

Małgorzata STECZKOWSKA^{1,2}
Barbara SKOWRONEK-BAŁA¹
Ewa WESOŁOWSKA¹

Neurofizjologiczna ocena dwóch pacjentek z encefalopatią Hashimoto

¹Klinika Neurologii Dziecięcej i
²Katedra Neurologii Dzieci i Młodzieży
Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum, Kraków
Kierownik Katedry i Kliniki:
Prof. zw. dr hab. n. med. Marek Kaciński

Dodatkowe słowa kluczowe:

encefalopatia Hashimoto
dzieci
EEG

Additional key words:

Hashimoto's encephalopathy
children
EEG

Wprowadzenie: Encefalopatia Hashimoto (EH) jest rzadką przyczyną zaburzeń OUN w wieku rozwojowym. Wśród jej objawów klinicznych najczęstszymi są drgawki toniczno-kloniczne, mioklonie, drżenia, zaburzenia przytomności od dezorientacji do śpiączki włącznie, halucynacje, zaburzenia zachowania, bóle głowy, a także ataksja i objawy ogniskowe. Szczególnie znaczenie w diagnostyce EH ma badanie EEG, w którym stwierdza się najczęściej uogólnione zwolnienie czynności podstawowej. Leczeniem z wyboru jest przewlekła steroidoterapia, dzięki której możliwe jest uzyskanie całkowitej lub częściowej remisji oraz normalizacji zapisu EEG. Cel pracy: Oceniono elektroneurofizjologicznie dwie pacjentki z rozpozną EH. Materiał i metody: W 2010 roku w Klinice Neurologii Dziecięcej Katedry Neurologii Dzieci i Młodzieży Collegium Medicum hospitalizowano dwie dziewczynki, u których rozpoznano encefalopatię związaną z chorobą Hashimoto. Analizie poddano wywiad, przebieg kliniczny oraz wyniki badań (wideo-EEG, EEG). Wnioski: Rozpoznanie EH pozwala na zastosowanie odpowiedniego leczenia, wymaga przeprowadzenia szczegółowej diagnostyki różnicowej. Zapis EEG jest pomocny zarówno w rozpoznaniu jak i monitorowaniu przebiegu leczenia EH.

Wstęp

Encefalopatia Hashimoto (EH) rozpoznawana jest rzadko, zarówno w populacji dorosłych jak i u dzieci. Dotychczas opisano około 25 przypadków u dzieci i młodzieży oraz około 100 przypadków u dorosłych. Występuje głównie u kobiet, z największą częstością po 40 roku życia i rzadziej u dziewcząt w okresie dojrzewania. Etiologia zaburzenia nie jest dokładnie poznana. Wśród przyczyn wymienia się między innymi autoimmunologiczne zapalenie drobnych naczyń mózgowych (*vasculitis*) oraz toksyczny wpływ na OUN podwzgórzowego hormonu uwalniającego hormon tyreotropowy (TRH). U wszystkich chorych stwierdzano zawsze wysokie stężenie przeciwciał przeciwko peroksydazie mikrosomów tyreocytów (TPOAb), rzadziej przeciwciał prze-

Introduction: Hashimoto's encephalopathy (HE) is a rare cause of CSN disorders at the developmental age. The most common symptoms are tonic-clonic seizures, myoclonus, trembling, consciousness impairment including disorientation and coma, hallucinations, behavioral disorders, headaches, ataxia and focal neurological signs. EEG usually reveals generalized slowing of basal activity and is very helpful in establishing the diagnosis. Chronic steroidotherapy is treatment of choice which enables obtaining complete or partial remission and normalization of EEG tracing. Aim of the study: In 2010 two girls, who were hospitalized in Pediatric Neurology Clinic of Chair of Child and Adolescent Neurology Medical College, were diagnosed with encephalopathy associated with Hashimoto disease. History, clinical course of the disease and laboratory results (videoEEG, EEG) were analyzed. Conclusions: Diagnosis of HE enables introduction of appropriate treatment however thorough differential diagnosis is required. EEG tracing is helpful in establishing the diagnosis as well as in treatment monitoring.

ciwko tyreoglobulinie (TGAb) oraz przeciwko receptorom TSH (TRAb). Zazwyczaj nieznacznie podwyższony był poziom TSH i prawidłowy poziom hormonów tarczycy (fT3, fT4) i rzadziej występowała miernego stopnia niedoczynności lub nadczynności tarczycy. Nie znaleziono jednak bezpośredniej zależności poziomu tych przeciwciał i stanu metabolicznego u pacjentów z EH. W związku z tym często używa się terminu encefalopatia towarzysząca chorobie Hashimoto.

Wśród objawów klinicznych dominują objawy ze strony OUN, z których najczęstszymi są drgawki toniczno-kloniczne i miokloniczne, zaburzenia przytomności od dezorientacji do śpiączki włącznie, halucynacje, zaburzenia zachowania, bóle głowy, a także ataksja i objawy ogniskowe [18]. Wszystkie powyższe objawy nie poddają się ruty-

Adres do korespondencji:
Lek. med. Małgorzata Steczkowska
Katedra Neurologii Dzieci i Młodzieży UJ CM
ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków
tel/fax +48126581870,
e-mail: neupedkr@cm-uj.krakow.pl

nowemu leczeniu [12]. Leczeniem z wyboru EH jest przewlekła steroidoterapia, w pojedynczych przypadkach opisano jednak steroidooporność [2,21,27] i wówczas skuteczną okazała się plazmafereza i biologiczne leczenie za pomocą Rituximab, polegające na hamowaniu humoralnej aktywności limfocytów CD20 oraz modyfikacji cyklu miesięcznego [21]. W pojedynczych przypadkach opisano korelację występowania objawów neurologicznych pod postacią drgawek a następnie śpiączki z fazą cyklu miesięcznego [7,11,13,21].

W pierwszej kolejności konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki różnicowej: wykluczenie neuroinfekcji, procesu rozrostowego i udaru mózgu, urazu czaszkowo-mózgowego, stwardnienia rozsianego, zatrucia, neuroboreliozy, zaburzeń wodno-elektrolitowych i metabolicznych. W badaniach neuroobrazowych zazwyczaj nie stwierdza się żadnych zmian strukturalnych w obrębie mózgu, a w płynie mózgowo-rdzeniowym jedynie niewielki wzrost stężenia białka.

Celem tej pracy pracy była elektrofizjologiczna ocena dwóch pacjentek z encefalopatią Hashimoto hospitalizowanych w Klinice Neurologii Dziecięcej Katedry Neurologii Dzieci i Młodzieży Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Materiał i metody

W roku 2010 roku w Klinice Neurologii Dziecięcej Katedry Neurologii Dzieci i Młodzieży Collegium Medicum hospitalizowano dwie dziewczynki, u których rozpoznano encefalopatię związaną z chorobą Hashimoto. Analizie poddano wywiad, przebieg kliniczny oraz wyniki badań elektrofizjologicznych (wideoEEG, EEG).

Opis przypadków

Pacjentka P.N. (lat 13) od wiosny 2009 roku była leczona L-tyroksyną z powodu choroby Hashimoto. W czerwcu 2009 roku była hospitalizowana w szpitalu rejonowym z powodu utraty przytomności z prężeniami i bezdechem. Wysłunęto wówczas podejrzenie wirusowego zapalenia mózgu. Następnie od grudnia 2009 roku występowały u dziewczynki mioklonie i z tego powodu w lutym 2010 roku została przyjęta do Kliniki Neurologii Dziecięcej ze szpitala rejonowego. W badaniu neuropediatrycznym nie stwierdzono objawów ogniskowego uszkodzenia OUN, widoczne było natomiast wole tarczycowe. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono znacznie podwyższone stężenie TPOAb (>9000 IU/ml) przy prawidłowych poziomach hormonów tarczycowych (fT3, fT4). Okresowo obserwowano mioklonie kończyn. Dwukrotnie wykonano wideoEEG. W pierwszym badaniu zapis był z pogranicza normy, z niewielkimi zmianami w okolicach skroniowo-ciemiennych z przewagą po stronie lewej, nieznacznie aktywowanymi w czasie hiperwentylacji i nie aktywowanymi przez fotostymulację. Kolejne badanie wideo-EEG wykonano po deprywacji snu. W czasie zasypiania i snu dobrze wyrażone były ich cechy bioelektryczne, z niewielkimi zmianami w okolicach przednio i środkowo-skroniowych z przewagą po stronie lewej. W czasie fotostymulacji wykonanej po wybudzeniu, przy częstotliwości błysków 21-30Hz, zarejestrowano

wyraźne wyostrenie czynności bioelektrycznej oraz krótkie napadowe wyładowania iglic, fal ostrych i pojedynczych nietypowych zespołów iglicy fali wolnej o maksymalnej amplitudzie do 300 uV. Zmiany te przeważały w okolicach przednich. Równocześnie zarejestrowano mioklonie w zakresie kończyn górnych i dolnych oraz głowy. Zastosowano leczenie przeciwpadaczkowe kwasem walproinowym uzyskując ustąpienie mioklonii.

W maju 2010 roku dziewczynka z powodu wystąpienia stanu drgawkowego była hospitalizowana w oddziale intensywnej terapii i wymagała zastosowania śpiączki tiopentalowej. Zmodyfikowano wtedy dawkę kwasu walproinowego a po konsultacji endokrynologicznej wprowadzono steroidoterapię (Solumedrol). Wtedy również pacjentka skarżyła się na silne bóle kończyn dolnych (nie ustępujące po gabapentynie) a w badaniu neurologicznym stwierdzono niedowład nerwu strzałkowego lewego niewielkiego stopnia. W badaniach somatosensorycznych i wzrokowych potencjałów wywołanych, jak również słuchowych potencjałów wywołanych z pnia mózgu i potencjałów endogennego P300 nie stwierdzono odchylenia od normy. Wobec nie zadowolającej poprawy stanu klinicznego zastosowano plazmaferezę (3 zabiegi) oraz Rituximab, uzyskując stopniową poprawę stanu klinicznego a następnie jego powrót do normy.

Pacjentka W.S. (lat 15) od kwietnia 2010 roku dziewczynka skarżyła się na gorsze samopoczucie, bóle głowy, nadmierną senność i kilkakrotnie zasłabnięcia. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono wysokie stężenie TPOAb (881,9 IU/ml), podwyższone wartości TSH (13,3 uIU/ml) i TGA_b>1000uIU/ml. Rozpoznano chorobę Hashimoto i włączono do leczenia Euthyrox i Propranolol. Po 1 miesiącu leczenia stężenie TSH spadło do wartości 0,838 uIU/ml. W lipcu 2010 roku nastąpiło pogorszenie stanu ogólnego, senność, osłabienie, nasilające się bóle głowy i utrata świadomości. Dziewczynka początkowo była hospitalizowana w Klinice Endokrynologii Dziecięcej USD, a następnie przekazana do Kliniki Neurologii Dziecięcej w celu poszerzenia diagnostyki encefalopatii. Przy przyjęciu dziewczynka była w stanie ogólnym dobrym, bez objawów ogniskowych w układzie nerwowym. Stwierdzono powiększenie tarczycy, 2 stopień wg WHO. W wykonanych badaniach obrazowych (MR, MRA) stwierdzono obecność torbieli szyszynki, a poza tym mózgowie było prawidłowe. Wykonano zapis EEG, w którym stwierdzono regularną czynność podstawową, modyfikowaną skąpą czynnością szybką, z nielicznymi niskonapięciowymi falami theta 6-7/sek. Pod koniec hiperwentylacji zarejestrowano w okolicach ciemiennowo-skroniowo-potylicznych kilka napadowych serii średnio i wysokonapięciowych fal theta 4-7/sek, nietypowych fal ostrych oraz pojedyncze zespoły nietypowej fali ostrej z falą wolną. Nie stwierdzono natomiast aktywacji zapisu przez fotostymulację. Z uwagi na drżenia rąk wykonano również badanie elektroneurograficzne i nie wykazano w nim odbiegnięć od normy w nerwach ruchowych i czuciowych. Również nie zarejestrowano zmian

w zakresie potencjałów wywołanych (soma-tosensorycznych, wzrokowych, słuchowych z pnia mózgu i P300).

Po raz kolejny dziewczynka była hospitalizowana w Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży w październiku 2010 z powodu pogorszenia samopoczucia, obniżenia nastroju, spowolnienia psychoruchowego i okresowego drżenia rąk, które utrzymywały się od kilku tygodni. Do leczenia włączono wtedy steroidoterapię (Encorton 1mg/kg/dobę) oraz leczenie azatiopryną (100mg/dobę) i kontynuowano podawanie L-tyroksyny w dawce 87,5ug/dobę. Ze względu na zaburzenia snu, koszmary senne i wahania nastroju, po konsultacji psychiatrycznej włączono do leczenia chlorprotrixen z dobrym efektem.

Dyskusja

Encefalopatia związana z chorobą Hashimoto jest rozpoznawana rzadko, zwłaszcza u dzieci. Wydaje się, że rzeczywista częstość występowania może być większa z uwagi na trudności diagnostyczne [26]. Zdecydowanie częściej chorują kobiety (około 80% przypadków), zwłaszcza w 5. i 6. dekadzie życia (mediana 41 lat) oraz dziewczynki w wieku dojrzewania (mediana 14 lat) [6,10,11,22]. Rozpoznanie EH opiera się na stwierdzeniu encefalopatii, wysokich wartości przeciwciał przeciwtarczycowych oraz wykluczeniu innych chorób neurologicznych [7]. Objawy ze strony układu nerwowego mogą być bardzo różnorodne od dyskretnych bólów głowy, zaburzeń nastroju, spowolnienia psychoruchowego aż do drgawek i śpiączki. Objawy te mogą sugerować zupełnie inne jednostki chorobowe z zajęciem OUN, jak np. neuroinfekcję czy padaczkę. Rozpoznanie encefalopatii związanej z chorobą Hashimoto wymaga przeprowadzenia bardzo wnikliwej diagnostyki różnicowej. [13,14].

Szczególne znaczenie w diagnostyce EH mają badania EEG, w którym stwierdza się najczęściej uogólnione zwolnienie czynności podstawowej [16,17,19,20,25]. Wyróżnia się dwa typy encefalopatii Hashimoto:

- typ 1, w którym dominują objawy przypominające udary mózgu, z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi i bez napadów padaczkowych; w badaniu MR stwierdza się zmiany hiperintensywne w istocie białej mózgu w obrazach T2 zależnych [5];
- typ 2, w którym dominuje postępujący zespół otępienny, zaburzenia świadomości, objawy psychotyczne i napady padaczkowe, a w badaniu MR obraz mózgu jest najczęściej prawidłowy [11].

W obu typach mogą występować mioklonie i drżenia [1,8,15], co stwarza duże trudności diagnostyczne we wcześniejszym okresie choroby.

Patogeneza EH nie jest do końca poznana i wyjaśniona. W piśmiennictwie przeważa pogląd, że jest to forma autoimmunologicznego zapalenia małych naczyń mózgowych [11,24,25]. Proces zapalny może obejmować powierzchowne naczynia krwionośne w przestrzeniach Virchowa-Robina. U większości chorych w pierwszym etapie choroby istnieje podejrzenie zapalenia mózgu lub choroby Creutzfeldta-Jakoba. Również w przypadku pacjentki P.N. pierwszy rzut

objawów z OUN również sugerował zapalenie mózgu o etiologii wirusowej, które jednak nie zostało potwierdzone szczegółowymi badaniami serologicznymi. Zastosowanie wówczas steroidoterapii spowodowało ustąpienie objawów.

Z danych z piśmiennictwa wynika, że często mioklonie obserwowane u pacjentów z EH mylnie były traktowane jako napady padaczkowe lub jako mioklonie w przebiegu choroby Cruetzfelda-Jacoba [23]. Po kilku miesiącach choroby u pacjentki P.N. pojawiły się właśnie mioklonie, a w czasie badania wideoEEG podczas fotostymulacji zarejestrowano napady miokloniczne, którym towarzyszyły zmiany czynności bioelektrycznej pod postacią krótkich napadów wyładowań iglic, fal ostrych, pojedynczych nietypowych zespołów iglicy fali wolnej o maksymalnej amplitudzie do 300 uV z przewagą w okolicach przednich. Na tej podstawie rozpoznano padaczkę miokloniczną i włączono typowe leczenie przeciwpadaczkowe kwasem walproinowym. Po kilku tygodniach u dziewczynki tej wystąpił jednak stan padaczkowy napadów toniczno-klonicznych, a następnie śpiączka. Wystąpienie stanu padaczkowego jako pierwszego objawu padaczki w przebiegu EH było opisane przez innych autorów [3,8].

U drugiej pacjentki przebieg był odmienny, dominowały zaburzenia neuropsychiczne, zaburzenia nastroju, drżenia rąk, bóle głowy i zaburzenia świadomości. Nie obserwowano natomiast drgawek i mioklonii. Nie było również istotnych zmian w zapisie EEG, poza wrażliwością na hiperwentylację. W piśmiennictwie opisano przypadki EH przebiegające również z migreno-podobnymi bólami głowy, ale także z afazją i objawami ogniskowymi [9].

Leczeniem z wyboru EH jest kortykosteroidoterapia przewlekła, a w razie braku efektu również immunosupresja, plazmafereza i leczenie biologiczne [18]. Poprawa kliniczna w czasie leczenia jest zwykle skorelowana z normalizacją zapisu EEG [4].

Wnioski

1. Wykonanie badania EEG lub wideoEEG jest konieczne u pacjentów z encefalopatią Hashimoto i pozwala na rozpoznanie encefalopatii padaczkowej w niektórych przypadkach.

2. U dzieci z encefalopatią Hashimoto nie występują zmiany w innych badaniach neurofizjologicznych (elektroencefalograficznych oraz potencjałów wywołanych egzogennych i endogennych).

3. W każdym przypadku encefalopatii, drgawek i stanu padaczkowego nie poddających się rutynowemu leczeniu konieczne jest wykluczenie encefalopatii Hashimoto.

Piśmiennictwo

1. Ahdab R., Thomas D.: Palatal tremor, focal seizures, repeated miscarriages and elevated anti-thyroid antibodies. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2008, 110, 381.
2. Alink J., de Vries T.W.: Unexplained seizures, confusion or hallucinations: think Hashimoto encephalopathy. *Acta Paediatr.* 2008, 97, 451.
3. Aydin-Ozmir Z., Tüzün E., Baykan B. et al.: Autoimmune thyroid encephalopathy presenting with epilepsy partialis continua. *Clin. EEG Neurosci.* 2006, 37, 204.
4. 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.
5. Bonmann E., Prumbaum M., Stippich C. et al.: Hashimoto encephalopathy: rare cause of stroke in young patient. *Neurologist* 2009, 15, 342.
6. Castro-Gago M., Gómez-Lado C., Maneiro-Freire M. et al.: Hashimoto encephalopathy in a preschool girl. *Pediatr. Neurol.* 2010, 42, 143.
7. Chong J.Y., Rowland L.P., Utiger R.D.: Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch. Neurol.* 2003, 60, 164.
8. Ferlazzo E., Raffaele M., Mazzu I. et al.: Recurrent status epilepticus as the main feature of Hashimoto's encephalopathy. *Epilepsy Behav.* 2006, 8, 328.
9. Huete A.J., Sanchez-Del-Rio M., Franch O.: Hashimoto's encephalopathy mimicking migraine with aura. *Headache* 2007, 47, 130.
10. Hoffmann E., Reiter K., Kluger G. et al.: Seizures, psychosis and coma: severe course of Hashimoto encephalopathy in a six-year-old girl. *Neuropediatrics* 2007, 38, 197.
11. Kothbauer-Margreiter I., Sturzenegger M., Komor J. et al.: Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J. Neurol.* 1996, 243, 585.
12. Leyhe T., Morawetz C., Zank M. et al.: Epilepsy in

an elderly patient caused by Hashimoto's encephalopathy. *Epileptic Disord.* 2007, 9, 337.

13. Maydell B., Knopp M., v Komorowski G. et al.: Hashimoto encephalopathy - is it underdiagnosed in pediatric patients? *Neuropediatrics* 2002, 33, 86.
14. Mijajlovic M., Mirkovic M., Dackovic J. et al.: Clinical manifestations, diagnostic criteria and therapy of Hashimoto's encephalopathy: report of two cases. *J. Neurol. Sci.* 2010, 288, 194.
15. Mocellini R., Walterfang M., Velakoulis D.: Hashimoto's encephalopathy: epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs* 2007, 21, 799.
16. Muhle H., van Baalen A., Riepe F.G. et al.: Hashimoto encephalopathy in a 15-year-old-girl: EEG findings and follow-up. *Pediatr. Neurol.* 2009, 41, 301.
17. Rodriguez A.J., Jicha G.A., Steeves T.D. et al.: EEG changes in a patient with steroid-responsive encephalopathy associated with antibodies to thyroperoxidase (SREAT), Hashimoto's encephalopathy. *J. Clin. Neurophysiol.* 2006, 23, 371.
18. Schiess N., Pardo C.A.: Hashimoto encephalopathy. *Ann NY Acad. Sci.* 2008, 1142, 254.
19. Schauble B., Castillo P.R., Boeve B.F., Westmoreland B.F.: EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clin. Neurophysiol.* 2003, 114, 32.
20. Sporis D., Habek M., Mubrin Z.: Psychosis and EEG abnormalities as manifestations of Hashimoto encephalopathy. *Cogn. Behav. Neurol.* 2007, 20, 138.
21. Starzyk J., Pituch-Noworolska A., Pietrzyk J. i wsp.: Niestrukturalne zaburzenia czynności OUN odpowiedzialne za współwystępowanie endokrynopatii, padaczki i zaburzeń psychoneurologicznych u dzieci i młodzieży. *Przegl. Lek.* 2010, 67, 1127.
22. Sybesma C.A., v Pinxteren-Nagler E., Sinnige L.G. et al.: Hashimoto encephalopathy in a 12-year-old girl. *Eur. J. Pediatr.* 1999, 158, 867.
23. Szyska-Skrobot D., Kowalska A., Jamrozik Z.: Encefalopatia Hashimoto-opis przypadku. *Endokrynolog. Pol.* 2009, 59, 168.
24. Takahashi S., Mitamura R., Itoh Y. et al.: Hashimoto encephalopathy: etiologic considerations. *Pediatr. Neurol.* 1994, 11, 328.
25. Tamagno G., Federspil G., Murialdo G.: Clinical and diagnostic aspects of encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease (or Hashimoto's encephalopathy). *Intern. Emerg. Med.* 2006, 1, 15.
26. Watemberg N., Greenstein D., Levine A.: Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: pediatric perspective. *J. Child. Neurol.* 2006, 21, 1.
27. Zhao W., Li J., Wang J. et al.: Case of Hashimoto encephalopathy: clinical manifestation, imaging, pathology, treatment, and prognosis. *Neurologist.* 2011, 17, 141.