

Hashimotova encefalopatia – vzácny a neobvyklý syndróm

J. Payer¹, L. Lisý², L. Baqi¹, T. Petrovič¹, P. Langer³

¹ 5. interná klinika Lekárskej fakulty UK a FNŠP Ružinov, Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.

² Neurologická klinika Slovenskej zdravotníckej univerzity, Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Ľubomír Lisý, DrSc.

³ Laboratórium diabetu a výživy Ústavu experimentálnej endokrinológie SAV, Bratislava, Slovenská republika, riaditeľ MUDr. Vladimír Štrbák, DrSc.

Súhrn: Hashimotova encefalopatia (HE) je ochorenie mozgu združené s autoimúnnym ochorením štítnej žľazy. Doposiaľ bolo publikovaných viac ako 100 prác, najmä v súvislosti s hypotyreózou. Okrem literárneho prehľadu prinášame prípad pacientky so zriedkavou asociáciou HE s tyreotoxikózou. Klinicky sa prezentovala pestrú neurologickou symptomatológiou: mala kŕče, psychotické prejavy, alterované vedomie. Vyšetreniami (laboratórne testy, CT, MRI, EEG, vyšetrenia CSL) zistujeme zvýšenú hladinu proteínov v likvore, na EEG epizódy rytmickej δ aktivity, zvýšené titre antityreoidálnych protilátok (TPOab, TGAb, TRAb) v sére. Po úvodnej liečbe karbimazolom a hydrokortizónom došlo k výraznému zlepšeniu stavu – pacientka bola odpojená od umelej pľúcnej ventilácie, bola pri vedomí, bez kŕčov. Počas ďalších 30 dní sa jej stav opakovanne zhoršoval po pokusoch o detrakciu glukokortikoidov. Napriek tyreotoxikóze sme stav uzavreli ako HE a po pulznej liečbe metylprednizolonom sa jej stav plne stabilizoval. Klinicky bola pacientka v ďalšom ambulantnom sledovaní bez prejavov encefalopatie, postupne sme detrahovali glukokortikoidy a po 4 mesiacoch bola bez glukokortikoterapie. Záverom autori konštatujú, že HE, aj keď je zriedkavá, môže byť nepoznaná, nakoľko sa prejavuje podobne ako mnohé častejšie ochorenia. Na HE sa má myslieť u pacientov s potenciálnou alebo známou autoimúnnou tyreoiditídou s atypickou neuropsychiatrickou manifestáciou odpovedajúcou na liečbu glukokortikoidmi.

Kľúčové slová: Hashimotova encefalopatia – autoimúnná tyreoiditída – hypotyreóza – hypertyreóza – glukokortikoidy – karbimazol

Hashimoto's encephalopathy – a rare and unusual syndrome

Summary: Hashimoto's encephalopathy (HE) is a brain disease associated with autoimmune thyroid disease. Over 100 articles have been published on the topic, especially in connection with hypothyroidism. In addition to an overview of the relevant literature, we also report a case of a female patient with a rare association of HE with thyrotoxicosis. The patient presented with varied clinical-neurological symptoms: she had convulsions, psychotic symptoms, altered consciousness. Examinations (laboratory tests, CT, MRI, EEG, CSL exams) detected increased level of proteins in the liquor, episodes of rhythmic δ activity on EEG, increased antithyroidal antibody titre (TPOab, TGAb, TRAb) in serum. After initial treatment with carbimazole and hydrocortisone, the patient's condition dramatically improved and she was disconnected from artificial lung ventilation, conscious and convulsion-free. During the following 30 days, the patient would get worse after attempts to withdraw glucocorticoids. In spite of thyrotoxicosis, we classified the condition as HE and the patient was fully stabilised after pulse treatment with methylprednisolone. Clinically, the patient was subject to further outpatient follow up, without symptoms of encephalopathy; glucocorticoids were gradually withdrawn and were discontinued completely after another four months. The authors conclude that HE, even though rare, may pass unnoticed due to its symptoms which are similar to many other and more frequent diseases. HE should be considered in patients with potential or known autoimmune thyroidism and atypical neuropsychiatric manifestation responding to corticoid treatment.

Key words: Hashimoto's encephalopathy – autoimmune thyroiditis – hypothyroidism – hyperthyroidism – glucocorticoids – carbimazole

História

Od roku 1966, kedy anglický neuroológ Brain et al [6] opísali prvý prípad 63-ročného muža s kŕčmi, dezorientáciou, častými epizódami alternujúcej hemiparézy, vysokou hladinou bielkovín v likvore a prechodnými abnormalitami EEG, avšak súčasne s hypotyreózou, pozitívnou hladinou antityreoidálnych protilátok a biopticky preukázanou Hashimotovou tyreoiditídou,

sa publikovalo vyše 100 podobných prípadov s takmer rovnakým počtom rôznych klinických obrazov. Aj predtým však už bol známy výskyt psychiatrických príznakov (poruchy krátkodobej pamäti, kognitívne poruchy, depresie a i.) u myxedematózných pacientov, ktorý sa nazýval „myxedema madness“ [2,18]. Samotný Brain pôvodne napísal, že „až stanovenie protilátok v budúcich prípadoch

nevysvetlenej encefalopatie by malo ukázať, či sme pozorovali syndróm alebo iba koincidenciu“. Napokon až v roku 1991 Shaw et al [26] zozbierali 5 prípadov tohto ochorenia a prví použili názov „Hashimotova encefalopatia“ (HE). Nakoľko opísaných prípadov nebolo ani v ďalšom desaťročí veľa, ešte celkom nedávno Chong et al [11] nastolili otázku, či sa jedná o skutočný syndróm, alebo

iba o mýtus. Pretože však sami naši v literatúre 85 takýchto prípadov, dospeli k názoru, že je nepravdepodobné, aby združenie vysokých hladín antityreoideálnych protilátok s encefalopatiou a schopnosťou odpovedať na liečbu glukokortikoidmi bolo iba dielom náhody. Súčasne však konštatovali, že v týchto prípadoch sa nepreukázala patogenetická úloha antityreoideálnych protilátok, a preto postulovali, že tieto sú iba markerom prítomnosti iného autoimúnného ochorenia, ktoré ohrozuje rôznym spôsobom mozog. Takmer všetci pacienti, ktorých vtedy našli v literatúre, boli v eutyroidnom alebo hypothyroidnom stave. Avšak medzitým Canton et al [8] opísali podobného pacienta s encefalopatiou a Gravesovou chorobou odpovedajúceho na glukokortikoidy a navrhli názov „encefalopatia združená s autoimúnnym ochorením štítnej žľazy“ ako priliehavší názov pre tento syndróm. Zdá sa však, že tento názov sa neujal a aj v najnovšej literatúre sa naďalej používa názov „Hashimoto encephalopathy“ aj napriek tomu, že sa množia prípady s hypertyreózou alebo aj s „hashitoxikózou“. Nedávno Seo et al [25] opísali pacienta s hypertyreózou a v literatúre našli ďalšie 2 prípady. Naša pacientka, ktorú prezentujeme nižšie, tiež mala encefalopatiu s hypertyreózou odpovedajúcou na glukokortikoidy a preto zrejme patrí do zatiaľ málopočetnej frakcie encefalopatií s hypertyreózou. Azda najnovší „nomeklatúrny hit“ sa objavil v práci Rodriguez et al [24], ktorí hovoria o SREAT (Steroid-Responsive Encephalopathy with Antibodies to Thyroperoxidase), čo však nie je celkom výstižné, lebo sú aj vysoko zvýšené protilátky proti tyreoglobulínu.

Symptomatológia a diagnostika

HE sa vyskytuje vo všetkých vekových skupinách vrátane detí [28] a 70–80 % pacientov tvoria ženy a dievčatá podobne ako pri všetkých ostatných autoimúnných ochoreniach. Opako-

vane sa upozornilo aj na to, že táto encefalopatia zrejme zostáva veľmi často nerozpoznaná najmä u detí [17, 20, 29].

Ako vyplýva už z úvodu, vyznačuje sa toto ochorenie na jednej strane pomerne jednoznačnými príznakmi z porúch štítnej žľazy a na druhej strane tými najrozmanitejšími príznakmi neuropsychiatrickými. Avšak zatiaľ čo ochorenie štítnej žľazy, ďaleko najčastejšie hypothyreózu, nie je veľmi zložitá normalizovať obvyklými postupmi, príznaky encefalopatie obvykle pokračujú aj po substituovej liečbe tyroxínom. Hoci všetky bežné a typické tyreopatie, vrátane hypothyreózy, prinášajú so sebou aj neuropsychiatrické poruchy, podozrenie na pridruženú autoimúnnu encefalopatiu vzniká najmä vtedy, ak tieto po zlepšení funkcie štítnej žľazy pokračujú, ba dokonca sa zhoršujú.

Doteraz publikovaných vyše 100 prípadov HE sa vyznačuje najmä tým, že sa takmer každý z nich klinicky prejavoval inými príznakmi a iným priebehom. Hoci veľká väčšina opísaných prípadov sa prejavuje nervovými príznakmi trvajúcimi často celé mesiace alebo aj roky pred nástupom ťažkých akútnych stavov, po revízií 30 prípadov z literatúry Chen et al [10] pripustili, že ochorenie môže mať nielen plazivý, ale tiež akútny začiatok. Najnovšie sa objavil ďalší variant s kolísajúcou intenzitou príznakov nazvaný „relapsing-remitting manner“ [29].

Klinickú manifestáciu a symptomatológiu možno všeobecne charakterizovať ako fluktuujúcu encefalopatiu. Bežné sú kognitívne poruchy a poruchy správania, fokálne alebo generalizované kŕče, myoklonus, tremor, choreoidné pohyby, centrálny nystagmus, poruchy chôdze a ataxia, tiež halucinácie. Niekedy je prítomná prechodná afázia alebo somnolencia, zmätenosť, bolesti hlavy, únavnosť, reverzibilná amnézia. Chong et al [11] revidovali 105 prípadov publikovaných do roku 2002 a uzavreli, že kritéria pre diagnózu HE spĺňalo 85 z nich. Vo väčšine bola diagnóza HE založená na troch

nálezoch, a to poruche vedomia, negatívnom náleze bakteriálnej alebo vírusovej infekcie v cerebrospinálnom likvore a vysokej hladine antityreoideálnych protilátok. Vysoké hladiny protilátok boli u 100 % z nich, vysoká hladina proteínov v CSF u 78 %, abnormality EEG (všeobecné spomalenie vln alebo epileptiformné abnormality) boli u 98 %, rôzne a väčšinou nešpecifické abnormality pri magnetickej rezonancii (MRI) sa našli asi u polovice prípadov. Song et al [27] našli pri MRI vyšetrení mozgu simulujúce ischemické ložiská, mnohopočetné tumory alebo granulómy, tiež degeneratívne procesy a iné patologické nálezy u 60 % pacientov. Vyšetrenie prietoku krvi mozgom (SPECT) ukazuje oblasti zníženého prietoku v kortikálnych oblastiach alebo bazálnych gangliách.

Ukazuje sa, že táto život ohrozujúca HE zatiaľ leží mimo pozornosti endokrinológov a je viac známa neurológom a psychiatrom. Treba však zdôrazniť, že sa predpokladá oveľa častejší výskyt tohto syndrómu než sa odráža v literatúre, a preto môže byť väčší počet prípadov nesprávne diagnostikovaných, a najmä nesprávne liečených. O tejto skutočnosti svedčí veľká väčšina publikovaných kazuistík. Z toho dôvodu sa odporúča vykonať základné testy tyreoidálnej funkcie u všetkých nevysvetlených prípadov s najrôznejšími nešpecifickými neuropsychiatrickými príznakmi, generalizovanými alebo parciálnymi kŕčovitými stavmi, halucináciami, epileptiformnými stavmi a i. Najmä vysoká pozitívita tyreoidálnych testov u takýchto pacientov (vysoké hladiny protilátok, vysoká hladina TSH) nepriamo zosilňuje podozrenie na pridruženú encefalopatiu.

Avšak nemusí byť pravidlom, že príznaky dystyreózy sa zistia už pri vypuknutí nervových príznakov. Canton et al [8] dokonca opísali 21-ročnú pacientku, u ktorej generalizované tonicko-klonické kŕče, status epilepticus, stavy bezvedomia s reakciou na bolestivé príznaky a obojstranne po-

zitívne Babinského reflexy sa objavili mesiac po terapii rádiojódom pre Gravesovu chorobu neodpovedajúcu na tyreostatiká. Mala zvýšené proteíny v likvore, spomalené EEG vlny, MRI vyšetrenie mozgu bolo negatívne, mala vysoké antityreoideálne protilátky, nízky TSH a vysoký fT₄. Po 4 dňoch podávania glukokortikoidov nastalo kompletne zlepšenie. Jeho 3 pacientky mali pokles protilátok po terapii glukokortikoidmi spolu so zlepšením nervových príznakov, čo považuje za možný dôkaz ich úlohy aj pri encefalopatii.

Z literárnych údajov však zisťujeme aj výskyt formy HE s malou odpoveďou na terapiu glukokortikoidmi (a to najmä u detí), ako jediná liečba sa tu potom ukazuje podávanie imunoglobulínov a plazmaferéza [7,21].

Patogenéza

Patogenéza tohto život ohrozujúceho ochorenia je zatiaľ neznáma, avšak vzhľadom na rôznorodosť príznakov sa predpokladá diseminovaná encefalomyelitída alebo cerebrálna angiitída, ktoré ako patologický podklad môžu ďalej viesť k najrozmanitejším funkčným príznakom. Je viacero dôvodov pre autoimúnnu etiológiu (prevaha žien, kolísavý priebeh, združovanie s inými autoimúnnymi chorobami). Viacerí postulujú autoimúnnu cerebrálnu vaskulitídu [16,26,29], ktorá môže viesť k multifokálnym abnormalitám cerebrálnej perfúzie a metabolizmu [4]. Ochi et al [22] našli v mozgu nový autoimúnný antigén – α -enolázu – a tiež zistili, že pacienti s HE majú v sére vysokú reaktivitu proti tomuto antigénu, zatiaľ čo pacienti s inými neurologickými poruchami mali negatívne výsledky. Fatemi et al odporúčajú sledovať hladinu IgG ako ukazovateľ aktivity ochorenia. Na prekvapenie však Ferracci et al [13] našli u pacientov s HE antityreoideálne protilátky aj v cerebrospinálnej tekutine a predpokladajú aj ich možnú intratekálnu tvorbu.

Zaujímavý nález nedávno publikovali Zettin et al [30], ktorí pomô-

cou vyšetrenia SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) zistili u skupiny 41 pacientov s Hashimotovskou tyreoiditídou, avšak s normálnou detailnou neurologickou anamnézou a normálnym aktuálnym neurologickým vyšetrením, že títo majú poruchy perfúzie mozgu v porovnaní s 35 zdravými kontrolami. Poruchu perfúzie u pacientov s autoimúnnou tyreoiditídou považujú za možný dôsledok cerebrálnej vaskulitídy, ktorá by mohla byť prítomná u mnohých pacientov s Hashimotovskou tyreoiditídou a preto sa by mohla považovať za patogenetický model HE.

Vybrané kazuistiky z novšej literatúry

(1) Min Song et al [27] opísali prípad 35-ročnej Kórejčanky, ktorá mala 5 rokov pred hospitalizáciou parciálne krčovité stavy. Na EEG zistené epileptiformné poruchy v ľavom temporálnom laloku, MRI ukázala najprv tranzitnú subkortikálnu ischémiu, po 5 rokoch však už unilaterálnu cerebrálnu atrofiu. V 4. roku ochorenia sa tremor zhoršil natoľko, že bola viazaná na vozíček. Mala bilaterálne parkinsonské príznaky so zvýšeným tonusom, výraznú labilitu končatín s intermitentným tremorom bez očného myoklonu. Zistený pokles T₄ a T₃, normálny TSH, avšak veľmi vysoké TGab a TPOab. Antinukleárne protilátky, komplement a hladina reumatoidného faktoru boli v norme. Behom niekoľkých týždňov substitúcie tyroxínom a podávaním vysokých dávok glukokortikoidov nastalo výrazné zlepšenie, pacientka chodí bez pomoci.

(2) Castillo et al [9] v období 1995–2003 mali 20 pacientov (z toho 6 mužov). Ochorenie začalo vo veku 27–84 rokov. Najčastejšími príznakmi u nich boli: tremor [16], prechodná afázia [16], myoklonus [13], poruchy chôdze [13], krče [12] a poruchy spánku [11]. Všetci pacienti prišli s chybnou diagnózou: vírusová encefalitída [5], Creutzfeldtova-Jacobova choroba [3], degeneratívna demencia [4]. Naj-

častejšie laboratórne nálezy: vzostup pečňových enzýmov [11], zvýšený TSH [11], zvýšená sedimentácia [5]. Iba u 5 pacientov boli v CSF príznaky zápalového procesu. U 5 pacientov boli MRI príznaky, ktoré dávali do súvislosti s encefalopatiou. Záverom sa konštatuje, že klinické, laboratórne a rádiologické nálezy sú veľmi variabilné. Na tento syndróm treba myslieť aj vtedy, keď je normálny TSH, normálna sedimentácia, likvor nevykazuje známky zápalu a neurologické zobrazovacie vyšetrenia sú negatívne.

(3) Pacient s opakovaným generalizovaným konvulzívnym status epilepticus nezaberal na žiadne antiepileptické medikácie, ale bol úspešne vyliečený metylprednizolónom. Autori upozorňujú, že práve v tomto prípade sa ukázal veľký význam vyšetrenia antityreoideálnych protilátok pri ináč nevysvetlených epizódach generalizovaného konvulzívného status epilepticus [14].

(4) 36-ročná pacientka s 10-ročnou históriou autoimúnnnej tyreoiditídy dostala príznaky encefalitídy počas liečby hepatitídy C interferónom α -2b a ribavirínom [12].

(5) Archambeaud et al [1] prezentujú 3 ženy a 1 muža, ktorí mali krče rôzneho typu, psychotické epizódy, poruchy vedomia alebo halucinácie. Neurologické vyšetrenia ako aj EEG, CT a MRI neukázali špecifické výsledky. Všetci pacienti mali ľahkú hypotyreózu s vysokou hladinou antiperoxidázových protilátok. Napriek substitúcii tyreoideálnymi hormónmi však neurologické poruchy pretrvávali, avšak výrazné zlepšenie nastalo po liečbe glukokortikoidmi.

(6) 37-ročný muž mal prejavy multifokálneho motorického status epilepticus (asymetrické kvadraparézy, ataxia trupu a pokračujúce semirytmičné záškľby, patologické poruchy signálov v precentrálnej kôre pri MRI vyšetrení). Príznaky promptne ustúpili po intravenózne glukokortikoidnej liečbe. Aj títo autori zdôrazňujú význam vy-

šetrenia antityreoideálnych protilátok pri nešpecifikovaných prípadoch status epilepticus [3].

(7) Paradoxný, avšak atypický a zatial' azda ojedinelý výsledok terapie opísali Günther a Kopf [15], ktorí u 65-ročného muža s kognitívnymi poruchami a akútnym nástupom krčovitých stavov za prítomnosti Hashimotovej tyreoiditídy pozorovali vymiznutie príznakov iba po liečbe tyreoidálneho ochorenia.

(8) 37-ročná pacientka prekonala v priebehu niekoľkých rokov 4krát generalizované krčovité stavy, ktoré prestali po krátkodobej liečbe prednizólom. V tom čase sa však nezistili poruchy funkcie štítnej žľazy, ani prítomnosť protilátok. Pri piatej epizóde krčov sa však už zistila prítomnosť protilátok a príznaky hypertyreózy. Pacientka zostala asymptomatická po parciálnej tyreoidektómii [23].

(9) Berio a Piazzi [5] referovali o pediatrickom prípade Kearnssovho-Sayreho syndrómu (t.j. nástup pred 20. rokom, chronická oftalmoplégia, pigmentová degenerácia retiny a aspoň jeden z trojice príznakov: ataxia, blokáda srdcového rytmu a vysoká hladina proteínov v CSF), ktorý je ťažkým variantom chronickej progresívnej externej oftalmoplégie a častými mutáciami mitochondriálnej DNA. U ich pacienta sa však tiež zistila autoimúnná tyreoiditída, depresívne fobie, tremor, vizuálne halucinácie a na základe týchto združených príznakov sa vyslovilo podozrenie, že prítomná Hashimotova encefalopatia by mohla facilitovať oftalmoplégiu a preto sa odporúča vyšetriť štítnu žľazu pri každom prípade Kearnssovho-Sayreho syndrómu.

(10) 14-ročné dievča dostalo vo veku 9 rokov vizuálne a sluchové halucinácie (videla na stenách obrazy neznámych ľudí a zvierat často konajúcich násilné činy a počula rozkazujúce hlasy), čo u nej vyvolávalo strach a zlú náladu. Pri normálnom EEG náleze bola vyše 6 mesiacov liečená psychotropnými preparátmi, čo znížilo intenzitu, ale nie frekvenciu halucinácií a viedlo

k výraznému vzostupu hmotnosti a hypersomnolencii. Menarché mala v 11. roku. Pri vyšetrení pacientky boli zistené veľmi vysoké antiperoxidázové protilátky, TSH bol 77 mU/l. Z pozitívnych nálezov sa u pacientky zistili roztrúsené ložiská v bielej hmote frontálneho laloku pri MRI. SPECT vyšetrenie ukázalo zníženú perfúziu najviac v ľavom temporálnom laloku, v bazálnych gangliách vpravo a v dolnej časti frontálnych lalokov. Dlhodobá (24-hodinová) EEG neukázala epileptiformnú aktivitu napriek epizodám halucinácií. O mesiac po zahájení substitúcie dávkou 100 ug tyroxínu denne prišlo k miernemu zlepšeniu, avšak výsledky SPECT vyšetrenia boli naďalej abnormálne. Bola zahájená liečba prednizólom, po ktorej sa stratili vizuálne halucinácie, avšak zostali sluchové. Po 3 mesiacoch prestala svojvoľne brať prednizón, lebo si myslela, že takto schudne, ale halucinácie sa vrátili. Po obnovení a neprerušenej liečbe prednizólom a tyroxínom sa stratili halucinácie, tyreoidálne výsledky boli v norme a SPECT nález sa úplne normalizoval [19].

Naša pacientka s príznakmi hypertyreózy a encefalopatiou

Jedná sa 27-ročnú pacientku so stredoškolským vzdelaním a 6-mesačnou anamnézou dokumentovanej hypertyreózy (s vysokou hladinou anti TR, anti-TPO a anti-Tg protilátok, vysokou hladinou fT_4 a nízkou hladinou TSH), liečenú 5 mesiacov karbimazolom (10 mg/d), ktorá však 1 mesiac pred prijatím liečbu svojvoľne prerušila. Udalá, že lieky zabudla brať, no ťažkosti z choroby ani z prerušenia liečby nemala žiadne.

Tato pacientka mala 5 dní pred kritickým zhoršením celkového stavu teplotu 38 °C s bolesťami hlavy a artralgiou a bola liečená antibiotikami (Fromilid Krka – klaritromycín, 250 mg 2/d). Členovia jej rodiny si v tých dňoch nevšimli nijaké im nápadné nervové príznaky. Avšak jej manžel si asi behom 5. noci (13. 10. 2005) horúčnava

tého ochorenia všimol, že nepravidelne dýcha. Privolaný pohotovostný lekár zistil blúdivé pohyby bulbov, tachykardiu, intermitentné kŕče a poruchu vedomia. Na algické podnety otvorila oči, tlakovo bola stabilizovaná, mala tachykardiu, bola pomočená.

Po príchode do FNŠP Bratislava-Ružinov bola prijatá na Klinikum anesteziológie a intenzívnej medicíny, kde bola ihneď napojená na umelú pľúcnu ventiláciu. CT a MRI vyšetrenie mozgu boli v norme. TK bol stabilizovaný, mala tachykardiu, leukocyty boli $13,7 \times 10^9/l$ (norma $3,5-10,0 \times 10^9/l$), C-reaktívny proteín 13,74 mg/l (norma 0–5 mg/l), glykémia 8,8 mmol/l. Hormonálne hladiny jasne ukázali hypertyreózu, teda bola nízka hladina TSH (0,02 mU/l; norma 0,4–4,5 mU/l), a naopak veľmi vysoké hladiny fT_4 (53,61 pmol/l; norma 9–23 pmol/l) a fT_3 (14,99 pmol/l; norma 3,5–7,7 pmol/l). Súčasne boli veľmi vysoké hladiny antityreoideálnych protilátok (anti TPO > 600, anti TG > 2000). V likvore bol zvýšený IgG (69 mg/l; norma 0–40 mg/l), albumín (592 mg/l; norma 0–350) a celkové proteíny (924 mg/l, norma 150–430 mg/l), avšak hladina glukózy a počty buniek boli normálne. Vyšetrenia výterov z mandlí, nosohltanu a vagíny a taktiež vyšetrenia spúta, moču a cerebrospinálneho likvoru (CSL) boli negatívne až na masívne *Escherichia coli* z vagíny (zahájila sa lokálna liečba). Toxikologické vyšetrenie moču ukázalo iba prítomnosť tých medikamentov, ktorými bola liečená.

Po prijatí od prvého dňa bol podávaný karbimazol (30 mg/d) a hydrokortizón (200 mg/d), cefotaxim (3 g/6 hod. i.v.) a gentamycin (240 mg/d i.v.). Pľúcna ventilácia sa skončila po 48 hodinách, kedy už bola pacientka pri vedomí, nemala kŕče ani horúčku, avšak pretrvávala dezorientácia. Po 6 dňoch bol stav stabilizovaný a po znížení hydrokortizónu na 100 mg/d bola preložená na JIS V. Internej kliniky s teplotou 37,7 °C. Neurologické vyšetrenie ukázalo stabilizovaný stav.

Tab. 1. Parametre hormónov štítnej žľazy a protilátok aTPO, aTG a TRAK.

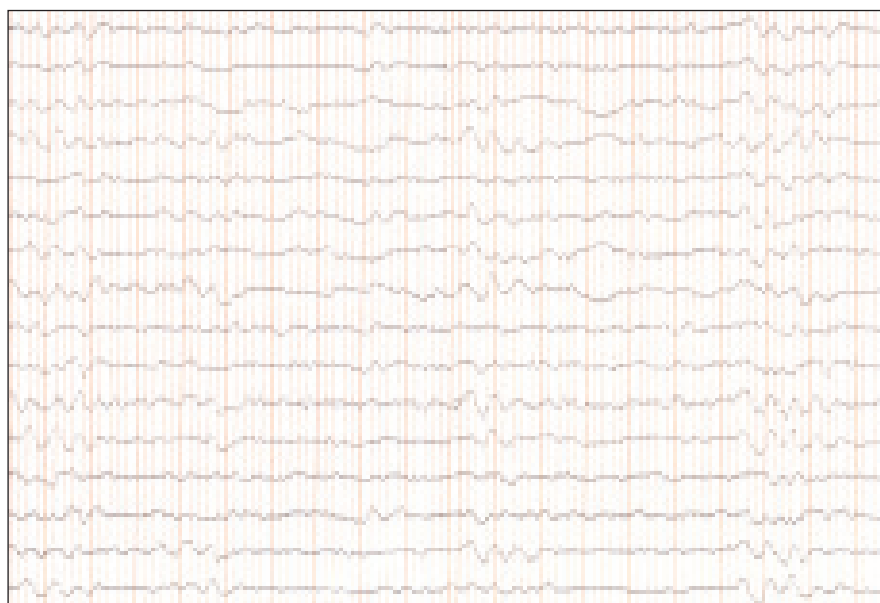
	15. 6. 2005 ambulantne	13. 10. 2005 deň príjmu	27. 10. 2005	15. 11. 2005 prepustenie	15. 12. 2005 kontrola	28. 3. 2006	15. 8. 2006
TSH (norma 0,35–5,5 mUI/l)		0,02	0,06	0,005	1,160	1,80	2,354
fT ₄ (norma 12–22 pmol/l)		53,61	28,2	13,13	8,38	11,4	10,4
TPOab (norma 5–34 kIU/l)	7 114		> 600	556,60	361	565	> 600
TGAb (norma 0–115 kIU/l)	6 028		> 2 000	> 2 000	> 2 000		2 613
TRAK (norma 0,0–1,0 IU/l)	12,1			3,2			

Dávka glukokortikoidov sa znížila z 200 mg/d hydrokortizónu na 15 mg/d prednizónu.

Po 3 dňoch sa však jej stav zhoršil, bola dezorientovaná a konzultujúci psychiater uzavrel, že tieto príznaky sú možným vedľajším účinkom glukokortikoidnej liečby. Vzhľadom k jej celkovému dobrému stavu bola preto liečba glukokortikoidmi vysadená. Avšak potom sa jej stav rýchlo a progresívne zhoršoval, bola celkovo dezorientovaná, bola inkontinentná a nebola schopná prijímať tuhú potravu. Opakované vyšetrenie MRI mozgu bolo negatívne, CRP ľahko zvýšený (7,42 mg/l, norma 0–5 mg/l), prokalcitonín a neopterin boli v norme, sérologické vyšetrenia boli negatívne a taktiež RTG vyšetrenie hrudníka, echokardiografia a sonografia brušných orgánov nepreukázali patologický nález. Dávka karbimazolu bola zvýšená na 60 mg/d znova sa podával hydrokortizón (3krát 100 mg/d), čo viedlo ku kompletnej reštitúcii behom 3 dní. Ďalšie vysadenie glukokortikoidov viedlo opäť k progresívnemu zhoršeniu psychických funkcií (bola apatická, bradypsychická, negativistická a dezorientovaná, objavili sa epileptiformné krče). Celkové bielkoviny v CS likvore výrazne boli (743 mg/l, norma 150–400 mg/l) a EEG vykazoval nešpecifické difúzne abnormality iritácie povahy stredného stupňa.

Tab. 2. Parametre cerebrospinálneho likvoru.

	13. 10. 2005	29. 10. 2005	15. 12. 2005
IgG (0–40 mg/l)	69,0		31,0
albumín (0–350 mg/l)	592		276
CB (150–430 mg/l)	924	743	387
Cl (120–128 ml/l)	117	119	121
glukóza (2,5–4,5 mmol/l)	3,49	3,28	2,85
polynukleáry	1/3	0,00	1/3
mononukleáry	5/3	2,0	3/3
erytrocyty	22/3	15,0	5/3

Obr. 1. EEG v októbri roku 2005 – opakovane epizódy rytmickej δ -aktivity, amplitúdy 150–200 μ V, s frekvenciou 1–2 Hz.

Na základe týchto nálezov sme usúdili, že jej príznaky vrátane tyreotoxikózy s nízkym TSH, vysokým fT₄ a autoprotilátkami, rovnako ako opako-

vané zhoršenie jej stavu po vysadení glukokortikoidov, sú prejavom „Hashimotovej encefalitídy“. V tomto závere nám dovtedy bránila najmä jej hyper-



Obr. 2. EEG v decembri roku 2005 – rytmická 6 Hz τ -aktivita difúzne, amplitúda do 100 μ V.



Obr. 3. EEG v septembri roku 2006 – ojedinele τ -aktivita – obraz len miernej abnormality.

tyreóza, pretože po krátkej rešerši literatúry sme zistili, že všetci pacienti mali hypotyreózu alebo eutyreózu. Biopsia tenkou ihlou ukázala chronický zápal štítnej žľazy a niektoré hypertrofické folikuly („hashitoxikóza“?), čo by mohlo vysvetliť jej hypertyreózu. Vyšetrenie SPECT neskôr ukázalo normálny prietok v oboch hemisférach.

Začali sme pulznú terapiu metylprednizolónom (500 mg/d i.v. 8 dní)

a potom dostávala perorálne prednizón (1 mg/kg/d). Došlo k rapidnému zlepšeniu celkového stavu, reštitúcií psychických funkcií a vymiznutiu krčv. Na 33. deň po prijatí bola prepustená s dobrým neurologickým a psychiatrickým nálezom, s normálnym nálezom perfúzie mozgu, avšak s pretrvávajúcimi poruchami EEG. Odporúčaná bola liečba karbimazolom (2krát 5 mg/d) a prednizónom (60 mg/d).

Mesiac po prepustení sme pacientku rehospitalizovali, vykonalí sme kontrolné vyšetrenie cerebrospinálneho likvoru, doplnili sme kontrolné EEG, ktoré preukázali zlepšenie. Klinicky bola pacientka v ďalšom ambulantnom sledovaní plne stabilizovaná, čo nám umožňovalo postupne detrahovať glukokortikoidy, a po 4 mesiacoch od prepustenia bola bez glukokortikoterapie a tyreostatickej liečby. Recentne vykonaná kontrolná EEG vykazuje už len minimálne abnormality. V prílohe priložujeme výsledky TSH, tyreoidálnych hormónov a autoprotilátok (tab. 1), tiež nálezy v cerebrospinálnom likvore (tab. 2), ako aj výsledky EEG vyšetrenia v časovom priebehu (obr. 1–3).

Záver

Jedná sa o vzácnu komplikáciu autoimunitných ochorení štítnej žľazy charakterizovanú komplexom psychických a neurologických prejavov, pozitívou autoprotilátok proti štítnej žľaze a pomerne rýchlou úpravou po glukokortikoidnej liečbe. Preto odporúčame pri všetkých nevysvetlených neuropsychiatrických príznakoch (krčv, kvalitatívne aj kvantitatívne poruchy vedomia) vyšetriť nielen funkciu štítnej žľazy, ale aj protilátky proti štítnej žľaze, pričom diagnózu potvrdzuje promptná reakcia na liečbu glukokortikoidmi.

Literatúra

1. Archambeaud F, Galinat S, Regoubey Y et al. Encéphalopathie de Hashimoto. Analyse de quatre observations. Rev Méd Interne 2001; 22: 653–659.
2. Asher R. Myxedema madness. Brit Med J 1949; 2: 555–562.
3. Azdin-Ozemir Z, Tuzun E, Baykan B et al. Autoimmune encephalopathy presenting with epilepsy partialis continua. Clin EEG Neurosci 2006; 37: 204–209.
4. Barker R, Zajicek J, Wilkinson I. Thyrotoxic Hashimoto's encephalopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 60: 234.
5. Berio A, Piazzini A. A case of Kearns-Sayre syndrome with autoimmune thyroiditis and possible Hashimoto encephalopathy. Panminerva Med 2002; 44: 265–269.

6. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 1966; ii: 512–514.
7. Boers PM, Colebatch JG. Hashimoto's encephalopathy responding to plasmapheresis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 601.
8. Canton A, 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.
9. Castillo P, Woodruff B, Caselli R et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 2006; 63: 175–176.
10. Chen HC, Masherani U. Hashimoto's encephalopathy. *South Med J* 2000; 93: 504–506.
11. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003; 60: 164–171.
12. Deutsch M, Koskinas J, Tzannos K et al. Hashimoto encephalopathy with pegylated interferon α -2b and ribavirin. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1745–1748.
13. Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: Epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci* 2004; 217: 165–168.
14. Ferlazzo E, Raffaele M, Mazzu I et al. Recurrent status epilepticus as the main feature of Hashimoto's encephalopathy. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 328–330.
15. Günther P, Kopf A. Hashimoto encephalopathy. *Psychiatr Prax* 2004; 31: 310–312.
16. Henchey R, Cibula J, Helveston W et al. Electroencephalographic findings in Hashimoto encephalopathy. *Neurology* 1995; 45: 977–981.
17. Janes SE, Santosh B, Thomas D et al. Hashimoto's encephalopathy: an unusual case of seizures in the intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5: 578–581.
18. Leigh H, Kramer SI. The psychiatric manifestations of endocrine disorders. *Adv Intern Med* 1984; 29: 413–445.
19. Mahmud FH, Renald DL, Reed AM et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with Hashimoto's thyroiditis in an adolescent with chronic hallucinations and depression: Case report and review. *Pediatrics* 2003; 112: 686–690.
20. Maydell B, Kopp M, Komorowski G et al. Hashimoto encephalopathy – is it underdiagnosed in pediatric patients? *Neuropediatrics* 2002; 33: 86–89.
21. Nagpal T, Pande S. Hashimoto's encephalopathy: Response to plasma exchange. *Neurol India* 2004; 52: 245–247.
22. Ochi H, Horiuchi I, Araki N et al. Proteomic analysis of human brain identifies α -enolase as a novel autoantigen in Hashimoto encephalopathy. *FEBS Letters* 2002; 528: 197–202.
23. Peschen-Rosin R, Schabet M, Dichgans J. Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease. *Eur Neurol* 1999; 41: 79–84.
24. Rodriguez AJ, Jicha GA, Steeves TD et al. EEG changes in a patient with steroid-responsive encephalopathy associated with antibodies to thyroperoxidase (SREAT), Hashimoto encephalopathy. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 371–373.
25. Seo SW, Lee BI, Lee JD et al. Thyrotoxic autoimmune encephalopathy: a repeat positron emission tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 504–506.
26. Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK et al. Hashimoto's encephalopathy, a steroidresponsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers (report of five cases). *Neurology* 1991; 41: 228–233.
27. Song ZM, Seo DW, Chang GY. MR findings in Hashimoto encephalopathy. *AINR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 807–808.
28. Vasconcellos E, Pina-Garza JE, Fakhoury T et al. Pediatric manifestations of Hashimoto's encephalopathy. *Ped Neurol* 1999; 20: 394–398.
29. Watemberg N, Greenstein D, Levine A. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis pediatric perspective. *J Child Neurol* 2006; 21: 1–5.
30. Zetting G, Asenbaum S, Fueger BJ et al. Increased prevalence of subclinical brain perfusion abnormalities in patients with autoimmune thyroiditis: evidence of Hashimoto's encephalitis? *Clin Endocrinol* 2003; 59: 637–643.

prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.

www.fnspsba.sk

e-mail: payer@ruzinov.fnspsba.sk

Doručeno do redakce: 1. 12. 2006

Přijato po recenzi: 8. 1. 2007

www.geriatricksarevue.cz