

---

Jelena Buzejić<sup>1</sup>, Teodora Jovanović<sup>1</sup>, Sonja Jovanović<sup>1</sup>,  
Matija Buzejić<sup>2</sup>, Duška Vučen<sup>2</sup>, Boban Stepanović<sup>2</sup>, Milutin Kostić<sup>1,3</sup>

## PRODUŽENA I NELEČENA HIPOTIREOZA KAO JEDAN OD MOGUĆIH UZROKA AKUTNE PSIHOTIČNE EPIZODE

**Sažetak:** Psihoza je skup simptoma koji dovode do poremećaja kontakta ili čak prekida kontakta sa stvarnošću. To može biti u vidu poremećaja, opažanja, emocija, mišljenja i ponašanja. Psihoze imaju mnoštvo različitih uzroka, a jedan od njih je i hipotireoza. Tiroksin je značajan za globalnu funkciju moždane aktivnosti, a holinergička aktivnost u frontalnom korteksu i hipokampusu značajno se povećava u njegovom prisustvu. Dijagnoza psihotične epizode postavlja se na osnovu auto- i hetero- anamneze, kao i psihijatrijskim pregledom. Prisutno je postojanje: pozitivnog sindroma, dezorganizacije i negativnog sindroma. Nakon postavljanja dijagnoze psihotičnog poremećaja u terapiju se uključuju antipsihotici, a po pristizanju nalaza koji verifikuju hipotireozu u terapiju se uključuje i tiroksin. Terapijski odgovor se postiže već nakon nekoliko dana do nedelja. Kod pacijenata sa akutnom psihozom, a posebno kod onih sa pozitivnom ličnom i porodičnom anamnezom na hipotireozu treba razmišljati u pravcu neprepoznatog endokrinološkog oboljenja.

**Ključne reči:** psihoza, psihotična epizoda, hipotireoza

### *Uvod*

Psihoza je skup simptoma koji dovode do otuđenja pacijenta od realnosti (1). Ogleda se u poremećenom kontaktu ili čak prekidu kontakta sa stvarnošću koji se manifestuju kroz duboki poremećaj opažanja, emocija, mišljenja ili ponašanja (2). Psihoze imaju mnoštvo različitih uzroka. Gruba podela bi mogla da bude na neorganske (ili primarne), organske (ili sekundarne) i psihoze izazvane upotrebom psihoaktivnih supstanci (1). U neorganske bi spadale shizofrenija i bipolarni pore-

---

<sup>1</sup> Buzejić Jelena, Institut za mentalno zdravlje, Beograd, Srbija.

<sup>2</sup> Centar za endokrinu hirurgiju, Klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije.

<sup>3</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija.

mećaj, a u organske sva stanja koja dovode do homeostatskih poremećaja u mozgu, uključujući endokrinološke poremećaje. Hipotireoza ili hipotireoidizam predstavlja smanjeno lučenje hormona štitaste žlezde. Uzroci hipotireoze mogu biti urođeni (atireoza, hemiagenezija štitaste žlezde) ili stečeni. Najčešći uzrok hipotireoidizma predstavlja Hašimotov tireoiditis sa prevalencijom od 3% u opštoj populaciji (3). Psihoteični simptomi, uključujući paranoidne ideje, vizuelne i auditivne halucinacije, ranije su smatrani čestim simptomima hipotireoze, dok se danas zna da se ovi simptomi javljaju u oko 5% pacijenata sa hipotireozom (4). Ovi simptomi se najčešće javljaju nakon pojave fizičkih simptoma, odnosno nekoliko meseci do nekoliko godina od početka hipotireoze.

## Dijagnostika

Dijagnoza psihoteične epizode postavlja se na osnovu auto- i hetero- anamneze, kao i psihijatrijskim pregledom. Psihičke tegobe najčešće prisutne kod pacijenata sa sumnjom na psihoteičnu epizodu su postojanje:

### I pozitivnog sindroma

- a) halucinacije – najčešće auditivne, vizuelne, taktilne i olfaktivne;
- b) sumanute ideje – persekucije (utisak da pacijenta neko prati, posmatra), uticaja (da je ponašanje pacijenta pod nečijom kontrolom) i odnosa (poruke iz okoline upućene samo pacijentu);

### II dezorganizacije

- a) poremećaj govora kao najupadljiviji simptom, osiromašen govor, poremećaji misaonog toka, neologizmi, eholalila;
- b) dezorganizacija ponašanja u domenu motorike i socijalne interakcije, gde mogu biti prisutni simptomi od katatone ukočenosti, preko agitacije, sve do socijalnog distanciranja i zanemarivanja higijene;
- c) afektivna neusklađenost u smislu neadekvatne reakcije, ideo-afektivne disocijacije;

### III negativnog sindroma

- a) alogija – poteškoće u komunikaciji kao posledica poremećaja mišljenja;
- b) anhedonija – osećaj emotivne praznine, poteškoće u pronalaženju zadovoljstva;
- c) abulija/hipobulija – potpuni ili delimični gubitak volje koji se manifestuje nedostatkom inicijative, pasivnošću, padom opšteg funkcionisanja;
- d) poremećaj pažnje (2).

Po postavljanju sumnje na aktuelno prisutnu psihotičnu epizodu, a u toku hospitalizacije pacijenta pristupa se laboratorijskoj dijagnostici: određivanje kompletne krvne slike, biohemije, analiza urina uz toksikološke nalaze (kojima isključujemo zloupotrebu psihoaktivnih supstanci). Kod pacijenata sa pozitivnom ličnom anamnezom na hipotireozu (tireoiditisi, radiojod terapija), kod onih kod kojih se inspekcijom i palpacijom uočavaju promene na vratu (prisustvo strume, ožiljka od operacije) ili uvidom u medicinsku dokumentaciju (izveštaji endokrinologa o lečenju hipotireoze) određuje se nivo TSH, FT4, T4. T3. Ukoliko rezultati ukazuju na visok nivo TSH, uz snižene hormone štitaste žlezde, uz konsultaciju endokrinologa potrebno je uključiti/korigovati terapiju tiroksinom i pratiti potencijalno održavanje/povlačenje psihotičnih simptoma.

Posebno je važno biti oprezan i razmišljati o ovoj dijagnozi kod starije populacije jer se određeni somatski simptomi hipotireoze mogu prezentovati kao normalan proces starenja te da budu neprepoznati. Kod ovakvih osoba je u literaturi opisano da upravo simptomi psihoze nastupaju kao prvi, ne zato što je to zaista tako već zato što razvoj hipotireoze i brojni raniji simptomi nisu prepoznati ili su tumačeni kao proces starenja i očekivana posledica istog (5, 6).

## *Lečenje*

Pacijenti sa akutnom psihotičnom epizodom se hospitalizuju na period od 4 do 6 nedelja, nakon čega se lečenje može nastaviti u slučaju postojanja potrebe u uslovima dnevne bolnice, a radi održavanja stabilnosti remisije. U toku hospitalizacije, paralelno sa ispitivanjem, pacijent se inicijalno tretira tiroksinom ili kombinacijom psihofarmaka (antipsihotika+tiroksin) i psiho/socioterapije.

Internistička terapija koja se primenjuje sa ciljem popravljavanja endokrinološkog disbalansa predstavlja osnovu lečenja, te vrlo brzo po započinjanju uzimanja tiroksina dolazi do kupiranja psihotičnih simptoma. Po pristizanju laboratorijskih rezultata u slučaju verifikovane hipotireoze (snižen FT4 uz povišen TSH) uz psihofarmake pacijentima se ordinira i tiroksin. Dnevna doza tiroksina se optimizuje prema telesnoj težini 1.6 mcg/kg/dan, uz merenje TSH nakon 4–8 nedelja (7). Poželjno je da nivo TSH bude do 2,5 mIU/L (8).

Čim se uoče simptomi psihoze potrebno je započeti lečenje antipsihoticima i pre dokazivanja endokrinološkog disbalansa. Kasnije se može nastaviti sa upotrebom kao dodatna terapija, pored tiroksina, sa ciljem bržeg postizanja remisije. Ipak, poslednji pregled literature, dovodi u pitanje da li postoji naučna osnova za ovakav pristup (mada ne isključuje mogućnost s obzirom na mali broj radova sa temom) (9). Do sada se preporučivao tretman niskim početnim dozama antipsihotika druge generacije (izuzev klopazina, koji ima izražene neželjene efekte zbog kojih se preporučuje kao poslednja linija).

Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje shizofrenije u svom delu „terapija akutne faze” daje smernice i analizu antipsihotika urađenu na osnovu različitih međunarodnih vodiča, a u skladu sa registrovanim antipsihoticima u Srbiji, te može poslužiti kao vodič kliničarima pri odabiru leka kod akutne psihoze usled hipotireoze. Antipsihoticima druge generacije (atipični antipsihotici) daje se prednost u odnosu na one prve generacije (klasični antipsihotici) jer ne dovode do ekstrapiramidalnih neželjenih efekata (10). Sa druge strane, pri njihovoj upotrebi treba biti obazriv jer je i njihova upotreba praćena pojavom neželjenih efekata, pre svega u smislu razvoja metaboličkog sindroma. U Republici Srbiji aktuelno su registrovani sledeći antipsihotici druge generacije: klopazin, risperidon, olanzapin, sertindol, kvetiapin, ziprasidon, amilsuprid i paliperidon.

Od klasičnih antipsihotika, koji se mogu koristiti kao alternative, u Republici Srbiji registrovani su sledeći: hlorpromazin, flufenazin, haloperidol, levopromazin, sulpirid i cikloptiksol (11). Bez obzira na izbor antipsihotika, uvek je potrebno napraviti balans u smislu primene minimalne efikasne doze kojom se smanjuje rizik od nastanka neželjenih efekata i praćenje potencijalne pojave istih.

### ***Literaturni podaci o učestalosti psihotičnih epizoda nastalih kao posledica produžene i nelečene hipotireoze***

Tiroksin je značajan za globalnu funkciju moždane aktivnosti, a holinergička aktivnost u frontalnom korteksu i hipokampusu značajno se povećava u njegovom prisustvu. Tireoidna disfunkcija najverovatnije dovodi do promena u holinergičkoj aktivnosti, globalnoj perfuziji i globalnom metabolizmu glukoze u CNS-u (12). Nedavni rezultati nalaza PET skenera kod osoba sa hipotireozom pokazali su da u nelečenom hipotireoidizmu dolazi do redukcije cerebralnog protoka krvi, kao i smanjenog metabolizma glukoze (13).

Najčešći uzrok hipotireoidizma u opštoj populaciji predstavlja Hašimotov tireoiditis sa prevalencijom od 3% u opštoj populaciji. Pik incidence je u petoj deceniji života, a javlja se 10–20 puta češće kod žena nego kod osoba muškog pola (3). Klinička slika hipotireoze obuhvata široki spektar simptoma od blagih, poput: suve kože, opstipacije, gubitka kose, gojenja ili depresije; ukoliko bolest napreduje i ne leči se jako dugo može doći do razvoja miksedema, akutne psihoze, akutne manije i miksedemske kome.

Uzročno-posledična veza između oboljenja štitaste žlezde i poremećaja funkcije centralnog nervnog sistema opisana je još krajem XIX veka (”Report on Myxoedema”, Clinical Society of London, 1888). Nakon ovog opisa u naučnoj literaturi počeli su da se objavljuju i psihijatrijski prikazi slučajeva pacijenata sa psihozama čiji je uzrok bila produžena neprepoznata-nelečena hipotireoza. Asher sa saradnicima je 1949. godine objavio rad u kome opisuje 14 pacijenata sa miksedemskom psihozom

i hipotireozom, od kojih se njih 9 oporavilo samo od primene supstitucione terapije tiroksinom (14). Halucinacije koje se javljaju u miksedomskoj psihozi se povlače uglavnom nedelju dana od početka terapije tiroksinom. U literaturi su opisane psihoze kod osoba sa hipertireozom, gde je hipertireoza bila uzrok akutne psihotične epizode, stoga treba biti obazriv kod davanja velikih doza tiroksina jer nagli skok tiroksina kod pacijenata koji su imali psihotične epizode možda može biti okidač za njihovo ponovno javljanje (15, 16).

Pored psihotične simptomatologije, produžena i nelečena hipotireoza se može manifestovati i drugim psihijatrijskim poremećajima. Giunio-Zorkin i saradnici su opisali pacijenta sa manijom kao prvim simptomom izrazite hipotireoze (17). Hipotireoza je čest komorbiditet kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem, a pacijenti koji boluju od terapijski rezistentnog bipolarnog poremećaja imaju veću incidencu hipotireoze nego opšta populacija (18). U prospektivnoj kohortnoj studiji, sprovedenoj u Danskoj, u kojoj su praćeni pacijenti sa hipotireozom rezultati su pokazali da pacijenti koji boluju od hipotireoze češće boluju i bivaju hospitalizovani na psihijatrijskim odeljenjima zbog depresije i bipolarnog poremećaja (19). Ueno i saradnici su potvrdili da se psihotični poremećaji mogu javiti pre fizičke manifestacije hipotireoze ili simptomi hipotireoze ne moraju biti izraženi kod psihotičnih pacijenata, posebno u starijoj populaciji gde se simptomi hipotireoze pripisuju procesu starenja (6).

Pregledom literature, uz svoj prikaz slučaja psihoze i hipotireoze, Sančez i saradnici su izveli zaključak da je period povlačenja simptoma psihoze iznosio: 4,4 dana kod pacijenata koji su bili samo na supstitucionoj terapiji tiroksinom; 6,25 dana kod pacijenata na terapiji tiroksinom i po proceni psihijatra kasnije dodatom terapijom antipsihotikom; 17,27 dana je trajao oporavak kod pacijenata kod kojih je inicijalno bio uključen istovremeno i tiroksin i antipsihotik (9). U sve tri grupe pacijenata muškarci su pokazali brži oporavak u odnosu na pacijente ženskog pola. Na osnovu ovih podataka mogao bi se izvesti zaključak da antipsihotici možda i nisu potrebni u lečenju psihoze izazvane hipotireozom (9). Ovakav zaključak bio bi pogrešan iz više razloga: 1) nije napravljena komparacija terapije, dužine oporavka u odnosu na starost pacijenata; 2) terapijski odgovor kako na tiroksin tako i na antipsihotike je sporiji u starijoj populaciji u odnosu na mlađu populaciju; 3) u prikazima slučajeva su možda izostali mogući udruženi faktori kod pojedinačnih slučajeva koji su uticali na ishod lečenja; 4) s obzirom na to da su autori koristili 27 do tada pronađenih prikaza slučajeva i sami navode kao limitaciju da je odluka o terapiji koja će biti uključena bila pod uticajem dodatnih faktora koji nisu zabeleženi (9). Stoga se mora biti oprezan sa definitivnim odgovorom. Trenutno stanje literature, nažalost, još uvek ne daje jasan odgovor na pitanje da li je potrebno uključiti antipsihotik zajedno sa tiroksinom. U dosad objavljenim radovima i prikazima slučajeva ne može se izvesti konsenzus ni o dužini trajanja antipsihotične terapije. Pristup u lečenju ovih pacijenata baziran je na osnovu kliničke slike, te se i inicijalno uključeni antipsihotični lekovi postepeno smanjuju.

## **Zaključak**

S obzirom na to da se promene u ponašanju i psihičkom statusu mogu javiti kao znak hipotireoidizma, bez obzira na prisustvo drugih kliničkih znakova, jako je važno da kod pacijenata sa psihijatrijskim bolestima i manifestacijama, posebno onim akutnim, potražimo i razmišljamo i u pravcu endokrinološke pozadine oboljenja. Terapijski izbor kod pacijenata koji imaju akutnu psihozu, koja je nastala kao posledica hipotireoze ili u kombinaciji sa njom, zahteva lečenje tiroksinom, a često se primenjuje i kombinacija sa antipsihotikom iako je sud o opravdanosti takvog postupka i dalje otvoren. Nakon inicijalnog davanja tiroksina, a po dostizanju referentnih vrednosti FT4 i TSh pacijentima se daje doza održavanja uz kontrolu tiroidnog statusa kod endokrinologa. Antipsihotici koji su uvedeni u terapiju postepeno se smanjuju sa povlačenjem simptoma psihoze sve do njihovog konačnog isključivanja uz kontinuirani nadzor psihijatra.

## **Reference**

1. Arciniegas D.B, Psychosis Behavioral Neurology and Neuropsychiatry. 2015; 21: 715–736.
2. Jasović Gašić M, Lelčić Toševski D. Psihijatrija: udzbenik za studente medicine. Medicinski fakultet Beograd; Beograd 2014.
3. Paunović I, Diklić A, Živaljević V. Hirurgija štitaste žlezde. Zavod za udzbenike; Beograd 2017.
4. Ashok Chandra Rao R, Bhat V. K, Satish K. Myxoedema presenting with psychosis . Indain journal psychiatry. 1990; 32(3): 287–289.
5. Bensenor IM, Olmos RD, Lotufo PA. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. Clin Interv Aging. 2012; 7: 97–111.
6. Ueno, S., Tsuboi, S., Fujimaki, M. et al. Acute psychosis as an initial manifestation of hypothyroidism: a case report. J Med Case Reports. 2015; 9, 264.
7. Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Thyroid emergencies. Med Clin North Am. 2012; 96(2): 385–403.
8. Cohen BM, Sommer BR, Vuckovic, A. Antidepressant-resistant depression in patients with comorbid subclinical hypothyroidism or highnormal TSH levels. Am J Psychiatry 2018; 175(7): 598–604.
9. Sanchez D, Fusick A, Hudson W, Schwitalla T, Catalano M, Schultz S, Catalano G. Psychosis Due to Hypothyroidism: Are Antipsychotics Indicated? IJCR. 2019; 4: 103.
10. Byrne P. Managing the acute psychotic episode. Clinical Review. BMJ. 2007. Vol. 334, 686–92.
11. Covicković Sternić N. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje shizofrenije. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Beograd 2013.
12. Žarković M, Nedeljković Beleslin B, Ćirić J, Stojković M, Savić S. Hashimoto encefalopatija. Medicinski glasnik Instituta za štitastu žlezdu i metabolizam „Zlatibor“. 2006, vol. 11, br. 19, 17–23.

13. Constant EL, de Volder AG, Ivanoiu A, Bol A, Labar D, Seghers A, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 3864–70.
14. Asher R. Myxoedematous madness. *Br Med J.* 1949; 2: 555.
15. Tachman ML, Guthrie GP. Jr. Hypothyroidism: diversity of presentation. *Endocr prev.* 1984; 5: 456–465.
16. Bunevicius R, Prange A. Psychiatric Manifestations of Graves' Hyperthyroidism Pathophysiology and Treatment Options. *CNS Drugs* 2006; 20
17. Giunio-Zorkin N , Golts M and Fernandes V. Severe Hypothyroidism Presenting with Acute Mania and Psychosis: A Case Report and Literature Review; *Bipolar Disord.* 2017, 3: 1.
18. Chakrabarti S. Thyroid functions and bipolar affective disorder. *J Thyroid Res* 2011: 306–367.
19. A. F. Thomsen, T. K. Kvist, P. K. Andersen, and L. V. Kessing. Increased risk of developing affective disorder in patients with hypothyroidism: a register-based study. *Thyroid*; 2005, vol. 15, no. 7, 700–707.