



Encefalopatia Hashimoto — opis przypadku

Hashimoto encephalopathy — a case study

Dorota Szyska-Skrobot¹, Aldona Kowalska¹, Zygmunt Jamrozik²

¹Dział Endokrynologii i Medycyny Nuklearnej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

²Klinika Neurologiczna, Akademia Medyczna, Warszawa

Streszczenie

Wpływ hormonów tarczycy na prawidłowe funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) jest znany od wielu lat. Objawy neurologiczne i zaburzenia psychiatryczne mogą występować zarówno w nadczynności, jak i niedoczynności tarczycy.

Opisana w niniejszej pracy encefalopatia Hashimoto (EH) jest rzadkim schorzeniem występującym u chorych z autoimmunologiczną chorobą tarczycy i podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwciwotarczycowych w surowicy, niemającym związku z funkcją tarczycy. Charakteryzuje się różnorodnością objawów neurologicznych i zaburzeń psychotycznych, podostym przebiegiem, dużą nawrotowością i dobrą reakcją na leczenie glikokortykosteroidami.

Mimo że w praktyce klinicznej z EH można się spotkać niezwykle rzadko, należy o niej pamiętać w diagnostyce różnicowej, ponieważ długotrwała, nieleczone choroba może doprowadzić do nieodwracalnych zmian w OUN. (*Endokrynol Pol* 2008; 59 (2): 168–171)

Słowa kluczowe: encefalopatia Hashimoto, przeciwciała przeciwciwotarczycowe, padaczka, leczenie glikokortykosteroidami

Abstract

The impact of thyroid hormones upon the proper function of central nervous system has been known for many years. The neurological symptoms and psychiatric disturbances may occur both in case of hypo- as well as hyperthyreosis.

The encephalopathy Hashimoto (EH) described in this paper is a rare illness which occurs in case of patients suffering from the autoimmune thyroid disease and increased level of antibodies in serum without any connections to the thyroid function. It is characterised by a variety of neurological symptoms and psychotic disturbances, acute state, high reoccurrence and good reaction to glucocorticosteroid treatment.

Although we face encephalopathy Hashimoto extremely rarely in the clinical practice one should remember about it during the diagnostic process because when it is a long lasting untreated illness it may lead to the irreversible changes in the central nervous system.

(*Pol J Endocrinol* 2008; 59 (2): 168–171)

Key words: Hashimoto encephalopathy, thyroid antibodies, seizure, corticoids treatment

Wstęp

W przebiegu zaburzeń funkcji tarczycy stosunkowo często można spotkać różne powikłania neurologiczne i psychiatryczne. Zazwyczaj ich występowanie i nasilenie zależy od stopnia zaburzeń hormonalnych, a w wyniku zastosowanego leczenia przyczynowego objawy te ustępują.

Jednym z rzadkich zespołów neurologicznych mogących towarzyszyć autoimmunologicznej chorobie tarczycy jest encefalopatia Hashimoto (EH, *encephalopathy Hashimoto*). Charakteryzuje się ona różnorodnością zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych, ostrym lub podostym przebiegiem i nawrotowością. Towarzyszą jej podwyższone stężenia przeciwciał przeciwciwotarczycowych skierowanych przeciw peroksydazie tarczycowej i tyreoglobulinie [1]. Chorzy przeważnie są w stadium eutyreozy lub subklinicznej niedoczynności tarczycy.

Rozpoznanie EH dokonuje się, wykluczając inne przyczyny zaburzeń neuropsychiatrycznych oraz stwierdzając współwystępowanie podwyższonych mian przeciwciał przeciwciwotarczycowych: przeciwko peroksydazie tarczycowej (a-TPO, *thyroid peroxidase antibody*) oraz przeciwko tyreoglobulinie (a-TG, *anti-thyroglobulin*) [2].

Szczególne znaczenie ma wykazanie zwiększonej zawartości białka w płynie mózgowo-rdzeniowym, rejestracja nieprawidłowego zapisu elektroencefalograficznego i uzyskanie dobrej odpowiedzi po zastosowaniu leczenia kortykosteroidami [2, 3].

Opis przypadku

Chory w wieku 48 lat zgłosił się w styczniu 2002 roku do Poradni Endokrynologicznej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii (ŚCO) w Kielcach z powodu utraty



Lek. Dorota Szyska-Skrobot, Dział Endokrynologii i Medycyny Nuklearnej ŚCO, ul. S. Artwińskiego 3, 25-734 Kielce, tel.: (041) 367 41 83, faks: (041) 345 68 82, e-mail: d_ss@tlen.pl

masy ciała w ciągu kilku miesięcy wynoszącej około 7 kg oraz znacznego osłabienia. W wyniku przeprowadzonych badań: stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*) — 12,2 uIU/ml (n. 0,4–4,0 uIU/ml), stężenie wolnej tyroksyny (FT₄, *free thyroxine*) — 1,4 ng/ml (n. 0,8–1,9 ng/ml), stężenie trójiodotyroniny (FT₃, *free triiodothyronine*) — 2,6 pg/ml (n. 1,5–4,1 pg/ml), TSH w teście z tyreoliberyną (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*) — 6,36 uIU/ml; 26,6 uIU/ml; 21,1 uIU/ml, a-TPO — 3854 U/ml (n. do 60), USG tarczycy (prawy płąt tarczycy: 17 × 8 × 29 mm; lewy płąt tarczycy: 9 × 13 × 33 mm, obniżona, niejednorodna echostruktura) rozpoznano chorobę Hashimoto i włączono leczenie L-tyroksyną w dawce 50 ug/dziennie. Ponadto u chorego stwierdzono hipertiglicydemię (TG — 370 mg/dl; n. 40–160 mg/dl), nieznaczne zwiększenie aktywności transaminaz: asparaginianowej (AspaT, *asparagine aminotransferase*) — 49 U/L (n. 7–34) oraz alaninowej (AlaT, *alanine aminotransferase*) — 55 U/L (n. 7–44) i dnę moczanową, po czym zastosowano dietę niskotłuszczową, leczenie hipolipemizujące (fenofibrat) oraz zalecono przyjmowanie allopurinolu.

Sześć miesięcy później mężczyzna przeżył epizod zasłabnięcia z bradykardią i przejściowym obniżeniem ciśnienia tętniczego do 70/40 mm Hg.

Po 2 latach od postawienia rozpoznania choroby Hashimoto u chorego wystąpiła długotrwała (ok. 40 min) utrata przytomności z niepamięcią wsteczną, po której pojawiły się zaburzenia równowagi i koordynacji ruchowej, chwiejny chód na szerokiej podstawie, osłabienie mięśni lewych kończyn oraz spowolnienie psychoruchowe. Okresowo u pacjenta występowały zaburzenia ostrości widzenia i przemijające podwójne widzenie.

Podczas hospitalizacji na oddziale neurologicznym wykluczono proces rozrostowy w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), podejrzewając naczyniopochodne tło wymienionych objawów klinicznych. W badaniach neuroobrazowych po raz pierwszy stwierdzono wówczas objawy uogólnionego zaniku korowego, zwłaszcza w biegunie czołowym i na sklepiści mózgu oraz w obrębie prawej półkuli mózdzku torbiel pajęczynówki — 10 × 6 mm. W badaniu elektroencefalograficznym (EEG, *electroencephalogram*) obserwowano wyładowania napadowe zespołów zbliżonych do iglicy-fali, iglic i fal wolnych, rejestrujące się na tle zachowanego rytmu podstawowego. Zarówno w badaniu tomografii komputerowej, jak i rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) nie stwierdzono ognisk naczyniopochodnych w OUN.

Następnie chory przebywał na Oddziale Endokrynologii ŚCO w Kielcach, gdzie prowadzono diagnostykę w kierunku zespołu paranowotworowego i ostatecznie nie wykryto ogniska nowotworu. Utrzymano dotychczasowe leczenie L-tyroksyną.

Ze względu na utrzymujące się spowolnienie psychoruchowe, trudności w poruszaniu się, częste krótkotrwałe utraty przytomności, zaburzenia pamięci i koncentracji oraz niestały niedowład lewych kończyn chorego następnie hospitalizowano w Klinice Neurologii Śląskiej Akademii Medycznej w lipcu 2004 roku.

W przeprowadzonym badaniu przedmiotowym stwierdzono wówczas następujące odchylenia: spowolnienie psychoruchowe, dodatnią próbę Romberga, cechy ataksji czterokończynowej oraz brak odruchów głębokich w kończynach dolnych. Wykluczono laryngologiczne przyczyny zaburzeń równowagi. Na podstawie obrazu klinicznego, podwyższonego miana przeciwciał przeciw tarczycy oraz wyników badań neuroobrazowych i badania EEG u chorego rozpoznano EH i padaczkę w przebiegu choroby podstawowej. Zastosowano wówczas dożylnie kortykosteroidoterapię (5,0 g metylprednisolonu *iv.*), a następnie prednison doustnie w dawce 40 mg dziennie. W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano nieznaczną poprawę stanu neurologicznego pod postacią zmniejszenia częstości epizodów zaburzeń świadomości.

Przy próbach zmniejszenia dawki prednisonu stan chorego pogarszał się, nasilały się zaburzenia równowagi, narastała senność, osłabienie, dysartria, wielokrotnie (6–7 razy) w ciągu dnia występowały napady padaczkowe częściowe proste i złożone oraz rzadziej wtórnie uogólnione. Chory pozostawał pod opieką Poradni Neurologicznej, był w eutyreozie i kilkakrotnie modyfikowano u niego leczenie przeciwdrgawkowe (przyjmował karbamazepinę, kwas walproinowy, lewetiracetam, topiramatem i okskarbamazepinę). Stopniowo zmniejszano dawkę glikokortykosteroidów do substytucyjnej dawki hydrokortyzonu (30 mg/d.), którą ostatecznie 1,5 roku temu odstawiono.

W kontrolnych badaniach przeciwciał przeciw tarczycy wykonanych przed rokiem obserwowano normalizację ich wartości. W czasie przyjmowania kwasu walproinowego oraz okskarbamazepiny obserwowano nasilenie drżenia pozycyjnego i zamiarowego, objawów ataksji oraz senności, co ostatecznie wobec niezadowolającej kontroli napadów było przyczyną zmiany leczenia. Po włączeniu leczenia karbamazepiną, topiramatem i następnie retigabiną uzyskano znaczne zmniejszenie ilości i nasilenia napadów częściowych złożonych, którym towarzyszyła znaczna poprawa zaburzeń mózdkowych oraz zaburzeń pamięci i orientacji. Obecnie podczas dłuższych okresów między napadami nie występują u chorego objawy zespołu mózdkowego. Pacjent dotychczas nie wrócił do pracy zawodowej.

Dyskusja

Po raz pierwszy zespół podostrej, nawrotowej encefalopatii został opisany przez Braina i wsp. w 1966 roku.

Dotyczył 63-letniego mężczyzny z porażeniem połowicznym i napadami padaczkowymi, u którego współwystępowała choroba Hashimoto [4].

Chociaż nazwa encefalopatia Hashimoto jest powszechnie akceptowana, część autorów postuluje używanie terminu SREAT (S — *steroid-responsive*, E — *encephalopathy*, A — *associated*, T — *autoimmune thyroiditis*) dla podkreślenia faktu, że dotyczy on nie tylko chorych z zapaleniem tarczycy Hashimoto, ale ogólnie pacjentów z autoimmunologicznymi schorzeniami tarczycy, również z chorobą Gravesa-Basedowa [5].

Biorąc pod uwagę częstość występowania podwyższonego miana przeciwciał anty-TPO i anty-TG w populacji ogólnej (11% ogółu populacji, ok. 20% kobiet po 55. rż.), zaskakująca jest mała częstość występowania EH. Do 2003 roku opisano około 100 chorych, jednak dokładna liczba jest nieznana.

Choroba ujawnia się zwykle w 5. i 6. dekadzie życia, średnia wieku wynosi 56 lat [6]. Zdarza się również u dzieci i osób starszych (w piśmiennictwie najmłodszy chory miał 9 lat, a najstarszy 78). Zdecydowanie częściej chorują kobiety (3,6:1) [6, 7]. Niektórzy autorzy oceniają chorobowość na 2,1/100 000 osób populacji dorosłych [8].

Pacjenci z EH prezentują bardzo szerokie spektrum objawów, które charakteryzują się podoстрыm lub ostrym przebiegiem, dużą nawrotowością, skłonnością do remisji po leczeniu kortykosteroidami lub rzadziej remisji samoistnej [9]. We wszystkich opisanych przypadkach stwierdzano podwyższone miana przeciwciał przeciwtarczycowych (anty-TPO, anty-TG), natomiast nie zaobserwowano zależności od stanu hormonalnego tarczycy. Większość chorych była w stanie eutyreozы lub subklinicznej niedoczynności tarczycy; w pojedynczych przypadkach towarzyszyła im nadczynność tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa [5].

Encefalopatia Hashimoto rozwija się podstępnie, przybiera postać różnych zespołów neurologicznych i zaburzeń psychiatrycznych. Pierwszym objawem może być zmniejszenie zainteresowań, zaburzenia pamięci, narastające trudności w wykonywaniu pracy zawodowej [10]. U części chorych od początku może manifestować się napadami padaczkowymi, niekiedy nawet stanem padaczkowym [5, 10].

W piśmiennictwie podaje się całe spektrum objawów, takich jak: zaburzenia koncentracji, problemy z orientacją, ilościowe i jakościowe zaburzenia świadomości, drżenia, mioklonie, zespoły parkinsonowskie, tiki, ataksja mózdkowa, bóle głowy i wiele innych.

Wyróżnia się 2 typy encefalopatii Hashimoto. Typ 1 (naczyniopochodny) charakteryzuje się epizodami udaropodobnymi, którym towarzyszą łagodne zaburzenia funkcji poznawczych, nie ma natomiast napadów padaczkowych. W typie 2 określanym jako „rozlany, po-

stępujący” obserwuje się: postępujący zespół otępienny, zaburzenia świadomości, napady padaczkowe i objawy psychiatryczne. Prezentowany w niniejszej pracy przypadek pacjenta wykazuje cechy EH typu 2. W obu postaciach spotyka się mioklonie i drzenie zamiarowe [1, 7].

Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu encefalopatii, wykluczeniu innych chorób neurologicznych i wykazaniu wysokich wartości przeciwciał przeciwtarczycowych. W badaniach neuroobrazowych zwykle nie ma zmian lub nie są charakterystyczne, najczęściej pod postacią zmian zanikowych [6, 11] lub wzmożonego sygnału w ogniskach podkorowych w obrazach T2-zależnych w MRI (u 60% chorych) [12].

U niektórych pacjentów opisywano w badaniu emisyjnej tomografii komputerowej pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) obszary obniżonej perfuzji tkanki mózgowej o różnej lokalizacji [13]. U około 80% chorych stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym jest znacznie zwiększone i może ulec obniżeniu w okresach samoistnej remisji lub po leczeniu kortykosteroidami [1].

W diagnostyce różnicowej istotne jest również badanie EEG, które wykazuje różnego rodzaju nieprawidłowości u ponad 82% chorych. Zazwyczaj obserwowano uogólnione zwolnienie czynności podstawowej i zmiany patologiczne pod postacią wyładowań fal wolnych delta i theta [6, 10]. W wyniku skutecznego leczenia zapis EEG może ulec normalizacji. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić także inne przyczyny encefalopatii i otępienia między innymi chorobę Creutzfeldta-Jackoba oraz zapalenie mózgu. Wykazanie nieobecności w płynie mózgowo-rdzeniowym białka 14-3-3, brak w zapisie EEG charakterystycznych zmian i dobra odpowiedź na leczenie kortykosteroidami pozwalają wykluczyć chorobę Creutzfeldta-Jakoba [14, 15].

Patogeneza EH jest nieznana. Obecność wysokiego miana przeciwciał przeciwtarczycowych, przebieg z zaostrzeniami i remisjami, współistnienie z innymi chorobami autoimmunologicznymi, przewaga wśród kobiet i dobra reakcja na leczenie kortykosteroidami sugerują autoimmunologiczne podłoże choroby.

Uważa się, że zaburzenia funkcji tarczycy nie odgrywają roli w etiopatogenezie choroby. Chociaż u większości chorych stwierdza się podwyższone miana przeciwciał przeciwtarczycowych w surowicy krwi, prawdopodobnie również one nie odgrywają istotnej roli w patogenezie choroby ze względu na brak korelacji między ich mianem a stanem klinicznym.

Istnieje pogląd, że α -enolaza może być tym autoantygenem, przeciwko któremu skierowana jest reakcja immunologiczna, ponieważ u około 83% chorych stwierdzono przeciwciała przeciw aminokońcowemu fragmentowi α -enolazy [16].

W piśmiennictwie przeważa pogląd, że EH jest formą autoimmunologicznego zapalenia małych naczyń mózgowych [7, 17]. Proces zapalny miałby dotyczyć powierzchownych naczyń krwionośnych znajdujących się w przestrzeniach Robina-Virchowa. W badaniach histopatologicznych ujawniono ograniczone zapalenie kory mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych [17]. Zmiany te określane terminem NAIM (*nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis*) obserwuje się także w innych chorobach autoimmunologicznych, na przykład w toczeniu układowym czy chorobie Sjögrena [18]. Rozważano również inne mechanizmy uszkodzenia mózgu w EH, takie jak demielinizacja czy toksyczny wpływ TRH [7].

U około 98% chorych uzyskuje się częściową lub całkowitą remisję po leczeniu kortykosteroidami, które uważa się za leczenie z wyboru [2, 3, 6]. Poprawa stanu klinicznego może być skorelowana z obniżeniem stężenia białka w płynie mózgowo-rdzeniowym, normalizacją zapisu EEG lub poprawą wcześniej zmienionego przepływu mózgowego w badaniu SPECT.

W przypadkach opornych na leczenie steroidami stosuje się inne leki immunosupresyjne, takie jak azatioprynę lub cyklofosfamid; niekiedy dożylnie wlewy immunoglobulin lub plazmaferazy [6, 19].

U chorych z napadami padaczkowymi podaje się leki przeciwdrgawkowe, a w subklinicznej i objawowej niedoczynności tarczycy preparaty L-tyroksyny.

Znane są nieliczne przypadki samoistnych remisji [1], jak również poprawy po leczeniu wyłącznie tyroksyną u chorych z niedoczynnością tarczycy [20].

Piśmiennictwo

1. Magy L, Vallat JM. L'encephalopathie de Hashimoto. Rev Neurol (Paris) 2002; 158: 966–970.
2. Chong JY, Roland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy. Syndrome or myth? Arch Neurol 2003; 60: 164–171.
3. Schaw PJ, Walls TJ, Newman PK i wsp. Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers — report o 5 cases. Neurology 1991; 41: 228–233.
4. Brain R, Jelinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. Lancet 1966; 2: 512–514.
5. Canton A, de Fabregas O, Tintore M i wsp. Encephalopathy associated to autoimmune thyroid disease: a more, appropriate term for an underestimated condition? J Neurol Sci 2000; 176: 65–69.
6. Creutzfeldt CJ, Haberl RL. Hashimoto encephalopathy: a do-notmiss in the differential diagnosis of dementia. J Neurol 2005; 252: 1285–1287.
7. Kothbauer-Margreiter J, Sturzenegger M, Komor J i wsp. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. J. Neurol 1996; 243: 585–593.
8. Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. J Neurol Sci 2004; 217: 165–168.
9. Querol Pascal MR, Aguirre Sanches JJ, Velicia Mata MR i wsp. Hashimoto's encephalitis: a new case with spontaneous remission. Neurologia 2000; 15: 55–59.
10. Jamrozik Z, Janik P, Kiljański J, Kwieciński H. Encefalopatia Hashimoto. Opis przypadku i przegląd literatury. Neurol Neurochir Pol 2004; 38: 55–59.
11. Henchey R, Cibula J, Helveston W i wsp. Electroencephalographic findings in Hashimoto's encephalopathy. Neurology 1995; 45: 977–981.
12. Bochnen NI, Parnell KJ, Harper CM. Reversible MRI findings in a patient with Hashimoto's encephalopathy. Neurology 1997; 49: 246–247.
13. Forchetti CM, Katsamallis G, Garron DC. Autoimmune thyroiditis and rapidly progressive dementia: global hypoperfusion on SPECT scanning suggests a possible mechanism. Neurology 1997; 49: 623–626.
14. Castillo P, Woodruff B, Caselli R i wsp. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. Arch Neurol 2006; 63: 197–202.
15. Seipelt M, Zerr J, Nau R i wsp. Hashimoto encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. J. Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66: 172–176.
16. Ochi H, Horiuchi I, Arahi N i wsp. Proteomic analysis of human brain identifies alpha-enolase as a novel autoantigen in hashimoto's encephalopathy FEBS Letters 2002; 528: 197–202.
17. Nolte KW, Unbehauen A, Siekr H i wsp. Hashimoto encephalopathy: a brainstem vasculitis? Neurology 2000; 54: 769–770.
18. Caselli JR, Boeve BF, Scheithauer BW i wsp. Nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis (NAIM): a reversible form of encephalopathy. Neurology 1999; 22, 53: 1579–1581.
19. Boers PM, Colebath JG. Hashimoto's encephalopathy responding to plasmapheresis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70: 132.
20. Chen HC, Marsharani U. Hashimoto's encephalopathy. Southern Medical Journal 2000; 93: 504–506.