

АУТОИМУНСКА ТИРЕОИДНА БОЛЕСТ И МОЗАК

Милош ЖАРКОВИЋ

Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Поремећај функције штитасте жлезде прате измене афективне и когнитивне функције. У аутоимунској тиреоидној болести поремећај афективне и когнитивне функције може бити последица дисфункције штитасте жлезде (последица хипотиреозе или хипертиреозе) или удружен с различитим врстама антитиреоидних антитела, првенствено с антитироидпероксидазним антителима (анти-*TPOAt*). Благи поремећај тиреоидне функције доводи до промена у когнитивним функцијама. Код здравих еутиреоидних мушкараца старијих од 60 година промене у концентрацији укупног и слободног тироксина (у оквиру нормалног опсега) објашњавају више од 10% варијансе на Вехслеровом (*Wechsler*) тесту интелигенције. Смањење когнитивне функције код еутиреоидних жена, мерено применом мини-ментал (*Mini Mental*) теста, такође корелира са концентрацијом тироксина. Краткотрајна (четворонедељна) хипотиреоза доводи до реверзибилног, али клинички значајног когнитивног поремећаја. Блага хипотиреоза (*TSH* мањи од 10) такође доводи до реверзибилне когнитивне дисфункције. У хипотиреози *PET* показује глобалну редукцију протока крви и метаболизма глукозе у мозгу. Хашимотова (*Hashimoto*) енцефалопатија је реверзибилна на кортикостероидну терапију и удружена с антитиреоидним антителима у крви. Енцефалопатија може да се манифестује у виду мултиплих епизода са сликом цереброваскуларног инсульта (као васкулитис) и као дифузни, прогресивни тип у којем доминирају деменција и психијатријски симптоми. Код болесника с аутоимунском тиреоидном болешћу и одсуством знакова дисфункције централног нервног система *SPECT* показује значајне перфузионе ненормалности. Налази биопсије мозга и аутопсијски налази најчешће показују периваскуларну лимфоцитну инфилтрацију, али могу бити и нормални. Новија истраживања су показала присуство нових антинеуронских антитела код болесника са Хашимотовом енцефалопатијом, која се нису налазила код других болести. Број антитела против хумане алфа енолазе био је веома повећан код болесника са Хашимотовом енцефалопатијом, а није их било код болесника са другим неуролошким болестима и код контролних испитаника. У другој групи болесника са Хашимотовим енцефалитисом утврђена су специфична антинеуронска антитела. Неки аутори су описали антитиреоидна антитела у цереброспиналној течности особа оболелих од Хашимотове енцефалопатије.

Кључне речи: тиреоидна болест; Хашимотов тиреоидитис; енцефалопатија; когнитивна функција; аутоимунска обољења

УВОД

Поремећај функције штитасте жлезде прате измене афективне и когнитивне функције. Веза између обољења штитасте жлезде и поремећене функције централног нервног система (ЦНС) описана је још крајем 19. века („*Report on Myxoedema*”, *Clinical Society of London, 1888*), а описи ових поремећаја су врло брзо ушли у популарну литературу („*Цитадела*”, А. Кронин). Међутим, поремећаји когнитивне функције се јављају и када нема изражене клиничке слике обољења штитасте жлезде, те је тестирање тиреоидне функције саставни део дијагностичког протокола за деменцију [1]. Код аутоимунске тиреоидне болести поремећај афективне и когнитивне функције може бити последица дисфункције штитасте жлезде (последица хипотиреозе или хипертиреозе) или удружен с различитим врстама антитиреоидних антитела, првенствено с антитироидпероксидазним антителима (анти-*TPOAt*).

ПОРЕМЕЋАЈ ТИРЕОИДНЕ ФУНКЦИЈЕ И ФУНКЦИЈА МОЗГА

Типична клиничка слика хипотиреозе и хипертиреозе садржи поремећаје афекта и когнитивне функције [2, 3]. Међутим, и дискретни поремећаји тиреоидне функције доводе до измена когнитивне функције. Код здравих еутиреоидних мушкараца старијих од 60 година промене у концентрацији укупног и слободног тироксина (у оквиру нор-

малног опсега) објашњавају више од 10% варијансе на Вехслеровом (*Wechsler*) тесту интелигенције [4]. Смањење когнитивне функције код еутиреоидних жена, мерено применом мини-ментал (*Mini Mental*) теста, такође корелира са концентрацијом тироксина. У студији о здрављу и старењу жена (*The Women's Health and Aging Study*) коришћен је мини-ментал тест са скалом од 30 поена. Ова студија је показала да се код жена код којих је концентрација тироксина била 58-84 *nmol/l* когнитивна функција смањивала за 0,25 поена годишње, док се код жена код којих је концентрација тироксина била 104-161 *nmol/l* когнитивна функција смањивала за 0,12 поена годишње [5]. Ови резултати постављају питање да ли је концентрација тироксина само показатељ општег здравственог стања или постоји узрочна повезаност с поремећајем когнитивне функције.

Реверзибилност когнитивних поремећаја после краткотрајне хипотиреозе би ишла у прилог узрочној повезаности тиреоидне и когнитивне дисфункције. Код особа оболелих од карцинома штитасте жлезде и лечених радиоактивним јодом постоји кратак период хипотиреозе, јер се због терапије супституције прекида на четири недеље. У овој групи испитаника Мунте (*Munte*) и сарадници [6] су анализирали евоциране потенцијале мозга применом различитих когнитивних стимулуса. Они су показали да постоји реверзибилни, али клинички значајан когнитивни поремећај, нарочито у тестовима који су захтевали одржавање пажње. Боно (*Bono*) и сарадници [7] су испитивали дејство супституције тиреоидним хормонима код особа оболелих од благог облика хипотирео-

зе. Просечна вредност *TSH* пре терапије у овој групи била је $8,5 \text{ mU/l}$. Супституција тиреоидним хормонима довела је до побољшања когнитивне и афективне функције, што се манифестовало бољим резултатима на Хамилтоновом тесту депресије и когнитивним тестовима функције говора. Јенсовски (*Jensovsky*) је са сарадницима [8] анализирао меморију и евоциране потенцијале мозга пре и после супституције тироксином код болесника са супклиничком хипотиреозом. Просечна концентрација *TSH* код ових болесника била је $7,1 \text{ mU/l}$. После супституције дошло је до побољшања вербалних, визуелних и меморијских резултата. Осим клиничких података, и патолошко истраживања потврђују постојање узрочне повезаности поремећаја тиреоидне и когнитивне функције. Констант (*Constant*) и сарадници [9] су применом позитронске емисионе томографије (*PET*) показали да краткотрајна хипотиреоза доводи до смањења протока крви у мозгу за 23,4%, а метаболизма глукозе за 12,1%, без изразитих регионалних варијација. Ово указује на то да краткотрајна хипотиреоза доводи до општег смањења мождане активности, а одсуство регионалних варијација ово стање разликује од депресије и других обољења. Осим општег смањења мождане активности, тироксин је значајан и за холинергичку активност у ЦНС. Смит (*Smith*) и сарадници [10] су показали да се холинергичка активност у фронталном кортексу и хипокампусу значајно повећава у присуству тироксина. Хипертиреоза такође може да доведе до реверзibilне когнитивне дисфункције. Овај облик деменције може да личи на Алцхајмерову (*Alzheimer*) болест. На налазу *SPECT* (*single-photon emission computed tomography*) се уочавају ненормалности у различитим можданим регионима [11].

Клиничка искуства и досадашња истраживања показују да постоји узрочна веза између тиреоидне дисфункције и когнитивних и афективних поремећаја. Тиреоидна дисфункција највероватније доводи до промена у холинергичкој активности, општој перфузији и метаболизму глукозе у ЦНС. Поремећај тиреоидне функције не мора да буде очигледан да би довео до значајних когнитивних и афективних испада.

ТИРЕОИДНА АУТОИМУНОСТ И ФУНКЦИЈА МОЗГА

У аутоимунској тиреоидној болести, осим поремећаја функције ЦНС изазване променом концентрације тиреоидних хормона, постоји и удруженост когнитивне дисфункције и присуства анти тиреоидних антитела, првенствено анти тиреоидпероксидазних антитела (анти-*TPOAb*). Удруженост енцефалопатије и Хашимотовог (*Hashimoto*) тиреоидитиса први пут је описао познати неуролог професор Брејн (*Brain*) са сарадницима [12] 1966. године. Отада овај синдром представља класификациони и семантички камен спотицања за неурологе и ендокринологе. Најчешћи назив под којим је овај синдром познат је Хашимотова енцефалопатија. Међутим, неки аутори га називају „аутоимунски енцефалитис удружен са Хашимотовим тиреоидитисом” или чак „кортикостероид-респонзивна енцефалопатија удружена са Хашимото-

вим тиреоидитисом” [13]. У даљем тексту назив Хашимотова енцефалопатија биће коришћен као име овог синдрома. Шта обележава овај синдром и како се он дефинише? Да ли је Хашимотова енцефалопатија само удружен скуп симптома или представља специфичан ентитет?

Хашимотова енцефалопатија је реверзibilна на кортикостероидну терапију и удружена са анти тиреоидним антителима у крви. Она се јавља углавном код жена (72%), а однос оболевања жена и мушкараца исти је као и код Хашимотовог тиреоидитиса. Старосна структура такође одговара старосној структури код аутоимунске тиреоидне болести. Хашимотова енцефалопатија јавља се како код одраслих особа, тако и код деце [13]. Међутим, ови подаци не потврђују узрочну везу тиреоидне болести и Хашимотовог енцефалитиса, већ су последица дијагностичког критеријума који захтева присуство анти тиреоидних антитела у крви.

Енцефалопатија може да се манифестује у виду мултиплих епизода са сликом цереброваскуларног инсульта (као васкулитис) и као дифузни, прогресивни тип у којем доминирају деменција и психијатријски симптоми. У оба облика могу се јавити и ступор, кома, миоклонус и епилепсијски напади [14]. Најчешћи неуролошки знаци Хашимотове енцефалопатије су когнитивни и бихејвиорални поремећаји, као и фокусни и генерализовани епилепсијски напади. Описани су и миоклонус, тремор, хореични покрети, поремећаји равнотеже и ходања, халуцинације, као и пролазна афазија, амнезија и главобоља [13]. Чонг (*Chong*) и сарадници [15] су на основу анализе својих и болесника описаних до 2002. године предложили три критеријума за дијагностиковање Хашимотове енцефалопатије: 1. поремећаји свести; 2. одсуство вирусне или бактеријске инфекције ЦНС; и 3. постојање високих концентрација (титра) анти тиреоидних антитела.

Додатна испитивања су неопходна како би се искључила вирусна или бактеријска обољења ЦНС. Анализа цереброспиналне течности показује повећану концентрацију протеина, а понекад лимфоцитну плеоцитозу [15, 16]. Електроенцефалографски (ЕЕГ) налаз код 98% болесника показује патолошку промену [15]. Стање болести забележено на ЕЕГ налазу корелира са тежином болести и најчешће прати њен ток тако што се поправља када се поправља клиничка слика, односно погоршава код рецидива болести. Стога је ЕЕГ налаз користан у процени тежине и праћењу тока болести [17, 18]. Налаз магнетне резонанције је нормалан код 51% оболелих особа. Код осталих болесника поремећаји су неспецифични и обухватају измене у супкортексној белој маси и промене у кортексној маси у T2 секвенцама. Све ове промене су реверзibilне [15]. Налаз *SPECT* показује снижену перфузију кортекса и базалних ганглија, што је такође реверзibilно [19-21]. Код болесника са аутоимунском тиреоидном болешћу, без знакова дисфункције ЦНС, на налазу *SPECT* се уочавају значајне перфузионе ненормалности [22]. Налази биопсије мозга и аутопсијски налази најчешће показују периваскуларну лимфоцитну инфилтрацију, али могу бити и нормални [13].

Новија истраживања су показала присуство нових антинеуронских антитела код болесника са Хашимотовом енцефалопатијом, а која се нису налазила код других болести. Број антитела против хумане алфа енолазе био је веома повећан код болесника са Хашимотовом енцефалопатијом, али их није било код болесника са другим неуролошким обољењима и код контролних испитаника [23]. У другој групи болесника са Хашимотовим енцефалитисом уочена су специфична антинеуронска антитела [24]. Међутим, не треба искључити ни могућност интратекалне синтезе антитела. Ферачи (*Ferracci*) и сарадници [25, 26] су описали антитиреоидна антитела у цереброспиналној течности код особа оболелих од Хашимотове енцефалопатије.

Досадашња клиничка и патофизиолошка истраживања потврђују удруженост аутоимунске тиреоидне болести и енцефалопатије. Присуство специфичних антитела, ефикасност лечења кортикостероидима, аутопсијски налази и резултати биопсије мозга указују на имунску етиологију, а интратекална синтеза антитиреоидних антитела на заједничку етиологију и заједничке патофизиолошке механизме. Сви ови подаци говоре у прилог томе да је Хашимотова енцефалопатија заиста дијагностички ентитет, а не мит. Семантичке дистинкције су мање битне, јер је клиничка слика болести веома тешка, а одговор на кортикостероидну терапију импресиван.

ЗАКЉУЧАК

Аутоимунска тиреоидна болест значајно утиче на функцију централног нервног система, а мења и когнитивни и афективни статус. Постоје два механизма: тиреоидна дисфункција и аутоимунска болест која захвата ЦНС. Тиреоидна дисфункција може да буде и врло блага и да доведе по поремећаја функције мозга. Аутоимунска болест може да доведе до тешке енцефалопатије са деменцијом или психозом. Стога код болесника с аутоимунском тиреоидном болешћу треба мислити на оба поремећаја и лечити их, а резултати лечења су углавном врло повољни.

ЛИТЕРАТУРА

- Bird TD, Miller BL. Alzheimer's disease and other dementias. In: Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson Q, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill; 2005. p.2397-406.
- Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: Saunders; 2003. p.374-421.
- Larsen PR, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: Saunders; 2003. p.423-55.
- Prinz PN, Scanlan JM, Vitaliano PP, et al. Thyroid hormones: positive relationships with cognition in healthy, euthyroid older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999; 54(3):M111-M6.
- Volpato S, Guralnik JM, Fried LP, Remaley AT, Cappola AR, Launer Q. Serum thyroxine level and cognitive decline in euthyroid older women. *Neurology* 2002; 58(7):1055-61.
- Munte TF, 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(4):385-91.
- 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(1):59-66.
- 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(3):115-22.
- Constant EL, de Volder AG, Ivanoiu A, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8):3864-70.
- Smith JW, Evans AT, Costall B, Smythe JW. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26(1):45-60.
- Fukui T, Hasegawa Y, Takenaka H. Hyperthyroid dementia: clinicoradiological findings and response to treatment. *J Neurol Sci* 2001; 184(1):81-8.
- Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 1966; 2(7462):512-4.
- Fatourech V. Hashimoto's encephalopathy: myth or reality? An endocrinologist's perspective. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19(1):53-66.
- Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, Baumgartner R, Hess CW. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol* 1996; 243(8):585-93.
- Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003; 60(2):164-71.
- 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(2):172-6.
- Henchey R, Cibula J, Helveston W, Malone J, Gilmore RL. Electroencephalographic findings in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 1995; 45(5):977-81.
- Peschen-Rosin R, Schabet M, Dichgans J. Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease. *Eur Neurol* 1999; 41(2):79-84.
- Chaudhuri A, Behan PO. The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and treatment of Hashimoto's encephalopathy (recurrent acute disseminated encephalomyelitis). *Curr Med Chem* 2003; 10(19):1945-53.
- 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(7):434-7.
- Forchetti CM, Katsamakis G, Garron DC. Autoimmune thyroiditis and a rapidly progressive dementia: global hypoperfusion on SPECT scanning suggests a possible mechanism. *Neurology* 1997; 49(2):623-6.
- Zettinig G, Asenbaum S, Fueger BJ, et al. Increased prevalence of subclinical brain perfusion abnormalities in patients with autoimmune thyroiditis: evidence of Hashimoto's encephalitis? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59(5):637-43.
- 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(1-3):197-202.
- 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(1):7-12.
- Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci* 2004; 217(2):165-8.
- Ferracci F, Moretto G, Candeago RM et al. Antithyroid antibodies in the CSF: their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2003; 60(4):712-4.

AUTOIMMUNE THYROID DISEASE AND BRAIN

Miloš ŽARKOVIĆ

Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Changes of the affective and cognitive function are usually associated with thyroid gland dysfunction. In autoimmune thyroid disease, these changes can be caused by thyroid dysfunction (hypo- or hyperthyroidism) or associated with the presence of antithyroid antibodies. Even a small change in thyroid hormone concentration is associated with change of cognitive function. In euthyroid older males, variation of total and free thyroxin accounts for about 10% of Wechsler adult intelligence test variance. In euthyroid females, lower cognitive function, measured by 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 of brain blood flow and glucose metabolism. Hashimoto's encephalopathy is characterized by 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 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 has been 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. Specific antineuronal antibodies were found in another group of Hashimoto's encephalopathy patients. Furthermore, Ferracci et al, found antithyroid antibodies in the CSF of patients with Hashimoto's encephalopathy.

Key words: thyroid disease; Hashimoto's thyroiditis; encephalopathy, cognitive function; autoimmune disease

Miloš ŽARKOVIĆ
Institut za endokrinologiju, dijabetes i
bolesti metabolizma
Klinički centar Srbije
Dr Subotića 13, 11000 Beograd
Tel: 011 361 6317