

Powikłania neurologiczne w schorzeniach gruczołu tarczowego

Maria Ejma

Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono zespoły neurologiczne, które mogą wystąpić w przebiegu chorób gruczołu tarczowego. Szczególną uwagę zwrócono na neurologiczne powikłania autoimmunologicznych schorzeń tarczycy.

Polski Przegląd Neurologiczny 2009; 5 (1): 24–31

Słowa kluczowe: encefalopatia Hashimoto, orbitopatia tarczycowa

Hormony gruczołu tarczowego są niezbędne do prawidłowego rozwoju i dojrzewania układu nerwowego oraz do jego dalszego fizjologicznego działania. Regulują cytoarchitekturę i wzrost ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz synaptogenezę, między innymi wpływając na serotonergiczną neurotransmisję korową oraz czynności układów GABA- i noradrenergicznego [1–3].

Objawy deficytu neurologicznego mogą wystąpić w nadczynności i niedoczynności tarczycy, jak również w eutyreozie w przebiegu immunologicznych chorób tego gruczołu.

Nadczynność tarczycy

Głównymi następstwami nadmiaru hormonów tarczycy są wzmożony metabolizm oraz zwiększone napięcie układu współczulnego. Wśród powikłań neurologicznych wyróżnia się również: zespo-

ły oczne, miopatie, drżenie, zmiany stanu psychicznego oraz naczyniowe uszkodzenia mózgu w przebiegu tarczycowych zaburzeń sercowo-naczyniowych.

Zaburzenia autonomiczne

Zaburzenia autonomiczne objawiają się zwykle przyspieszeniem rytmu serca (tachykardia zatokowa), często z napadowym częstoskurczem i zaburzeniami rytmu (m.in. niemiarywością pochodzenia przedsionkowego, migotaniem przedsionków). Objawy te są związane ze wzrostem wrażliwości serca na bodźce współczulne, który jest prawdopodobnie następstwem zwiększenia liczby receptorów β -adrenergicznych w stanie tyreotoksykozy [4, 5]. Innymi objawami pobudzenia układu współczulnego są: wzmożony dermatografizm, nadmierna potliwość, suchość w ustach, przyspieszenie oddechu, zawroty głowy, nietolerancja ciepła, zwiększenie amplitudy ciśnienia tętniczego, pragnienia i diurezy oraz kinetyki przewodu pokarmowego.

Zespoły oczne

W wyniku nadmiernego napięcia układu adrenergicznego dochodzi do skurczu mięśnia tarczowego, co powoduje: pozorny wytrzeszcz (cofnięcie powieki górnej — objaw Dalrymple'a), rzadkie mruganie, drżenie powiek przy zamkniętych oczach (objaw Rosenbacha), poszerzenia szpary powiekowej (nad tęczęwką i poniżej widoczna jest białkówka) [6]. Upośledzona jest zbieżność gałek ocznych (objaw Moebiusa), zniesiony współruch powieki górnej przy spozieraniu ku dołowi (objaw Graefego), a przy powolnym spoglądaniu ku górze, powieka górna unosi się szybciej niż gałka oczna (objaw Kochera).

Adres do korespondencji: dr med. Maria Ejma
Katedra i Klinika Neurologii AM
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
e-mail: mejma@interia.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2008, tom 5, 1, 24–31
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
Copyright © 2009 Via Medica

Orbitopatia tarczycowa

Orbitopatia tarczycowa, określana inaczej jako „oftalmopatia naciekowo-obrzękowa” lub „oftalmopatia postępująca” (TAO, *thyroid-associated ophthalmopathy*), występuje w około 25–50% przypadków choroby Gravesa-Basedowa [7]. Może się również rozwinąć przed ujawnieniem się nadczynności tarczycy, rzadko w jej niedoczynności (3–5%) [8]. Dotyczy głównie osób po 50. roku życia i z wiekiem zwiększa się ryzyko zaostrzenia choroby [9]. Ciężką postacią TAO obserwuje się w około 5% przypadków. Pięciokrotnie częściej chorują kobiety, natomiast przebieg i rokowanie są gorsze u mężczyzn [10]. Palenie tytoniu jest udokumentowanym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby [11]. Zmiany oczne nie zależą od stopnia zaburzeń hormonalnych, korelują natomiast z mianem przeciwciał przeciw receptorowi hormonu tyreotropowego (TSH, *thyreotropin-secreting hormone*) [9, 11].

Objawy orbitopatii dotyczą obu gałek ocznych równocześnie lub dominują w jednej z nich. Zmiany jednostronne występują tylko u 5% chorych. Przebieg choroby jest postępujący. Pacjenci zgłaszają podwójne widzenie oraz uczucie wysadzania i bólu gałki ocznej. Stwierdza się: wytrzeszcz gałek ocznych, obrzęk i przekrwienie spojówek, łzawienie, nacieki tkanek miękkich wokół oczodołów, retrakcję powiek, porażenie mięśni gałkoruchowych, niekiedy obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. Ucisk nerwu wzrokowego może być przyczyną ślepoty. Dokładny patomechanizm orbitopatii tarczycowej nie został dotychczas w pełni wyjaśniony. Uważa się, że choroba ma charakter autoimmunologiczny, a zasadniczą rolę w jej rozwoju odgrywają fibroblasty oczodołowe [7, 12, 13]. W uszkodzonych strukturach wykazano: nacieki makrofagów i limfocytów — głównie T, obecność prozapalnych cytokin i tkankowych czynników wzrostu, zwiększoną objętość tkanki tłuszczowej oraz nadmierną ilość glikozaminoglikanów (GAG, *glycosaminoglycan*) — głównie kwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny, wytwarzanych przez fibroblasty oczodołowe [7]. Poszczególne włókna mięśni gałkoruchowych są poroździelane przez rozrastającą się omięsnię, zawierającą GAG i wodę [7, 14]. We wczesnym okresie choroby występuje proces zapalny, w późniejszym — proces włóknienia, doprowadzający do trwałego uszkodzenia mięśni [15].

Drżenie

Drżenie, głównie rąk i głowy, obserwowane w nadczynności tarczycy, wynika z nasilenia drżenia

fizjologicznego [16]. Zwykle jest drobne, nie ustępuje w czasie ruchu dowolnego, a nasila się przy emocjach. Wyjątkowo rzadko może być powikłane ruchami płasawicznymi lub atetotycznymi. Zmniejszenie drżeń obserwowano po podaniu nadololu i karbimazolu [17].

Tyreotoksyczne porażenie okresowe

Tyreotoksyczne porażenie okresowe (TPP, *thyrotoxic periodic paralysis*) jest poważnym i potencjalnie śmiertelnym powikłaniem nadczynności tarczycy. Charakteryzuje się przemijającym porażeniem mięśni oraz znacznym obniżeniem stężenia potasu w surowicy, co może prowadzić do komorowych zaburzeń rytmu serca i zgonu chorego. Hipokaliemia wynosi zwykle poniżej 3 mmol/l, niekiedy nawet 1,1 mmol/l [18–20] — jest spowodowana nagłym przesunięciem jonów K^+ z przestrzeni pozakomórkowej do wnętrza komórki (głównie mięśniowej). W okresach poprawy stężenie potasu normalizuje się. Stopień hipokaliemii koreluje z ciężkością porażenia. Równoległe z niskim stężeniem potasu mogą się obniżyć stężenia fosforu i magnezu [21]. U 2/3 pacjentów obserwuje się wzrost stężenia kinazy fosfokreatynowej (CPK, *creatine phosphokinase*) w surowicy, szczególnie w przypadkach ataków poprzedzonych wysiłkiem. W ciężkich postaciach porażenia może się pojawić mioglobulinuria [21]. U większości chorych stwierdza się nieznacznie podwyższone stężenia hormonów tarczycy w surowicy, u wielu natomiast nie występują wyraźne objawy jej nadczynności [22]. Tyreotoksyczne porażenie okresowe wymaga niekiedy różnicowania z zespołem Guillaina-Barrégo, poprzecznym zapaleniem lub nagłym uciskiem rdzenia kręgowego czy też z histerią.

Choroba dotyczy głównie mężczyzn w wieku 20–40 lat, pochodzenia azjatyckiego; rzadko występuje u osób rasy kaukaskiej. Porażenie mięśni jest przemijające, może jednak nawracać [20]. Niedowład dominuje w mięśniach dosiebnych, może być asymetryczny i o różnym stopniu nasilenia — od niewielkiego osłabienia, do całkowitego wiotkiego porażenia. Zazwyczaj ma charakter wstępujący, obejmując kończyny dolne, następnie obręcz biodrową i kończyny górne. Mięśnie oddechowe są rzadko zajęte, jednak w ciężkich postaciach opisywano porażenie oddechu, mięśni opuszkowych i gałkoruchowych. Nie występują zaburzenia czucia ani czynności zwieraczy. U większości pacjentów odruchy głębokie są znacznie osłabione lub zniesione, chociaż niekiedy mogą być żwawe lub prawidłowe, nawet w okresie porażenia [20]. W

niektórych przypadkach chorzy zgłaszają objawy zawiadające, w postaci bólu, skurczu lub sztywności mięśni. Napady porażenia występują zazwyczaj wcześniej rano po przebudzeniu, po obfitym posiłku bogatym w węglowodany, po spożyciu alkoholu lub po wyczerpującym wysiłku (nie w jego trakcie) [18, 19, 23–26]. Tyreotoksyczne porażenie okresowe dotyczy jedynie osób z niewyrównaną nadczynnością tarczycy; w eutyreozy nie występuje. Obraz kliniczny choroby przypomina hipokaliemiczne porażenie rodzinne, jednak TPP ma charakter sporadyczny, wyjątkowo rzadko — rodzinny [18].

Badanie elektromiograficzne (EMG), wykonane podczas napadu, wykazuje zmiany miopatyczne z obniżeniem amplitudy potencjałów czynnościowych. Przewodzenie w nerwach obwodowych jest prawidłowe. Odpowiedź mięśniowa poprawia się po wyrównaniu zaburzeń hormonalnych.

Patogeneza TPP pozostaje niejasna. Podłożem jest prawdopodobnie wzrost aktywności sodowo-potasowej ATP-azy, który może być wynikiem bezpośredniego lub pośredniego działania hormonów tarczycy. U chorych z TPP wykazano istotnie większą aktywność pompy sodowo-potasowej niż u pacjentów z nadczynnością tarczycy bez TPP [27]. W przypadkach skutecznego leczenia tyreotoksykozy aktywność ATP-azy sodowo-potasowej ulegała normalizacji.

W czasie napadu TPP szybkie podanie preparatów KCl zapobiega powikłaniom sercowym, może również przyspieszyć poprawę siły mięśniowej [19]. Niektórzy autorzy opisywali jednak możliwość wtórnej hiperkaliemii w czasie ustępowania porażenia [28]. Efektywnym leczeniem jest stosowanie propranololu lub niespecyficznym blokerów α -adrenergicznych [18, 22]. Uzupełnianie K^+ nie zapobiega kolejnym napadom choroby. Najważniejszym sposobem profilaktyki jest utrzymanie u chorych eutyreozy.

Mioklonie

W schorzeniach tarczycy mioklonie mogą być jednym z elementów zespołu neurologicznego, na przykład encefalopatii; mogą również występować w sposób izolowany [29, 30]. Attarian i wsp. [31] opisali przypadek 42-letniej kobiety z paranowotworowym zespołem mioklonii rdzeniowych w przebiegu raka brodawkowatego tarczycy. Generowane u chorej ruchy mimowolne utrzymywały się przez 2 lata, zanim wykryto nowotwór. Słabo reagowały na stosowane leczenie (ropinirol). Charakteryzowały się dużą amplitudą, zawsze występowały w kończynach dolnych, często — w gór-

nych, niekiedy obejmowały również tułów. Okresowo pojawiały się podczas stania, ale nigdy nie spowodowały upadku. Mioklonie poprzedzało 3–5-sekundowe uczucie przepływania prądu ku dołowi przez ciało, co trwało do 40 minut. W przeszłości chora była leczona z powodu zespołu niespokojnych nóg, a 20 lat wcześniej przebyła niewielki uraz („smagnięcie”) kręgosłupa, nie zgłaszała natomiast zaburzeń świadomości, drgawek ani urazów głowy. Zapis elektroencefalograficzny (EEG), somatosensoryczne potencjały wywołane, tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) głowy, rezonans magnetyczny (MR, *magnetic resonance*) odcinków szyjnego i piersiowego nie wykazały istotnych zmian, wykryto natomiast lity guz o średnicy około 2 cm w prawym płacie tarczycy. Po ustaleniu histologicznego typu nowotworu usunięto tarczycę, następnie zastosowano radioterapię i rozpoczęto substytucję hormonalną. Przeprowadzone leczenie onkologiczne powodowało stopniowe ustępowanie objawów neurologicznych. Mioklonie pojawiały się rzadziej, trwały krócej i były mniej nasilone; całkowicie ustąpiły po włączeniu niedużych dawek lewetiracetamu (1000 mg w 2 dawkach podzielonych). U chorej nie stwierdzono przeciwciał onkoneuronalnych.

U chorego z tyreotoksykozą obserwowano, odpowiadające miokloniom, kurczowe zgięcia tułowia o częstości 1–2 Hz [32]. Rezonans magnetyczny głowy i rdzenia nie wykazał istotnych nieprawidłowości. Kurcze tułowia nie występowały w czasie snu. Ustąpiły po wyrównaniu zaburzeń hormonalnych oraz po podaniu (okresowym) niedużych dawek klonazepamu. Mioklonie powróciły po nawrocie tyreotoksykozy.

Płasawica

U chorych z nadczynnością tarczycy obserwowano płasawicę uogólnioną i jednostronną, przemijającą oraz przetrwałą [33–37].

Choroba neuronu ruchowego

Tyreotoksykoza może przebiegać z uszkodzeniem neuronu ruchowego, odpowiadającym stwardnieniu zanikowemu bocznemu [38–46]. Wśród 19 takich przypadków, opisanych w latach 1954–1998, u 14 chorych występowały objawy uszkodzenia obwodowego i ośrodkowego neuronu ruchowego, u 4 — obwodowego neuronu ruchowego, u jednego — wyłącznie objawy uszkodzenia ośrodkowego neuronu ruchowego. Stan zdrowia wszystkich chorych, z wyjątkiem 3 z objawami obwodowymi i ośrodkowymi, poprawił się po uzyskaniu eutyreozy.

Niedoczynność tarczycy

Obraz kliniczny uszkodzenia układu nerwowego, w przebiegu niedoboru hormonów tarczycy, zależy od wieku, w którym rozwinęła się niedoczynność tarczycy. Wrodzona niedoczynność powoduje karłowatość i niedorozwój umysłowy (kretynizm). Niedobór hormonów tarczycy w wieku późniejszym objawia się obrzękiem śluzakowatym. W okresie młodzieńczym (młodzieńczy obrzęk śluzakowaty) stwierdza się: upośledzenie fizyczne i psychiczne o różnym nasileniu, przedwczesne dojrzewanie płciowe, poszerzenie siodła tureckiego (wynik prolaktynemii). U dorosłych charakterystyczne są: osłabienie, spowolnienie, bóle i zawroty głowy, szum w uszach, apatia i senność. Ubytek intelektu, zaburzenia pamięci, koncentracji i kojarzenia mogą mieć różne nasilenie, od łagodnego do znacznego z cechami otępienia [2]. Może się rozwinąć zespół majaczeniowy, depresyjny oraz psychotyczny. Niekiedy stwierdza się zespół mózdkowy. Niedoczynność tarczycy powoduje również wzrost ryzyka udaru [2]. Stosunkowo często występują objawy ze strony mięśni, nerwów czaszkowych oraz nerwów obwodowych, w tym zespół cieśni nadgarstka.

Encefalopatia Hashimoto

Powikłania neurologiczne w przebiegu chorób autoimmunologicznych tarczycy są zespołami heterogennymi i niespecyficznymi. Mogą przebiegać zarówno z niedoczynnością, jak i z nadczynnością tarczycy. Obejmują: otępienie, zaburzenia psychiczne, ataksję mózdkową, padaczkę oraz mioklonie [47]. Najczęściej stosowana nazwa tych zespołów to „encefalopatia Hashimoto”, chociaż ten eponim jest ostatnio kwestionowany. Część autorów sugeruje termin SREAT (S — *steroid responsive*, E — *encephalopathy*, A — *associated*, T — *autoimmune thyroiditis*) [48, 49].

Encefalopatia Hashimoto (EH) należy do rzadkich powikłań autoimmunologicznych chorób tarczycy. Rozwija się zwykle u pacjentów w eutyreozie lub z niedoczynnością tarczycy, u których występują wysokie miana przeciwciał przeciw-tarczycowych, przeciw peroksydazie tarczycowej (TPO, *thyroid peroxidase*) i tyreoglobulinie (TG, *thyroglobulin*), dość często przeciw gangliozydom (anty-GM1), wyjątkowo przeciw α -enolazie, reduktazie aldehydowej oraz enzymowi (dimetylgargininie) biorącemu udział w regulacji stężenia syntazy endotelialnej tlenu azotu [49–52]. Nie stwierdzono korelacji między mianem przeciwciał przeciw-tarczycowych a obrazem klinicznym choroby.

Schorzenie to obserwowano również w chorobie Gravesa-Basedowa [53]. Encefalopatia Hashimoto ujawnia się zwykle w 5.–6. dekadzie życia, może jednak wystąpić u dzieci i u osób starszych [47–49, 54]. W większości przypadków (ok. 80%) dotyczy kobiet [55]. Przebiega w sposób ostry lub podostry, w części przypadków (u ok. 1/3 chorych) — nawrotowy [48, 49]. Wyróżnia się dwa typy EH [47, 48, 56, 57]. Typ I nasuwa podejrzenie zmian naczyniowych z nawracającymi incydentami udarowymi i łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. Typ II charakteryzuje się narastającym zespołem otępiennym, napadami padaczkowymi, objawami psychotycznymi oraz zaburzeniami świadomości.

Objawy kliniczne EH nie są specyficzne. Obejmują zwykle: zaburzenia poznawcze, zmiany zachowania, napady padaczkowe, zespoły psychotyczne, drżenie, mioklonie, stupor, a nawet mieloopatię [30, 47, 58–61]. Opisywano również zaburzenia zborności, zespół parkinsonowski, nadmierną reakcję przestraszenia (*startle response*) oraz zespół sztywności uogólnionej [47, 48, 62, 63].

Napady padaczkowe, występujące u około 66% chorych, mogą mieć charakter uogólniony lub ogniskowy [59, 60, 64, 65]. Stan padaczkowy w przebiegu EH opisywano rzadko; w latach 1967–2007 tylko u 8 chorych [47, 58–60]. Najczęściej był to stan padaczkowy uogólnionych napadów drgawkowych, w 2 przypadkach — napadów częściowych, a tylko u jednego chorego — uogólniony stan padaczkowy napadów nieświadomości. W opisanych przypadkach jedynie stan 2 chorych nie poprawił się po zastosowaniu steroidów. Nieprawidłowy zapis EEG rejestrowano u ponad 82% chorych z EH. Obserwowano: uogólnione zwolnienie czynności podstawowej, wyładowania napadowe iglic i fal wolnych, ogniskowe, rytmiczne fale delta o wysokiej amplitudzie [47, 48, 60].

Obrazy CT i MR głowy mogą być prawidłowe [47, 66]. W niektórych przypadkach stwierdzano zanik korowy mózgu lub ogniska o wzmożonym sygnale w obrazach T2 MR w istocie białej [48, 67]. W badaniu metodą emisyjnej tomografii komputerowej pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) opisywano obszary obniżonej perfuzji tkanki mózgowej o różnej lokalizacji, chociaż u chorej w stanie padaczkowym wykazano miejscowy wzrost perfuzji, który korelował z ogniskowymi zmianami w EEG [47, 48, 65, 68–70]. W płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z HE stwierdza się podwyższone stężenie białka (do 149 mg/dl) [47].

Wobec niespecyficznych objawów EH rozpoznanie choroby może być trudne, szczególnie w przypadkach braku poprzedzających zaburzeń tarczycowych. Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego choroby i wysokich mian przeciwciał przeciwtarczycowych, po wykluczeniu innych schorzeń neurologicznych (np. choroby Creutzfeldta-Jakoba czy zapalenia mózgu) [49, 56, 59]. Wieloletnie utrzymywanie się objawów neurologicznych, spowodowane brakiem ustalenia rozpoznania encefalopatii lub zaniechaniem leczenia, może prowadzić do trwałego uszkodzenia OUN [47].

Skutecznym leczeniem EH może być podanie kortykosteroidów. Po ich zastosowaniu zwykle następuje całkowita albo częściowa poprawa stanu zdrowia chorego [47, 49, 71]. Równoległe obserwuje się normalizację zapisu EEG, zmniejszenie stężenia białka w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz poprawę przepływu mózgowego w SPECT [57]. U niektórych pacjentów próby odstawienia steroidów powodują nawrót choroby. W ciężkich przypadkach EH stosowano dodatkowo plazmaferezy i immunoglobuliny, a nawet usunięcie gruczołu tarczowego [49, 72–74]. Niekiedy opisywano samoistną poprawę w przebiegu HE lub poprawę po włączeniu tyroksyny u osób z niedoczynnością tarczycy [55, 75, 76].

Podłożem EH są zaburzenia immunologiczne, jednak patomechanizm choroby nie został dotychczas w pełni wyjaśniony. Część autorów uważa, że objawy neurologiczne w EH są wynikiem autoimmunologicznego zapalenia małych naczyń mózgowych. Badania histopatologiczne wykazują jednak, obok zmian w naczyniach, dodatkowe zmiany zapalne w korze mózgu i oponach mózgowo-rdzeniowych, określane jako „NAIM” (*nonvasculitis autoimmune inflammatory meningoencephalitis*) [77]. Blanchin i wsp. [78] sugerują udział przeciwciał anti-TPO w patomechanizmie EH. Wykazali oni wysokie miano tych przeciwciał w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z EH oraz wiązanie surowiczych przeciwciał anti-TPO z komórkami astrogleju.

U chorych z immunologicznymi schorzeniami tarczycy występują również pewne izolowane objawy uszkodzenia OUN, bez cech encefalopatii. Ahdab i Thomas [79] opisali przypadek pacjentki z ogniskowymi drgawkami, drżeniem podniebienia, znacznie podwyższonymi mianami przeciwciał przeciwtarczycowych oraz nawracającymi poronieniami. McMenamin i Croxson [44] obserwowali kobietę z chorobą Gravesa-Basedowa, u której narastały objawy choroby neuronu ruchowego,

mimo skutecznego leczenia zaburzeń hormonalnych. Selim i Drachman [80] analizowali obraz nabytych ataksji mózdkowych w przebiegu chorób tarczycy. Zespoły mózdkowe występują zazwyczaj w niedoczynności tarczycy, a po suplementacji hormonalnej są zwykle odwracalne. W niektórych przypadkach niezborność utrzymuje się jednak mimo uzyskania eutyreozy. Autorzy obserwowali 6 pacjentów z zapaleniem tarczycy Hashimoto i wysokimi mianami przeciwciał przeciwtarczycowych, u których mimo wyrównania niedoczynności objawy neurologiczne nie uległy poprawie. W tych przypadkach w badaniu MR wykazano zanik robaka (u 4 chorych) oraz zanik w obszarze oliwki, mostu i mózdku (u 2 chorych).

Zespół psychoendokrynnny

Manifestacją chorób tarczycy może być zespół psychoendokrynnny, którego głównymi objawami są zaburzenia nastroju, napędu psychomotorycznego oraz popędów (łaknienia, pragnienia, snu, popędu płciowego) [81, 82]. Chorzy, szczególnie z niedoczynnością tarczycy, często zgłaszają subiektywne dolegliwości w postaci: zaburzeń pamięci i koncentracji, zmniejszenia zdolności intelektualnych, trudności w wypełnianiu codziennych obowiązków, lęków, męczliwości, obniżenia libido oraz ogólnego, złego samopoczucia. W tych przypadkach istnieje niebezpieczeństwo zbyt częstego rozpoznawania depresji. Depresja jest jednak najczęstszym zaburzeniem psychicznym, występującym zarówno u osób z nadczynnością, jak i z niedoczynnością tarczycy [82].

Objawami charakterystycznymi dla nadczynności tarczycy są: niepokój, lęk, zmienność nastrojów, nadmierna aktywność, przyspieszony tok myślenia, drażliwość, chwiejność emocjonalna. Nasilenie tych objawów wiąże się ze stopniem nadczynności tarczycy [82]. W przełomie tarczycowym mogą się rozwinąć zespół majaczeniowy i śpiączka.

Zaburzenia snu występują zarówno w niedoczynności tarczycy (nadmierna senność, redukcja snu wolnofalowego, częściej zespół bezdechu śród-sennego), jak i jej nadczynności (bezsennaść).

Miopatia i neuropatia

Uszkodzenie mięśni, podobnie jak zaburzenia snu, są obserwowane u chorych z nadczynnością tarczycy oraz u osób z jej niedoczynnością [83, 84].

W tyreotoksykozie objawy uszkodzenia mięśni i nerwów obwodowych rozwijają się szybko, już w początkowym okresie zaburzeń hormonalnych. U 62% chorych stwierdza się osłabienie przynaj-

mniej jednej grupy mięśni — zwykle mięśni dośiebnych obręczy biodrowej, rzadziej barkowej [84]. W części przypadków stwierdza się zanik mięśni, niekiedy także objawy zespołu miastenicznego. Nasilenie niedowładu koreluje ze stężeniem FT4, ale nie z aktywnością CPK w surowicy. W badaniach histopatologicznych obecne są cechy zwyrodnienia włókien mięśni szkieletowych. Objawy miopatii, w tym zespołu miastenicznego, ustępują szybko (średnio po 3,6 mies.) i całkowicie po uzyskaniu eutyreozy. U 19% chorych występuje czuciowo-ruchowa neuropatia aksonalna [84, 85]. Rzadko są obserwowane mononeuropatie (uszkodzenie nerwu strzałkowego, piszczelowego), wyjątkowo — zespół cieśni nadgarstka [86, 87]. Objawy uszkodzenia nerwów obwodowych, podobnie jak objawy mięśniowe, ustępują po skutecznym leczeniu zaburzeń hormonalnych [88].

Znaczny odsetek (79%) chorych z niedoczynnością tarczycy zgłasza skargi na dolegliwości ze strony mięśni (ból, kurcze, uczucie sztywności) [84, 89]. Obiektywne osłabienie jednej lub większej liczby grup mięśniowych dotyczy 38% pacjentów. Miopatii towarzyszy zwykle osłabienie odruchów głębokich oraz zwiększenie objętości mięśni (zespół Hoffmanna; u dzieci zespół Kochera-Debrego-Semelaigna). Wykazano zmiany struktury i zanik włókien mięśniowych oraz wzrost liczby jąder w komórkach mięśniowych [90]. Zespół miasteniczny występuje rzadziej niż w nadczynności tarczycy. Siła mięśniowa poprawia się podczas leczenia hormonalnego, jednak wolniej niż u chorych z tyreotoksykozą; u 13% pacjentów utrzymują się objawy niedowładu jeszcze rok po podjęciu leczenia. W około 40% przypadków obecne są objawy czuciowo-ruchowej aksonalnej neuropatii, łagodnego zapalenia wielonerwowego lub uszkodzenia nerwów czaszkowych (VIII, VII, chrypka), a w 29% — objawy zespołu cieśni nadgarstka [84].

Badania neuroelektrofizjologiczne, między innymi ocena somatosensorycznego oraz ruchowego ośrodkowego czasu przewodzenia, potwierdzają obecność zmian w OUN w schorzeniach tarczycy. W części przypadków badania wykazują, że zmiany te mają charakter odwracalny [91, 92].

Objawy deficytu neurologicznego to częsty element obrazu klinicznego chorób tarczycy. Część z nich ustępuje po wyrównaniu zaburzeń hormonalnych. W niektórych przypadkach uszkodzenie układu nerwowego postępuje mimo uzyskanej eutyreozy. Dotyczy to zwłaszcza schorzeń immunologicznych gruczołu tarczowego, które mogą przebiegać nietypowo i podstępnie. Wiedza dotycząca

tych schorzeń jest istotna w klinicznej praktyce neurologa, pozwalając na wczesne ustalenie rozpoznania i wdrożenie leczenia immunosupresyjnego i immunomodulującego, które może zapobiec trwałemu uszkodzeniu układu nerwowego.

PIŚMIENNICTWO

- Ahmed O.M., El-Gareib A.W., El-Bakry A.M., Abd El-Tawab S.M., Ahmed R.G. Thyroid hormones states and brain development interactions. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2008; 26: 147–209.
- Aszalós Z. Some neurologic and psychiatric complications in endocrine disorders: the thyroid gland. *Orv. Hetil.* 2007; 148: 303–310.
- Quartarone A., Benvenga S., Battaglia F. i wsp. Effects of thyroid hormones on cortical excitability. *Clin. Neurophysiol.* 2001; 112: 2333–2355.
- Fater-Dębska A., Gworys P., Brzeziński J., Gawor Z. Zaburzenia tyreometyaboliczne a niewydolność serca. *Endokrynol. Pol.* 2007; 58: 228–235.
- Gajek J., Zięba I., Zysko D. Badania zależności między gęstością receptorów beta-adrenergicznych na błonach komórkowych limfocytów, stężeniem amin katecholowych w surowicy a częstością serca u chorych na nadczynność tarczycy. *Pol. Merk. Lek.* 2000; 9: 541–543.
- Herman E. Zaburzenia w układzie nerwowym w chorobach gruczołów dokrewnych. Tarczycza. W: Herman E., Prusiński A. (red.). Zespoły neurologiczne w chorobach wewnętrznych. PZWL, Warszawa 1974: 169–176.
- Komorowski J., Jankiewicz-Wika J., Siejka A., Ławnicka H., Stępień H. Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych przeciwcytokinowych i przeciwlifocytarnych w leczeniu orbitopatii tarczycowej. *Pol. Merk. Lek.* 2007; 22: 571–574.
- Grzesiuk W., Szydłarska D., Pragacz A., Bar-Andziak E. Orbitopatia tarczycowa w przebiegu choroby Hashimoto. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008; 118: 1–3.
- Ziółkowska E., Kubiak M., Wiśniewski T., Zarzycka M. Orbitopatia w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa — rozpoznanie i leczenie z uwzględnieniem roli radioterapii. *Współcz. Onkol.* 2007; 11: 463–468.
- Krassas G.E., Wiersinga W.M. Thyroid eye disease: current concepts and The EUOGO perspective. *Thyroid International* 2005; 4: 3–4.
- Sewerynek E. Rozpoznawanie i leczenie objawów ocznych w przebiegu chorób tarczycy o podłożu immunologicznym. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2007; 1: 143–151.
- Chen B., Shanli T., Smith T.J. IL-1 induces IL-6 expression in human orbital fibroblasts: identification of an anatomic-site specific phenotypic attribute relevant to thyroid-associated ophthalmopathy. *J. Immunol.* 2005; 175: 1310–1319.
- Feldon E.F., Park D.J.J., O’Lughlin C.W. i wsp. Autologous T-lymphocytes stimulate proliferation of orbital fibroblasts derived from patients with Graves’ ophthalmopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46: 3913–3921.
- Komorowski J., Jankiewicz-Wika J., Suprunowicz I. i wsp. Effects of methylprednisolone treatment on peripheral blood levels of matrix metalloproteinases (MMP-1, -2, -3, -8, -9) tissue inhibitors of MMPs (TIMP-1, Timp-2), angiogenic cytokines (VEGF, bFGF) and adhesion molecules (sI-CAM-1, sVCAM-1) in patients with thyroid-associated ophthalmopathy (TAO). *Endokr. Pol.* 2003; 54: 13–21.
- Myśliwiec J., Krętowski A., Topolska J. i wsp. Serum Th1 and Th2 profile cytokine level changes in patients with Graves’ ophthalmopathy treated with corticosteroids. *Horm. Metab. Res.* 2001; 33: 739–743.
- Milanov I., Sheinkova G. Clinical and electromyographic examination of tremor in patients with thyrotoxicosis. *Int. J. Clin. Pract.* 2000; 54: 364–367.
- Abila B., Lazarus J.H., Kingswood J.C., Marshall R.W., Wilson J.F., Richens A. Tremor: an alternative approach for investigating adrenergic mechanisms in thyrotoxicosis? *Clin. Sci.* 1985; 69: 459–463.
- Kung A.W.C. Thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 2490–2495.
- Gaul C., Leonhardt G., Spens A., Schneyer U., Zierz S. Hypokalemic thyrotoxic periodic paralysis (HTPP). Rare differential diagnosis in case of acute tetraparesis in Europe. *Med. Klin.* 2005; 100: 583–586.
- Korn M.R., Hagen C. Hypokalemic thyrotoxic periodic paralysis — a rare differential diagnosis in patients presenting acute tetraparesis. *Ugeskr. Laeger.* 2008; 170: 3070.
- Manoukian M.A., Foote J.A., Crapo L.M. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 601–606.
- Hsieh C.H., Kuo S.W., Pei D. i wsp. Thyrotoxic periodic paralysis: an overview. *Ann. Saudi. Med.* 2004; 24: 418–422.

23. Ziora K. Hypokalemic and thyrotoxic paralysis — similarities and differences. *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku. Rozw.* 2005; 11: 249–252.
24. Rivera R.J., Flores A.D. Sudden periodic paralysis: rare manifestation of thyrotoxicosis. *Bol. Asoc. Med. P.R.* 1998; 90: 88–90.
25. Connor M. Immune or not immune: two cases of acute flaccid motor paralysis. *Pract. Neurol.* 2007; 7: 412–415.
26. Tengan C.H., Antunes A.C., Gabbai A.A., Manzano G.M. The exercise test as a monitor of disease status in hypokalemic periodic paralysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 497–499.
27. Chan A., Shinde R., Chow C.C., Cockram C.S., Swaminathan R. *In vivo* and *in vitro* sodium pump activity in subjects with thyrotoxic periodic paralysis. *BMJ* 1991; 303: 1096–1099.
28. Lu K.C., Hsu Y.J., Chiu J.S., Hsu Y.D., Lin S.H. Effects of potassium supplementation on the recovery of thyrotoxic periodic paralysis. *Am. J. Emerg. Med.* 2004; 22: 544–547.
29. Thrush D.C., Boddie H.G. Episodic encephalopathy associated with thyroid disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1974; 37: 696–700.
30. Wilcox R.A., To T., Koukourou A., Frasca J. Hashimoto's encephalopathy masquerading as acute psychosis. *J. Clin. Neurosci.* 2008; 15: 1301–1304.
31. Attarian H., Applebee G., von Lepel A. Paraneoplastic myoclonus with papillary thyroid carcinoma. *Eur. Neurol.* 2007; 58: 182–183.
32. Loh L.M., Hum A.Y., Teoh H.L., . Graves' disease associated with spasmoid truncal flexion. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2005; 11: 117–119.
33. Seeherunvong T., Diamantopoulos S., Berkovitz G.D. A nine year old girl with thyrotoxicosis, ataxia, and chorea. *Brain Dev.* 2007; 29: 660–661.
34. Taurin G., Gollfer V., Pinel J.F. i wsp. Choreic syndrome due to Hashimoto's encephalopathy. *Mov. Disord.* 2002; 17: 1091–1092.
35. Baba M., Terada A., Hishida R., Matsunaga M., Kawabe Y., Takebe K. Persistent hemichorea associated with thyrotoxicosis. *Intern. Med.* 1992; 31: 1144–1146.
36. Javaid A., . Persistent chorea as a manifestation of thyrotoxicosis. *Postgrad. Med. J.* 1988; 64: 789–790.
37. Pozzan G.B., Battistella P.A., Rigon F. i wsp. Hyperthyroid-induced chorea in an adolescent girl. *Brain Dev.* 1992; 14: 126–127.
38. Rowland L.P. Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 1998; 160: S6–S24.
39. Bulens C. Neurologic complications of hyperthyroidism: remission of spastic paraplegia, dementia, and optic neuropathy. *Arch. Neurol.* 1981; 38: 669–670.
40. Cervino J.M., Mussio-Fournier J.C., Muxi F. i wsp. Pyramidal tract symptoms in Basedow's disease. *Med. Klin.* 1959; 11: 1692–1693.
41. Feibel J.H., Campa J.F. Thyrotoxic neuropathy (Basedow's paraplegia). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1976; 39: 491–497.
42. Fisher M., Mateer J.E., Ullrich I., Gutrecht J.A. Pyramidal tract deficits and polyneuropathy in hyperthyroidism, combination clinically mimicking amyotrophic lateral sclerosis. *Am. J. Med.* 1985; 78: 1041–1044.
43. Garcia C.A., Fleming R.H. Reversible corticospinal tract disease due to hyperthyroidism. *Arch. Neurol.* 1977; 34: 647–648.
44. McMenamin J., Croxson M. Motor neurone disease and hyperthyroid Graves' disease: a chance association? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1980; 43: 46–49.
45. Melamed E., Berman M., Lavy S. Posterolateral myelopathy associated with thyrotoxicosis. *N. Engl. J. Med.* 1975; 293: 778–779.
46. Rosati G., Aiello I., Tola R., Granieri E., Govoni E. Amyotrophic lateral sclerosis associated with thyrotoxicosis. *Arch. Neurol.* 1980; 37: 530–531.
47. Jamrozik Z., Janik P., Kijjański J., Kwieciński H. Encefalopatia Hashimoto. Opis przypadku i przegląd literatury. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2004; 38: 55–59.
48. Szyska-Skrobot D., Kowalska A., Jamrozik Z. Encefalopatia Hashimoto — opis przypadku. *Pol. J. Endocrinol.* 2008; 59: 168–171.
49. Mocellin R., Walterfang M., Velakoulis D. Hashimoto's encephalopathy: epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs* 2007; 21: 799–811.
50. Sumitomo Y., Kunishige M., Satake N. i wsp. Lethal encephalopathy in a patient with isolated nervous system vasculitis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 1783–1784.
51. Gini B., Lovato L., Cianti R. i wsp. Novel autoantigens recognized by CSF IgG from Hashimoto's encephalitis revealed by a proteomic approach. *J. Neuroimmunol.* 2008; 196: 153–158.
52. Ochi H., Horiuchi I., Arai N. i wsp. Proteomic analysis of human brain identifies alpha-enolase as a novel autoantigen in Hashimoto's encephalopathy. *FEBS Lett.* 2002; 528: 197–202.
53. Canton A., de Fabregas O., Tintore M. i wsp. Encephalopathy associated to autoimmune thyroid disease: a more, appropriate term for an underestimated condition? *J. Neurol. Sci.* 2000; 176: 65–69.
54. Creutzfeldt C.J., Haberl R.L. Hashimoto encephalopathy: a do-not-miss in the differential diagnosis of dementia. *J. Neurol.* 2005; 252: 1285–1287.
55. Pascal Q.M.R., Sanches A.J.J., Mata V.M.R. i wsp. Hashimoto's encephalitis: a new case with spontaneous remission. *Neurologia* 2000; 15: 55–59.
56. Ferracci F., Carnevale A. The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity. *J. Neurol.* 2006; 253: 975–984.
57. Kothbauer-Margereiter J., Sturzenegger M., Komor J. i wsp. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J. Neurol.* 1996; 243: 585–593.
58. Castillo P., Woodruff B., Caselli R. i wsp. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch. Neurol.* 2006; 63: 197–202.
59. Chong J.Y., Roland L.P., Utiger R.D. Hashimoto encephalopathy. Syndrome or myth? *Arch. Neurol.* 2003; 60: 164–171.
60. Tsai M., Lee L., Chen S., Lu C., Chen M., Chuang Y. Complex partial status epilepticus as a manifestation of Hashimoto's encephalopathy. *Seizure* 2007; 16: 713–716.
61. Leyhe T., Müssig K., Weinert C. i wsp. Increased occurrence of weaknesses in attention testing in patients with Hashimoto's thyroiditis compared to patients with other thyroid illnesses. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33: 1432–1436.
62. Gouider-Khouja N., Mekaouar A., Larnaout A., Miladi N., Ben Khelifa F., Hentati F. Progressive encephalomyelitis with rigidity presenting as a stiff-person syndrome. *Parkinsonism. Relat. Disord.* 2002; 8: 285–288.
63. Orija I.B., Gupta M., Zimmerman R.S. Graves' disease and stiff-person (stiff-man) syndrome: case report and literature review. *Endocr. Pract.* 2005; 11: 259–264.
64. Tateishi Y., Iguchi Y., Kimura K., Aoki J., Uemura J., Shibazaki K. A case of autoimmune thyroid disease presenting posterior reversible encephalopathy syndrome. *J. Neurol. Sci.* 2008; 271: 203–206.
65. Kalita J., Misra U.K., Rathore C., Pradhan P.K., Das B.K. Hashimoto's encephalopathy: clinical, SPECT and neurophysiological data. *QJM* 2003; 96: 455–457.
66. Barker R., Zajicek J., Wilkinson I. Thyrotoxic Hashimoto's encephalopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1996; 60: 234.
67. Bochnen N.L., Parnell K.J., Harper C.M. Reversible MRI findings in a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 1997; 49: 246–247.
68. Forchetti C.M., Katsamallis G., Garron D.C. Autoimmune thyroiditis and rapidly progressive dementia: global hypoperfusion on SPECT scanning suggests a possible mechanism. *Neurology* 1997; 49: 623–626.
69. Seo S.W., Lee B.I., Lee J.D. i wsp. Thyrotoxic autoimmune encephalopathy: a repeat positron emission tomography study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003; 74: 504–506.
70. Balestri P., Grosso S., Garibaldi G. Alternating hemiplegia of childhood or Hashimoto's encephalopathy? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999; 66: 548–549.
71. Mahmud F.H., Lteif A.N., Renaud D.L., Reed A.M., Brands C.K. Steroid-responsive encephalopathy associated with Hashimoto's thyroiditis in an adolescent with chronic hallucinations and depression: case report and review. *Pediatrics* 2003; 112: 686–690.
72. Boers P.M., Colebatch J.G. Hashimoto's encephalopathy responding to plasmapheresis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001; 70: 132.
73. Yuceyar N., Karadeniz M., Erdogan M. i wsp. Thyrotoxic autoimmune encephalopathy in a female patient: only partial response to typical immunosuppressant treatment and remission after thyroidectomy. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2007; 10: 458–462.
74. Jacob S., Rajabally Y.A. Hashimoto's encephalopathy: steroid resistance and response to intravenous immunoglobulins. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76: 455–456.
75. Magy L., Vallat J.M. L'encephalopathie de Hashimoto. *Rev. Neurol.* 2002; 158: 966–970.
76. Chen H.C., Marsharani U. Hashimoto's encephalopathy. *South. Med. J.* 2000; 93: 504–506.
77. Nolte K.W., Unbehau A., Siekr H. i wsp. Hashimoto encephalopathy: a brainstem vasculitis? *Neurology* 2000; 54: 769–770.
78. Blanchin S., Coffin C., . i wsp. Anti-thyroperoxidase antibodies from patients with Hashimoto's encephalopathy bind to cerebellar astrocytes. *J. Neuroimmunol.* 2007; 192: 13–20.
79. Ahdab R., Thomas D. Palatal tremor, focal seizures, repeated miscarriages and elevated anti-thyroid antibodies. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2008; 110: 381–383.
80. Selim M., Drachman D.A. Ataxia associated with Hashimoto's disease: progressive non-familial adult onset cerebellar degeneration with autoimmune thyroiditis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001; 71: 81–87.
81. Hepp K.D. Psychiatric and neurologic disturbances in thyroid disorders. *Wien. Klin. Wochenschr. Suppl.* 1978; 94: 14–16.
82. Rymaszewska J. Konsultacje psychiatryczne w endokrynologii. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej* 2007; 7: 60–65.

83. Przygodzka M. Zespół przypominający zapalenie wielomięśniowe (*polymyositis like syndrome*) oraz inne objawy ze strony układu ruchu w przebiegu chorób tarczycy. *Reumatologia* 2006; 44: 349–352.
84. Duyff R.F., van den Bosch J., Laman D.M., van Loon B.J., Wim H.J.P. Linssen W.H. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000; 68: 750–755.
85. Feibel J.H., Campa J.F. Thyrotoxic neuropathy (Basedow's paraplegia). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1976; 39: 491–497.
86. Roquer J., Cano J.F. Mononeuropathies in thyrotoxicosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1992; 55: 332.
87. Ijichi S., Niina K., Tara M. i wsp. Mononeuropathy associated with hyperthyroidism. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1990; 53: 1109–1110.
88. Pandit L., Shankar S.K., Gayathri N., Pandit A. Acute thyrotoxic neuropathy — Basedow's paraplegia revisited. *J. Neurol. Sci.* 1998; 155: 211–214.
89. Czuszyńska Z. Dolegliwości mięśniowo-stawowe jako pierwszy objaw kliniczny niedoczynności tarczycy. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2007; 1: 69–71.
90. Ono S., Inouye K., Mannen T. Myopathology of hypothyroid myopathy. Some new observations. *J. Neurol. Sci.* 1987; 77: 237–248.
91. Ozata M., Ozkardes A., Dolu H., Corakçi A., Yardim M., Gundogan M.A. Evaluation of central motor conduction in hypothyroid and hyperthyroid patients. *J. Endocrinol. Invest.* 1996; 19: 670–677.
92. Ozkardes A., Ozata M., Beyhan Z. i wsp. Acute hypothyroidism leads to reversible alterations in central nervous system as revealed by somatosensory evoked potentials. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1996; 100: 500–504.