

Zaburzenia psychiczne współistniejące z chorobą Hashimoto – przegląd piśmiennictwa

The prevalence of psychiatric disorders in patients
with Hashimoto's thyroiditis: a literature review

Marta Broniarczyk-Czarniak

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Choroba Hashimoto (ChH) jest przewlekłą, zapalną chorobą tarczycy o podłożu autoimmunologicznym. Obecnie uważa się ją za najpowszechniejszą chorobę autoimmunizacyjną na świecie oraz za najczęstszą przyczynę niedoczynności tarczycy na obszarach bogatych w jod. Zaburzenia depresyjne często współwystępują z ChH, zwłaszcza u kobiet w okresie poporodowym i okołomenopauzalnym. W grupie chorych z podwyższonym mianem autoprzeciwciał przeciw-tarczycowych anty-TPO opisywano również zwiększone ryzyko występowania choroby afektywnej dwubiegunowej z szybką zmianą faz oraz zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych. Niedocenianą i mało znaną jednostką chorobową związaną z ChH jest encefalopatia Hashimoto, której spektakularne objawy mogą imitować poważne choroby ośrodkowego układu nerwowego. Szybkie rozpoznanie i wdrożenie odpowiedniego leczenia glikokortykosteroidami zwykle powoduje całkowite ustąpienie objawów i powrót do zdrowia.

Słowa kluczowe: choroba Hashimoto, choroba tarczycy o podłożu autoimmunologicznym, depresja, zaburzenia lękowe, encefalopatia Hashimoto

Przedrukowano za zgodą z: *Psychiatrii* 2017; 14 (4): 209–216

Wstęp

Choroba Hashimoto (ChH) to przewlekła zapalna choroba tarczycy o podłożu autoimmunologicznym. Po raz pierwszy została opisana w 1912 roku w Japonii przez doktora Hakaru Hashimoto. Do dziś nie poznano w pełni jej patogenetyki. Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy jest uważane za najczęściej występującą chorobę autoimmunizacyjną na świecie oraz najczęstszą przyczynę niedoczynności tarczycy na obszarach, gdzie występuje prawidłowa podaż jodu [1]. Rozpowszechnienie ChH w populacji, według różnych danych, waha się od 4 do 25% [2]. Szczyt zachorowania obserwuje się między 40. a 60. rokiem życia. Kobiety mają

są narażone nawet na 8-krotnie większe ryzyko wystąpienia choroby w porównaniu z mężczyznami [1].

Wyróżnia się dwie formy autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, postać pierwotną i wtórną. Najpowszechniejsza jest postać pierwotna, obejmująca przypadki, wśród których nie można jednoznacznie zidentyfikować przyczyny powstania choroby. Najczęstszą manifestacją kliniczną ChH jest powiększenie gruczołu tarczowego (wole) z obecnością lub nie, niedoczynności tarczycy. W początkowym okresie choroby może występować przejściowa nadczynność tarczycy, w piśmiennictwie często określana mianem hasitoksykozy. W obrazie histopatologicznym dominuje obfity naciek limfocytarny, a w obrazie ultra-

Adres do korespondencji: Marta Julia Broniarczyk-Czarniak
Klinika Psychiatrii Dorosłych UM, ul. Aleksandrowska 159, 91-229 Łódź
e-mail: martabroniarczyk@op.pl

sonograficznym tarczycy widoczne są hipoechogeniczne obszary. Pierwotna postać choroby Hashimoto często współwystępuje z innymi chorobami o podłożu autoimmunologicznym, przede wszystkim z cukrzycą typu I, zespołem Sjögrena [1] i celiakią [3]. W postaci wtórnej można jasno określić przyczynę powstania choroby, która jest najczęściej jatrogenna, zwykle związana ze stosowaniem leków immunomodulacyjnych. Opisuje się ją głównie podczas leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C za pomocą interferonu-alfa oraz w immunoterapii nowotworów przy użyciu przeciwciał monoklonalnych [1].

Rozpoznanie ChH opiera się na potwierdzeniu występowania charakterystycznych objawów klinicznych, współistniejących z obecnością w surowicy przeciwciał przeciwtarczycowych, skierowanych głównie przeciwko tyreoperoksydazie i tyreoglobulinie tarczycowej (anty-TPO, anty-TG) oraz receptorom TSH [1, 4]. Przeciwciała anty-TPO są najlepszym markerem serologicznym służącym do rozpoznania ChH. Występują u około 95% pacjentów dotkniętych chorobą. Przeciwciała anty-TG mają mniejszą czułość, są wykrywane u 60–80% pacjentów z ChH [1].

Do objawów klinicznych choroby należą zarówno objawy występujące miejscowo, takie jak dysfonia, dyspnea i dysfagia, których powstawanie wiąże się z uciskiem przez powiększony gruczoł tarczycowy na okoliczne struktury szyi, oraz objawy ogólnoustrojowe. Objawy systemowe wynikają przede wszystkim z zaburzeń funkcji wydzielniczej samego gruczołu tarczycowego [1]. Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy może być związane z całym spektrum zaburzeń hormonalnych, począwszy od nadczynności, subklinicznej niedoczynności tarczycy, do pełnoobjawowej niedoczynności gruczołu tarczycowego [4]. Biorąc pod uwagę duży wpływ hormonów tarczycy na większość narządów i układów, objawy występujące w przebiegu ChH są liczne i różnorodne. Objawy dotyczą przewodu pokarmowego, skóry, układu krążenia, układu moczowego, układu oddechowego, mięśniowo-szkieletowego, mogą wpływać na hemopoezę oraz na powstanie objawów neuropsychiatrycznych [1].

Do najczęściej opisywanych objawów psychiatrycznych należą zaburzenia nastroju, zaburzenia koncentracji uwagi i zaburzenia pamięci. Obecność powyższych objawów w chorobie Hashimoto występuje niezależnie od czynności wydzielniczej gruczołu tarczycowego. Doświadczają ich również pacjenci w stanie eutyreozy [4]. Bardziej kontrowersyjną kwestią jest opisana po raz pierwszy w 1966 roku, tak zwana encefalopatia Hashimoto [1]. Duże rozpowszechnienie populacyjne autoimmunologicznego zapalenia tarczycy i wysoka współchorobowość psychiatryczna skłania do poszerzenia wiedzy w tym zakresie, w celu usprawnienia diagnostyki i poprawy efektów terapeutycznych w tej grupie pacjentów.

Opis metody

Przygotowując artykuł, dokonano przeglądu bazy danych Web of Science i PubMed w okresie od 1966 do 2017 roku, używając kluczowych słów „Hashimoto thyroiditis”, „autoimmune thyroiditis”, „Hashimoto’s encephalopathy”, „anti-TPO antibodies”, „depression”, „affective disorder”.

Choroba Hashimoto a zaburzenia depresyjne

Fakt dotyczący współwystępowania chorób tarczycy z zaburzeniami nastroju jest znany od dawna. Najbardziej oczywisty jest związek pomiędzy występowaniem niedoczynności tarczycy a depresją oraz pomiędzy nadczynnością tarczycy a występowaniem manii/hipomanii. W praktyce klinicznej mogą jednak występować odstępstwa od tej reguły [4]. Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy często współistnieje z zaburzeniami depresyjnymi [5]. Szczególnie istotne znaczenie mają tu przypadki ciężkiej, atypowej czy lekoopornej depresji oraz zaburzenia depresyjne występujące u kobiet w okresie wczesnej ciąży, w okresie poporodowym czy okołomenopauzalnym [4].

Wyniki licznych badań klinicznych i epidemiologicznych wskazują na związek pomiędzy podwyższonym mianem przeciwciał przeciwtarczycowych w chorobach tarczycy a zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń depresyjnych, niezależnie od upośledzenia jej funkcji wewnątrzwydzielniczej [6]. Do tej pory przeprowadzono wiele badań potwierdzających częstsze występowanie depresji wśród pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, choć opisywane są również badania niewykazujące związku pomiędzy schorzeniami [7]. Kluczową rolę w etiopatogenezie i neurobiologii zaburzeń depresyjnych w tym przypadku odgrywają zaburzenia osi podwzgórze–przysadka–tarczyca oraz nieprawidłowe stężenia serotoniny w mózgu. Część badań wskazuje na znaczenie podwyższonego miana przeciwciał przeciwtarczycowych, zmniejszoną odpowiedź tyreotropiny (TSH) na tyreoliberynę (TRH), podwyższone stężenie TRH w płynie mózgowo-rdzeniowym i zwiększenie skuteczności leków przeciwdepresyjnych przez trijodotyroninę [8].

Carta i wsp. [6] w swoich badaniach dowodzą nawet sześciokrotnie większego ryzyka wystąpienia zaburzeń depresyjnych w grupie pacjentów z ChH, niezależnie od dysfunkcji tarczycy ocenianej rutynowymi testami serologicznymi [6].

Podobne wyniki uzyskali Ayhan i wsp. [8], również potwierdzając zwiększone występowanie zaburzeń depresyjnych w grupie pacjentów z ChH. W swoim badaniu wykazali, że 29,4% (15/51) pacjentów z chorobą Hashimoto w stanie eutyreozy cierpi na zaburzenia depresyjne.

Zagadnieniem, które w ostatnim czasie zwraca szczególną uwagę badaczy, jest wykazanie mechanizmów, które leżą u podłoża prezentowanych objawów depresyjnych w ChH, a przede wszystkim ocena wpływu krążących auto-przeciwciał na powstanie objawów. Kirim i wsp. [9] to kolejni badacze wskazujący na zwiększone ryzyko wystąpienia depresji w grupie pacjentów z przewlekłym zapaleniem tarczycy, ale prawidłową funkcją hormonalną gruczołu tarczowego. Ponadto wskazują, że autoimmunologiczne zapalenie tarczycy w toku choroby może powodować niewydolność gruczołu tarczowego, co z kolei jest czynnikiem ryzyka rozwoju depresji odpornej na standardowo stosowane leczenie.

Degner i wsp. [10] w badaniu oceniającym związek występowania zaburzeń depresyjnych z ChH, w grupie 52 pacjentów wykazali silny związek pomiędzy podwyższonym mianem przeciwciał anti-TPO a depresją jednobiegunową. W grupie 30,8% pacjentów z depresją (16/52) zdiagnozowano ChH, w porównaniu z 10,5% pacjentów z grupy kontrolnej (2/19). Grupę kontrolną stanowili pacjenci z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej. Co istotne tutaj również występowanie zaburzeń nastroju było niezależne od stężenia TSH. Podobne wyniki uzyskano w dużym kohortowym badaniu przeprowadzonym w Tajwanie [11].

Leyhe i wsp. [12] wykazali dodatnią zależność pomiędzy cięższym klinicznie przebiegiem epizodu depresyjnego wśród pacjentów z wyższym poziomem przeciwciał przeciw-tarczycowych. Ujawniono również związek pomiędzy gorszą jakością życia ocenianą za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 a wyższym poziomem przeciwciał przeciw-tarczycowych [13, 14].

W dużym badaniu kohortowym oceniającym występowanie zaburzeń depresyjnych w grupie kobiet ze współistniejącą ChH, będących w okresie okołomenopauzalnym, Pop i wsp. [15] uświadocznili związek występowania zaburzeń depresyjnych u tych kobiet z podwyższonymi stężeniami przeciwciał anti-TPO. Objawy występowały niezależnie od dysfunkcji wewnątrzwydzielniczej tarczycy oraz okresu menopauzy. Przebadali łącznie 583 losowo wybranych kobiet z okresie okołomenopauzalnym 58 z nich (10%) miało wysokie miano przeciwciał anti-TPO (> 100 U/mL).

Ta sama grupa badaczy w prospektywnym badaniu obejmującym 1017 kobiet w ciąży wykazała związek występowania podwyższonego miana przeciwciał przeciw-tarczycowych w ciąży z większym ryzykiem ujawnienia się zaburzeń depresyjnych w jej wczesnym okresie (oceniane kolejno w 12. i 24. tygodniu ciąży). Podobnej zależności nie zaobserwowano dla kobiet w trzecim trymestrze ciąży (36 tydzień), gdzie dochodzi do największego hamowania odpowiedzi komórkowej układu immunologicznego matki. Rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych u kobiet na początku i na końcu ciąży zmniejszyło się z 5,3% do 2,9%. Odpowiednio do tych obserwacji zredukował się odsetek

pacjentek z podwyższonym mianem przeciwciał anti-TPO, z 8,4% do 6,5% w trzecim trymestrze ciąży [16]. W innym badaniu Harris B i wsp. [17] dowiedli występowaniu zwiększonego ryzyka zaburzeń depresyjnych u kobiet z podwyższonym mianem przeciwciał przeciw-tarczycowych, ocenianych 6 tygodni po porodzie. Spośród przebadanych 110 kobiet z dodatnim mianem przeciwciał i 132 bez przeciwciał odpowiednio 47% i 32% spełniało kryteria rozpoznania depresji, niezależnie od funkcji wydzielniczej tarczycy. Są jednak badania, w których nie wykazano związku podwyższonego miana przeciwciał anti-TPO ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń nastroju. W dużym badaniu populacyjnym obejmującym ponad 30 tysięcy osób w wieku powyżej 40 lat Engum i wsp. [7] nie ujawnili związku pomiędzy występowaniem autoimmunologicznego zapalenia tarczycy a zaburzeniami depresyjnymi. Nie wykazano również związku pomiędzy zwiększonym ryzykiem dokonania skutecznego samobójstwa w grupie pacjentów z ChH [18].

Zmiany w badaniach obrazowych

Występowanie zaburzeń depresyjnych w autoimmunologicznym zapaleniu tarczycy może mieć związek ze zmniejszonym mózgowym przepływem krwi. Potencjalną przyczyną tego zjawiska bywa zapalenie naczyń krwionośnych w mózgu [19]. Hardoy i wsp. [19] ocenili za pomocą badania SPECT przepływ mózgowy w grupach pacjentów z chorobą Hashimoto, celiakią oraz z guzkami tarczycy, z towarzyszącymi zaburzeniami nastroju oraz bez. W swoim badaniu dowiedli, że zaburzenia depresyjne są związane z asymetryczną hipoperfuzją przepływu krwi w mózgu, która dotyczy przede wszystkim okolicy płata czołowego, prawego płata skroniowego oraz płata ciemieniowego. Cechą charakterystyczną w grupie pacjentów ze współistniejącą depresją i chorobą Hashimoto jest niewystępowanie hipoperfuzji lewego płata skroniowego oraz obecność asymetrii w perfuzji płatów ciemieniowych.

W badaniu oceniającym za pomocą testów neuropsychologicznych oraz rezonansu magnetycznego mózgu (RM) występowanie zaburzeń nastroju, deficytów funkcji poznawczych oraz zmian strukturalnych mózgu w grupie 18 pacjentów z ChH i niedoczynnością tarczycy w czasie długoterminowej suplementacji za pomocą lewotyrosyny, nie wykazano występowania deficytów funkcji poznawczych ani zmian w gęstości istoty szarej mózgu pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną. Występowanie przeciwciał anti-TPO dodatnio korelowało ze zwiększoną gęstością istoty szarej mózgu w prawym ciele migdałowatym i wzmocnieniem połączeń pomiędzy obszarem podspoidłowym i okołohipokampowym [20].

Przeprowadzono jeszcze dwa podobne badania oceniające wpływ długoterminowego leczenia tyroksyną pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy. W pierwszym

Zetting i wsp. [21] badali związek zaburzenia perfuzji mózgu ocenianej za pomocą SPECT (*single-photon emission computed tomography*) w grupie pacjentów z eutyreozą w ChH, potwierdzając zwiększone rozpowszechnienie obszarów hipoperfuzji mózgu w grupie pacjentów z ChH. Leyhe i wsp. [22] dowiedli występowania związku pomiędzy zmniejszoną gęstością lewego zakrętu czołowego dolnego a nasileniem zaburzeń uwagi w grupie pacjentów z ChH w stanie eutyreozy.

Choroba Hashimoto a choroba afektywna dwubiegunowa

W literaturze opisane są pojedyncze przypadki wystąpienia manii w toku trwającego procesu autoimmunologicznego tarczycy ze współistniejącą niedoczynnością gruczołu [23, 24]. Lin i wsp. [23, 24] opisali przypadek 41-letniej kobiety, dotychczas nieleczonej psychiatrycznie, u której w wyniku niedoczynności tarczycy w przebiegu choroby Hashimoto doszło do rozwoju pełnoobjawowego zespołu maniakalnego, z podwyższonym, ekspansywnym nastrojem, wzmożonym napędem psychomotorycznym oraz ze współistniejącymi objawami psychotycznymi typowymi dla zaburzeń maniakalnych. Objawy manii ustąpiły po skojarzonym leczeniu za pomocą stabilizatora nastroju/atypowego neuroleptyku w połączeniu z lewotyrosyną.

W dużym holenderskim badaniu oceniającym funkcję wydzielniczą tarczycy u pacjentów po 2–3 tygodniach hospitalizacji psychiatrycznej wykazano zwiększone występowanie zaburzeń afektywnych u pacjentów z podwyższonym mianem przeciwciał anty-TPO. W grupie 50 pacjentów z podwyższonym mianem anty-TPO 44% miało zaburzenia afektywne, w porównaniu z 25%, u których nie występowały przeciwciała anty-TPO. Największe znaczenie miał związek pomiędzy obecnością przeciwciał przeciwtarczycowych a chorobą afektywną dwubiegunową z szybką zmianą faz. Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) z szybką zmianą faz występowała u 18% (8/45) pacjentów z anty-TPO, natomiast nie odnotowano jej u żadnego pacjenta spośród 76 pacjentów z prawidłową funkcją tarczycy [25]. Wyniki te stanęły w opozycji do wcześniejszego małego badania obejmującego grupę 11 kobiet z ChAD z szybką zmianą faz oraz 11 kobiet z ChAD bez szybkiej zmiany faz, gdzie nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy występowaniem podwyższonego miana przeciwciał przeciwtarczycowych [26].

W badaniu obejmującym 226 ambulatoryjnych pacjentów z ChAD, 252 osoby z grupy kontrolnej oraz 3190 pacjentów hospitalizowanych psychiatrycznie Kupka i wsp. [27] wykazali większe rozpowszechnienie przeciwciał anty-TPO w podgrupie pacjentów z ChAD (28%) w stosunku do grupy kontrolnej z populacji szpitalnej oraz populacji ogólnej (3–18%).

Stwierdzono również istotnie większą podatność na wytworzenie przeciwciał przeciwtarczycowych u potomstwa

pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD), niezależnie od podatności zachorowania na zaburzenia psychiczne. Badania bliźniąt wskazują na możliwość określania przeciwciał przeciwtarczycowych jako endofenotypu ChAD [4].

Choroba Hashimoto a zaburzenia lękowe

Rozpowszechnienie zaburzeń lękowych w populacji ogólnej szacuje się na 6,8–9,7%. W swoim badaniu Ayhan i wsp. [8] dowiedli, że zaburzenia lękowe w grupie pacjentów z ChH oraz z wolem tarczycy występują znacznie częściej niż w populacji ogólnej. Najczęściej spotykanym zaburzeniem wśród pacjentów w ChH było zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (OCD), dotyczyło 15,7% (8/51) badanych. Rozpowszechnienie zaburzeń z kręgu OCD w populacji ogólnej w czasie życia szacuje się na 0,8–3,2%. Procesy autoimmunologiczne w ChH stanowią prawdopodobne podłoże patogenetyczne rozwoju choroby, ale zagadnienie to wymaga dalszych badań. Również Morer i wsp. [28] sugerują, że wczesna faza rozwoju OCD może mieć autoimmunologiczne podłoże. Jednak część badań oceniających związek pomiędzy autoimmunizacją i OCD daje odmienne rezultaty. W badaniu Morera i wsp. [28] wskazano co prawda na większe rozpowszechnienie OCD w grupie pacjentów z ChH w stosunku do grupy kontrolnej, jednak brakuje istotnej statystycznie różnicy pomiędzy występowaniem schorzenia w grupie badanych z wolem a w grupie z ChH. Carta i wsp. [6] ponadto dowiedli, że istnieje zwiększone ryzyko występowania uogólnionych zaburzeń lękowych, fobii społecznej oraz zaburzeń snu w grupie pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy.

Geraciotti i wsp. [29] opisali ciekawy przypadek pacjenta z klasycznymi objawami osobowości chwiejnej emocjonalnie typu borderline, ze współwystępującym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, u którego wahania nastroju i objawy psychotyczne były bezpośrednio związane z mianem przeciwciał przeciwtarczycowych określanych w okresie 275 dni. Znaczenie procesów autoimmunologicznych w chorobach tarczycy i ich związek ze zwiększonym występowaniem depresji i zaburzeń lękowych nie jest w pełni wyjaśniony i wymaga dalszych badań [7].

Encefalopatia Hashimoto

Po raz pierwszy zaburzenia neuropsychiatryczne związane z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy opisał Brain i wsp. [30] przedstawiając przypadek 49-letniego mężczyzny, ze zdiagnozowaną chorobą Hashimoto, u którego wystąpiły falujące zaburzenia świadomości, halucynacje, upośledzenie funkcji poznawczych, epizody udaropodobne, ogniskowe objawy neurologiczne i śpiączka. Objawy uległy wycofaniu w wyniku zastosowanego leczenia glikokortykosteroidami i tyroksyną. W kolejnych badaniach wielokrotnie

ukazywano związek objawów pochodzących z ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, w efekcie czego Shaw i wsp. zaproponowali termin „encefalopatii Hashimoto” [31]. Inną nazwą stosowaną w piśmiennictwie dla tej grupy zaburzeń jest tak zwana steroidowrażliwa encefalopatia związana z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy (SREAT, *steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis*).

Podobnie jak choroba Hashimoto – encefalopatia Hashimoto (EH) częściej notuje się u kobiet niż u mężczyzn (5:1). Opisywano przypadki choroby występujące w populacji pediatrycznej, u dorosłych oraz w grupie pacjentów geriatrycznych, na całym świecie. Rozpowszechnienie populacyjne encefalopatii Hashimoto wynosi 2/100 000 osób. W piśmiennictwie przedstawiano przypadki zachorowania u osób pomiędzy 9. a 86. rokiem życia. Średni początek zachorowania występuje zwykle między 44. a 55. rokiem życia [32].

Choć etiopatogeneza EH nadal pozostaje nieznana, charakterystyczne wysokie stężenie przeciwciał przeciw-tarczycowych we krwi oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz dobra odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami wskazuje na autoimmunologiczne podłoże choroby [33].

Powstawanie tej formy encefalopatii jest niezależne od funkcji wydzielniczej tarczycy. Pacjenci mogą prezentować różnorodny obraz kliniczny, począwszy od nadczynności do niedoczynności tarczycy. Najczęściej objawy występują w stadium subklinicznej niedoczynności tarczycy [19].

Obecnie nie ma ujednoczonych kryteriów diagnostycznych dla rozpoznania EH. Na rozpoznanie choroby wskazuje wystąpienie ostrych lub podostrych zmian stanu psychicznego oraz różnorodnych objawów neurologicznych, z obecnością w surowicy lub płynie mózgowo-rdzeniowym przeciwciał przeciw-tarczycowych oraz dobra odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami (GKS) przy braku innej sprecyzowanej przyczyny powstania objawów [34].

W podstawowych badaniach laboratoryjnych krwi zwykle nie ma żadnych nieprawidłowości. Cechą charakterystyczną jest występowanie przeciwciał anti-TPO, których podwyższone miano nie koreluje ze stopniem nasilenia objawów klinicznych [32]. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego charakterystyczne jest podwyższone stężenie białka. Może też występować podwyższone miano przeciwciał anti-TPO [35].

Wyniki badania elektrencefalograficznego (EEG) nie są charakterystyczne, najczęściej występuje uogólnione spowolnienie czynności podstawowej, odzwierciedlające ciężkość stanu klinicznego. EEG może również wskazywać na obecność czynności napadowej [33]. Nieprawidłowości w tomografii komputerowej (TK) mózgu ujawniają niecharakterystyczne zmiany aż w 50% opisywanych przypadków [36]. Do najczęściej opisywanych należy uogólniona atrofia mózgu, zmiany w istocie białej okołokomorowej oraz podkorowej [32].

Encefalopatia Hashimoto jest opisywana jako rzadko występujący zespół o ciężkim przebiegu z różnorodnymi objawami klinicznymi. Objawy mogą obejmować falujące zaburzenia świadomości, mioklonie, ataksję, drżenie, napady padaczkowe, epizody udaropodobne. Do objawów psychiatrycznych zalicza się zaburzenia depresyjne i objawy psychotyczne [19]. Zaburzenia funkcji poznawczych są opisywane w ponad 80% przypadków [37]. Powszechnie występują zaburzenia pamięci [38] oraz zaburzenia mowy, afazja i apraksja [39, 40]. Zmiany zachowania dotyczą nawet 90–100% pacjentów. Odzwierciedlają one występowanie takich objawów, jak zaburzenia nastroju, objawy psychotyczne czy zmiany osobowości [39].

Opisano liczne charakterystyczne dla choroby objawy neurologiczne. Padaczka jest najpowszechniejszą manifestacją choroby, dotyczy 60–70% pacjentów. Może występować pod postacią uogólnionych napadów toniczno-klonicznych lub napadów mioklonicznych [33, 39]. Stan padaczkowy i częściowe złożone napady padaczkowe opisuje się również w piśmiennictwie [41, 42].

Epizody udaropodobne są obecne w około 25–30% przypadków [36, 43]. Obejmują jednostronne zaburzenia funkcji ruchowych i czuciowych. Dotyczą różnych obszarów unaczynienia u tego samego pacjenta, często ze zmiennym przebiegiem. Mioklonie i drżenie występują u 1/3 pacjentów [39]. Powszechne są również zaburzenia snu, takie jak hipersomnia, bezsenność, zaburzenia zachowania w czasie fazy snu REM [39].

Objawy neuropsychiatryczne obejmują objawy psychotyczne, spośród których najczęściej opisywane były urojenia prześladowcze oraz omamy wzrokowe, choć mogą występować również inne formy objawów psychotycznych [43]. Wczesną manifestacją choroby są często zaburzenia nastroju. Obejmują depresję [44] lub stany podwyższonego nastroju [45]. Objawy ogólne, takie jak: zmęczenie, osłabienie, apatia, bóle mięśniowe, mogą być obecne w przebiegu choroby. Rzadko opisywanym objawem jest gorączka [46–48].

W większości przedstawianych przypadków encefalopatia Hashimoto przebiega z okresami nawrotów i remisji [36]. Dane dotyczące czasu trwania choroby oraz liczby nawrotów są ograniczone. W jednym małym badaniu (n = 5) oceniany średni czas trwania choroby wynosił 1,5 roku, ze średnim występowaniem 2–4 nawrotów objawów [49]. Katoh i wsp. [50] opisali przypadek 85-letniego pacjenta ze zdiagnozowaną encefalopatią Hashimoto, postępującymi zaburzeniami funkcji poznawczych oraz objawami neurologicznymi, u którego doszło do samoistnej remisji objawów bez leczenia GKS, leczonego jedynie lewotyrosyną.

Większość przypadków choroby dobrze reaguje na leczenie glikokortykosteroidami [51] i jest to zalecane leczenie pierwszego rzutu. Wśród opisywanych przypadków dominowała strategia leczenia dużymi dawkami

prednisolonu w zakresie 1–2 mg/kg masy ciała [52]. Już krótki czas leczenia przynosi pozytywne rezultaty, ale zbyt szybkie przerwanie go może skutkować nawrotem objawów. Niektórzy pacjenci wymagają przedłużonego leczenia, trwającego niekiedy nawet ponad rok [36, 39, 43, 52]. Poprawa kliniczna następuje zwykle po 4–6 tygodniach leczenia, po tym czasie dawki glikokortykostereoidów powinny być powoli zredukowane [52]. Podejmowano udane próby leczenia pacjentów za pomocą dożylnego podawania immunoglobulin, metotreksatu, azatiopryny w celu uniknięcia działań niepożądanych związanych z długotrwałym systemowym podawaniem GKS [34]. Choroba wymaga różnicowania między innymi z chorobą Creutzfeldta-Jakoba i wirusowym zapaleniem mózgu [34].

Wnioski

Występowanie dużej współchorobowości choroby Hashimoto i zaburzeń nastroju jest znane od dawna. Wcześniejsze autorzy badań opisywali neuropsychiatryczne konsekwencje dotyczące dysfunkcji tarczycy, jednak nie było możliwości oceny krążących autoprzeciwciał, które mogły odgrywać znaczącą rolę w powstawaniu objawów. Znaczenie autoprzeciwciał dostrzeżone zostało relatywnie niedawno. Dopiero w 1956 roku dostrzeżono autoimmunologiczne podłoże, opisanej po raz pierwszy w 1912 roku, choroby Hashimoto. Upłynęło kilka kolejnych dekad, zanim rutynowe oznaczanie miana przeciwciał przeciwtarczycowych weszło do codziennej praktyki klinicznej [4]. Związek patogenetyczny pomiędzy autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy a powstawaniem zaburzeń nastroju czy zaburzeń lękowych

nadal jest niejasny i wymaga kolejnych badań oceniających, w jaki sposób autoprzeciwciała przeciwtarczycowe mogą oddziaływać na pracę mózgu. Rozpowszechnienie autoprzeciwciał przeciwtarczycowych w grupie pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi jest większe niż w populacji ogólnej [29]. Dotyczy to szczególnie kobiet z depresją poporodową oraz pacjentów z zaburzeniami ze spektrum CHAD. Pomimo poszerzania wiedzy na temat choroby Hashimoto, patofizjologiczne znaczenie autoprzeciwciał przeciwtarczycowych nadal pozostaje nieznanne, z wyjątkiem jego wpływu na funkcję wydzielniczą tarczycy.

Pacjenci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy są w grupie ryzyka wystąpienia zaburzeń depresyjnych, zaburzeń ze spektrum ChAD, lękowych oraz snu. Chorzy ci poza okresową oceną funkcji tarczycy wymagają przeprowadzania przesiewowej oceny stanu psychicznego, w celu szybkiego wychwycenia współistniejących zaburzeń psychicznych oraz w razie konieczności, wdrożenia odpowiedniego leczenia. Przypadki atypowych, lekoopornych zaburzeń nastroju, występujących zwłaszcza u kobiet w okresie poporodowym czy okołomenopauzalnym, wymagają oceny nie tylko podstawowych parametrów hormonalnych tarczycy, ale również występowania we krwi przeciwciał przeciwtarczycowych.

Poważnym stanem, którego częstość występowania jest wysoce niedoszacowana, jest encefalopatia Hashimoto. Jej występowanie należy brać pod uwagę u wszystkich osób z dodatnim wywiadem w kierunku zaburzeń tarczycy oraz występującymi nagle zaburzeniami neurologicznymi i psychicznymi, gdyż postawienie prawidłowej diagnozy wiąże się z wdrożeniem odpowiedniej farmakoterapii i dobrym rokowaniem.

Abstract

Hashimoto thyroiditis (HT) is a chronic inflammation of the thyroid gland, now considered as the most common autoimmune disease in the world as well as the most common cause of hypothyroidism in the area rich in iodine. Patients with HT have significantly higher risk for depression, especially in women with postnatal or perimenopausal period. Thyroid peroxidase antibody positivity is associated with rapid cycling bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder in patients with Hashimoto's thyroiditis. Another important but underesimate entity is Hashimoto's encephalopathy, that spectacular symptoms can mimic severe central nervous system disease. Making a correct diagnosis of HE is very important, because most patients respond well and recover when treated with glucocorticoids.

Key words: Hashimoto's thyroiditis, autoimmune thyroiditis, depression, anxiety disorder, Hashimoto's encephalopathy

Piśmiennictwo

1. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(4-5): 391–397, doi: [10.1016/j.autrev.2014.01.007](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.007), indexed in Pubmed: [24434360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24434360/).
2. Bjoro T, Holmen J, Kruger O, et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *European Journal of Endocrinology.* 2000; 143(5): 639–647, doi: [10.1530/eje.0.1430639](https://doi.org/10.1530/eje.0.1430639).
3. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med.* 2010; 123(2): 183.e1–183.e9, doi: [10.1016/j.amjmed.2009.06.030](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.06.030), indexed in Pubmed: [20103030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20103030/).

4. Bocchetta A, Traccis F, Mosca E, et al. Bipolar disorder and antithyroid antibodies: review and case series. *Int J Bipolar Disord.* 2016; 4(1): 5, doi: [10.1186/s40345-016-0046-4](https://doi.org/10.1186/s40345-016-0046-4), indexed in Pubmed: 26869176.
5. Degner D, Meller J, Bleich S, et al. Affective disorders associated with autoimmune thyroiditis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2001; 13(4): 532–533, doi: [10.1176/jnp.13.4.532](https://doi.org/10.1176/jnp.13.4.532), indexed in Pubmed: 11748327.
6. Carta MG, Hardoy MC, Carpiniello B, et al. A case control study on psychiatric disorders in Hashimoto disease and Euthyroid Goitre: not only depressive but also anxiety disorders are associated with thyroid autoimmunity. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2005; 1: 23, doi: [10.1186/1745-0179-1-23](https://doi.org/10.1186/1745-0179-1-23), indexed in Pubmed: 16285879.
7. Engum A, Bjørro T, Mykletun A, et al. Thyroid autoimmunity, depression and anxiety; are there any connections? An epidemiological study of a large population. *J Psychosom Res.* 2005; 59(5): 263–268, doi: [10.1016/j.jpsychores.2005.04.002](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.04.002), indexed in Pubmed: 16253615.
8. Ayhan MG, Uguz F, Askin R, et al. The prevalence of depression and anxiety disorders in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis: a comparative study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014; 36(1): 95–98, doi: [10.1016/j.genhosppsy.2013.10.002](https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2013.10.002), indexed in Pubmed: 24211158.
9. Kirim S, Keskek SO, Köksal F, et al. Depression in patients with euthyroid chronic autoimmune thyroiditis. *Endocr J.* 2012; 59(8): 705–708, indexed in Pubmed: 22673294.
10. Degner D, Haust M, Meller J, et al. Association between autoimmune thyroiditis and depressive disorder in psychiatric outpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2015; 265(1): 67–72, doi: [10.1007/s00406-014-0529-1](https://doi.org/10.1007/s00406-014-0529-1), indexed in Pubmed: 25193677.
11. Lin IC, Chen HH, Yeh SY, et al. Risk of Depression, Chronic Morbidities, and L-Thyroxine Treatment in Hashimoto Thyroiditis in Taiwan: A Nationwide Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(6): e2842, doi: [10.1097/MD.0000000000002842](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002842), indexed in Pubmed: 26871858.
12. Leyhe T, Hügle M, Gallwitz B, et al. Increased occurrence of severe episodes in elderly depressed patients with elevated anti-thyroid antibody levels. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2009; 24(7): 779–781, doi: [10.1002/gps.2260](https://doi.org/10.1002/gps.2260), indexed in Pubmed: 19517526.
13. Uysal HB, Ayhan M. Autoimmunity affects health-related quality of life in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2016; 32(8): 427–433, doi: [10.1016/j.kjms.2016.06.006](https://doi.org/10.1016/j.kjms.2016.06.006), indexed in Pubmed: 27523457.
14. Müssig K, Künle A, Säuberlich AL, et al. Thyroid peroxidase antibody positivity is associated with symptomatic distress in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Brain Behav Immun.* 2012; 26(4): 559–563, doi: [10.1016/j.bbi.2012.01.006](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.01.006), indexed in Pubmed: 22285302.
15. Pop VJ, Maartens LH, Leusink G, et al. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(9): 3194–3197, doi: [10.1210/jcem.83.9.5131](https://doi.org/10.1210/jcem.83.9.5131), indexed in Pubmed: 9745425.
16. Pop VJ, Wijnen HA, Lapkienne L, et al. The relation between gestational thyroid parameters and depression: a reflection of the downregulation of the immune system during pregnancy? *Thyroid.* 2006; 16(5): 485–492, doi: [10.1089/thy.2006.16.485](https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.485), indexed in Pubmed: 16756471.
17. Harris B, Othman S, Davies JA, et al. Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression. *BMJ.* 1992; 305(6846): 152–156, doi: [10.1136/bmj.305.6846.152](https://doi.org/10.1136/bmj.305.6846.152).
18. Cina SJ, Perper JA. Is lymphocytic (hashimoto) thyroiditis associated with suicide? *Am J Forensic Med Pathol.* 2009; 30(3): 235–237, doi: [10.1097/PAF.0b013e318187e028](https://doi.org/10.1097/PAF.0b013e318187e028), indexed in Pubmed: 19696577.
19. Hardoy MC, Cadeddu M, Serra A, et al. A pattern of cerebral perfusion anomalies between major depressive disorder and Hashimoto thyroiditis. *BMC Psychiatry.* 2011; 11: 148, doi: [10.1186/1471-244X-11-148](https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-148), indexed in Pubmed: 21910915.
20. Quinque EM, Karger S, Arélin K, et al. Structural and functional MRI study of the brain, cognition and mood in long-term adequately treated Hashimoto's thyroiditis. *Psychoneuroendocrinology.* 2014; 42: 188–198, doi: [10.1016/j.psyneuen.2014.01.015](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.01.015), indexed in Pubmed: 24636515.
21. 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): 637–643, indexed in Pubmed: 14616889.
22. Leyhe T, Ethofer T, Bretscher J, et al. Low performance in attention testing is associated with reduced grey matter density of the left inferior frontal gyrus in euthyroid patients with Hashimoto's thyroiditis. *Brain Behav Immun.* 2013; 27(1): 33–37, doi: [10.1016/j.bbi.2012.09.007](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.09.007), indexed in Pubmed: 23010451.
23. Lin CL, Yang SN, Shiah IS. Acute mania in a patient with hypothyroidism resulting from Hashimoto's Thyroiditis. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013; 35(6): 683.e1–683.e2, doi: [10.1016/j.genhosppsy.2013.06.013](https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2013.06.013), indexed in Pubmed: 23906839.
24. Khemka D, Ali JA, Koch CA. Primary hypothyroidism associated with acute mania: case series and literature review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011; 119(8): 513–517, doi: [10.1055/s-0031-1277137](https://doi.org/10.1055/s-0031-1277137), indexed in Pubmed: 21553358.
25. Oomen H, Schipperijn A, Drexhage HA. The prevalence of affective disorder and in particular of a rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests. *Clinical Endocrinology.* 1996; 45(2): 215–223, doi: [10.1046/j.1365-2265.1996.d01-1558.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.d01-1558.x).
26. Bartalena L, Pellegrini L, Meschi M, et al. Evaluation of thyroid function in patients with rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar disorder. *Psychiatry Research.* 1990; 34(1): 13–17, doi: [10.1016/0165-1781\(90\)90054-9](https://doi.org/10.1016/0165-1781(90)90054-9).
27. Kupka RW, Nolen WA, Post RM, et al. High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure. *Biol Psychiatry.* 2002; 51(4): 305–311, indexed in Pubmed: 11958781.
28. Morer A, Viñas O, Lázaro L, et al. Subtyping obsessive-compulsive disorder: clinical and immunological findings in child and adult onset. *J Psychiatr Res.* 2006; 40(3): 207–213, doi: [10.1016/j.jpsy-chires.2005.04.003](https://doi.org/10.1016/j.jpsy-chires.2005.04.003), indexed in Pubmed: 16019031.
29. Geraciotti T, Kling M, Post R, et al. Antithyroid Antibody-Linked Symptoms in Borderline Personality Disorder. *Endocrine.* 2003; 21(2): 153–158, doi: [10.1385/endo:21:2:153](https://doi.org/10.1385/endo:21:2:153).
30. Brain L. Hashimoto's disease and encephalopathy. *The Lancet.* 1966; 288(7462): 512–514, doi: [10.1016/s0140-6736\(66\)92876-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(66)92876-5).
31. Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, et al. Hashimoto's encephalopathy: a steroid - responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers-report of 5 cases. *Neurology.* 1991; 41(2 (Pt 1)): 228–233, indexed in Pubmed: 1992366.
32. Mocellin R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimoto's encephalopathy: epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs.* 2007; 21(10): 799–811, indexed in Pubmed: 17850170.

33. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Chong JY, Rowland LP. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch. Neurol.* 2003; 60 (2): 164–171.
34. Olmez I, Moses H, Sriram S, et al. Diagnostic and therapeutic aspects of Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Sci.* 2013; 331(1-2): 67–71, doi: [10.1016/j.jns.2013.05.009](https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.05.009), indexed in Pubmed: [23759502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23759502/).
35. Tamagno G, Federspil G, Murialdo G. Clinical and diagnostic aspects of encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease (or Hashimoto's encephalopathy). *Intern Emerg Med.* 2006; 1(1): 15–23, indexed in Pubmed: [16941808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16941808/).
36. Chaudhuri A, Behan PO. The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and treatment of Hashimoto's encephalopathy (recurrent acute disseminated encephalomyelitis). *Current Medicinal Chemistry.* 2003; 10(19): 1945–53. doi: [10.2174/0929867033456873](https://doi.org/10.2174/0929867033456873). PubMed PMID: WOS:000185299900006.
37. Galluzzi S, Geroldi C, Zanetti O, et al. Hashimoto's encephalopathy in the elderly: relationship to cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2002; 15(3): 175–179, doi: [10.1177/089198870201500309](https://doi.org/10.1177/089198870201500309), indexed in Pubmed: [12230088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12230088/).
38. McCabe DJ, Burke T, Connolly S, et al. Amnesic syndrome with bilateral mesial temporal lobe involvement in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology.* 2000; 54(3): 737–739, indexed in Pubmed: [10680814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10680814/).
39. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol.* 2006; 63(2): 197–202, doi: [10.1001/archneur.63.2.197](https://doi.org/10.1001/archneur.63.2.197), indexed in Pubmed: [16476807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16476807/).
40. Koros C, Economou A, Mastorakos G, et al. A selective memory deficit caused by autoimmune encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis. *Cogn Behav Neurol.* 2012; 25(3): 144–148, doi: [10.1097/WNN.0b013e31826b7ed7](https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e31826b7ed7), indexed in Pubmed: [22960439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22960439/).
41. Arain A, Abou-Khalil B, Moses H. Hashimoto's encephalopathy: documentation of mesial temporal seizure origin by ictal EEG. *Seizure.* 2001; 10(6): 438–441, doi: [10.1053/seiz.2001.0531](https://doi.org/10.1053/seiz.2001.0531), indexed in Pubmed: [11700999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11700999/).
42. Ferlazzo E, Raffaele M, Mazzù I, et al. Recurrent status epilepticus as the main feature of Hashimoto's encephalopathy. *Epilepsy Behav.* 2006; 8(1): 328–330, doi: [10.1016/j.yebeh.2005.11.005](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.11.005), indexed in Pubmed: [16343998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16343998/).
43. Sawka AM, Fatourechi 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(5): 393–398, doi: [10.1089/105072502760043477](https://doi.org/10.1089/105072502760043477), indexed in Pubmed: [12097200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12097200/).
44. Mahmud FH, Lteif AN, Renaud DL, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with Hashimoto's thyroiditis in an adolescent with chronic hallucinations and depression: case report and review. *Pediatrics.* 2003; 112(3 Pt 1): 686–690, indexed in Pubmed: [12949305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12949305/).
45. Müssig K, Bartels M, Gallwitz B, et al. Hashimoto's encephalopathy presenting with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord.* 2005; 7(3): 292–297, doi: [10.1111/j.1399-5618.2005.00196.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00196.x), indexed in Pubmed: [15898968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15898968/).
46. Lu T, Zhou Z, Wu A, et al. Febrile Hashimoto's encephalopathy associated with Hashitoxicosis. *Acta Neurol Belg.* 2015; 115(4): 811–813, doi: [10.1007/s13760-015-0451-y](https://doi.org/10.1007/s13760-015-0451-y), indexed in Pubmed: [25772803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25772803/).
47. Papathanasopoulos P, Mallioris K, Karanasios P, et al. Febrile Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 68(6): 795, indexed in Pubmed: [10877624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10877624/).
48. Ozbey N. Febrile Hashimoto encephalopathy mimicking thyroid storm. *The Endocrinologist.* 2002; 12(6): 497–499, doi: [10.1097/00019616-200211000-00004](https://doi.org/10.1097/00019616-200211000-00004).
49. Cantón A, de Fàbregas O, Tintoré M, et al. Encephalopathy associated to autoimmune thyroid disease: a more appropriate term for an underestimated condition? *J Neurol Sci.* 2000; 176(1): 65–69, indexed in Pubmed: [10865094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10865094/).
50. Katoh N, Yoshida T, Shimojima Y, et al. An 85-year-old case with Hashimoto's encephalopathy, showing spontaneous complete remission. *Intern Med.* 2007; 46(18): 1613–1616, indexed in Pubmed: [17878654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17878654/).
51. Chong JiY, Rowland LP. What's in a NAIM? Hashimoto encephalopathy, steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis, or nonvasculitic autoimmune meningoencephalitis? *Arch Neurol.* 2006; 63(2): 175–176, doi: [10.1001/archneur.63.2.175](https://doi.org/10.1001/archneur.63.2.175), indexed in Pubmed: [16476805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16476805/).
52. Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, et al. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: Diagnosis and treatment. *Journal of Neurology.* 1996; 243(8): 585–593, doi: [10.1007/bf00900946](https://doi.org/10.1007/bf00900946).