



## Општи подаци и протокол истраживања

### Назив Пројекта :

НЕУРОЛОШКИ ПОРЕМЕЋАЈИ КОД ОСОБА СА АУТОИМУНСКИМ БОЛЕСТИМА ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ

### Кључне речи :

Hashimoto енцефалопатија, антитиреоидна аутоантитела, аутоимунска болест штитасте жлезде, хипотиреоза, хипертиреоза

## Предмет, садржај и циљ истраживања

### Сажетак

„Hashimoto енцефалопатија“ је синдром церебралних симптома код пацијената са аутоимунским Hashimoto тиреодитисом. Први пут је описан 1966. године, и од тада је у литератури приказано више од 100 пацијената. Пошто је енцефалопатија описана и код оболелих од Graves-ове болести, неки аутори сматрају да је бољи назив „енцефалопатија повезана са аутоимунском болести штитасте жлезде“. Клиничка слика Hashimoto енцефалопатије веома је хетерогена и може се сврстати у два субтипа: васкулитис тип, који се карактерише неуролошким симптомима и епилептичким нападима, а дифузни прогресивни тип са симптомима прогресивног оштећења менталних функција.

С обзиром на то да и клинички манифестна хипотиреоза или хипертиреоза могу имати неке симптоме церебралне дисфункције, циљ наше студије је да испита учесталост неуролошких и психичких поремећаја код особа са аутоимунским болестима штитасте жлезде, као и да се утврди да ли су евентуални поремећаји у корелацији са степеном тиреоидне дисфункције или концентрацијом антитиреоидних аутоантитела. Испитивање ће бити реализовано у Клиничком центру Крагујевац у периоду од марта до јуна 2008. године. У испитивање ће бити укључено 120 пацијената, који ће бити подељени у две групе по 60 испитаника: испитаници код којих је показана тиреоидна дисфункција и повећана концентрација антитиреоидних антитела и испитаници код којих је тиреоидна функција нормална, а у серуму се детектују антитиреоидна антитела.

На основу добијених резултата моћи ће да се разлучи да ли су клинички симптоми и знаци поремећаја функције нервног система код особа са аутоимунским болестима штитасте жлезде последица поремећаја тиреоидне функције (недостатка или вишка тиреоидних хормона) или придружене аутоимунске енцефалопатије код тих испитаника.



### Циљ истраживања

С обзиром на то да клинички манифестна хипотиреоза или хипертиреоза могу имати неке симптоме церебралне дисфункције, циљ наше студије је да испита учесталост неуролошких и психичких поремећаја код особа са аутоимунским болестима штитасте (Graves-овом болести или Hashimoto тиреоидитисом), као и да се утврди да ли су евентуални поремећаји у корелацији са степеном тиреоидне дисфункције или концентрацијом антитиреоидних аутоантитела (antiTG, antiTPO и antiTSHR).

### Актуелност истраживања

Hashimoto тиреоидитис је аутоимунска болест у чијој патогенези најважнију улогу имају Т лимфоцити, док се антитиреоидна аутоантитела (посебно антитела специфична за тиреоглобулин и тиреоидну пероксидазу, antiTPO At и antiTG At) као „сведоци“ аутоимунског процеса детектују у серуму оболелих, некад у веома високим концентрацијама. Код особа са унапредовалим тиреоидитисом и симптомима хипотиреозе, присуство једног или оба антитиреоидна антитела потврда је аутоимунске патогенезе болести, а код особа са нормалном концентрацијом тиреоидних и тиреостимулишућег хормона указују на постојање аутоимунског процеса у штитастој жлезди (1). У бројним студијама показана је директна повезаност између титра аутоантитела и тежине болести (2).

Gravesova болест је аутоимунска болест штитасте жлезде у чијој патогенези најважнију улогу имају антитела која се специфично везују за TSH рецептор (antiTSHR At) на мембрани тиреоцита, која након везивања изазивају продужену стимулацију, са повећаним стварањем и лучењем тиреоидних хормона. Осим стимулишућих антитела специфичних за антигене TSH рецептора, код особа са Graves-овом болести аутоимунски процес је усмерен и према другим тиреоидним антигенима и у серуму (60-90%) оболелих постоје и antiTg At и/или antiTPO At. Појам „Hashimoto енцефалопатије“ користи се да би се описао синдром церебралних симптома код пацијената са аутоимунским Hashimoto тиреоидитисом (3).

Тај синдром први пут је описан од стране Brian-а и сарадника 1966. године (4), и од тада је у литератури приказано више од 100 пацијената који су имали Hashimoto тиреоидитис и енцефалопатију (при чему је искључена инфективна етипатогенеза енцефалопатије). С обзиром на то да је енцефалопатија описана и код оболелих од Graves-ове болести (5), постоје аутори који сматрају да је од назива „Hashimoto енцефалопатије“ много бољи назив „енцефалопатија повезана са аутоимунском болести штитасте жлезде“ (6).

Клиничка слика Hashimoto енцефалопатије је веома хетерогена и може се сврстати у два субтипа: васкулитис тип се карактерише неуролошким симптомима и епилептичким нападима, а дифузни прогресивни тип има симптоме прогресивног оштећења менталних функција (конфузијом, сомноленцијом и психотичним симптомима). Између ова два типа постоји преклапање, а на основу EEG налаза, СТ, магнетне резонанце и анализе ликвора не може да се направи разлика између њих.

Први описани неуролошки поремећаји код особа са Hashimoto енцефалопатијом су: измењена свест, мождани удари, епи напади, тремор, и миоклонус, а према подацима из литературе, најчешћи клинички симптоми Hashimoto енцефалопатије су: тремор, пролазна афазиа, миоклонус, атаксија, епи напади и поремећаји спавања. Неуролошким испитивањем, често се могу утврдити поремећаји на нивоу пирамидалног тракта, без фокалних испада. Електроенцеелографским испитивањем код особа са аутоимунском енцефалопатијом показано је да готово сви испитаници имају абнормалан EEG (највише је имало генерализовано



успорене таласе, али је било и особа са фокално успореним таласима, трифазним таласима, епилептиформним поремећајима и фотомиогеним одговором) (7).

**Предмет и опис истраживања,  
задачи, методологија, очекивани резултати:**

Испитивање ће бити реализовано у Клиничком центру Крагујевац (Центру за нуклеарну медицину и Клиници за неурологију). У испитивање ће бити укључено 120 пацијената којима је у циљу дијагностике аутоимунских болести штитасте жлезде у In vitro лабораторији Центра за нуклеарну медицину, КЦ Крагујевац, одређена концентрација тиреоидних хормона (тироксина и тријодтиронина), тиреостимулишућег хормона и евентуално, једног или више антитиреоидних аутоантитела (antiTG, antiTPO и antiTSHR). С обзиром на то да је узорак крви за одређивање хормона и антитела узет пре селекције испитаника за студију, није потребно узимање крви венпункцијом, нити друга инвазивна процедура.

Одабрани пацијенти ће бити подељени у две групе, свака од 60 испитаника:  
А. Испитаници код којих је показана тиреоидна дисфункција (хипотиреоза или тиреотоксикоза) и повећана концентрација антитиреоидних антитела и  
Б. Испитаници код којих је тиреоидна функција нормална, а у серуму се детектују антитиреоидна антитела.

Сви испитаници ће, након упознавања са протоколом студије, бити упућени неурологу у Клиници за неурологију ради:

1. неуролошког прегледа
2. мерења тежине замора применом скале тежине замора (FSS) и дескриптивне скале замора (DSZ) и
3. мерења тежине депресије применом Беck-ове скале депресивности (BDI).

Пре укључивања у студију од испитаника ће бити добијена писана сагласност.

Очекује се да се основу предложеног истраживања утврди:

- да ли постоји разлика у неуролошким и психичким функцијама између групе испитаника код којих је показано постојање тиреоидне дисфункције и присуство антитиреоидних антитела у серуму и групе испитаника код којих је показано присуство антитиреоидних аутоантитела, без тиреоидне дисфункције
- да ли су разлике у неуролошким и психичким функцијама између испитиваних група испитаника, уколико постоје, у корелацији са степеном тиреоидне дисфункције или са концентрацијом антитиреоидних антитела.

**Значај истраживања**

На основу добијених резултата моћи ће да се разлучи да ли су клинички симптоми и знаци поремећаја функције нервног система код особа са аутоимунским болестима штитасте жлезде последица поремећаја тиреоидне функције (недостатка или вишка тиреоидних хормона) или придружене аутоимунске енцефалопатије код тих испитаника.

У литератури не постоји слична студија, у којој би се код особа са повећаном концентрацијом аутоантитела и поремећајем функције штитасте жлезде испитивало постојање



неуролошких поремећаја, већ су само описани случајеви енцефалопатије са веома израженим симптомима. Значај овог истраживања је што ће моћи да утврди постојање блажих форми неуролошких поремећаја код особа са аутоимунским болестима штитасте жлезде.

### **Временски оквир**

Испитивање ће бити реализовано у Клиничком центру Крагујевац (Центру за нуклеарну медицину и Клиници за неурологију) у периоду од марта до јуна 2008. године.

### **Литература**

1. Dayan CM and Daniels GH. Chronic Autoimmune Thyroiditis. N. Engl. J. Med., 1996; 335: 99 - 107.
2. Rapoport B, McLachlan SM. Thyroid autoimmunity. J Clin Invest 2001, 108: 1253-9.
3. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy. Syndrome or myth? Arch Neurol. 2003; 60:164-171.
4. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. Lancet 1966, 2:512-514.
5. Barker R, Zorjiceh J, Wilkinson I. Thyrotoxic Hashimoto's encephalopathy. J. Neurol Neurosurg. Psychiatry 1996; 60:234.
6. Canton A, de Fabregas O, Tintore M, et al. Encephalopathy associated to autoimmune thyroid disease: a more appropriate term for an underestimated condition. J Neurol sci 2000; 176: 65-69.
7. Castilo P, Woodruff B, Caseli R, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. Arch Neurol 2006; 63: 197-202.
8. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. u: Harrison's principles of internal medicine. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS et al. (eds), 16th edition, McGraw-hill, 2005, str. 2113-2117.

### **Руководилац пројекта:**

проф. др Снежана Живанчевић Симоновић

### **Главни истраживач:**

проф. др Снежана Живанчевић Симоновић

### **Ангажовани истраживачи:**

проф. др Слободан Арсенијевић

проф. др Гордана Тончев

доц. др Светлана Милетић Дракулић

асс. Маријана Станојевић