

Neurologické projevy hypotyreózy

doc. MUDr. Jan Jiskra, Ph.D.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Hypotyreóza je časté onemocnění a postihuje až 5 % populace. Neurologické příznaky jsou u hypotyreózy časté a týkají se jak centrálního, tak periferního nervového systému. V některých případech je hypotyreóza přímou příčinou manifestace nebo zhoršení neurologických projevů, jindy jde o asociaci na základě společného patogenetického (autoimunitního) pozadí, jsou ale i případy, kdy je kauzální souvislost sporná, zatížená metodologickým selekčním bias publikovaných studií. Substituční léčba levothyroxinem vede u manifestní hypotyreózy ve většině případů k částečné nebo úplné regresi neurologické symptomatologie. U subklinické hypotyreózy či eutyroidní autoimunitní tyreoiditidy, kdy jsou asociace s neurologickými projevy slabší a mnohdy kontroverzní, výsledky intervenčních studií s levothyroxinem většinou příznivý efekt léčby neprokázaly.

Klíčová slova: hypotyreóza, tyreoidální stimulační hormon, vrozená hypotyreóza, kognitivní dysfunkce, syndrom karpálního tunelu, polyneuropatie, myopatie.

Neurological manifestations of hypothyroidism

Hypothyroidism is a common disease, affecting up to 5% of the population. Neurological symptoms are frequent in hypothyroidism, involving both the central and peripheral nervous systems. In some cases, hypothyroidism is a direct cause of a manifestation or deterioration of neurological symptoms; at other times, it is an association on the basis of a common pathogenic (autoimmune) background; however, there are also cases when a causal link is controversial, being burdened with methodological selection bias of published studies. In manifest hypothyroidism, replacement therapy with levothyroxine leads, in most cases, to partial or total regression of neurological symptomatology. In subclinical hypothyroidism or euthyroid autoimmune thyroiditis wherein the associations with neurological symptoms are weaker and often controversial, the results of interventional studies with levothyroxine mostly failed to show a favourable effect of treatment.

Key words: hypothyroidism, thyroid-stimulating hormone, congenital hypothyroidism, cognitive dysfunction, carpal tunnel syndrome, polyneuropathy, myopathy.

Hypotyreóza je časté onemocnění a postihuje až 5 % populace. Následující text bude pojednávat o hypotyreóze periferní, která je nejčastější, zatímco centrální formy jsou vzácné. Diagnostika hypotyreózy je založena na laboratorních testech. Manifestní hypotyreóza se definuje jako elevace TSH (tyreoidální stimulační hormon) při sníženém FT4 (volný tyroxin) nebo TT4 (celkový tyroxin) v krvi a subklinická jako elevace TSH při normálním FT4 nebo TT4 v krvi. Ačkoliv jde o systémové onemocnění s postižením všech tkáňových a orgánových systémů

v těle, mohou být některé projevy výrazně dominantní, což se týká i neurologické manifestace. Přehled klinických příznaků hypotyreózy je v tabulce 1.

Bylo publikováno mnoho studií a kazustických sdělení ukazujících na asociace mezi hypotyreózou a/nebo autoimunitní tyreoiditidou a různými neurologickými symptomy a syndromy. V některých případech jde o přímou kauzální souvislost, kdy je hypotyreóza příčinou manifestace nebo zhoršení neurologických příznaků, jindy jde o asociaci na základě společného patoge-

netického (autoimunitního) pozadí, jsou ale i případy, kdy je kauzální souvislost sporná, zatížená metodologickým selekčním bias. Přehled asociací hypotyreózy s neurologickými symptomy a syndromy je v tabulce 2, v dalším textu budou podrobně diskutovány jen ty nejvýznamnější z nich.

Neurologické důsledky kongenitální hypotyreózy

Prevalence kongenitální (vrozené) hypotyreózy je v ČR 1:2 000–3 500 novorozenců (Lebl et al., 2016). Neléčená hypotyreóza plodu

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Jan Jiskra, Ph.D., jan.jiskra@vfn.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(4): 308–314

Článek přijat redakcí: 12. 5. 2021

Článek přijat k publikaci: 22. 6. 2021

Tab. 1. Klinické a laboratorní projevy hypotyreózy

Orgánový / tkáňový systém	Popis příznaku / projevy
Celkové	Únava
Neurologické, psychiatrické a neuromuskulární	Tabulka 3
Gastrointestinální	Zápcha, meteorismus, nechutenství, elevace jaterních testů (AST, ALT), asociace s achlorhydrií
Kardiovaskulární	Bradykardie, nízká voltáž na EKG, negativní T, deprese ST, perikardiální výpotek, diastolická a systolická dysfunkce levé komory, zhoršení srdečního selhání, dušnost
Gynekologické a andrologické	Oligo-amenorea, menorrhagie, pokles libida, anovulační cykly, infertilita, potraty, předčasné porody, elevace prolaktinu, snížení SHBG, impotence
Kožní	Lomivost nehtů, nekvalitní řídké vlasy, suchá drsná pokožka (Charvátův příznak plechového předloktí), prosáknutí v obličejí a dolních končetin, snížený růst vousů, ochlupení řídké až chybí, řídké zevní partie obočí, vitiligo, pretibiální myxedém
Hematologické	Mírná anémie (normo-, mikro- i makrocytová), asociace s perniciózní anémií
Oční	Periorbitální otoky, zvýšení nitroočního tlaku, vzácně endokrinní orbitopatie
Metabolické	Hyponatremie, dyslipidemie (vzestup celkového a LDL cholesterolu, vzestup triglyceridů), hypoglykemie, zhoršení kompenzace cukrovky

a novorozence vede k poruše intelektuálního a motorického vývoje dítěte. Důsledkem fetální a neonatální hypotyreózy může být i strabismus a percepční porucha sluchu. Stupeň postižení závisí na hloubce a délce trvání neléčené hypotyreózy. Zatímco důsledky kongenitální hypotyreózy zjištěné u novorozence jsou (za předpokladu normální tyreoidální funkce matky během gravidity) při včasné substituční léčbě reverzibilní, neléčená gestační hypotyreóza matky, zejména v prvním trimestru, může mít ireverzibilní následky. V prvním trimestru gravidity může k poruše psychomotorického vývoje a sníženému IQ dítěte vést i subklinická hypotyreóza (Klein et al., 2001), případně izolovaná hypotyroxinémie jako přímý důsledek deficitu jodu (Mitchell et al., 2004). Proto je nutné zajistit u všech těhotných a kojících žen dostatečný příjem jodu v podobě suplementace v dávce 150–200 µg elementárního jodu nad rámec běžného příjmu v potravě.

V ČR je od roku 1985 zaveden celoplošný novorozenecký screening kongenitální hypotyreózy založený na vyšetření TSH v suché kapce krve odebrané z patičky novorozence 48–72 hodin po narození. Díky screeningu a při včasné a adekvátní substituční léčbě je poté psychomotorický vývoj novorozence zcela normální. Laboratorní screening hypotyreózy se také doporučuje u matek v časně fázi těhotenství. Mezinárodní guidelines doporučují screening u rizikových žen (tabulka 3), některé odborné společnosti, včetně České endokrinologické společnos-

ti ČLS JEP, však prosazují screening plošný (Límanová, 2015).

Porucha vědomí – myxedémové kóma

Myxedémové kóma je urgentní stav s mortalitou 30–50 %. Onemocnění je vzácné, incidence se odhaduje na 0,22 případů na jeden milion osob za rok. Průměrný věk pacientů je okolo 75 let. Kromě poruchy vědomí v rozsahu od pokročilé zmatenosti přes letargii až po úplné kóma se vyskytují další typické příznaky, jako je hypotermie, bradykardie, hypotenze, hypoglykemie, hypoventilace, snížená glomerulární filtrace a snížené vylučování vody ledvinami s hyponatremií. Terapie je komplexní na jednotce intenzivní péče. Protože těžká hypotyreóza může způsobit relativní hypokortikalismus a také proto, že se i primárně může kombinovat s hypokortikalismem, doporučuje se vždy zahájit léčbu „stresovou dávkou“ hydrocortisonu (50–100 mg po 6–8 hodinách intravenózně). Pak následuje podání bolusu levotyroxinu intravenózně v dávce 500 µg (menší dávky se zvažují u starších osob, pacientů s ICHS a osob s menší hmotností), není-li i. v. přípravek k dispozici, podává se do nazogastrické sondy. V následujících dnech se podává dávka 1,6 µg/kg do nazogastrické sondy nebo se při intravenózní aplikaci dávka snižuje na 75 % (obvykle 100 µg i. v. denně). Kontroverzní je kombinační léčba levotyroxinu s liothyroninem, která v některých studiích zvyšovala mortalitu a spíše se nedoporučuje.

Kognitivní dysfunkce a demence

Typickými příznaky plně rozvinuté (manifestní) hypotyreózy jsou zpomalené psychomotorické tempo, poruchy soustředění, porucha krátkodobé paměti (Haupt et al., 1993; Osterweil et al., 1992). Kognitivní funkce může být navíc zhoršována úzkostí, depresí a apatií, které se u hypotyreózy také často vyskytují. Někdy může být projevem i vystupňovaný stav zmatenosti až delirium („myxedémové šílenství“). Naopak kortikální příznaky (afázie, apraxie) přítomné nebývají. Patogenetické souvislosti nejsou přesně známy, spekuluje se o vlivu sníženého krevního průtoku, hypoxie a snížené utilizace glukózy v mozku, což bylo prokázáno u některých hypotyreózních pacientů vyšetřením SPECT (single-photon emission computed tomography) a PET (positron-emission tomography) (Kinuya et al., 1999; Constant et al., 2001). Všechny tyto změny jsou reverzibilní a při adekvátní substituci hypotyreózy se po určité době upraví, což dobře dokumentuje kauzální souvislosti.

Naopak u subklinické hypotyreózy jsou výsledky studií zkoumajících asociaci s kognitivní dysfunkcí a demencí rozporupné v závislosti na designu studie (průřezové vs. kohortové), použitých testech k hodnocení kognice a diagnostických kritériích pro „subklinickou hypotyreózu“. To potvrzují i dvě rozsáhlé meta-analýzy z let 2015 a 2016, které spojení subklinické hypotyreózy s kognitivní dysfunkcí či demencí přesvědčivě neprokázaly (Akintola et al., 2015; Rieben et al., 2016). Některé starší studie naznačily, že by tyreopatie mohly být i rizikovým faktorem pro vznik Alzheimerovy demence, výsledky jsou však rozporupné. Rotterdamská studie ukázala asociaci se subklinickou hypotyreózou (Kalmijn et al., 2000), jiná studie se subklinickou hypertyreózou (van Osch et al., 2004), Framinghamská studie se subklinickou hypo- i hypertyreózou, avšak pouze u žen (Tan et al., 2008), a další studie neprokázaly asociaci žádnou (van der Cammen et al., 2003). Tyto kontroverze silně svědčí proti kauzální souvislosti.

Ačkoliv jsou data o efektu substituční léčby hypotyreózy na zlepšení kognitivní dysfunkce a demence omezená, je substituce levotyroxinem doporučována ve všech případech manifestní hypotyreózy, u subklinic-

ké hypotyreózy při hodnotách TSH > 10 IU/L a v individuálních případech a za předpokladu dobré adherence k léčbě i při hodnotách ≤ 10 IU/L. V každém případě je třeba se vyhnout předávkování (obr. 1). U pacientů vyšetřovaných pro kognitivní dysfunkci nebo demenci je vhodný screening periferní hypotyreózy pomocí TSH v krvi.

Steroid-respzivní encefalopatie („Hashimotova“ encefalopatie)

Nejčastější příčinou hypotyreózy je autoimunitní (Hashimotova) tyreoiditida. Jako „Hashimotova encefalopatie“ je nazýván vzácný syndrom popsáný v roce 1966 (Brain et al., 1966), charakteristický akutní až subakutní encefalopatií, která se objeví u pacientů s Hashimotovou tyreoiditidou dokumentovanou serologickým průkazem tyreoidálních protilátek proti tyreoidální peroxidáze (TPOAb) a/nebo proti tyreoglobulinu (TgAb). Jde o kontroverzní syndrom, jehož kauzální souvislost s tyreoidální poruchou někteří experti nejspíše právem zpochybňují (Sunil et al., 2001) a radí nazývat jej raději „steroid-respzivní encefalopatie spojená s autoimunitní tyreoiditidou“ (SREAT) nebo dokonce jen obecně jako „nevasculitická autoimunitní meningoencefalitida“. Patogeneticky jde pravděpodobně o autoimunitní postižení CNS, a to buď přímo mozkových buněk, nebo charakteru vaskulitidy či poruchu z ukládání imunokomplexů. Ačkoliv zvýšené titry tyreoidálních protilátek byly v jedné studii prokázány v mozkomíšním moku všech pacientů v porovnání s kontrolami (Ferracci et al., 2003), jiné studie to nepotvrdily (Shaw

et al., 1991). Je proto málo pravděpodobné, že by tyto protilátky hrály přímou patogenetickou roli.

Incidence onemocnění se odhaduje na 2,1 případů na 100 000 hospitalizovaných pacientů (Ferracci et al., 2004). Klinicky se u cca ¼ objevily převážně epizody fokálního neurologického deficitu a ¾ případů se manifestovaly převážně jako difúzní progresivně se zhoršující neurologický deficit s demencí, zmateností až kómatem. U obou typů se mohou objevit tonicko-klonické křeče (až u 1/2–2/3 případů), myoklonus nebo tremor (až u 38 % případů), difúzní hyperreflexie a jiné pyramidální příznaky (až u 85 % případů), psychotické příznaky s halucinacemi a/nebo bludy (až u 25–36 % pacientů). Asi 10–25 % popsaných případů se projevilo izolovanými psychiatrickými příznaky.

Diagnosticky poslouží kromě klinického obrazu průkaz tyreoidálních protilátek a funkční tyreoidální testy (TSH a FT4). Potenciálně specifickým markerem mohou být protilátky proti aminoterminálnímu konci alfa enolázy, které byly pozitivní u 5/6 pacientů (Fujii et al., 2005). Analýza mozkomíšního moku byla abnormální u 80 % pacientů, nejčastěji byla přítomná zvýšená koncentrace proteinů (u 82 %) a lymfocytární pleiocytóza (u 10–25 %) (Kothbauer-Margreiter et al., 1996; Laurent et al., 2016). Nález na EEG jsou nespecifické, stejně jako na MR (mozková atrofie nebo nespecifické změny T2 signálu v subkortikální bílé hmotě), vyšetření však slouží k odlišení jiných příčin. Kromě substituční léčby průvodní hypotyreózy (je-li přítomná) se onemocnění primárně léčí glukokortikoidy. Iniciální dávky prednisonu jsou

50–150 mg denně (Kothbauer-Margreiter et al., 1996; Laurent et al., 2016), které se postupně snižují. Ke kompletní remisi došlo u většiny pacientů během několika měsíců. Některé případy vyžadovaly léčbu trvající až dva roky, bylo dosaženo pouze parciální remise a byla nutná další imunosupresiva (azathioprin, cyklofosfamid, metotrexát, rituximab, hydroxychlorochin), imunoglobuliny nebo plazmaferéza.

Parkinsonova nemoc

Kauzální souvislosti ani významné asociace hypotyreózy s Parkinsonovou nemocí prokázány nebyly. Obě choroby však mohou mít podobné příznaky, zejména celkové zpomalení, ztuhlost, hypomimii, monotónní hrubší hlas, apatii a depresi. Proto někteří experti doporučují vyšetření TSH v krvi k vyloučení hypotyreózy u pacientů s Parkinsonovou nemocí, kteří špatně reagují na léčbu. Klinicky významný může být vliv přípravků s levodopou/carbidopou na TSH v krvi. Asi dvě hodiny po požití těchto látek může dojít k mírné supresi TSH a diagnostika mírné hypotyreózy tak nemusí být spolehlivá (Wingert et al., 1979).

Syndrom karpálního tunelu

Prevalence syndromu karpálního tunelu (CTS) se v běžné populaci udává 3–5,8 % u žen a 0,6–2,1 % u mužů (van Dijk et al., 2003). Starší práce uváděly přítomnost příznaků CTS až u 38 % pacientů s nově diagnostikovanou hypotyreózou (Duyff et al., 2000). Naopak prevalence hypotyreózy byla u CTS uváděna 1,3–10,3 % (van Dijk et al., 2003). Metaanalýza z roku 2014 ale ukázala,

Obr. 1. Co zvažovat při indikaci k léčbě subklinické hypotyreózy (netýká se těhotných žen)

NE

- věk > 70 let
- TSH ≤ 10 IU/L
- ischemická choroba srdeční, fibrilace síní
- jiné závažné choroby s krátkou očekávanou dobou života
- polypragmazie
- žádné příznaky hypotyreózy
- špatná adherence k léčbě
- negativní tyreoidální protilátky a normální ultrazvuk štítné žlázy



ANO

- TSH > 10 IU/L
- věk 40–70 let
- typické příznaky hypotyreózy
- ženy ve fertilním věku/plánující graviditu
- kardiovaskulární nemoci a jejich rizikové faktory
- srdeční selhání
- **kognitivní dysfunkce, demence za předpokladu dobré adherence k léčbě**
- struma
- uzly > 1 cm, které nejsou cystoidy/spongiformní
- pozitivní tyreoidální protilátky a aktivní tyreoiditida na ultrazvuku

TSH – tyreoidální stimulační hormon; ¹ subklinická hypotyreóza u těhotných žen je indikací k substituční léčbě vždy

INZERCE

Tab. 2. Neurologické symptomy a syndromy u hypotyreózy

Symptom/syndrom		Klinický význam
Porucha psychomotorického vývoje plodu a dítěte u vrozené a neonatální hypotyreózy		Příčinná souvislost dobře dokumentována pro manifestní hypotyreózu, slabé důkazy z intervenčních studií u subklinické hypotyreózy
Myxedémové kóma		Příčinná souvislost jasně dokumentovaná, velký význam v diferenciální diagnostice komatózních stavů
Kognitivní dysfunkce a demence		Kognitivní dysfunkce (manifestace či zhoršení) je dobře dokumentovaný důsledek manifestní hypotyreózy, kontroverzní výsledky populačních intervenčních studií s léčbou levotyroxinem u subklinické hypotyreózy
Porucha nálady, deprese		Dobře dokumentovaný příznak rozvinuté hypotyreózy, souvislost se subklinickou hypotyreózou sporná
„Hashimotova“ (steroid rezpozivní) encefalopatie		Asociace daná společným autoimunitním pozadím, klinický význam limitovaný, důkazy nedostatečné
Extrapyramidové poruchy	Parkinsonský syndrom	Asociace nepravděpodobná, klinický význam malý, s výjimkou možného ovlivnění TSH v krvi přípravky s levodopou/carbidopou
	Cerebelární ataxie	Asociace dokumentovaná sériemi případů, relativně častý příznak hypotyreózy
	Hemichorea	Popsán jediný případ, klinický význam malý
Periferní neuropatie	Syndrom karpálního tunelu	Asociace a příčinná souvislost možná, avšak selekční bias starších studií
	Polyneuropatie	Asociace prokázána a příčinná souvislost pravděpodobná (hypotyreóza je nejčastěji příčinou manifestace či zhoršení polyneuropatie jiné – často multifaktoriální – etiologie)
	Autoimunitní demyelinizační neuropatie (syndrom Guillain-Barré, a jiné)	Společné autoimunitní pozadí, kazuistická sdělení, systematické studie nejsou k dispozici
Myopatie, elevace kreatinkinázy		Příčinná souvislost prokázána, klinický význam velký (regrese po kompenzaci hypotyreózy)
Ostatní	Poruchy zraku	Strabismus u fetální a neonatální hypotyreózy, u dospělých spíše nebývají v popředí klinického obrazu, někdy se vyskytne u hypotyreózy endokrinní orbitopatie
	Poruchy sluchu	Asociace a kauzální souvislost prokázána, význam zejména u dětí
	Dysfonie	Příčinná souvislost dobře prokázána, důležitý příznak hypotyreózy
	Myastenia gravis	Asociace daná společným autoimunitním pozadím
	Cefalea	Nespecifický příznak, klinický význam malý
	Syndrom spánkové apnoe	Mírná asociace, kauzalita nejasná

TSH – tyreoidální stimulační hormon

že předchozí studie byly zatíženy významným selekčním a publikačním bias a že asociace CTS s hypotyreózou je slabší, je-li vůbec přítomná (Shiri et al., 2014). Tradičně udávaným patogenetickým mechanismem je ukládání mukopolysacharidových komplexů v oblasti karpálního kanálu a následně tlakové postižení nervus medianus (Purnell et al., 1961). Tato infiltrace i příznaky vymizí po léčbě hypotyreózy. Podle některých autorů je u pacientů s CTS na místě laboratorní screening hypotyreózy vyšetřením TSH v krvi (Vashishtha et al., 2016), i když jeho efektivita nebyla nikdy hodnocena.

Polyneuropatie

Nejčastěji se u dlouhotrvající plně rozvinuté neléčené hypotyreózy objevuje distální senzorická neuropatie dolních končetin, méně často horních končetin. Typické příznaky jsou ztráta citlivosti, brnění, mravenčení, bolestivé dysestázie a snížení hlubokých svalových reflexů. Elektrofyziologické a klinické známky byly popsány u 17–72 %, respektive 25–42 % případů hypotyreózy (Beghi et al., 1989; Duyff et al., 2000). Odlišení od neuropatie z jiné příčiny je v podstatě nemožné, často se různé příčiny kombinují. Příznaky jsou reverzibilní a zlepšují se nebo vymizí po substituční léč-

Tab. 3. Ženy se zvýšeným rizikem tyreopatie v těhotenství

■ Tyreopatie v osobní nebo rodinné anamnéze
■ Příznaky tyreoidální dysfunkce nebo struma
■ Diabetes mellitus 1. typu nebo jiné autoimunitní onemocnění
■ Potrat nebo předčasný porod v anamnéze
■ Pozitivní protilátky proti tyreoidální peroxidáze
■ Ozáření hlavy a/nebo krku v anamnéze
■ Obezita s BMI ≥ 40 kg/m ²
■ Užívání amiodaronu, lithia, aplikace cytokinů, nedávná aplikace jodové rtg kontrastní látky
■ Infertilita
■ Žena žije v oblasti se středním či těžkým jodovým deficitem

BMI – body mass index

bě hypotyreózy, což ale trvá dlouhou dobu. Příznaky obvykle přetrvávají ještě několik měsíců poté, co je laboratorně hypotyreóza již dobře kompenzovaná. Patogenetickými mechanismy jsou ukládání mukopolysacharidových komplexů do endoneuria a perineuria, snížení počtu širokých myelinizovaných vláken se segmentální demyelinizací a remyelinizací, ukládání glykogenových granúl, lipidů a lamelárních tělísek intracelulárně a intramitochondriálně a axonální degenerace poškozením mikrotubulů a mikrofilament (Pollard et al., 1982). Vzhledem k tomu, že je souvislost poměrně dobře dokumentována a je pro ni i odpovídající patofyziologické vysvětlení, je u pacientů se senzorickou distální neuropatií doporučen cílený laboratorní screening hypotyreózy.

Autoimunitní demyelinizační neuropatie

U pacientů s autoimunitní Hashimotovou tyreoiditidou byly kazuisticky popsány případy syndromu Guillain-Barré, chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie a multifokální a motorické neuropatie autoimunitní etiologie (Toscano et al., 2002; Polizzi et al., 2001; Kohli et al., 2007). Ač tyto choroby mají společné autoimunitní pozadí, systematické studie nejsou k dispozici a klinický význam je spíše okrajový.

Myopatie

Jako Kocker Debré Sémélaigne syndrom se označuje převážně proximální myopatie u dětí s vrozenou hypotyreózou. Děti mají typický obraz myxedému s opožděným psychomotorickým vývojem, zácpou, makroglosií

Tab. 4. Neurologické symptomy a syndromy, u kterých je vhodný screening periferní hypotyreózy pomocí TSH v krvi

■	Neurologické důsledky neonatální hypotyreózy (screening novorozenců)
■	Neurologické důsledky hypotyreózy v graviditě (screening rizikových těhotných žen – tabulka 2)
■	Kóma nejasné etiologie
■	Myopatie
■	Dysfonie
■	Polyneuropatie
■	Cerebelární ataxie
■	Syndrom karpálního tunelu
■	Kognitivní dysfunkce a demence
■	Myasthenia gravis

a dysfonií. Svalová slabost při myopatii způsobuje typické problémy s udržení hlavičky a sezením (Millichap, 2013).

Až 79 % pacientů se získanou hypotyreózou má svalové obtíže (Duyff et al., 2000), které jsou celkem typickým příznakem hypotyreózy, a jsou reverzibilní po substituci levothyroxinem. Mezi projevy patří elevace kreatinkinázy v séru, myalgie, ztuhlost, slabost, pseudohypertrofie svalů, symetrická proximální myopatie, myoedém (malé kulovité lokalizované zduření svalu trvající cca 30–60 vteřin po jeho podráždění poklepem) a v těžkých případech rhabdomyolýza. Svalové postižení může být přímým důsledkem hypotyreózy, nebo (méně často) může jít o asociaci díky společnému autoimunitnímu patogenetickému podkladu (polymyositida, dermatomyositida, polymyalgia rheumatica, myasthenia gravis). Tyreoidální hormony hrají důležitou roli pro normální svalový metabolismus. T3 zvyšuje transkripci mRNA pro Ca ATPázu a má i přímé nejaderné účinky na její aktivitu, má efekt na propustnost buněčné

membrány pro ionty, aminokyseliny, glukózu, má vliv na kontraktilní molekuly aktin a myosin a vliv na oxidační procesy v mitochondriích (Mastaglia et al., 1988, Kahaly et al., 1994). Laboratorním projevem hypotyreózní myopatie je zvýšení sérové hladiny kreatinkinázy, event. myoglobinu, způsobené jejich uvolněním z myocytů při „energetické tísní“ a neschopnosti udržet membránovou integritu a jejich snížená plazmatická clearance (Staub et al., 1994).

Myasthenia gravis

U pacientů s myastenii se častěji diagnostikuje autoimunitní hypotyreóza a ještě častěji Gravesova-Basedowova tyreotoxikóza, což je dáno jejich společným autoimunitním patogenetickým pozadím (Téllez-Zenteno et al., 2004). Vyskytne-li se vzácně u myastenika s autoimunitní hypotyreózou endokrinní orbitopatie (častěji se objeví u Gravesovy-Basedowovy tyreotoxikózy), mohou se očnit příznaky myastenie a orbitopatie někdy částečně překrývat (porucha motility oka, diplopie, retrakce vs. kontralaterální ptóza víčka apod.), což může činit diagnostické obtíže. Při společném autoimunitním pozadí je u myasteniků doporučován screening periferní hypotyreózy.

Porucha sluchu

Percepční porucha sluchu je důležitým příznakem vrozené hypotyreózy. Mezi ně patří i autosomálně dominantně dědičný Pendredův syndrom (vrozená percepční porucha sluchu, struma a hypotyreóza). Příčinou je porucha organifikace jodu z dů-

vodu defektu genu pro pendrin (Wémeau et al., 2017). Pokud je hypotyreóza asociována se získanou poruchou sluchu u dospělých, jde obvykle o mírnou nedoslýchavost, jejíž etiologie je nejasná a význam sporný. Někteří pacienti s hypotyreózou se zpočátku manifestovali i jako Menièrův syndrom (Brenner et al., 2004).

Syndrom spánkové apnoe

Ve studii NHANES byla po adjustaci na ostatní rizikové faktory (pohlaví, věk, dostupnost zdravotní péče, body mass index, socioekonomická situace, alkohol, kouření a další komorbidit) zjištěna mírná asociace hypotyreózy se syndromem spánkové apnoe (odds ratio 1,88 95 % CI, 1,24–2,84, $P < 0,01$) (Thavaraputta et al., 2019). Příčinná souvislost je však pouze spekulativní, patogenetický mechanismus může být lokální (makroglosie, edém laryngu) i centrální.

Závěr a doporučení pro praxi

Neurologické příznaky jsou u manifestní hypotyreózy časté a týkají se jak centrálního, tak periferního nervového systému. Substituční léčba levothyroxinem vede ve většině případů k jejich částečné nebo úplné regresii. Spojení neurologických symptomů a syndromů se subklinickou hypotyreózou či eutyroidní autoimunitní tyreoiditidou je mnohem slabší, výsledky asocičních studií jsou často kontroverzní a intervenční studie s levotyroxinem příznivý efekt léčby většinou neprokázaly. U některých neurologických syndromů a příznaků se jeví jako racionální screening periferní hypotyreózy pomocí TSH v krvi (tab. 4).

LITERATURA

1. Akintola AA, Jansen SW, van Bodegom D, van der Grond J, Westendorp RG, de Craen AJ, van Heemst D: Subclinical hypothyroidism and cognitive function in people over 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2015; 7: 150. Epub 2015 Aug 11.
2. Beghi E, Delodovici ML, Bogliun G, Crespi V, Paleari F, Gamba P, Capra M, Zarrelli M: Hypothyroidism and polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52(12): 1420.
3. Brain L, Jellinek EH, Ball K: Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet.* 1966; 2(7462): 512.
4. Brenner M, Hoistad DL, Hain TC: Prevalence of thyroid dysfunction in patients with Ménière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130(2): 226.
5. Constant EL, de Volder AG, Ivanou A, Bol A, Labar D, Seghers A, Cosnard G, Melin J, Daumerie C: Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8): 3864.

6. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, van Loon BJ, Linssen WH: Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68(6): 750.
7. Ferracci F, Bertiatto G, Moretto G: Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci* 2004; 217(2): 165.
8. Ferracci F, Moretto G, Candeago RM, Cimini N, Conte F, Gentile M, Papa N, Carnevale A: Antithyroid antibodies in the CSF: their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2003; 60(4): 712.
9. Fujii A, Yoneda M, Ito T, Yamamura O, Satomi S, Higa H, Kimura A, Suzuki M, Yamashita M, Yuasa T, Suzuki H, Kuriyama M: Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *Neuroimmunol* 2005; 162(1–2): 130.
10. Haupt M, Kurz A: Reversibility of dementia in hypothyroidism. *J Neurol* 1993; 240(6): 333.

11. Kahaly GJ, Hellermann JP: Thyroid hormones and the heart. A short synopsis, s. 139–142. In: Orgazzi J, Leclerc J, Hostalek U: The thyroid and tissues. *European Thyroid Symposium*, Schattauer: Stuttgart, 1994.
12. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM: Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53(6): 733.
13. Kinuya S, Michigishi T, Tonami M, Aburano T, Tsuji S, Hashimoto T: Reversible cerebral hypoperfusion observed with Tc-99m HMPAO SPECT in reversible dementia caused by hypothyroidism. *Clin Nucl Med* 1999; 24(9): 666.
14. Klein RZ, Sargent JD, Larsen PR, et al: Relation of severity of maternal hypothyroidism to cognitive development of offspring. *J Med Screen*, 2001; 8: 18–20.
15. Kohli RS, Bleibel W, Bleibel H: Concurrent immune thrombocytopenic purpura and Guillain-Barre syndrome in a patient with Hashimoto's thyroiditis. *Am J Hematol* 2007; 82(4): 307.

16. Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, Baumgartner R, Hess CW. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol* 1996; 243(8): 585.
17. Laurent C, Capron J, Quillerou B, Thomas G, Alamowitch S, Fain O, Mekinian A. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): Characteristics, treatment and outcome in 251 cases from the literature. *Autoimmun Rev* 2016; 15(12): 1129. Epub 2016 Sep 15.
18. Lebl J, Al Taji E, Koloušková S, Průhová Š, Šnajderová M, Šumník Z. Dětská endokrinologie a diabetologie. Praha: Galén, 2016: s. 189.
19. Límanová Z. Štítná žláza a gravidita – souhrn důležitých poznatků. *Vnitřní lékařství* 2015; 61: 862–867.
20. Mastaglia FL, Ojeda VJ, Sarnat HB, Kakulas BA. Myopathies associated with hypothyroidism: a review based upon 13 cases. *Aust N Z J Med* 1988; 18(6): 799.
21. Millichap JG. Neurological syndromes: a clinical guide to symptoms and diagnosis. New York, NY: Springer New York, 2013: p. 121.
22. Mitchell ML, Klein RZ. The sequelae of untreated maternal hypothyroidism. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 151: U45–U48.
23. Osterweil D, Syndulko K, Cohen SN, Pettler-Jennings PD, Hershman JM, Cummings JL, Tourtellotte WW, Solomon DH. Cognitive function in non-demented older adults with hypothyroidism. *J Am Geriatr Soc.* 1992; 40(4): 325.
24. Polizzi A, Ruggieri M, Vecchio I, Genovese S, Rampello L, Raffaele R. Autoimmune thyroiditis and acquired demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clin Neurol Neurosurg* 2001; 103(3): 151.
25. Pollard JD, McLeod JG, Honnibal TG, Verheijden MA. Hypothyroid polyneuropathy. Clinical, electrophysiological and nerve biopsy findings in two cases. *J Neurol Sci* 1982; 53(3): 461.
26. Purnell DC, Daly DD, Lipscomb PR. Carpal-tunnel syndrome associated with myxedema. PURNELL DC, DALY DD, LIPSCOMB PR. *Arch Intern Med.* 1961; 108: 751.
27. Rieben C, Segna D, da Costa BR, Collet TH, Chaker L, Aubert CE, Baumgartner C, Almeida OP, Hogervorst E, Trompet S, Masaki K, Mooijaart SP, Gussekloo J, Peeters RP, Bauer DC, Aujesky D, Rodondi N. Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cognitive Decline: a Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(12): 4945. Epub 2016 Sep 30.
28. Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, Cleland PG, Cartlidge NE. 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.
29. Shiri R. Hypothyroidism and carpal tunnel syndrome: a meta-analysis. *Muscle Nerve* 2014; 50(6): 879.
30. Staub JJ, Weyermann D, Huber P, et al. Tissue markers of thyroid hormone actions, s. In: Orgazzi J, Leclerc J, Hostalek U. The Thyroid and tissues. European Thyroid Symposium, Schattauer: Stuttgart, 1994.
31. Sunil GS, Mariash CN. Hashimoto's encephalitis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2): 947.
32. Tan ZS, Beiser A, Vasan RS, Au R, Auerbach S, Kiel DP, Wolf PA, Seshadri S. Thyroid function and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2008; 168(14): 1514.
33. Téllez-Zenteno JF, Cardenas G, Estañol B, Garcia-Ramos G, Weder-Cisneros N. Associated conditions in myasthenia gravis: response to thymectomy. *Eur J Neurol* 2004; 11(11): 767.
34. Thavaraputta S, Dennis JA, Laoveeravat P, Nugent K, Rivas AM. Hypothyroidism and Its Association With Sleep Apnea Among Adults in the United States: NHANES 2007–2008. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Nov 1; 104(11): 4990–4997. doi: 10.1210/je.2019–01132. PMID: 31305928.
35. Toscano A, Rodolico C, Benvenega S, Girlanda P, Laurà M, Mazzeo A, Nobile-Orazio E, Trimarchi F, Vita G, Messina C. Multifocal motor neuropathy and asymptomatic Hashimoto's thyroiditis: first report of an association. *Neuromuscul Disord* 2002; 12(6): 566.
36. van der Cammen TJ, Mattace-Raso F, van Harskamp F, de Jager MC. Lack of association between thyroid disorders and Alzheimer's disease in older persons: a cross-sectional observational study in a geriatric outpatient population. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(6): 884.
37. van Dijk MA, Reitsma JB, Fischer JC, Sanders GT. Indications for requesting laboratory tests for concurrent diseases in patients with carpal tunnel syndrome: a systematic review. *Clin Chem* 2003; 49(9): 1437.
38. van Osch LA, Hogervorst E, Combrinck M, Smith AD. Low thyroid-stimulating hormone as an independent risk factor for Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 62(11): 1967.
39. Vashishtha M, Varghese B, Mosley F, Kadakia A, de Jager W. Screening for thyroid dysfunction and diabetes in patients with carpal tunnel syndrome. *Surgeon* 2016; 14(3): 147. Epub 2014 Dec 19.
40. Wémeau JL, Kopp P. Pendred syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31(2): 213. Epub 2017 May 10.
41. Wingert TD, Hershman JM. Sinemet and thyroid function in Parkinson disease. *Neurology* 1979; 29(7): 1073.