but absent in patients with other neurological disorders and healthy subjects. In another group of Hashimoto's encephalopathy patients specific antineural antibodies were found. Furthermore, Ferracci et al, found antithyroid antibodies in the CSF of patients with Hashimoto's encephalopathy.

Uvod

Poremećaje funkcije štitaste žlezde prate izmene u afektivnim i kognitivnim funkcijama. Veza između oboljenja štitaste žlezde i poremećene funkcije centralnog nervnog sistema opisana je još krajem 19 veka („Report on Myxoedema”, Clinical Society of London, 1888), a opisi ovih poremećaja su vrlo brzo ušli u popularnu literaturu (A. Kronin, Citadela). Međutim, poremećaji kognitivne funkcije se javljaju i kad nema izražene kliničke slike oboljenja štitaste žlezde, te je testiranje tiroidne funkcije sastavni deo dijagnostičkog protokola za demenciju [1]. U autoimunoj tiroidnoj bolesti poremećaj afektivne i kognitivne funkcije može biti posledica disfunkcije štitaste žlezde (posledica hipo- ili hipertireoze) ili udružen sa različitim vrstama antitiroidnih antitela, prvenstveno sa anti-tiroid-peroksidaznim antitelima (antiTPO-At).

Poremećaj tiroidne funkcije i funkcija mozga

Puna klinička slika hipo- i hipertireoze sadrži poremećaje afekta i kognitivne funkcije, često kao izrazitu karakteristiku [2,3]. Međutim, i diskretni poremećaji tiroidne funkcije dovode do izmena kognitivne funkcije. Kod zdravih, eutiroidnih muškaraca starijih od 60 godina, varijacije u koncentraciji ukupnog i slobodnog tiroksina (u okviru normalnog opsega) objašnjavaju preko 10% varijanse na Wechsler-ovom testu inteligencije [4]. Opadanje kognitivne funkcije kod eutiroidnih žena, mereno primenom Mini Mental testa, takođe korelira sa koncentracijom tiroksina. *The Women's Health and Aging Study* je koristila Mini Mental test skalu od 30 poena. Ova studija je pokazala da u grupi žena sa koncentracijom tiroksina 58-84 nmol/l kognitivna funkcija opada brzinom od 0.25 poena godišnje, dok u grupi sa tiroksinom od 104-161 nmol/l brzina opadanja je 0.12 poena godišnje [5]. Ovi rezultati postavljaju pitanje: „Da li je koncentracija tiroksina samo marker opšteg zdravstvenog stanja ili postoji kauzalna povezanost sa poremećajem kognitivne funkcije?“ Reverzibilnost kognitivnih poremećaja posle kratkotrajne hipotireoze bi išlo u prilog kauzalne povezanosti tiroidne i kognitivne disfunkcije. Kod obolelih od karcinoma štitaste žlezde i lečenih radioaktivnim jodom postoji kratak period hipotireoze, jer se zbog terapije supstitucija prekida na 4 nedelje. U ovoj grupi ispitanika Munte i saradnici su analizirali evocirane moždane potencijale primenom različitih kognitivnih stimulusa. Oni su pokazali da postoji reverzibilni, ali klinički značajan kognitivni poremećaj, naročito u testovima koji su zahtevali održavanje pažnje [6]. Bono i saradnici su ispitivali dejstvo supstitucije tiroidnim hormonima kod obolelih od blage forme hipotireoze. Srednja vrednost TSH pre terapije u ovoj grupi bila je 8.5 mU/L. Supstitucija tiroidnim hormonima dovela je do poboljšanja kognitivne i afektivne funkcije, što se manifestovalo boljim rezultatima na Hamiltonovom testu depresije i kognitivnim testovima funkcije govora [7]. Jensovski sa saradnicima je analizirao memoriju i evocirane moždane potencijale pre i posle supstitucije tiroksinom kod bolesnika sa subkliničkom hipotireozom. Srednja koncentracija TSH u ovih bolesnika bila je 7.1 mU/L. Po supstituciji došlo je do poboljšanja verbalnih, vizuelnih i memorijskih rezultata [8]. Osim kliničkih podataka i patofiziološka istraživanja potvrđuju postojanje kauzalne povezanosti poremećaja tiroidne i kognitivne funkcije. Constant i saradnici su primenom pozitronske emisije tomografije (PET) pokazali da kratkotrajna hipotireoza dovodi do smanjenja protoka krvi u mozgu za 23.4%, a metabolizma glukoze za 12.1%, bez izrazitih regionalnih varijacija [9]. Ovo ukazuje da kratkotrajna hipotireoza dovodi do globalne redukcije moždane aktivnosti, a odsustvo regionalnih varijacija ovo stanje razlikuje od depresije i drugih oboljenja. Osim globalne redukcije moždane aktivnosti tiroksin je

značajan za holinergičku aktivnost i CNS-u. Smith i saradnici su pokazali da se holinergička aktivnost u frontalnom korteksu i hipokampusu značajno povećava u prisustvu tiroksina [10]. Hipertireoza takođe može da dovode do reverzibilne kognitivne disfunkcije. Ova forma demencije može da liči na Alzheimer-ovu bolest. Na SPECT se nalaze abnormalnosti u različitim moždanim regionima [11].

Klinička iskustva i dosadašnja istraživanja pokazuju da postoji kauzalna veza između tiroidne disfunkcije i kognitivnih i afektivnih poremećaja. Tiroidna disfunkcija najverovatnije dovodi do promena u holinergičkoj aktivnosti, globalnoj perfuziji i globalnom metabolizmu glukoze u CNS-u. Poremećaj tiroidne funkcije ne mora da budu očigledan da bi doveo do značajnih kognitivnih i afektivnih ispada.

Tiroidna autoimunost i funkcija mozga

U autoimunoj tiroidnoj bolesti, osim poremećaja funkcije CNS-a uzrokovane promenom koncentracije tiroidnih hormona, postoji i udruženost kognitivne disfunkcije i prisustva antitiroidnih antitela, prvenstveno anti-tiroid-peroksidaznih antitela (antiTPO-At). Udruženost encefalopatije i Hashimoto-vog tiroiditisa prvi put je opisao, poznati neurolog, Brain sa saradnicima 1966. godine [12]. Od tada ovaj sindrom predstavlja klasifikacioni i semantički kamen spoticanja za neurologe i endokrinologe. Najčešći naziv pod kojim je ovaj sindrom poznat je Hashimoto encefalopatija. Međutim, neki autori ga nazivaju „autoimuni encefalitis udružen sa Hashimoto-vim tiroiditisom“ ili čak „kortikosteroid-responzivna encefalopatija udružena sa Hashimoto-vim tiroiditisom“ [13]. U daljem tekstu naziv Hashimoto encefalopatija biće korišćen kao ime ovog sindroma.

Hashimoto encefalopatiju karakteriše encefalopatije koja je reverzibilna na kortikosteroidnu terapiju udružena sa prisustvom antitiroidnih antitela u krvi. Ona se javlja uglavnom kod žena (72%), i odnos žena i muškaraca u oboljevanju je isti kao i u Hashimoto-vom tiroiditisu, a i starostna struktura odgovara starosnoj strukturi u autoimunoj tiroidnoj bolesti. Hashimoto encefalopatija javlja se i kod odraslih i kod dece [13]. Međutim, ovi podaci ne potvrđuju kauzalnu vezu tiroidne bolesti i Hashimoto encefalitisa, već su posledica dijagnostičkog kriterijuma koji zahteva prisustvo antitiroidnih antitela u krvi. Koncentracija tiroidnih hormona i TSH može biti u granicama referentnih vrednosti [14].

Encefalopatija može da se manifestuje u vidu multiplih epizoda sa slikom cerebrovaskulnog insulta (kao vaskulitis) i kao difuzni, progresivni tip u kom dominiraju demencija i psihijatrijski simptomi. U obe forme mogu da se jave stupor, koma, mioklonus i epileptički napadi [15]. Najčešći neurološki znaci Hashimoto encefalopatije su kognitivni i bihevioralni poremećaji, kao i fokalni i generalizovani epileptični napadi. Opisani su i mioklonus, tremor, horeični pokreti, poremećaji ravnoteže i hoda, halucinacije kao i tranzitorna afazija, amnezija, i glavobolja [13]. Epileptički napadi mogu da se manifestuju i kao status epilepticus, pa i da dovedu do smrtnog ishoda [16,17]. Chong sa saradnicima je na osnovu analize svojih pacijenata i opisanih slučajeva do 2002 predložio tri kriterijuma za dijagnozu Hashimoto encefalopatije: 1. poremećaja svesti, 2. odsustvo virusne ili bakterijske infekcije CNS-a i 3. postojanja visokih koncentracija (titra) antitiroidnih antitela [18].

Dodatna ispitivanja su neophodna da bi se isključila virusna ili bakterijska oboljenja CNS-a. Analiza cerebrospinalne tečnosti pokazuje povećanu koncentraciju proteina, a ponekad limfocitnu pleocitozu [18,19]. Elektroencefalografski (EEG) nalaz je u 98% slučajeva patološki [18]. EEG nalaz korelira sa težinom bolesti i najčešće prati tok bolesti, tako što se popravljaju kada se popravljaju klinička slika i pogoršava u recidivu. Stoga je koristan u proceni težine i praćenju toka bolesti [20,21]. NMR je normalan u 51% obolelih. U ostalih poremećaji su nespecifični i obuhvataju izmene u subkortikalnoj beloj masi promene u kortikalnoj masi u T2 sekvencama. Sve ove promene su reverzibilne [18]. SPECT pokazuje sniženu perfuziju korteksa i bazalnih ganglija, što je takođe reverzibilno [22-24]. Kod pacijenata sa autoimunom tiroidnom bolešću,

bez znakova disfunkcije CNS-a, SPECT pokazuje značajne perfuzione abnormalnosti [25]. Nalazi biopsije mozga i autopsijski nalazi najčešće pokazuju perivaskularnu limfocitnu infiltraciju, ali mogu biti i normalni [13].

Novija istraživanja su pokazala prisustvo novih antineuronalnih antitela kod pacijenata sa Hashimoto encefalopatijom, a koja se nisu nalazila kod drugih bolesti. Antitela protiv humane α -enolaze su bila veoma povišena u bolesnika sa Hashimoto encefalopatijom i odsutna u drugim neurološkim bolestima i kontrolnim ispitanicima [26]. U drugoj grupi bolesnika sa Hashimoto encefalitisom nađena su specifična antineuralna antitela [27]. Međutim ne treba isključiti ni mogućnost intratekalne sinteze antitela. Ferracci i saradnici su opisali prisustvo antitiroidnih antitela u cerebrospinalnoj tečnosti obolelih od Hashimoto encefalopatije [28,29].

Dosadašnja klinička i patofiziološka istraživanja potvrđuju postojanje udruženost autoimune tiroidne bolesti i encefalopatije. Prisustvo specifičnih antitela, efikasnost lečenja kortikosteroidima, autopsijski nalazi i rezultati biopsije mozga ukazuju na imunu etiologiju, a intratekalna sinteza antitiroidnih antitela na zajedničku etiologiju i zajedničke patofiziološke mehanizme. Svi ovo podaci govore u prilog tome da je Hashimoto encefalopatija zaista dijagnostički entitet, a ne mit. Semantičke distinkcije su manje bitne, jer je klinička slika veoma teška, a odgovor na kortikosteroidnu terapiju impresivan [30].

Zaključak

Autoimuna tiroidna bolest značajno utiče na funkciju centralnog nervnog sistema. Ona menja i kognitivni i afektivni status. Dva mehanizma su prisutna i to tiroidna disfunkcija i autoimuna bolest koja zahvata CNS. Tiroidna disfunkcija može da bude i vrlo blaga i da dovede po poremećaja funkcije mozga. Autoimuna bolest može da dovede do teške encefalopatije, sa slikom demencije ili psihoze. Stoga kod pacijenata sa autoimunom tiroidnom bolešću treba misliti na oba poremećaja i lečiti ih, a terapijski rezultati su uglavnom veoma povoljni.

Literatura

1. Bird T. D., Miller B.L. Alzheimer's disease and other dementias. In: Kasper D. L., Braunwald E., Hauser S. L., Longo D. L., Jameson L. J., eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16 edn. New York: McGraw-Hill, 2005; 2397.
2. Davies T. F., Larsen P. R. Thyrotoxicosis. In: Larsen P. R., Kronenberg H. M., Melmed S., Polonsky K. S., eds. Williams Textbook of Endocrinology. 10 edn. Philadelphia: Saunders, 2003; 374.
3. Larsen P. R., Davies T. F. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Larsen P. R., Kronenberg H. M., Melmed S., Polonsky K. S., eds. Williams Textbook of Endocrinology. 10 edn. Philadelphia: Saunders, 2003; 423.
4. Prinz P. N., Scanlan J. M., Vitaliano P. P. et al. Thyroid hormones: positive relationships with cognition in healthy, euthyroid older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999; **54**: M111-M116.
5. Volpato S., Guralnik J. M., Fried L. P., Remaley A. T., Cappola A. R., Launer L. J. Serum thyroxine level and cognitive decline in euthyroid older women. *Neurology* 2002; **58**:1055-1061.
6. Munte T. F., Radamm C., Johannes S., Brabant G. Alterations of cognitive functions induced by exogenous application of thyroid hormones in healthy men: a double-blind cross-over study using event-related brain potentials. *Thyroid* 2001; **11**:385-391.
7. Bono G., Fancellu R., Blandini F., Santoro G., Mauri M. Cognitive and affective status in mild hypothyroidism and interactions with L-thyroxine treatment. *Acta Neurol Scand* 2004; **110**:59-66.
8. Jensovsky J., Ruzicka E., Spackova N., Hejdukova B. Changes of event related potential and cognitive processes in patients with subclinical hypothyroidism after thyroxine treatment. *Endocr Regul* 2002; **36**:115-122.

9. Constant E. L., de Volder A. G., Ivanoiu A. et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**:3864-3870.
10. Smith J. W., Evans A. T., Costall B., Smythe J.W. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; **26**:45-60.
11. Fukui T., Hasegawa Y., Takenaka H. Hyperthyroid dementia: clinicoradiological findings and response to treatment. *J Neurol Sci* 2001; **184**:81-88.
12. Brain L., Jellinek E. H., Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 1966; **2**:512-514.
13. Fatourehchi V. Hashimoto's encephalopathy: myth or reality? An endocrinologist's perspective. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; **19**:53-66.
14. Castillo P., Woodruff B., Caselli R. et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 2006; **63**:197-202.
15. Kothbauer-Margreiter I., Sturzenegger M., Komor J., Baumgartner R., Hess C.W. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol* 1996; **243**:585-593.
16. Ferlazzo E., Raffaele M., Mazzu I., Pisani F. Recurrent status epilepticus as the main feature of Hashimoto's encephalopathy. *Epilepsy Behav* 2006; **8**:328-330.
17. Striano P., Pagliuca M., Andreone V., Zara F., Coppola A., Striano S. Unfavourable outcome of Hashimoto encephalopathy due to status epilepticus. One autopsy case. *J Neurol* 2006; **253**:248-249.
18. Chong J. Y., Rowland L. P., Utiger R. D. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003; **60**:164-171.
19. Seipelt M., Zerr I., Nau R. et al. Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; **66**:172-176.
20. Henchey R., Cibula J., Helveston W., Malone J., Gilmore R.L. Electroencephalographic findings in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 1995; **45**:977-981.
21. Peschen-Rosin R., Schabet M., Dichgans J. Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease. *Eur Neurol* 1999; **41**:79-84.
22. Chaudhuri A., Behan P.O. The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and treatment of Hashimoto's encephalopathy (recurrent acute disseminated encephalomyelitis). *Curr Med Chem* 2003; **10**:1945-1953.
23. Bertoni M., Falcini M., Sestini S., Niccoli L., Nannini C., Cantini F. Encephalopathy associated with Hashimoto's thyroiditis: an additional case. *Eur J Intern Med* 2003; **14**:434-437.
24. Forchetti C. M., Katsamakidis G., Garron D. C. Autoimmune thyroiditis and a rapidly progressive dementia: global hypoperfusion on SPECT scanning suggests a possible mechanism. *Neurology* 1997; **49**:623-626.
25. Zettinig G., Asenbaum S., Fueger B.J. et al. Increased prevalence of subclinical brain perfusion abnormalities in patients with autoimmune thyroiditis: evidence of Hashimoto's encephalitis? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; **59**:637-643.
26. Ochi H., Horiuchi I., Araki N. et al. Proteomic analysis of human brain identifies alpha-enolase as a novel autoantigen in Hashimoto's encephalopathy. *FEBS Lett* 2002; **528**:197-202.
27. Oide T., Tokuda T., Yazaki M. et al. Anti-neuronal autoantibody in Hashimoto's encephalopathy: neuropathological, immunohistochemical, and biochemical analysis of two patients. *J Neurol Sci* 2004; **217**:7-12.
28. Ferracci F., Bertiato G., Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci* 2004; **217**:165-168.
29. Ferracci F., Moretto G., Candeago R. M. et al. Antithyroid antibodies in the CSF: their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2003; **60**:712-714.
30. Chong J. Y., Rowland L. P. What's in a NAIM? Hashimoto encephalopathy, steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis, or nonvasculitic autoimmune meningoencephalitis? *Arch Neurol* 2006; **63**:175-176.

