

Kognitivní postižení u endokrinních a renálních onemocnění

Mgr. Eva Bolceková^{1,2}, doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.^{2,3}

¹Národní ústav duševního zdraví, Klecany

²Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN, Praha

³Neurologické oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

Rozpoznání endokrinního onemocnění jako příčiny pacientových kognitivních obtíží má zásadní význam, protože po adekvátní léčbě hormonální dysfunkce mohou neurologické komplikace odeznít. Snížená funkce štítné žlázy může způsobit kognitivní útlum, velmi podobný depresi, s velmi dobrým účinkem substituční léčby, což podtrhuje význam stanovení hladiny hormonů štítné žlázy ve screeningu demencí. Vzácnou léčitelnou příčinou rychle progredující demence může být Hashimotova encefalopatie. Psychiatrické a encefalopatické projevy jsou časté u hyperparatyreózy. Deficit estrogenů v menopauze je spojován s vyšším rizikem rozvoje Alzheimerovy nemoci, vhodnost preventivního podávání hormonální substituční terapie je však nadále sporná. Kognitivní projevy chronického onemocnění ledvin zahrnují především metabolickou encefalopatii; je důležité rozlišovat projevy onemocnění samotného a komplikace navozené dialýzou.

Klíčová slova: hypotyreóza, Hashimotova encefalopatie, hyperparatyreóza, estrogeny, menopauza, uremická encefalopatie.

Cognitive impairment in endocrine and renal disorders

Diagnosing endocrine disorders as the underlying cause of cognitive symptoms has essential importance since adequate treatment of hormonal dysfunction may improve neurological manifestations. Hypothyroidism may cause decrease in cognition very similar to depression, with a very good effect of substitution therapy. Therefore thyroid hormone level dosage is useful in dementia screening. A rare but treatable cause of rapid progressive dementia is Hashimoto's encephalopathy. Hyperparathyroidism is often associated with psychiatric features and encephalopathy. Postmenopausal estrogen deficiency is related to increased risk of Alzheimer's disease, the benefit of preventive hormonal substitution therapy, however, remains controversial. Cognitive symptoms in chronic renal disease include mainly uremic encephalopathy and it is important to differentiate manifestation of kidney disease itself and complications due to dialysis.

Key words: hypothyroidism, Hashimoto's encephalopathy, hyperparathyroidism, estrogen, menopause, uremic encephalopathy.

Encefalopatie při některých endokrinních onemocněních

Endokrinní onemocnění mohou vyvolat různé neurologické obrazy, od incipientní myopatie až po akutní encefalopatii. Zásadní význam má rozpoznání endokrinního onemocnění jako příčiny pacientových obtíží, protože při adekvátní léčbě hormonální dysfunkce mohou neurologické komplikace odeznít (Ishii, 2014).

Hypotyreóza

Snížená funkce štítné žlázy může způsobit kognitivní útlum, velmi podobný depresi (Joffe et al., 2013), v některých případech i v nepřítomnosti klasických somatických projevů hypotyreózy (nadváha, bradykardie, hypotermie, zimomřivost, zhrubělý „nakrápělý“ hlas, svalová slabost, dyslipidémie atd.). V takových případech se na toto onemocnění v rámci diferenciatně diagnostického pátrá-

ní mnohdy nemyslí; navíc často nemusí být hmatná struma.

V některých případech mohou být příznaky zpomaleného myšlení a apatie tak výrazné, že někteří autoři přímo hovoří o pseudodemenci. Terapeutický efekt substitučního podávání tyroxinu je často překvapivě výrazný. Stanovení hladiny hormonů štítné žlázy by proto (v souladu s evropskými i americkými mezinárodními doporučeními) mělo být standardním scree-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

Mgr. Eva Bolceková, eva.bolcekova@nudz.cz

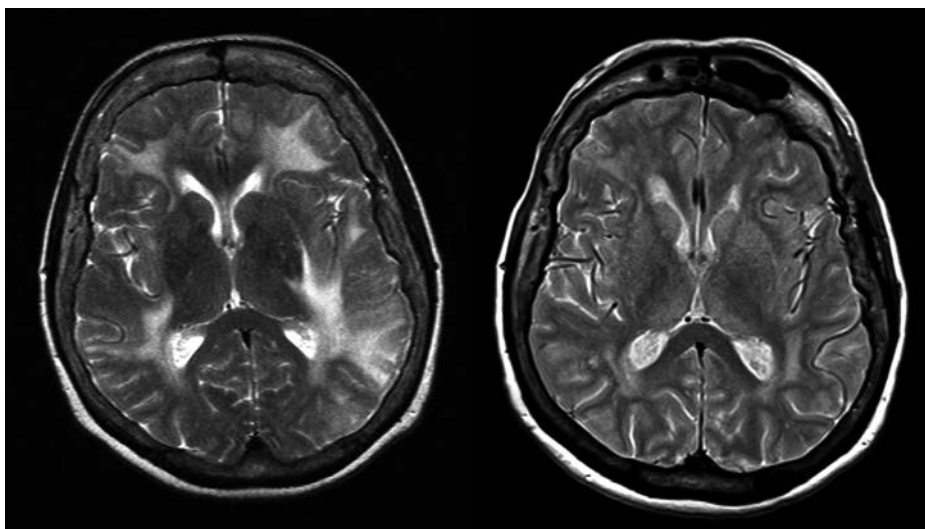
Národní ústav duševního zdraví, Topolová 748, 250 67 Klecany

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(3): 154–157

Článek přijat redakcí: 24. 2. 2016

Článek přijat k publikaci: 7. 4. 2016

Obr. 1. Symetrické difuzní splývající zánětlivé změny v bílé hmotě u pacientky s Hashimotovou encefalopatií před (vlevo) a po parenterální kortikoterapii (vpravo), axiální řezy, sekvence T2 (MUDr. J. Keller, Ph.D., oddělení MRI, Nemocnice Na Homolce, Praha)



ningovým testem u každého podezření na demenci, a to ze dvou hlavních důvodů. Na jedné straně je to ústup příznaků po nasazení léčby, a na druhé straně právě výše zmíněná možnost izolovaného kognitivního postižení.

Neuropsychologické vyšetření nachází zhoršení celkového kognitivního výkonu, zpomalení psychomotorického tempa, narušení zrakově-prostorových funkcí a pracovní i epizodické paměti, více ve výbavnosti, s částečně zachovanou schopností učení, oslabena je schopnost koncentrace (Dugbartey, 1998).

Na substituční terapii hypotyreózy většina příznaků postupně vymizí, nicméně eutyroidní pacienti léčení tyroxinem mohou vykazovat horší výkon v některých kognitivních testech zejména zaměřených na pozornost a verbální paměť (Wekking et al., 2005).

Psychiatrické projevy se mohou vyskytovat u menšího procenta nemocných, lze se setkat s těžkou – až melancholickou – depresí nebo paranoidními představami až bludy; častější však bývá podrážděnost.

Jen okrajově se lze závěrem zmínit o nepoznané či neléčené hypotyreóze in utero nebo v časném novorozeneckém období, která může navodit těžkou mentální retardaci (kretenizmus).

Hypertyreóza

Podobně jako její snížená funkce, i nadměrná aktivita štítné žlázy může být provázena encefalopatií. U těchto pacientů se lze setkat s emoční labilitou, euforií, nebo podrážděností. Manické stavy s jemným nepravidelným sta-

tickým tremorem a halucinatorně-delirantními atakami bývají zpravidla provázeny somatickými projevy (tachykardie, poruchy rytmu, nespavost, anorexie, nadměrné pocení) a často i exoftalmem (Brent, 2008).

Ve výše uvedených případech se zpravidla na možnost poruchy štítné žlázy pomýšlí. Je však vhodné připomenout, že u starších lidí paradoxně existují i klinické formy s převažující apatií, které se pak podobají spíše obrazu hypotyreózy.

Hashimotova encefalopatie

Chronická lymfocytární Hashimotova tyreoiditida (nověji se používá označení SREAT: steroid responsive encephalitis associated with autoimmune thyroiditis) je autoimunitní onemocnění štítné žlázy s rozvojem strumy, u většiny pacientů lze prokázat v séru protilátky proti tyreoglobulinu nebo tyreoperoxidáze, případně oboje. Jehlová biopsie štítné žlázy nachází zánětlivý infiltrát s lymfocyty, plazmocytami a akumulací koloidu.

Hashimotova encefalopatie (někteří autoři upřednostňují termín encefalitida) je závažnou neurologickou komplikací Hashimotovy tyreoiditidy (Olmez et al., 2013).

V klinickém obrazu převažuje demence, epileptické záchvaty a poruchy vědomí, může se objevit i tremor a myoklonus, typický je kolísavý a má subakutní průběh (týdny až měsíce). Onemocnění postihuje častěji ženy, průměrný věk je 45 let. Bylo popsáno několik kazuistik, u nichž klinický obraz i průběh byl podobný Creutzfeldtově-Jakobově nemoci (ale bez EEG obrazu typického pro CJN) (Seipelt et al., 1999).

Vzhledem k výraznému zlepšení klinického stavu po nasazení kortikoidů je důležité na toto onemocnění pomýšlet v rámci diferenciální diagnózy rychle progredujících demencí.

Onemocnění příštítých tělísek

Projevy encefalopatie se mohou vyskytovat až u 20% pacientů s hyperparatyreózou, většinou se jedná o psychotické projevy, manické stavy a časté jsou amentně-delirantní manifestace. Neuropsychologické vyšetření nachází postižení slovní paměti a nonverbálních schopností abstrakce, které se mohou zlepšit po odstranění příštítých tělísek (Walker et al., 2009; Lourida et al., 2015).

Hyperparatyreóza je zpravidla provázena také těžkou depresí, která může až imitovat demenci („pseudodemence“), někdy se lze setkat s deliriem nebo psychotickými projevy. Uvádí se, že až 80% pacientů s nadměrnou aktivitou příštítých tělísek může mít neuropsychiatrické postižení (Walker et al., 2009).

Kognitivní a neurologické projevy může mít i hypoparatyreóza (vyznačuje se hypokalcémií, hyperfostatémií a nízkou hladinou parathormonu). Až 74% pacientů s hypoparatyreózou má intrakraniální kalcifikace v bazálních gangliích, někdy i v mozečku a talamu.

Symetrické kalcifikace ve striatu, pallidu, někdy v mozečkových jádrech (typicky v nucl. dentatus) a v bílé hmotě hemisfér mohou být asymptotické, nebo provázené parkinsonismem, ataxií a kognitivním postižením. Kalcifikace jsou vidět velmi zřetelně na CT mozku, které tak pomůže ozřejmit případný nejasný nález na MRI. V případě idiopatického nebo familiárního původu bývají často asymptotické a označují se jako morbus Fahr, mohou se však vyskytovat i sekundárně v rámci různých metabolických, infekčních nebo systémových onemocnění (Manyam, 2005).

U hypoparatyreózy přítomnost a progresse kalcifikací koreluje s kognitivním deficitem (především je postižena pozornost, exekutivní funkce a slovní i zraková paměť) a s motorickými projevy, většinou extrapyramidovým syndromem (Kowdley et al., 1999).

Deficit estrogenů v menopauze

Menopauza u žen vede k dlouhodobému poklesu hladiny estrogenů s komplexním obrazem amenorei, vazomotorických symptomů, urogenitální atrofie a osteoporózy. Neurologické

komplikace menopauzy jsou méně specifické, ale observační studie prokázaly snížení kognitivních schopností s vyšším rizikem rozvoje Alzheimerovy nemoci a častější výskyt depresí. Postižení kognice a nálady je příznivě ovlivněno hormonální substituční terapií (Henderson, 2006).

Přínos plošně podávané hormonální substituční léčby u postmenopauzálních žen je velmi diskutováno. Randomizované studie v rámci Women's Health Initiative prokázaly, že rizika kombinované substituce estrogeny a progesteronem (koronární příhody, zvýšené riziko iktů, tromboembolických komplikací a karcinomu prsu) převažují nad přínosem (pokles rizika osteoporotických fraktur) a nebyl prokázán příznivý účinek estrogenů na kognitivní deterioraci. Tyto výsledky byly později relativizovány. Účastnice ve studii byly většinou starší (nad 63 let) a měly již pokročilejší stadium menopauzy, navíc absolutní riziko iktů (8–12 nových případů na 10 000 osob na rok) nebylo hodnoceno jako dramatické (Lobo, 2013).

Globální konsensus z roku 2013 upřesňuje, že pro ženy pod 60 let věku a s menopauzou kratší než 10 let může být hormonální substituční léčba přínosná k ovlivnění vazomotorických projevů, ke snížení rizika osteoporotických fraktur a ischemické choroby srdeční, v tomto konsenzu není obsažen účinek estrogenů na kognici a demenci (de Villiers et al., 2013). Podávání hormonální substituční léčby u mladších postmenopauzálních žen (50–55 let) nemělo pozitivní ani negativní vliv na kognitivní funkce (Espeland et al., 2013).

Diabetes a demence

Epidemiologické studie poukazují na vztah mezi diabetem a rizikem rozvoje demence. Diabetes mellitus 2. typu může být přítomen

až u 80 % pacientů s demencí starších 65 let a rovněž zvyšuje riziko progresivní kognitivní poruchy do Alzheimerovy nemoci.

Rizikovými faktory pro rozvoj demence je doba trvání diabetu, hodnoty glykosylovaného hemoglobinu a výrazné kolísání hladin glykémie. Rovněž opakované těžké hypoglykemické stavy signifikantně zvyšují riziko rozvoje kognitivního postižení. Významným dalším rizikovým faktorem je i diabetická angiopatie vedoucí k vícečetnému a difúznímu cerebrovaskulárnímu ischemickému postižení (Ojo et Brooke, 2015).

Vztah mezi diabetem a Alzheimerovou nemocí je obousměrný, protože demence prokazatelně zhoršuje compliance pacientů, stabilitu a průběh diabetické léčby, výsledkem je pak začarovaný kruh horšení demence i diabetu (Bordier et al., 2014).

Renální postižení

Neurologické projevy chronických onemocnění ledvin zahrnují především polyneuropatii a metabolickou encefalopatii. Je důležité rozlišovat projevy onemocnění samotného a komplikace navozené dialýzou (Burn et Bates, 1998).

Posteriovní reverzibilní encefalopatie

U pacientů s renální insuficiencí se může objevit i syndrom posteriovní reverzibilní encefalopatie (PRES). Klinicky se projevuje poruchami zraku, bolestmi hlavy, epileptickými záchvaty a encefalopatií. Příčina není zcela objasněna, předpokládají se autoimunitní a metabolické faktory v kombinaci s hypertenzí, a až 57 % pacientů s PRES má známky akutního nebo chronického renálního selhání. MRI nachází vazogenní edém převážně v okcipitálních oblastech a po kompenzaci vyvolávajícího podnětu

(hypertenze, renální selhání, metabolický rozvrat, aj.) se klinický i neuroradiologický obraz může zcela upravit (Fugate et al., 2010).

Uremická encefalopatie

Patofyziologické mechanismy jsou poměrně složité, podílí se na nich retence tekutin, hypertenze i poruchy elektrolytové (hypernatrémie, hyperkalémie, hypokalcémie).

Z neurologického a kognitivního pohledu jsou typicky přítomny zároveň projevy CNS útlumu (letargie, kóma) a excitace (neklid, křeče, tetanie, tremor, epileptické záchvaty) (Burn et Bates, 1998). Z pochopitelných důvodů je postižení paměti a exekutivních funkcí překryto ostatními uvedenými projevy.

Dialyzační demence a syndrom dialyzačního dysekvilibria

Reverzibilně progredující demence s apraxií, dysartrií, hyperreflexií, myokloniemi a epileptickými záchvaty se u dialyzovaných pacientů v poslední době už vyskytuje jen ojediněle, díky zlepšení přístrojového vybavení (Elias et al., 2013). Patofyziologické mechanismy nejsou zcela objasněny, předpokládá se ale toxický vliv hliníku v dialyzátu (hliník už v současné době není součástí dialyzačních roztoků).

Při nepřiměřeně rychlé dialýze může dojít k rychlému poklesu urey a dalších osmoticky aktivních látek s následným rozvojem edému mozku. Klinicky se tento stav projevuje zpravidla bolestmi hlavy, únavou, somnolencí, někdy může dojít i k epileptickým záchvatům.

Tato publikace vznikla v rámci projektu „Národní ústav duševního zdraví (NUDZ)“, registrační číslo CZ.1.05/2.1.00/03.0078, financované z Evropského fondu pro regionální rozvoj a v rámci programu PRVOUK P-26/LF1/4.

LITERATURA

1. Bordier L, Doucet J, Boudet J, Bauduceau B. Update on cognitive decline and dementia in elderly patients with diabetes. *Diabetes Metab* 2014; 40: 331–337.
2. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med* 2008; 358: 2594–2605.
3. Burn J, Bates D. Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 810–821.
4. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierrro DD, Rees M. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013; 16: 203–204.
5. Dugbartey AT. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1413–1418.
6. Elias MF, Dore GA, Davey A. Kidney disease and cognitive function. *Contrib Nephrol* 2013; 179: 42–57.

7. Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, Manson JE, Brown CM, LeBlanc ES, Vaughan L, Robinson J, Rapp SR, Goveas JS, Wactawski-Wende J, Stefanick ML, Li W, Resnick SM; WHIMSY Study Group. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 1429–1436.
8. Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein AA. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Associated Clinical and Radiologic Findings. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 427–432.
9. Henderson VW. The neurology of menopause. *Neurologist* 2006; 12: 149–159.
10. Ishii M. Neurologic complications of nondiabetic endocrine disorders. *Continuum (Minneapolis)* 2014; 20: 560–579.

11. Joffe RT, Pearce EN, Hennessey JV, Ryan JJ, Stern RA. Subclinical hypothyroidism, mood, and cognition in older adults: a review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28: 111–118.
12. Kowdley KV, Coull BM, Orwoll ES. Cognitive impairment and intracranial calcification in chronic hypoparathyroidism. *Am J Med Sci* 1999; 317: 273–277.
13. Lobo RA. Where are we 10 years after the Women's Health Initiative? *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1771–1780.
14. Lourida I, Thompson-Coon J, Dickens CM, Soni M, Kuźma E, Kos K, Llewellyn DJ. Parathyroid hormone, cognitive function and dementia: a systematic review. *PLoS One* 2015; 10: e0127574.
15. Manyam BV. What is and what is not 'Fahr's disease'. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 73–80.

16. Ojo O, Brooke J. Evaluating the Association between Diabetes, Cognitive Decline and Dementia. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12: 8281–8294.
17. Olmez I, Moses H, Sriram S, Kirshner H, Lagrange AH, Pawate S. Diagnostic and therapeutic aspects of Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Sci* 2013; 331: 67–71.
18. Seipelt M, Zerr I, Nau R, Mollenhauer B, Kropp S, Steinhoff BJ, Wilhelm-Gössling C, Bamberg C, Janzen RW, Berlit P, Manz F, Felgenhauer K, Poser S. Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 172–176.
19. Walker MD, McMahon DJ, Inabnet WB, Lazar RM, Brown I, Vardy S, Cosman F, Silverberg SJ. Neuropsychological features in primary hyperparathyroidism: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1951–1958.
20. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, Wiersinga WM. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 747–753.