

Kliniczne aspekty zaburzeń neuroendokrynologicznych

Marek Mędraś

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Schorzenia neuroendokrynologiczne w tradycyjnym ujęciu to głównie choroby podwzgórza i przysadki mózgowej. Jednak powiązania układów endokrynnego i nerwowego ujawniają się we wszystkich schorzeniach endokrynologicznych. Na przykładzie zaburzeń hormonalnych okresu płodowego autor przedstawił niektóre tego typu relacje związane z ukształtowaniem się identyfikacji psychoseksualnej (wrodzony przerost kory nadnerczy, niedobór 5- α -reduktazy, dysgenезja gonad, defekt receptora estrogenowego, zespół Morrisa, transseksualizm). Zaprezentowano także związki niedoczynności tarczycy w okresie płodowym z rozwojem ośrodkowego układu nerwowego oraz rolę układu nerwowego w procesach pokwitania. Na zakończenie przedstawiono neuroendokrynne aspekty chorób tarczycy, włącznie z encefalopatią Hashimoto.

Polski Przegląd Neurologiczny 2010; 6 (4): 165–171

Słowa kluczowe: okres płodowy, identyfikacja psychoseksualna, wrodzona niedoczynność tarczycy, opóźnione dojrzewanie płciowe, przedwczesne dojrzewanie płciowe, zespół Kallmanna, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, encefalopatia Hashimoto

Wprowadzenie

W ujęciu tradycyjnej endokrynologii schorzenia neuroendokrynologiczne to głównie choroby układu podwzgórzowo-przysadkowego, manifestujące się przede wszystkim objawami dysfunkcji hormonalnych i często zaburzeniami neurologicznymi.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Marek Mędraś

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii

i Leczenia Izotopami, Akademia Medyczna

ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław

tel.: 71 78 42 553

e-mail: m.medras@gmail.com

Polski Przegląd Neurologiczny 2010, tom 6, 4, 165–171

Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.

Copyright © 2010 Via Medica

Powiązania układów endokrynnego i nerwowego ujawniają się praktycznie we wszystkich schorzeniach endokrynologicznych, występujących w różnych okresach życia człowieka. W klasycznych endokrynopatiach nie zawsze są łatwo dostrzegalne; często maskują je nasilone objawy zaburzenia endokrynologicznego.

Nie sposób nawet krótko omówić wszystkich klinicznych aspektów zaburzeń neuroendokrynologicznych (byłaby to praktycznie cała endokrynologia), dlatego autor wyeksponował tylko niektóre.

Okres płodowy

Interakcje endokrynologiczno-neurologiczne rozpoczynają się już w okresie płodowym, głównie w krytycznej fazie różnicowania się ośrodkowego układu nerwowego (OUN), tj. między 3. a 7. miesiącem ciąży i prawdopodobnie jeszcze 6 miesięcy po porodzie. Istotne znaczenie dla rozwoju OUN ma „gra” hormonów płciowych, związana głównie z wydzielaniem testosteronu przez jądra (lub jego brakiem w przypadkach płodów żeńskich). Ten męski hormon płciowy jest produkowany przez płodowe jądra (od 8. tyg. ciąży), co determinuje rozwój organizmu w kierunku męskim. Osiągnięte stężenie jest zbliżone do dolnej granicy normy u dojrzałego mężczyzny. W przypadku braku tego hormonu rozwój, bez względu na pierwotny stan genetyczny płodu, postępuje w kierunku żeńskim.

Testosteron warunkuje dymorfizm płciowy wielu struktur OUN. Powoduje *a priori* zniesienie cyklicznej funkcji układu podwzgórzowo-przysadkowego i tym samym wywołuje toniczne wydzielanie gonadotropin u dorosłych mężczyzn. Ponadto, jak się przypuszcza, w znacznym stopniu wpływa na powstanie i utrwalenie w okresie popokwitania-

wym i późniejszym identyfikacji psychoseksualnej, zgodnej z płcią somatyczną (genetyczną, gonadalną) [1, 2].

Gdy przeanalizuje się problem identyfikacji psychoseksualnej (płci psychicznej) w kontekście określonych przypadków klinicznych (które są specyficznym „eksperymentem natury”), z uwzględnieniem występujących w nich zaburzeń hormonalnych, to relacje między stanem hormonalnym okresu płodowego a ostatecznym uformowaniem identyfikacji psychoseksualnej okażą się nie do końca jasne.

Zaburzenia endokrynologiczne mogą wynikać z patologii płodu lub matki.

W okresie płodowym występują dwa zasadnicze zaburzenia dotyczące wydzielania testosteronu, które rzutują na późniejsze życie — zarówno w kontekście rozwoju płci somatycznej, jak i psychicznej. W pierwszej grupie znajdują się stany, w których dochodzi do nadmiaru androgenów w organizmie płodów, w drugiej — z różnych przyczyn, nie zawsze jasnych — czynność hormonalna gonady płodowej zostaje upośledzona.

Nadmierna androgenizacja płodów (męskich i żeńskich) pojawia się na przykład w przypadkach wrodzonego przerostu kory nadnerczy. Najczęstszą przyczyną tego stanu jest niedobór 21-hydroksylazy, który, powodując blok syntezy kortyzolu (z nadmiernym wydzielaniem adrenokortykotropiny), doprowadza u płodu do powstania nadmiaru testosteronu (i androstendionu) pochodzenia nadnerczowego.

Ostateczny obraz kliniczny zależy od momentu ujawnienia się i nasilenia defektu genetycznego (enzymatycznego). Im wcześniej to nastąpi, tym zaburzenia są większe. Androgenizacja może być silnie wyrażona i wywoływać poważne zaburzenia rozwoju zewnętrznych narządów płciowych, co szczególnie widać u noworodków płci żeńskiej (dzieci te rodzą się z wręcz męskimi lub obojnaczymi narządami płciowymi). Może wówczas wystąpić problem z ustaleniem płci metrykalnej.

Mimo intensywnej androgenizacji płodowej, w większości przypadków dziewcząt z niedoborem 21-hydroksylazy stwierdza się w późniejszych latach żeńską identyfikację psychoseksualną, choć w zachowaniu często przejawiają się cechy typowe dla chłopców. U chłopców identyfikacja jest w każdym przypadku męska [3].

U niektórych płodów nie dochodzi do przekształcenia testosteronu w dihydrotestosteron (DHT, *dihydrotestosterone*) z powodu innego defektu genetycznego, który skutkuje brakiem aktyw-

ności 5- α -reduktazy. W wyniku tej nieprawidłowości DHT (androgen kilka razy silniejszy od testosteronu) nie działa na narządy docelowe, co objawia się między innymi zaburzeniami w powstaniu zewnętrznych męskich narządów płciowych. Rozwój somatyczny w tych przypadkach zmierza w kierunku żeńskim [4]. Osoby te (genetycznie męskie, z jądrami wydzielającymi testosteron w stężeniach adekwatnych do okresu życia lub nawet nieco wyższych) rodzą się z żeńskimi zewnętrznymi narządami płciowymi i często przy porodzie mają ustaloną żeńską płć metrykalną. Są wychowywane jako dziewczynki. W okresie pokwitania pojawiają się cechy wirylizacji. Ujawniająca się z czasem (zwykle już w okresie pokwitania) identyfikacja płciowa może być jednak różna. Część osób z defektem aktywności 5- α -reduktazy wykazuje żeńską identyfikację psychoseksualną, u części jednak dominuje identyfikacja męska [5–7]. Co powoduje te różnice, nie wiadomo.

W innym „eksperymentcie natury” — w zespole niewrażliwości na androgeny (zespole Morrisa), w postaci klasycznej — w wyniku mutacji genetycznej występuje całkowity brak wrażliwości receptora androgenowego na testosteron. Wówczas budowa ciała i zewnętrzne narządy płciowe są żeńskie, a identyfikacja płciowa — także żeńska, mimo że osoby te wykazują wysokie stężenie testosteronu (mają jądra). Można by stwierdzić, że jest to klasyczny przykład hipoadrogenizmu tkankowego — także w zakresie OUN (brak reaktywności na testosteron). Przypadki te najlepiej opisują rolę androgenów płodowych w kształtowaniu identyfikacji psychoseksualnej, a raczej — ujmując rzecz przewrotnie — roli estradiolu, ponieważ w OUN testosteron ulega konwersji do tego żeńskiego hormonu płciowego.

Estradiol odgrywa ważną rolę w funkcjonowaniu OUN u obu płci w każdym okresie życia. Wykazywano związki tego hormonu z depresją, chorobą Alzheimera, miażdżycą (udarami mózgu), chorobą Parkinsona oraz padaczką. Brak właściwego wpływu estradiolu na tkanki, w tym tkankę nerwową, występuje w zespołach niedoboru aromatazy oraz w defektach receptora estrogenowego. W tych interesujących, choć nielicznych, przypadkach nie ujawniono jednak zaburzeń identyfikacji psychoseksualnej [8, 9].

Innym zagadnieniem, związanym z niedoborem hormonów płciowych w okresie płodowym, jest identyfikacja psychoseksualna osób z dysgenezją gonad. Określenie to opisuje spowodowane różnymi przyczynami, zazwyczaj nieznanymi, pierwotne uszko-

dzenia gonad, przebiegające z zaburzeniem ich funkcji wydzielniczej i wtórnymi nieprawidłowościami psychosomatycznymi. W przypadkach „czystej” dysgenезji (kariotyp zwykle 46, XY), zamiast gonad, stwierdza się tylko pasmo łącznotkankowe, fenotyp jest żeński, żeńska jest także identyfikacja psychoseksualna. Jest to przykład braku androgenizacji OUN w okresie płodowym, co skutkuje taką właśnie identyfikacją psychoseksualną.

W innych postaciach omawianej patologii sytuacja nie jest już tak jednoznaczna. W mieszanej dysgenезji gonad po jednej stronie może wystąpić jądro, a po drugiej — jedynie pasmo łącznotkankowe, natomiast w częściowej dysgenезji stwierdza się obojnacze narządy płciowe i obustronną obecność utkania jądrowego. Identyfikacja psychoseksualna tych osób może być różna, jednak w większości przypadków jest żeńska [10].

Związek między stanem hormonalnym okresu płodowego i androgenizacją OUN a wykształceniem określonej płci psychicznej w życiu dojrzałym nie tłumaczy jednak występowania transseksualizmu. Schorzenie to ma bardzo jednoznaczny, charakterystyczny obraz kliniczny. W przypadku tej patologii najprawdopodobniej nie ma zaburzeń w funkcjonowaniu gonad w okresie płodowym, a istniejąca identyfikacja psychoseksualna jest całkowicie odmienna od wykazywanej płci somatycznej, w najszerszym jej rozumieniu (płci genetycznej, gonadalnej, hormonalnej, związanej z zewnętrznymi narządami płciowymi, metrykalnej). Zapewne o powstaniu transseksualizmu decydują zgoła inne, nieznanne czynniki [11].

W okresie płodowym jeszcze jedna nieprawidłowość hormonalna może wpłynąć w zasadniczy sposób na rozwój OUN. Niedoczynność tarczycy u płodu powoduje nieodwracalne i nasilone zmiany w rozwijającym się mózgu (związane głównie z zaburzeniem rozwoju dróg piramidowych i pozapiramidowych), manifestujące się poważnymi defektami neurologicznymi i intelektualnymi. Schorzenie to może być związane z małym spożyciem jodków (obszary wola endemicznego), zaburzeniami w procesie zstępowania tarczycy (z okolicy podstawy języka), a także z przenikaniem przeciwciał przeciwtarczycowych przez łożysko w przypadku schorzeń autoimmunologicznych matki. Innymi przyczynami mogą być defekty metaboliczne syntezy hormonów tarczycy u płodu, a także błędy lekarskie, na przykład podanie pacjentce w ciąży jodu promieniotwórczego czy nieodpowiednie leczenie ciężarnej doustnymi preparatami przeciwtarczycowymi.

Choroby tarczycy u kobiet w ciąży nie są rzadkością. Pacjentki w ciąży są zwykle leczone tyreostatykami, a sztuka właściwej terapii sprowadza się do utrzymania chorej w granicach eutyreozy. Należy przede wszystkim unikać zbyt „głębokiej” eutyreozy czy wręcz niedoczynności tarczycy. Bezpieczniejsza z tego punktu widzenia jest nawet niewielka nadczynność tarczycy. Noworodkom urodzonym przez matki z tego typu patologiami trzeba koniecznie zbadać krew i wykonać komplet badań hormonalnych [12].

Niedawno ukazało się stanowisko wielu towarzyszów endokrynologicznych, w którym zaprezentowano między innymi wytyczne z zakresu profilaktyki jodowej. Uznano, że podawanie preparatów zawierających jod kobietom w ciąży powinno być przestrzegana zasadą. Zaleca się, aby dzienne spożycie jodu przez kobiety w okresie rozrodczym wynosiło 150 μg na dobę, natomiast w okresie ciąży i karmienia pierśią powinno być zwiększone do 250 μg na dobę.

Pokwitanie

Zależności między układami endokrynologicznym i nerwowym są szczególnie widoczne w okresie pokwitania. Okres ten jest w istocie stosunkowo mało poznanym zjawiskiem, rozpoczynającym się i kontrolowanym przez OUN.

W tym czasie wzrasta aktywność podwzgórzowego generatora pulsów, prowadząc w konsekwencji do zwiększonego wydzielania gonadotropin i steroidów płciowych. Wynikiem są rozwój płciowy, pokwitaniowy skok wzrostu (synergizm działania steroidów płciowych z hormonem wzrostu) oraz płodności.

Zasadniczym elementem tego procesu jest czynność neuronów w jądrze łukowatym podwzgórza i w polu przedwzrostowym jego brzusznej części. Komórki te tworzą oscylator pulsacyjnego wydzielania hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH, *gonadotrophin-releasing hormone*), co ma istotne znaczenie dla aktywności osi podwzgórze–przysadka mózgowa–gonady. Pobudzająco na czynność komórek oscylatora działają między innymi neuropeptyd Y, α -melanotropina, niektóre aminokwasy (np. glutaminian) oraz czynniki wzrostu, na przykład transformujący czynnik wzrostu α (TGF α , *transforming growth factor alpha*), czynnik wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblast growth factor*) czy insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*). Działanie hamujące wywierają GABA, β -endorfina i prolaktyna (PRL, *prolactin*).

Bezpośrednie mechanizmy inicjujące przedwczesne dojrzewanie płciowe nie zostały dobrze poznane.

Przedwczesne dojrzewanie płciowe dotyczy jednego na 5–10 tysięcy dzieci; występuje 10-krotnie częściej u dziewcząt niż chłopców. Przyjmuje się, że może ono mieć miejsce, gdy cechy dojrzewania pojawiają się przed 9. rokiem życia u chłopców i przed 8. rokiem życia u dziewcząt. Choroby organiczne OUN jako przyczyna tego zjawiska częściej występują u chłopców [13, 14].

Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego może mieć przebieg postępujący, a także samoograniczający się. Może przebiegać gwałtownie lub łagodnie. Przedwczesne dojrzewanie płciowe wiąże się z osiągnięciem biologicznych wskaźników płodności. W przypadku dziewcząt nie koreluje z wcześniejszą menopauzą.

Najpoważniejszym skutkiem tego zjawiska jest niski końcowy wzrost w wieku dojrzałym (przedwczesne zarastanie nasad kości długich). Połowa dziewcząt z nieleczonym przedwczesnym dojrzewaniem płciowym ostatecznie jest wzrostu poniżej 152 cm.

Podstawowym postępowaniem diagnostyczno-terapeutycznym w przedwczesnym dojrzewaniu płciowym jest wykrycie zmian organicznych w OUN. Najczęściej przyczyną jest *hamartoma* (częściej występuje u chłopców). Występuje w 2–28% wszystkich przypadków przedwczesnego dojrzewania płciowego [15]. *Hamartoma* może mieć charakter izolowany lub być elementem określonych zespołów klinicznych (np. Pallistera-Halla). Zmiany tego typu lokalizują się zwykle na podstawie mózgu, na dnie III komory, w tylnej części podwzgórza, między miejscem sinawym a ciałami suteczkowatymi. Kliniknym wykładnikiem *hamartoma* może być także atypowa postać padaczki, na przykład pod postacią napadów przymusowego śmiechu (obecna u 2/3 chłopców i u 1/3 dziewcząt). Obserwowano również utraty przytomności, uogólnione drgawki toniczno-kloniczne, upośledzenie intelektualne, zaburzenia zachowania, otyłość, nadmierne wydzielanie somatoliberyny, zaburzenia pola widzenia.

Przedwczesne dojrzewanie płciowe (ale i opóźnione dojrzewanie) może indukować także czaszkogardlak (stanowi 5–10% nowotworów u dzieci) — guz wywodzący się z komórek pierwotnej kieszonki Rathkego, rozpoznawany zwykle w wieku 5–14 lat (ale także po 65. rż.), lokalizujący się w szypule przysadki mózgowej lub w miejscu sinawym. Objawy są zwykle związane ze wzmożonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym, zaburzeniami widzenia, bólami głowy i endokrynopatiami (niedoczynność w zakresie hormonów tropowych przysadki mózgowej i odpowiednich gruczołów

obwodowych). Mogą także wystąpić hiperprolaktynemia, moczówka prosta, zaburzenia łaknienia i termoregulacji. W badaniach obrazowych stosunkowo często stwierdza się zwąpnienia.

Inne nowotwory OUN, które również mogą być przyczyną przedwczesnego dojrzewania płciowego, to: szyszyniak, glejak nerwu wzrokowego, *gonadotropinoma*, wyściółczak oraz *astrocytoma*.

Przedwczesne dojrzewanie płciowe wykazywano także: w stanach zapalnych OUN (ropnie, choroby zakaźne), w wodogłowie, po urazach mózgu, niedotlenieniu, w zespole pustego siodła tureckiego, w wadach rozwojowych, torbielach pajęczynówki, dysplazji przegrodowo-ocznej, krwawieniach śródczaszkowych oraz w różnych zespołach uwarunkowanych genetycznie, w których występowała patologia mózgowia.

Przedwczesne dojrzewanie płciowe opisywano ponadto po naświetlaniach promieniami Roentgena chemioterapii, po skutecznych operacjach zmian rozrostowych OUN, a także w wyniku ekspozycji, na przykład na pestycydy. W bardzo rzadkich przypadkach przyczyną przedwczesnego dojrzewania płciowego może być ekotopowe wydzielanie β -gonadotropiny kosmówkowej, na przykład w przebiegu *hepatoblastoma* czy *chorioncarinoma*. Może też wystąpić w przebiegu zmian kostnych czaszki, krzywicy i niedoczynności tarczycy [16].

Istotnym zagadnieniem przedwczesnego dojrzewania płciowego jest także konstytucjonalne przedwczesne dojrzewanie. Ma ono charakter idiopatyczny — przyjmuje się, że dochodzi wówczas do zaburzenia równowagi między czynnikami pobudzającymi a hamującymi czynność endogenego generatora pulsów GnRH. Występuje w 70–90% przypadków przedwczesnego dojrzewania płciowego u dziewcząt. Odsetek ten jest mniejszy u chłopców, co zmusza do intensywnego poszukiwania u nich zmian organicznych OUN (głównie rozrostowych). U osób z konstytucjonalnie przedwczesnym dojrzewaniem płciowym stwierdza się niekiedy nieprawidłowy zapis elektroencefalograficzny (EEG) oraz niedobory intelektualne, zwykle jednak bez cech uchwytne uszkodzenia OUN.

Dynamika procesu dojrzewania płciowego w tych stanach może być podobna do obserwowanej u dzieci zdrowych lub mogą wystąpić przerwy w postępie pokwitania. Wiele parametrów hormonalnych jest w tym zaburzeniu prawidłowych (np. odpowiedź ze strony gonadotropin w teście z GnRH) [16].

Odwrotnością przedstawionych wyżej zagadnień jest konstytucjonalnie opóźnione dojrzewa-

nie płciowe (brak cech dojrzewania u chłopca > 14. rż., u dziewczynki > 13. rż.). Przyczyny upatrzuje się również w dysfunkcji OUN. Stwierdza się je u około 0,6% populacji chłopców. Wykazuje wyraźne występowanie rodzinne. Można je rozpoznać po wykluczeniu innych przyczyn (organicznych, genetycznych).

Szczególnie trudne jest wczesne rozróżnienie między tym stanem a hipogonadyzmem hipogonadotropowym. Podłożem niektórych postaci tego rodzaju hipogonadyzmu, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, są zaburzenia w OUN. Tak jest, na przykład, w zespole Kallmanna (hipogonadyzm hipogonadotropowy z agenezją opuszki węchowej, anosmią i genetycznie uwarunkowanym brakiem GnRH). Występuje on z częstością jednego przypadku na 10–16 tysięcy osób, zwykle u mężczyzn; dziedziczy się autosomalnie recesywnie lub dominująco w powiązaniu z chromosomem X. W klasycznej postaci stwierdza się mutację genu *KAL-1*, który koduje białko zbliżone budową do cząsteczek adhezyjnych komórek neuronowych. Oprócz wielu objawów somatyczno-endokrynologicznych obserwuje się także: upośledzenie umysłowe, ruchy mimowolne, głuchotę nerwową, objawy mózdkowe, oczopląs itp.

Ten rodzaj niewydolności gonad (podobnie jak inne stany hipogonadalne) jest, niestety, rozpoznawany bardzo późno (nie tylko w Polsce, ale także w innych krajach, z zaawansowaną opieką zdrowotną, np. w Danii). Z reguły następuje to dopiero w okresie planowania potomstwa. W przypadkach zespołu Kallmanna mogłoby być zupełnie inaczej, gdyby lekarze — głównie pediatrzy — pamiętali o jego osiowym objawie, czyli zaburzeniach węchu (po wykluczeniu innych przyczyn, np. laryngologicznych). Wczesne rozpoznanie (w okresie pokwitania czy nieco później) umożliwia podjęcie leczenia gonadotropinami, które stwarzają szansę rozwoju gonad, prawidłową androgenizację ustroju (u chłopców) oraz uzyskanie płodności. Indukcja spermatogenezy, jeśli nawet nie skutkuje powstaniem nasienia umożliwiającego naturalne zapłodnienie, to w wyraźnym stopniu zwiększa szanse na powodzenie najprostszyc techniki *in vitro*. Należy jednak zauważyć, że wszelkie, skuteczne ingerencje lekarskie, zapewniające rozród tym osobom, mogą prowadzić do dziedziczenia schorzenia przez męskie potomstwo.

Okres dojrzałości

Zaburzenia funkcji tarczycy należą do najczęstszych schorzeń endokrynologicznych i mogą przebiegać pod postacią nadczynności lub niedoczyn-

ności tego gruczołu. Wielu zmianom anatomicznym tarczycy towarzyszy eutyreoza. Stosunkowo częste są objawy neurologiczne i psychiatryczne dysfunkcji tego gruczołu [17].

W niedoczynności występują: obniżenie nastroju, apatia, zmniejszenie napędu psychoruchowego, osłabienie pamięci czy wręcz objawy psychotyczne. Ponadto stwierdza się suchość skóry, uczucie chłodu, obrzęk twarzy, dłoni, sztywność mięśni, mialgię, bradykardię, przyrost masy ciała, zaparcia. Stosunkowo często pojawia się depresja.

Objawy neurologiczne pojawiają się w 15–60% przypadków niedoczynności tarczycy, na przykład pod postacią symetrycznej czuciowej polineuropatii (najczęściej pacjenci skarżą się na parestezje i bóle rąk oraz stóp). Cechy polineuropatii wykazano w badaniu neurologicznym w 33% przypadków niedoczynności tarczycy, a subiektywne objawy czuciowe zgłaszało 64% badanych, natomiast zmiany elektrofizjologiczne stwierdzono u 72% chorych [18, 19].

Obrzęk śluzakowaty lokalizuje się w różnych miejscach organizmu. W związku z tym mogą wystąpić objawy neuropatii z ucisku, na przykład zespół cieśni nadgarstka (10% osób z tym zespołem wykazuje niedoczynność tarczycy) [17], a także uszkodzenie nerwów czaszkowych (często nerwu słuchowego). Obrzęk śluzakowaty może dotyczyć także mięśni szkieletowych, co może skutkować ich pozornym przerostem — uogólnionym lub lokalnym, zaburzeniami skurczu i rozkurczu czy nużliwością mięśni. Pacjenci z niedoczynnością często skarżą się na bóle głowy, szumy w uszach, zawroty głowy. Skrajnym wyrazem niedoczynności tarczycy jest śpiączka hipometaboliczna.

W nadczynności tarczycy zwykle dominują: wzmożona nerwowość, chwiejność emocjonalna, często z płaczliwością (u kobiet), zaburzenia snu, koncentracji, upośledzenie funkcji poznawczych, lęk z obrazem aktywacji układu sympatycznego, a także: niepokój ruchowy, luźne stolce, uczucie gorąca, chudnięcie, wzmożone pragnienie, osłabienie, zaburzenia rytmu serca, wzrost amplitudy skurczowo-rozkurczowej. U osób w zaawansowanym wieku, poza objawami kardiologicznymi (konieczność różnicowania z tłem organicznym), mogą dominować: spowolnienie psychomotoryczne, splątanie, depresja, apatia.

Silnie wyrażona nadczynność tarczycy może indukować lub nasilać objawy psychotyczne z pobudzeniem i halucynacjami. Powszechnie znanymi osiowymi objawami kardiologicznymi są przy-

spieszenie rytmu serca i tachyarytmie, z reguły nadkomorowe (w tym migotanie przedsionków). To zaburzenie rytmu serca może skutkować powstaniem materiału zatorowego i udarem niedokrwinnym mózgu.

Czasem w tyreotoksykozie pojawiają się objawy miopatii z osłabieniem mięśni proksymalnych (częściej u mężczyzn), może to dotyczyć na przykład mięśni oddechowych. Opisywano także ostrą postać miopatii z dysartrią, dysfagią i opadaniem powiek. Ten zespół objawów, jak się wydaje, występuje najczęściej u osób w zaawansowanym wieku. Jedynym objawem mogą być, na przykład, zaburzenia połykania.

W przebiegu choroby Basedowa stosunkowo często obserwuje się objawy oczne (wytrzeszcz, porażenie mięśni gałkoruchowych, diplopię, ucisk na nerw wzrokowy), nawet z możliwością całkowitej utraty wzroku. Oftalmopatia może nie mieć związku ze stanem czynnościowym tarczycy.

W nadczynności gruczołu tarczowego obserwowano ujawnienie się lub nasilenie objawów miastenicznych (u ok. 5% pacjentów z miastenią rozpoznaje się nadczynność tarczycy), a także tyreotoksyczne porażenie okresowe, objawy polineuropatii oraz zespół cieśni kanału nadgarstka. Objawy wycofywały się po wyleczeniu nadczynności tarczycy.

Omawiając dysfunkcję tarczycy, należy podkreślić pewne problemy diagnostyczne, na przykład oparcie się tylko na oznaczaniu stężenia hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*), obecnie rutynowo wykonywanym, co nie wystarcza. Istnieje konieczność wzbogacenia diagnostyki przynajmniej o oznaczenie wolnej tyroksyny (FT4, *free thyroxine*). Dodatkowym utrudnieniem jest występowanie postaci subklinicznych, tj. dysfunkcji, w których zmianom ulega tylko stężenie TSH, a stężenie hormonów obwodowych pozostaje prawidłowe. Rozpoczęcie leczenia zależy od wnikliwej oceny stanu klinicznego chorego, której może dokonać specjalista endokrynolog.

Schorzenia autoimmunologiczne w zakresie gruczołu tarczowego są częste i występują głównie u kobiet. Obecność przeciwciał przeciw peroksydazie tarczycowej (TPO, *thyroid peroxidase antibodies*) i przeciw tyreoglobulinie (Tg) stwierdza się odpowiednio u około 11% populacji i 20% kobiet po 55. roku życia.

Jednym z rzadkich zespołów neurologicznych, który może wystąpić w przebiegu choroby auto-

immunologicznej tarczycy, jest encefalopatia Hashimoto opisana w 1966 roku, określana także za pomocą skrótu SREAT (*steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis*) [20]. Ujawnia się w 5.–6. dekadzie życia, zwykle u kobiet, a chorobowość wynosi 2,1 na 10 tysięcy populacji osób dorosłych. Może także wystąpić u dzieci i wówczas sprawia trudności diagnostyczne [21]. Charakteryzuje się dużą różnorodnością objawów, które czasami mogą być zaskakujące [22].

Przebieg może być ostry lub podostry, ze skłonnością do remisji, ale także możliwością nawrotów. Choroba rozwija się podstępnie — pierwsze objawy mogą być dyskretne, na przykład: pogorszenie pamięci, koncentracji i orientacji, lub nagle pod postacią zaburzeń świadomości (o różnym stopniu nasilenia). Opisywano także występowanie: bólów głowy, mioklonii, zespołów parkinsonowskich, tików, ataksji mózdkowej, napadów padaczkowych czy nawet stanów padaczkowych.

Niektórzy autorzy wyróżniają 2 typy choroby — w pierwszym występują epizody udaropodobne, a w drugim obserwuje się: zespół otępienny, zaburzenia świadomości, objawy psychotyczne oraz napady padaczkowe. W obu postaciach mogą się pojawić mioklonie i drżenie zamiarowe [23, 24].

Encefalopatię Hashimoto rozpoznaje się poprzez wykluczenie innych przyczyn objawów neurologicznych oraz stwierdzenie podwyższonych mian przeciwciał anty-TPO czy anty-Tg. Funkcja tarczycy nie ma w tym schorzeniu istotnego znaczenia. W leczeniu stosuje się steroidy. Proponowano także plazmaferezę, ze względu na wysoce prawdopodobny, immunologiczny mechanizm schorzenia. Ten sposób leczenia wymaga jednak dalszej oceny [25].

Związek między występowaniem przeciwciał przeciw tarczycy (autoimmunologiczną chorobą tarczycy) a chorobą Alzheimera dostrzegano od wielu lat. Niektórzy autorzy [26] stwierdzali obecność przeciwciał anty-Tg u około 30% osób z tym zwyrodnieniowym schorzeniem mózgu.

W pracy przedstawiono po kilka zaburzeń związanych z różnymi, pozornie odległymi od siebie, procesami — różnicowaniem cielesno-płciowym, pokwitaniem czy patologią gruczołu tarczowego. Uwydatniają one ścisły związek endokrynologii z neurologią, o którym powinni pamiętać lekarze obu tych specjalności.

PIŚMIENNICTWO

1. Auyeung B., Baron-Cohen S., Chapman E., Knickmeyer R., Taylor K. Fetal testosterone and the child systemizing quotient. *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 155: 123–130.
2. Hines M. Prenatal testosterone and gender-related behaviour. *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 155: 15–21.
3. Gupta D.K., Shilpa S., Amin A.C. i wsp. Congenital adrenal hyperplasia: long-term evaluation of feminizing genitoplasty and psychosocial aspects. *Pediatr. Surg. Int.* 2006; 22: 905–909.
4. Tapia Ceballos L., López Siguero J.P., del Río Camacho G. i wsp. Male pseudohermaphroditis. *Ann. Pediatr. (Barc.)* 2007; 67: 57–60.
5. Cohen-Kettenis P.T. Gender change in 46,XY persons with 5alpha-reductase-2 deficiency and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. *Arch. Sex. Behav.* 2005; 34: 399–410.
6. Praveen E.P., Desai A.K., Khurana M.L. i wsp. Gender identity of children and young adults with 5alpha-reductase deficiency. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2008; 21: 173–179.
7. Skalba P., Dąbkowska-Huć A., Kasilovskiene Z. Zaburzenia cieleśno-płciowe w przypadkach deficytu 5 alfa reduktazy. *Ginekol. Prakt.* 2003; 4: 7–11.
8. Carani C., Granata A.R., Rochira V. i wsp. Sex steroids and sexual desire in a man with a novel mutation of aromatase gene and hypogonadism. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 413–417.
9. Czajka-Oraniec I., Simpson E.R. Aromatase research and its clinical significance. *Pol. J. Endocrinol.* 2010; 61: 126–134.
10. Cohen-Kettenis P. Psychological long-term outcome in intersex conditions. *Horm. Res.* 2005; 64 (supl. 2): 27–30.
11. Ujike H., Otani K., Nakatsuka M. i wsp. Association study of gender identity disorder and sex hormone-related genes. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2009; 33: 1241–1244.
12. Hopfner S., Koechler N., Hopfner B., Rauterberg E.W. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Germany. The development of concerned children in retrospect analysis using the federal state "Hessen". *Klin. Pediatr.* 2007; 219: 206–211.
13. Eyzaguirre F.C., Bancalari R., Youlton R. i wsp. Precocious pubarche: experience in 173 cases. *Rev. Med. Child.* 2009; 137: 31–38.
14. Prété G., Couto-Silva A.C., Trivin C., Brauner R. Idiopathic central precocious puberty in girls: presentation factors. *BMC Pediatr.* 2008; 8: 27.
15. Luba M., Bossowski A., Kulikowska J. i wsp. Precocious puberty due to hypothalamic hamartoma. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2008; 14: 257–261.
16. Krysiak R., Marek B., Okopień B. Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego. *Endokrynol. Pol.* 2008; 59: 530–540.
17. Mistry N., Wass J., Turner M.R. When to consider thyroid dysfunction in the neurology clinic. *Pract. Neurol.* 2009; 9: 145–56.
18. Beghi E., Delodovici M.L., Bogliun G. i wsp. Hypothyroidism and polyneuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1989; 52: 1420–1423.
19. England J.D., Gronseth G.S., Franklin G. i wsp.; American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). *Muscle Nerve* 2009; 39: 106–115.
20. Giovannella L., Pedrazzi P., Jandus P., Marone C. Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT) with negative thyroperoxidase antibodies. *Eur. J. Clin. Invest.* 2008; 38: 693–694.
21. Berger I., Castiel Y., Dor T. Pediatric Hashimoto encephalopathy, refractory epilepsy, and immunoglobulin treatment — unusual case report and review of the literature. *Acta Paediatr.* 2010; 99: 1903–1905.
22. Podberezin M., Meriggioli M.N., Locante A. i wsp. Hashimoto encephalopathy with fulminant myocarditis. *Pathol. Res. Pract.* 2010; 206: 720–722.
23. Bannier S., Taithe F., Solmon C., Thieblot P., Clavelou P. Steroid responsive encephalopathy associated with auto-immune thyroiditis. *Ann. Endocrinol. (Paris)* 2007; 68: 167–172.
24. Schiess N., Pardo C.A. Hashimoto's encephalopathy. *Ann. NY Acad. Sci.* 2008; 1142: 254–265.
25. Mijajlovic M., Mirkovic M., Dackovic J., Zidverc-Trajkovic J., Sternic N. Clinical manifestations, diagnostic criteria and therapy of Hashimoto's encephalopathy: report of two cases. *J. Neurol. Sci.* 2010; 288: 194–196.
26. Gut P., Kosowicz J., Florczak J. i wsp. The incidence of the thyroid microsomal autoantibodies in Alzheimer disease. *Pol. J. Endocrinol.* 2009; 60: 271–276.