

UDK 616.441-06:616.831-002
COBISS.SR-ID 53994761

HAŠIMOTO ENECEFALOPATIJA SA POZITIVNIM OLIGOKLONALNIM TRAKAMA U LIKVORU

Vesna Martić (1), Aleksandar Stojanov (2), Tihomir Ilić (3)

(1) KLINIKA ZA NEUROLOGIJU VMA, BEOGRAD, SRBIJA; (2) KLINIKA ZA NEUROLOGIJU, KLINIČKI CENTAR NIŠ, NIŠ, SRBIJA; (3) MEDICINSKI FAKULTET VOJNO-MEDICINSKE AKADEMIJE, BEOGRAD, SRBIJA

SAŽETAK: Uvod: Hašimoto encefalopatija (HE) je retka bolest koja se često pogrešno dijagnostikuje. Osim visokog nivoa antitela na tiroid-specifičnu peroksidazu (anti-TPO) i antitireoglobulin (anti-TG), neurofiziološki i psihološki testovi su korisni za dijagnozu. Veoma je retko prisustvo oligoklonskih traka u likvoru (CSF) ovih pacijenata. Predstavljamo pacijenta sa HE i oligoklonskim trakama u likvoru sa dobrim kliničkim odgovorom na terapiju kortikosteroidima. **Prikaz slučaja:** Pacijent, 39 godina, iznenada je razvio fokalni neurološki deficit. Imao je povišena anti-TPO i anti TG antitela, oslabljenu koncentraciju po izveštaju psihologa i oligoklonske trake u likvoru. Usporavanje električne aktivnosti mozga je normalizovano sa potpunim kliničkim oporavkom pacijenata, posle terapije kortikosteroidima. Pacijent je u kliničkoj remisiji 5 godina posle postavljanja dijagnoze. **Zaključak:** Oligoklonske trake u likvoru mogu biti od pomoći u dijagnozi HE s obzirom da je to još uvek slabo shvaćena bolest. Takođe, brza dijagnoza HE i lečenje kortikosteroidima su važni za potpuni oporavak ovih pacijenata

Ključne reči: Hašimoto encefalopatija, cerebrospinalna tečnost, oligoklonske trake

UVOD

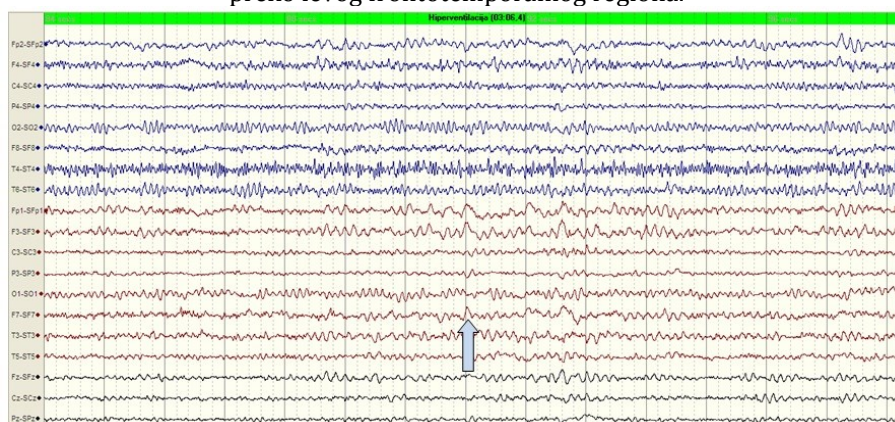
Hašimoto encefalopatija (HE) je cerebralni poremećaj kod pacijenata sa autoimunim oboljenjem štitne žlezde [1]. Prvi slučaj HE sa visokom serumskom koncentracijom antitela na tiroid-specifičnu peroksidazu (anti-TPO) i antitireoglobulin (anti-TG), tiroiditisom, kognitivnim opadanjem i tremorom je opisao Brain 1966 [2].

Danas je poznato da je prevalencija ovog poremećaja 2/100 000, pri čemu dominiraju žene (odnos polova 4:1). HE obično počinje u 5-toj ili 6-toj deceniji života [3]. Moguće kliničke manifestacije HE su kognitivno oštećenje, psihijatrijske manifestacije (konfuzija, smetnje u pamćenju, promena svesti od pospanosti u komu, gubitak pamćenja, psihotični simptomi), napadi, fokalni neurološki deficiti, poremećaji pokreta, glavobolja [4]. HE se smatra prazninama malih krvnih sudova mozga. Ovo je praćeno perivaskularnim limfocitnim zapaljenjem u moždanom tkivu, prisustvom nepoznatih patogenih autoantitela i imunih kompleksa kod nekih pacijenata sa HE, specifičnim vezivanjem anti-TPO antitela za astrocite i dobrim odgovorom na lečenje steroidima kao obeležjem dijagnoze [5]. Prisustvo oligoklonskih traka u likvoru prijavljeno je u samo nekoliko slučajeva HE [6]. Predstavljamo slučaj pacijenta sa HE i oligoklonskim trakama u likvoru (CSF) sa dobrim oporavkom nakon terapije kortikosteroidima.

PRIKAZ SLUČAJA

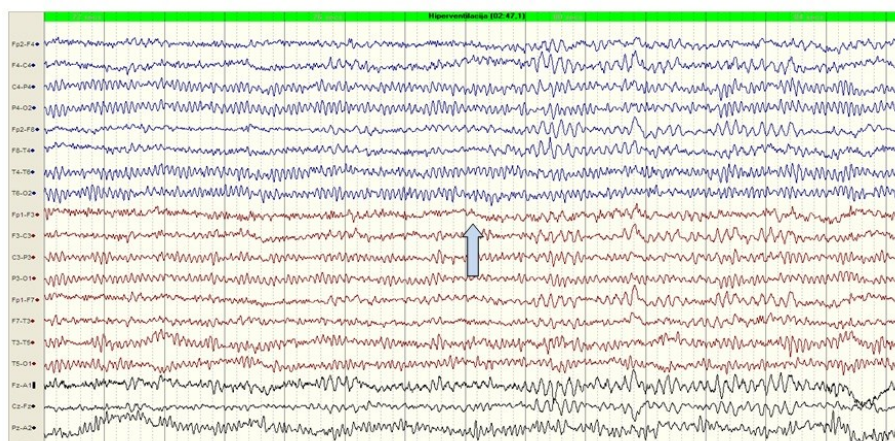
Muški pacijent, 39 godina star, je hitno hospitalizovan zbog prolazne konfuzije i afazije (koja se razvila iznenada) sa kasnijom amnezijom za taj period. Bio je normotenzivan sa normalnim srčanim statusom i normalnim neurološkim statusom u vreme hospitalizacije. Angiografija višeslojnog skenera je bila normalna. Na elektroencefalografiji (EEG) urađenoj istog dana, registrovana je intermitentna delta-teta aktivnost u levom frontotemporalnom delu mozga (Slika 1). Sledećeg dana došlo je do spontanog i skoro potpunog oporavka govornih smetnji, ali je bilo poteškoća oko sećanja imena a konfuzija je i dalje postojala. Magnetna rezonanca glave i ultrazvuk karotidnog dupleksa, napravljeni drugog dana, bili su normalni. Pacijent je imao glavobolje, smetnje u koncentraciji i pamćenju i povišena anti-TPO antitela u poslednjih nekoliko godina, iako je sve vreme imao normalan hormonski status štitne žlezde.

Slika 1. EEG prvog dana hospitalizacije: tokom hiperventilacije teta (oko 6 Hz) i delta (2-3 Hz) aktivnost preko levog frontotemporalnog regiona.



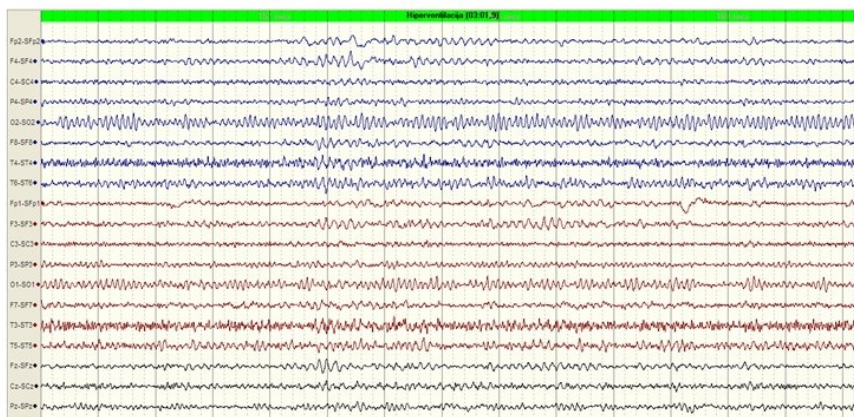
U laboratorijskim nalazima tokom hospitalizacije konstatovane su visoke vrednosti anti-TPO 127,2 IU/ml (0,0-5,7) i anti-TG 1405,47 IU/ml (0,0-4,11), praćene normalnim vrednostima tiroidnih hormona i normalnim ostalim laboratorijskim nalazima. U sadržaju proteina likvora od 0,58 g/l (0,15 – 0,45), bio je prisutan koeficijent albumina od 7,79 (povišen 5,7) sa pozitivnom oligoklonalnom trakom. Izveštaj kliničkog psihologa nije pokazao ni kognitivnu efikasnost ni kognitivnu disfunkciju, ali je koncentracija bila narušena. Zbog subjektivnog osećaja slabosti u njegovoj desnoj ruci urađena je studija provodljivosti nerva (NCS) i otkrivena je blokada provodljivosti srednjeg nerva u desnoj kubitalnoj regiji. Registrovan je spontani oporavak na kontrolnom EEG-u (intermitentna theta aktivnost nad temporalnim regionima obe hemisfere) (Slika 2).

Slika 2. EEG nakon spontanog rešavanja govornih tegoba, a pre početka terapije kortikosteroidima: intermitentna aktivacija HV 6-7 Hz bilateralno

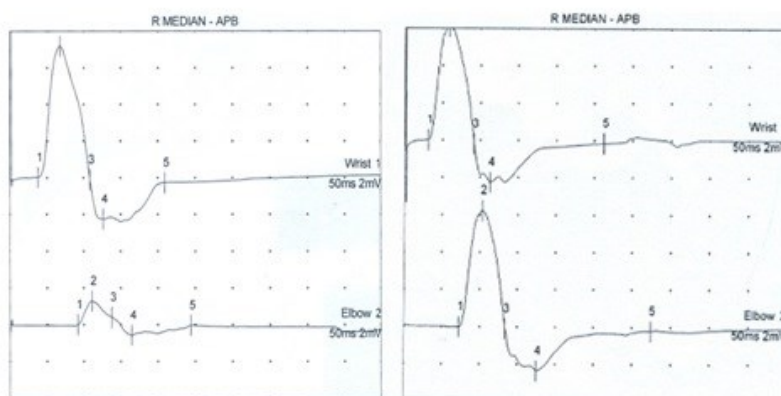


Takođe smo uradili neke dodatne testove kao što su: kulture likvora, autoimune analize, pregled lekova. Svi rezultati su bili normalni. Na osnovu prethodno navedenih nalaza, kod ovog pacijenta je postavljena dijagnoza HE i lečen je trodnevnom pulsnom terapijom kortikosteroidima (500 mg dnevno, iv) praćeno alternativnom oralnom terapijom kortikosteroidima tokom narednih 6 meseci. Glavobolja se značajno smanjila i konačno prestala, a nakon početka terapije nije bilo konfuzije i smetnji u govoru. Klinički oporavak je praćen, uz neurofiziološki oporavak koji je zabeležen na EEG-u (Slika 3) i NCS-u (Slika 4.). Nije bilo novih kliničkih simptoma niti nekih znakova u narednih 7 godina.

Slika 3. EEG urađen nakon završene terapije kortikosteroidima: tokom hiperventilacije nema promene u osnovnim aktivnostima



Slika 4. Blok provodljivosti srednjeg nerva i normalni nalazi nakon nekoliko meseci terapije kortikosteroidima



DISKUSIJA

HE je veoma retko, slabo shvaćeno i često pogrešno dijagnostikovano oboljenje. Za dijagnozu HE neophodna su abnormalna povišenja tiroidnih antitela: anti-TPO kod svih pacijenata i anti-TG kod polovine njih [7]. Kod ovog pacijenta oba antitela su umnožena više od stotinu puta, ali nije imao patoloških nalaza tiroidnih hormona u vreme postavljanja dijagnoze. Zanimljivo je da su početni viši titri antitela na TPO u serumu povezani sa zadovoljavajućim ishodima [8]. Međutim, kako je visok titar plazma anti-TG antitela otkriven kod pacijenata sa B hepatitisom, hepatitisom C, kod pacijenata sa dijabetesom tipa 1 i infekcijom *Helicobacter pilori*, specifičnost plazma anti-TG antitela u dijagnozi HE je niska [9]. Osim prisustva visokog titra anti-TPO antitela i kliničke manifestacije, ne postoje dobro utvrđeni dijagnostički kriterijumi za HE, pa je HE dijagnoza isključenja. Mora se imati na umu i isključiti široka lista diferencijalnih dijagnoza (npr. toksične metaboličke encefalopatije, meningoencefalitis, psihijatrijske bolesti, moždani udar, zloupotreba droga itd.). Kod našeg pacijenta tumor markeri, skrining lekova, laboratorijska analiza krvi i likvora i radiološka eksploracija mozga isključuju druge poremećaje koji se smatraju važnim u diferencijalnoj dijagnozi.

Prikazani pacijent je imao akutne smetnje govora, praćene konfuzijom i amnezijom, i rezidualnom glavoboljom nakon jednog dana spontane regresije simptoma. EEG nalazi su nespecifični za HE i najčešća EEG abnormalnost je usporavanje od blagog do teškog stepena, što se primećuje u više od 95% slučajeva. EEG nalazi se mogu koristiti za procenu odgovora pacijenata na terapiju steroidima [10]. Došlo je do značajnog usporavanja EEG aktivnosti na dan nastanka deficita sa smanjenjem sledećeg dana posle

spontane regresije simptoma bolesti kod prikazanog pacijenta. Po završetku lečenja i potpunog kliničkog oporavka, EEG se normalizovao.

Pregled likvora može biti potreban da bi se isključio infektivni ili drugi oblik autoimunog encefalitisa. Hiperpoteinorahija je prisutna kod 85% pacijenata sa HE i smanjuje se sa lečenjem bolesti [11]. Abnormalno povišenje tiroidnih antitela u likvoru nalazi se kod 62–75% dijagnostikovanih pacijenata sa HE, koje nema kod zdravih osoba. Tiroidna antitela u likvoru mogu da perzistiraju posle kliničkog poboljšanja [12]. Prikazani pacijent je imao hiperproteinorahiju i pozitivne oligoklonalne trake u likvoru, što je veoma retko prisutno kod pacijenata sa HE. Većina pacijenata sa HE ima normalan nalaz mozga na Magnetnoj rezonanci, što se vidi u slučaju prikazanog pacijenta [13].

Dobar odgovor na terapiju steroidima je obeležje dijagnoze HE. Preporučuje se lečenje prednizonom (1-2 mg/kg dnevno). Tretman bi mogao početi visokom dozom IV metilprednizolona (500–1000 mg/d), a zatim se nastavlja oralnim protokolom. Do 40% pacijenata doživljava potpunu remisiju nakon prvog kursa kortikosteroidne terapije [14]. Neki pacijentima bude bolje bez terapije steroidima. Spontana regresija simptoma kod pacijenta je postignuta nakon jednog dana, dok su preostali simptomi povučeni uključivanjem kortikosteroidne terapije. U slučajevima otpornim na kortikosteroide, treba dodati imunosupresivne lekove, kao što su azatioprin, ciklofosamid i metotreksat ili imunomodulatornu terapiju kao što je davanje imunoglobulina intravenozno [15]. Pokazalo se da razmena plazme uklanja anti-TPO antitela i značajno ih smanjuje kod pacijenata sa HE, ali bez poboljšanja ni kliničkih ni neurofizioloških parametara [16]. Većina slučajeva ima dobre ishode.

Oligoklonalne trake u likvoru mogu biti od pomoći u dijagnozi HE s obzirom da je to još uvek slabo shvaćeno oboljenje. Takođe, brza dijagnoza HE i lečenje kortikosteroidima su važni za potpuni oporavak ovih pacijenata.

LITERATURA:

1. Schiess N, Pardo CA. Hashimoto's encephalopathy. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1142: 254–265.
2. Brain L, Jelinek JH, Bail K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 1966; 2:512-14.
3. Chaigne B, Beaufilet E, Jouan Y, et al. Hashimoto's encephalopathy. *Rev Med Interne* 2012;33: 390– 395.
4. Zhou JY, Xu B, Lopws J, Blamont J, Li L. Hashimoto encephalopathy: literature review *Acta Neurol Scand* 2017; 135: 285–290.
5. Blanchin S, Coffin C, Viader F, et al. Anti-thyroperoxidase antibodies from patients with Hashimoto's encephalopathy bind to cerebellar astrocytes. *J Neuroimmunol* 2007;192:13–20.
6. Peschen-Rosin R, Schabet M, Dichgans J. Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease. *Eur Neurol* 1999; 41(2): 79-84.
7. Lee SW, Donlon S, Caplan JP. Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT) or Hashimoto's encephalopathy: a case and review. *Psychosomatics* 2011; 52: 99–108.
8. Litmeier S, Prüss H, Witsch E, Witsch J. Initial serum thyroid peroxidase antibodies and long-term outcomes in SREAT. *Acta Neurol Scand* 2016;134(6):452-457.
9. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 391–404.
10. Schäuble B, Castillo PR, Boeve BF, Westmoreland BF. EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 32–37.
11. Jamrozik Z, Janik P, Kiljański J, Kwieciński H. Hashimoto's encephalopathy. Case report and literature review. *Neurol Neurochir Pol* 2004; 38: 55–59.
12. Payer J, Petrovic T, Lisy L, Langer P. Hashimoto encephalopathy: a rare intricate syndrome. *Int J Endocrinol Metab* 2012; 10: 506–514.
13. Chen N, Qin W, Wei C, Wang X, Li K. Time course of Hashimoto's encephalopathy revealed by MRI: report of two cases. *J Neurol Sci* 2011; 300: 169–172.
14. Vernino S, Geschwind M, Boeve B. Autoimmune encephalopathies. *Neurologist* 2007;13:140–147.
15. Jacob S, Rajabally YA. Hashimoto's encephalopathy: steroid resistance and response to intravenous immunoglobulins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 :455–456.
16. Cook MK, Malkin M, Karafin MS. The use of plasma exchange in Hashimoto's encephalopathy: a case report and review of the literature. *J Clin Apher* 2015; 30: 188–192.