

HASHIMOTO ENCEFALOPATIJA

Olgica Vrndić¹, Ilija Jeftić¹, Irena Kostić¹, Marijana Stanojević², Snežana Živančević-Simonović¹
¹Institut za patološku fiziologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu
²Institut za biohemiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu

HASHIMOTO'S ENCEPHALOPATHY

Olgica Vrndić¹, Irena Kostić¹, Ilija Jeftić¹, Marijana Stanojević², Snežana Živancević-Simonović¹
¹Institute of Pathophysiology, School of Medicine, University of Kragujevac
²Institute of Biochemistry, School of Medicine, University of Kragujevac

SAŽETAK

Hormoni štitaste žlezde imaju značajnu ulogu u razvoju i funkcionisanju nervnog sistema. Zato se kod poremećaja tireoidne funkcije, kako onih sa potpuno razvijenom kliničkom slikom tako i diskretnih (subkliničkih), mogu očekivati izmene u kognitivnoj i afektivnoj sferi. U autoimunske bolesti štitaste žlezde poremećaji funkcije centralnog nervnog sistema uzrokovani su promenom koncentracije tireodnih hormona, ali i prisustvom specifičnih anti-tireoidnih antitela.

Hashimoto encefalopatija ili encefalitis je veoma retko autoimuno neuroendokrino oboljenje, za sada nedovoljno ispitano, udruženo sa širokim spektrom neuroloških i psihijatrijskih simptoma. Neurološke komplikacije ponekad su udružene sa tireoidnom disfunkcijom (encefalopatija kao komplikacija Hashimoto tireoiditisa), ali su u većini slučajeva pacijenti eutiroidni. Ovo je kortiko-senzitivna encefalopatija, progresivnog ili remisivnog karaktera udružena sa porastom specifičnih tireoidnih antitela: anti-tireoperoksidaznih (anti-TPO At) i/ili anti-tireoglobulinskih (anti Tg At) antitela. Razlikuju se dva tipa bolesti: multiple epizode nalik cerebrovaskularnom insultu i progresivni tip nalik Creutzfeldt-Jakob-ovoj bolesti. Pretpostavlja se da bolest nastaje kao posledica usmerenosti anti-tireoidnih antitela ka, za tireoideu i mozak, zajedničkom antigenu, prisustvu visokoreaktivnih specifičnih antitela na α -enolazu ili sintezi antineuronalnih antitela.

Cljučne reči: Hashimoto encefalopatija, autoimunska bolest štitaste žlezde, antitireoidna antitela.

UVOD

Hormoni štitaste žlezde imaju značajnu ulogu u razvoju i funkcionisanju nervnog sistema. Prvi put je veza između oboljenja štitaste žlezde i poremećene funkcije centralnog nervnog sistema opisana još 1888. godine ("Report on Myxoedema", Clinical Society of London) (1), i od tada se testiranje tireoidne funkcije koristi kao deo dijagnostičkih protokola u neuropsihijatriji. Savremene studije upućuju na kauzalnu povezanost tireoidnih hormona i neuroloških funkcija i ukazuju da niska koncentracija tiroksina kod eutireoidnih osoba posle 65. godine života korelira sa stepenom kognitivnog propadanja (2, 3). Zato se kod

ABSTRACT

Thyroid gland hormones are very important factors in development and function of human brain. Changes in the affective and cognitive function usually accompany thyroid gland dysfunction. In autoimmune thyroid disease, these changes can be caused by the changes of concentration of thyroid hormones or be associated with the presence of antithyroid antibodies.

Hashimoto's encephalopathy or encephalitis is very rare autoimmune disease, still not well-understood, with various neurological and psychiatric manifestations. Neurological complications are sometimes associated with thyroid gland dysfunction (like Hashimoto thyroiditis) but patients are mostly euthyroid. This is a corticosteroid-responsive encephalopathy characterized by the presence of antithyroid antibodies: anti-thyroperoxidase (anti-TPO Ab) and/or anti-thyroglobulin (anti-Tg Ab) antibodies. There are two main types of Hashimoto's encephalopathy: multiple stroke-like episodes and progressive type similar to Creutzfeldt-Jakob disease. It is proposed that the disease is a consequence of antithyroid antibodies, which are common for the thyroid gland and the brain, the presence of specific autoantibodies highly reactive to human α -enolase or the synthesis of antineuronal antibodies.

Key words: Hashimoto encephalopathy, autoimmune thyroid disease, antithyroid antibodies

poremećaja funkcije štitaste žlezde, kako onih sa potpuno razvijenom kliničkom slikom tako i diskretnih (subkliničkih), mogu očekivati izmene u kognitivnoj i afektivnoj sferi (4, 5), s naročitim uticajem na verbalne, vizuelne i memorijske sposobnosti. Kalmijn i saradnici su proučavajući pacijente sa subkliničkim poremećajima funkcije štitaste žlezde zaključili da redukcija serumskog nivoa tireostimulišućeg hormona (TSH) ispod 0,4mIU/L trostruko povećava incidencu demencije ili Alzheimer-ove bolesti u starijoj populaciji (6). Frekvencija oboljevanja srazmerna je prisustvu antitireoidnih antitela, dok u odnosu na koncentraciju serumskog tiroksina pokazuje inverznu korelaciju. Dakle, u autoimunske bolesti štitaste žlezde poremećaji funkcije centralnog nervnog sistema uzrokovani su promenom koncentracije tireodnih hormona ili prisustvom specifičnih anti-tireoidnih antitela.

Hashimoto encefalopatija označava sindrom koji se karakteriše pojavom cerebralnih simptoma kod pacijenata sa serološki dokazanom autoimunskom bolešću štitaste žlezde. Godine 1966. Brain i saradnici su kod 49-godišnjeg muškarca opisali prvi slučaj Hashimoto encefalopatije sa visokom serumskom koncentracijom antitireoperoksidaznih (anti TPOAt) i antitireoglobulinskih (anti TgAt) antitela, histološki dokazanim Hashimoto tireoiditisom, ali i prisutnim znacima kognitivnog gubitka uz agitiranost, halucinacije i tremor (7). Danas se zna da se encefalopatija može javiti i izolovano, nezavisno od tireoidne disfunkcije, zbog čega je mnogi autori definišu kao "autoimunski encefalitis udružen sa Hashimoto tireoiditisom".

HASHIMOTO ENCEFALOPATIJA

Encefalopatija je opšti termin kojim se označava postojanje inflamatornog oboljenja mozga s posledičnim oštećenjem moždane strukture i funkcije. Bolest je suspektna kod pacijenata sa znacima izmenjenog mentalnog statusa. Uobičajeni simptomi encefalopatije su: poremećaj pamćenja, otežana koncentracija, halucinacije, iritabilnost, amnezija, redukovana kognitivna sposobnost, mioklonus, tremor, nistagmus, mišićna slabost, demencija, konvulzije, poremećaji govora, konfuzija, dezorijentisanost, glavobolja, hemipareza ili parcijalna paraliza i fini poremećaji motorike.

Hashimoto encefalopatija ili encefalitis je veoma retko autoimunsko neuroendokrino oboljenje, za sada nedovoljno ispitano, udruženo sa širokim spektrom neuroloških i psihijatrijskih simptoma. Neurološke komplikacije su ponekad udružene sa tireoidnom disfunkcijom, ali su u većini slučajeva pacijenti sa encefalopatijom eutiroidni. Ovo je kortiko-senzitivna encefalopatija, progresivnog ili remisivnog karaktera udružena s porastom specifičnih tireoidnih antitela: anti-tireoperoksidaznih (anti-TPOAt) i/ili antitireoglobulinskih (anti-TgAt) antitela, mada su opisani i slučajevi prisustva antinuklearnih antitela kod pacijenata sa Hashimoto encefalopatijom, kao i autoantitela na parijetalne ćelije. Encefalopatija se može javiti kod pacijenata sa hipotireozom usled Hashimoto tireoiditisa, ali može biti udružena i s drugim autoimunskim netireoidnim oboljenjima kao što su: mijastenia gravis, sistemski eritemski lupus, Sjögren-ov sindrom, i cerebelitis sa autoantitelima na dekarboksilazu glutaminske kiseline (8). Tada se označava terminom *nevaskularni autoimunski meningoencefalitis*.

Razlikuju se dva tipa bolesti: multiple epizode, nalik cerebrovaskularnom insultu (fokalni neurološki, motorni i senzorni, ispadi) i progresivni tip bolesti u kome dominiraju demencija i psihotična ispoljavanja, nalik Creutzfeldt-Jakob-ovoj bolesti.

U novijim radovima pokazana je znatno šira lepeza ispoljavanja bolesti, mono- i/ili polisimptomatski, navodi se mogućnost pojave konfuzije, halucinacija vizuelnog tipa, dezorijentisanosti, kome, poremećaja artikulacije i afazije, izmene afekta po tipu depresije, anksioznosti, hipomanije ili napada besa, pojava miopatije kao i oštećenja perifernog nervnog sistema i cerebelarni sindrom (9). Statistički podaci navode najčešću pojavu kognitivnog pada i epileptičnih napada kod obolelih od Hashimoto encefalopatije sa učestalošću većom od 40% (10). Obično je reč o generalizovanim grand mal napadima, mada su mogući i jednostavni parcijalni ili kompleksni napadi sa generalizacijom ili bez kasnije generalizacije, absence status (11), fokalni i multifokalni mioklonus. Epileptični napadi mogu da se manifestuju i kao status epilepticus, i da dovedu do letalnog ishoda (12). Bez obzira na karakter neuropsihijatrijske simptomatologije, tegobe se smanjuju pri kortikosteroidnoj terapiji, mada tok bolesti može da bude varijabilan: akutan, subakutan ili hroničan s periodima remisije i egzacerbacije (fluktuirajući). Oboljenje je opisano kod pacijenata koji imaju od 14 do 78 godina života (prosečna starost obolelih 47 godina), a 85% pacijenata čine žene (kod kojih se bolest uglavnom manifestuje pojavom mioklonusa, epileptičnih napada, demencijom i poremećajem svesti) (13).

PATOGENEZA ENCEFALOPATIJE

Etiologija, patogeneza i histopatološke karakteristike Hashimoto encefalopatije do sada su nedovoljno razjašnjene. Da li je zaista reč o sindromu, u kome cerebralna manifestacija predstavlja odraz autoimunske reakcije na, za tirodeu i mozak, zajednički antigen, ili o koincidenciji pojave encefalopatije i tireoiditisa? Statistički podaci ukazuju na to da se antitireoidna antitela mogu detektovati u visokom titru u kontrolnoj grupi ispitanika (učestalost u populaciji mladih odraslih žena 5-20%) (14, 15), kao i kod drugih neuroloških poremećaja, paraneoplastičnog i neparaneoplastičnog limbičkog encefalitisa, na primer (16). Kakva je onda veza između visoke koncentracije antitireoidnih antitela u Hashimoto tireoiditisu i encefalopatije?

Pitanje potencijalne "odgovornosti" antitireoidnih antitela za oštećenje moždanog tkiva i poremećaj

nervne funkcije i dalje predstavlja zagonetku ne samo za neurologe nego i za stručnjake iz oblasti endokrinologije. Jedna od pretpostavki je strukturalna sličnost moždanih antigena sa antigenima štitaste žlezde i vezivanje antitireoidnih antitela za moždane strukture (model molekulske mimikrije) (17). Autoantitela dospevaju u centralni nervni sistem prolaskom kroz hematoencefalnu barijeru ili bivaju intratekalno sintetisana. Međutim, precizan mehanizam delovanja anti-tireoidnih antitela još nije utvrđen, s obzirom na to da visok titar antitela može perzistirati i u fazama remisije bolesti. Sawka i saradnici (18) smatraju da encefalopatija nije posledica tireoidne disfunkcije ili prisustva anti-tireoidnih antitela, već da predstavlja udruženost neuobičajene autoimunske encefalopatije sa autoimunskom bolešću štitaste žlezde. Identifikacija antitela na specifične moždane antigene (anti-neuronalna antitela) mogla bi da doprinele boljem razumevanju patogeneze ove bolesti.

Najnovija istraživanja ističu značaj autoantitela na amino (NH₂)-terminalni deo α -enolaze (poznata kao NAE), koja smatraju visokospecifičnim za encefalopatiju (68-83%), i koja uzrokuju limfocitni vaskulitis vena i venula mozga kod Hashimoto encefalopatije i nastanak edema subkortikalnih delova bele moždane mase (19).

Može se zaključiti da je patogeneza Hashimoto encefalopatije za sada nedovoljno poznata, a kao moguća rešenja ove "enigme" navodi se prisustvo zajedničkog antigena za tireoidnu žlezdu i mozak, autoimunski vaskulitis, verovatno uzrokovan depozitima imunskih kompleksa (20), anti-neuronalnim antitelima posredovani mehanizam oštećenja, ili reverzibilna leukoencefalopatija s okolnim edemom (21).

DIJAGNOZA

Dijagnostika Hashimoto encefalopatije se, još od vremena prvog opisanog slučaja 1966. godine, bazira delom na dokazivanju prisustva anti-tireoidnih antitela u krvi pacijenata: anti-TPOAt (prisutna kod svih slučajeva Hashimoto encefalopatije) i anti-TgAt (70% slučajeva) (22). Otežavajuća okolnost u dijagnostici Hashimoto encefalopatije je činjenica da 20% starije populacije, a među njima naročito žene, ima antitireoidna antitela, tako da se nalaz pozitivnih antitela mora interpretirati oprezno. Pored tih autoantitela, mogu se odrediti i znatno senzitivniji markeri Hashimoto encefalopatije: autoantitela na α -enolazu i specifična antineuronalna antitela, koja nisu prisutna kod drugih neuroloških bolesti (23).

Ostale dijagnostičke analize su ubrzana sedimentacija eritrocita, blago povećanje koncentracije aminotransferaza i povećana koncentracija proteina u cerebrospinalnoj tečnosti, sa pleocitozom limfocitnog tipa ili bez pleocitoze limfocitnog tipa. Elektroencefalografski (EEG) zapis je abnormalan kod 98% obolelih (pojava fokalnih ispada, trifaznih talasa i promena epileptiformnog tipa), i korelira sa težinom bolesti (24), pa se smatra korisnim prognostičkim faktorom. Magnetnom rezonancom (MR) se, u delu koji odgovara subkortikalnoj i periventrikularnoj beloju masi, registruje hiperintenzitet signala u T2 sekvenci, bez promena u strukturama talamusa i bazalnih ganglija, dok se "single photon" emisionom kompjuterizovanom tomografijom (SPECT) u temporo-parijetalnoj regiji može pokazati hipoperfuzija globalnog ili lokalnog karaktera, naročito postiktalno (25). Mada hipotireoza može biti prisutna, većina pacijenata ima normalnu koncentraciju cirkulišućih tireoidnih hormona, što ukazuje na to da je inflamacija verovatniji uzrok kognitivnog deficita, a što je saglasno autopsijskim nalazima limfocitne infiltracije zidova arteriola i venula mozga, sa perivaskularnim nakupljanjem ćelija i povećanom mikroglijalnom aktivnošću (8).

Do danas je ustanovljeno nekoliko kriterijuma za dijagnostiku Hashimoto encefalopatije.

Prema Chong-u, za postavljanje dijagnoze bolesti neophodno je ispunjenje tri kriterijuma: 1. encefalopatija s kognitivnim padom i neuropsihijatrijskim poremećajima; 2. odsustvo virusne ili bakterijske infekcije centralnog nervnog sistema, kao i toksičnih, metaboličkih ili neoplastičnih procesa i 3. postojanje visokih koncentracija antitireoidnih antitela (18). Castillo (2006. godine) kao dodatne dijagnostičke kriterijume navodi: eutireoidni status ili blagi hipotireoidizam, uz odsustvo drugih autoantitela (na neuronske voltaž-zavisne kalcijumske kanale i kalijumske kanale i paraneoplastična autoantitela); i delimičnu ili potpunu reverzibilnost simptoma na kortikosteroidnu terapiju (8).

ZAKLJUČAK

Hashimoto encefalopatija, iako retko autoimunske neuroendokrino oboljenje, jedan je od ozbiljnih diferencijalno-dijagnostičkih problema u oblasti neurologije i psihijatrije. Da li je reč o komplikaciji autoimunske bolesti štitaste žlezde ili o koincidentalnom nalazu tireoidne bolesti i autoimuskog encefalitisa, još uvek nije poznato. U neuropsihijatrijske dijagnostičke protokole, naročito pri ispitivanju demencija, poslednjih godina se uključuje ispitivanje tireoidne funkcije i anti-tireoidnih autoantitela.

LITERATURA

1. Longmans, Green DE. Report on Myxoedema. Clinl Soc Tr London 1888; 39: 356-61.
2. Prinz PN, Scanlan JM, Vitaliano PP, et al. Thyroid hormones: positive relationship with cognition in healthy, euthyroid older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999; 54 (3): M111-6.
3. Volpato S, Guralnik JM, Fried LP, et al. Serum thyroxine level and cognitive decline in euthyroid older women. *Neurology* 2002; 58 (7): 1055-61.
4. Davis TF, Larsen PR, Thyrotoxicosis. In Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky K, Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Saunders, 2003: 374-421.
5. Larsen PR, Davies TF, Hypothyroidism and thyroiditis. In Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Saunders, 2003: 423-55.
6. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM. Subclinical hypothyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clinical Endocrinology* 2000; 53: 733-7.
7. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto disease and encephalopathy. *Lancet* 1966; 2: 512-4.
8. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 2006; 63: 197-202.
9. Ferraci F, Carnevale A. The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity. *J Neurol* 2006; 253: 975-84.
10. Ferlazzo E, Raffaele M, Mazzu I, Pisani F. Recurrent status epilepticus as the main feature of Hashimoto's encephalopathy. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 328-30.
11. McKeon A, McNamara B, Sweeney B. Hashimoto's encephalopathy presenting with psychosis and generalized absence status. *J Neurol* 2004; 251: 1025-7.
12. Striano P, Pagliuca M, Andreone V, Zara F, Coppola A. Unfavourable outcome of Hashimoto encephalopathy due to status epilepticus. One autopsy case. *J Neurol* 2006; 253: 248-9.
13. Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, et al. Hashimoto encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers. *Neurology* 1991; 41: 228-233.
14. Baker B, Gharib H, Markowitz H. Correlation of thyroid antibodies and cytologic features in autoimmune thyroid disease. *Am J Med* 1983; 74: 941-4.
15. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995; 4: 591-5.
16. Thieben M, Boeve B, Aksamit A, et al. Reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibodies. *Neurology* 2004; 62: 1177-82.
17. Chong J, Rowland L.P, Utiger R.D. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003; 60: 164-71.
18. Sawka AM, Fatourehchi V, Boeve BF, et al. Rarity of encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis: a case series from mayo clinic from 1950 to 1996. *Thyroid* 2002; 12: 393-8.
19. Ferraci F, Carnevale A. The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity. *J Neurol* 2006; 253: 975-84.
20. Kothaner-Margeiter L, Sturzenegger M, Konsor J, Baumgartner R, Hess CW. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol* 1996; 243: 585-93.
21. Takahashi S, Mitamura R, Itch Y, et al. Hashimoto encephalopathy: etiological considerations. *Pediatr Neurol* 1994; 11: 328-31.
22. Mocelin R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimoto encephalopathy: epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs* 2007; 21: 799-811.
23. Oide T, Tokuda T, Yazaki M, et al. Anti-neuronal autoantibody in Hashimoto encephalopathy: neuropathological, immunohistochemical, and biochemical analysis of two patients. *J Neurol Sci* 2004; 217: 7-12.
24. Schauble B, Castillo PR, Boeve BF, Westmoreland BF. EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clinical Neurophysiology* 2003; 114: 32-7.
25. Forchetti CM, Katsemakis G, Garron DC. Autoimmune thyroiditis and a rapidly progressive dementia: global hypoperfusion on SPECT scanning suggests a possible mechanism. *Neurology* 1997; 49: 623-6.