

**Hashimoto Ensefalopatisi: Yoğun Bakım Ünitesinde Bir Olgu Sunumu**

**Hashimoto's Encephalopathy: A Case Report in the Intensive Care Unit**

<sup>1</sup>Yunus Oktay Atalay, <sup>1</sup>Cengiz Kaya, <sup>2</sup>Bahar Erbaş, <sup>2</sup>Hakan Silek, <sup>3</sup>Nurettin Lüleci

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı. Dış Anestezi Birimi.

<sup>2</sup>Emsey Hastanesi, Nöroloji Departmanı

<sup>3</sup>Emsey Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Bölümü.

**Sorumlu Yazar:**

**Doç. Dr. Cengiz KAYA**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon AD

Kurupelit, SAMSUN, Posta kodu:55139

**Tel:** 03623121919 - 4114

**Faks:** 03624576446

**Email:** raufemre@yahoo.com

**Özet**

Hashimoto ensefalopatisi (HE) otoimmün tiroid hastalıkları ile ilişkili otoimmün bir ensefalopatidir. HE, serebraliskemi atakları, epilepsi ve psikoz ile karakterize akut başlangıçlı veya yavaş form şeklinde depresyon, kognitif fonksiyonlarda azalma, miyoklonus, tremor veya bilinç düzeyinde değişikliklerle kendini gösterebilir. Klinik görüntüsü nedeniyle sıklıkla tanı koyulması güçtür. Tanı, serum ve/veya beyin omurilik sıvısında yüksek titre antitiroid antikörlerin varlığı, beyin omurilik sıvısı ve/veya görüntüleme testlerinde infeksiyöz, vasküler veya neoplastik etiyoloji ile uyumlu değişikliklerin olmaması ve immünsüpresif tedaviye iyi yanıt vermesi ile konmaktadır. Burada, ensefalit ön tanısı olan, 53 yaşında, kadın bir HE olgusu sunuldu. Olgumuz, intravenöz yüksek doz kortikosteroid tedavisine dramatik bir şekilde yanıt verdi.

**Anahtar kelimeler:** Antitiroid antikörleri, Hashimoto ensefalopatisi, Hashimoto tiroiditi, Kortikosteroidler, Yoğun bakım ünitesi.

## Abstract

Hashimoto's encephalopathy (HE) is an autoimmune encephalopathy associated with otoimmun thyroid diseases. HE may have an acute onset, characterized by episodes of cerebral ischemia, seizure, and psychosis, or it may present as an indolent form with depression, cognitive decline, myoclonus, tremors, and fluctuations in level of consciousness. Diagnosis is often difficult due to its clinical presentation. It is diagnosed by the presence of high titers of antithyroid antibodies in serum and/or cerebrospinal fluid; no alteration in the cerebrospinal fluid and/or imaging tests compatible with infectious, vascular, or neoplastic etiology; and a good response to immunosuppressive therapy. Here, we presented a case of 53-year-old woman with pre-diagnosis of encephalitis which is diagnosed as HE. Our case responded dramatically to high dose intravenous corticosteroid treatment.

**Keywords:** Antithyroid antibodies, Corticosteroids, Hashimoto's encephalopathy, Hashimoto's thyroiditis, Intensive care unit.

## Giriş

Hashimoto encefalopatisi (HE) bilinç bulanıklığı, halüsinasyon, delüzyon, epilepsi, kognitif disfonksiyon, davranış değişiklikleri, vaskülite bağlı tekrarlayıcı iskemik ataklar ve antitroid antikörlerin varlığı ile karakterize bir sendromdur (1-4). İlk kez 1966 yılında Brain ve arkadaşları tarafından bir vaka bildirimi şeklinde tanımlanmıştır (5). HE, özellikle 44-46 yaşları arasında, kadınlarda daha sık (dört kat) görülmektedir. Nadir görülen bu sendromun tahmini prevalansı 2/100,000'dir (4,6).

Klinik özellikleri, fulminan ensefalopatiden kronik demansa kadar çok farklı şekillerde kendini gösterebilse de iki başlıkta toplanabilir (7). Birincisi, vasküler tip (%25); akut başlangıçlı olup hemipleji, afazi, ataksi, piramidal yolak ve serebellum tutulum bulguları, kognitif disfonksiyon gibisemptomları içerir. İkincisi, diffüz tip (%75); daha yavaş başlangıçlı olup uykuya meyil, miyoklonus, epilepsi, migren, bilinç kaybı gibi semptomları ihtiva eder (4,8). Bu iki klinik görüntü bazen beraber de bulunabilirler (4). Semptomlar genellikle periyodik vasıflı olup bazı durumlarda hastalar kendiliğinden remisyona girebilmektedir (9).

Geri dönüşümlü nöropsikiyatrik bozukluklarla karakterize, otoimmün bir sendrom olarak kabul edilen HE'nin kesin etiolojisi bilinmemektedir. Tiroid hastalığı hikayesi ile birlikte diğer otoimmün bozuklukları olan hastalarda, HE riski çok daha fazladır (10). Buna rağmen çoğu hastanın ya tiroid fonksiyonları normal ya da subklinik hipotiroidizmi (>%60) mevcuttur. Sadece hastalarının %20'si hipotiroidik iken %10'dan azı hipertiroidiktir (3). Bu olgu sunumunda, ensefalit ön tanısı ile takip edilen ve yüksek doz intravenöz steroide dramatik bir şekilde yanıt veren bir HE vakasının sunulması amaçlandı.

**Olgu Sunumu:** Elliüç yaşında bayan hasta, ateş ve bilinç bulanıklığı şikâyetiyle hastanemize başvurdu. Anamnezinde yalnızca hipotiroidi şikâyeti bulunan hastanın, yapılan nöroloji muayenesinde ense sertliği ve kognitif fonksiyonların azaldığı ancak oküler hareketler ve derin tendon reflekslerinin normal olduğu tespit edildi. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen

hastanın glasgow koma skoru 8/15 olarak belirlendi. Herhangi bir parezi, ekstrapramidal veya otonomikdisfonksiyon tespit edilemeyen hastanın bir saat sonra Glasgow koma skoru geriledi (6/15). Yapılan değerlendirme neticesinde mekanik ventilasyon kararı alınan hasta entübe edilerek ventilatöre bağlandı. Kan biyokimya (elektrolit değerleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri) ve kan sayımı ile ilgili testlerde herhangi bir anormalliğe rastlanılmadı. Bunun üzerine tanı koyabilmek için hastaya lumbar ponksiyon uygulandı. Alınan beyin omurilik sıvısında (BOS) herhangi bir hücre tespit edilemedi ve protein ve glukoz seviyesinin normal olduğu görüldü. Hastanın serum tiroid stimulan hormon seviyesi 2,43 mIU/mL (normal değerler; 0,350-5,500 mIU/mL) ve serbest tiroksin (T4) seviyesi 1,21 ng/dL (normal değerler 0,9-1,8 ng/dL) olarak tespit edildi. Ensefalit olabileceği düşünülerek serum, idrar ve BOS örnekleri viral ve bakteriyel enfeksiyon açısından analiz edildi. Yapılan analiz neticesinde herhangi bir patojene rastlanılmayınca, HE ön tanısıyla hastada antitiroperoksidaz antikor (anti-TPO-Ab) seviyesinin bakılmasına karar verildi. Yapılan laboratuvar değerlendirmesi sonucunda anti-TPO-Ab titresi 235 IU/mL (normal değeri 9 IU/mL) olarak tespit edildi. HE olabileceği düşünülen hastaya beş gün boyunca 1 g/gün iv. metilprednizolon verildi. Yapılan tedavinin ikinci gününde gözlerini açan ve verilen komutları yerine getirebilen hastanın mekanik ventilasyondan ayrılması planlandı. Bu arada steroid dozu 1 mg/kg olacak şekilde azaltılarak nasogastrik aracılığı ile verildi. Ancak yoğun bakım ünitesinde takip edilirken ventilatör ilişkili pnömoni gelişen hasta üç hafta sonra solunum yetmezliğinden kaybedildi.

## Tartışma

HE, etyoloji, patogenezeve histolojik karakteristikleri tam olarak anlaşılammış nadir bir nörolojik bozukluktur (4). Otoimmün tiroid hastalıkları (Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi) ile HE arasındaki ilişki hala açık olarak ortaya konamamıştır (11). Otoimmün tiroid hastalıklarının patogenezinde tiroid stimulan hormon ve tiroid bezine karşı gelişen antikorlar önemli rol oynamaktadır. Bunlardan özellikle tiroid bezine karşı gelişen antikorların (anti-TPO-Ab, anti-globulin ve anti-sodyum-iyodinsimporter antikor) HE patogenezi için önemli olduğu düşünülmektedir (6,12). Bunların dışında anti- $\alpha$ -enolizasyon anti-nöron, anti-miyelin temel protein ve anti-bovin serebrosit antikorlarının da HE tanısında diagnostik değerleri vardır (13). Yine de antikor titresinin miktarı ile hastalığın şiddeti arasında belirgin bir korelasyon bulunamamıştır (6,13). Ancak, anti-TPO-Ab titresininsteroid tedavisi ile belirgin olarak düşmesi bu antikor titresinin takibinin hastalığın progresyonu hakkında bilgi verebileceği kabul edilmektedir (13).

Hastaların %75-80'inde BOS incelemesi yapıldığında protein konsantrasyonunun arttığı görülmektedir. Buna bir miktar lenfosit (%14) ve IgG artışı da eşlik edebilir (4,14). Hastaların çok az bir kısmında (%13) BOS'ta antitiroid antikor tespit edilmiştir (14). Bazı hastalarda C-reaktif protein, eritrosit sedim artışı, hafif miktarda karaciğer enzimlerinde artış da görülmektedir (15). Ancak bu belirteçlerin spesifitesihala yeterli bulunmamaktadır (14,16).

Bunların dışında EEG hastalığın seyri için kullanılabilir. Hastaların %90-98'inde EEG dalgalarında nonspesifik

yavaşlama görülür (4,6,16). Ayrıca hastaların çoğunda bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme de normaldir. Bazı bulgular tespit edilse bile bunlar non-spesifik özellikler göstermektedir (2).

Tanı koymak için diagnostik kriterlerin oluşturulamaması ayrıcı tanıda önemli zorluklara neden olmaktadır. Yaygın kognitif disfonksiyon veya bilinç değişikliği gelişen hastalarda enfeksiyon, metabolik bozukluklar, intoksikasyonlar ve tümör gibi sebepler dışlandıktan sonra yükselmiş antitiroid antikörlerinin varlığı ile günümüzde tanı koyabilmekteyiz (13). Ancak Gianluca ve arkadaşları HE tanısı için bazı esas tanı kriterleri önermişlerdir. Bunlardan birincisi; akut veya subakut başlangıç, fokal veya yaygın nörolojik hasar bulgu ve semptomları; ikincisi otoimmün tiroid hastalık varlığı ve var olan hastalığın sinir sistem bulgu ve semptomlarını açıklayamaması; üçüncüsü enfeksiyon, metabolik bozukluklar, intoksikasyon ve diğer nörolojik bozuklukların dışlanması; dördüncüsü ise steroid tedavisine yanıt vermesidir. Bunlara ilave kriterler olarak yüksek titrede antitiroid antikörleri, BOS incelemesinde hücre artışı olmaksızın protein artışı ve nonspesifik EEG bulgularının olup olmadığının da değerlendirilmesini önermişlerdir. Buna göre, tüm bu kriterler mevcut ise kesin tanı, esas kriterlerin yanında ilave kriterlerden birinin varlığında yüksek olasılıklı tanı ve yalnızca esas kriterler mevcut ise düşük olasılıklı tanı konulabilir demişlerdir (17).

HE sahip olduğu klinik görüntü (kognitif disfonksiyon, demans, konfüzyon, inme atakları gibi) sebebiyle

birçok hastaya başlangıçta demans, viral ensefalit, Creutzfeld-Jacob hastalığı gibi yanlış tanı konulabilmektedir (3). Bunların dışında ayrıcı tanıda, deliryum, demans, sporadik Creutzfeldt-Jacob hastalığı, Alzheimer, epilepsi, fokal nörolojik defisit, iskemik ataklar, serebral vaskülit, menenjit, toksik metabolik ensefalopati, paraneoplastik sendromlar psikiyatrik bozukluklar gibi hastalıklar da vardır (4,13). Bu sebeple sendromun özelliklerinin tanınması hem ayrıcı tanı hem de kolay tedavi edilebilir olması nedeniyle önem taşımaktadır. Özellikle ensefalopatili hastalarda akılda tutulması gereken bir sendromdur (1).

HE aynı zamanda otozomal tiroiditis ilişkili steroid yanıtı ensefalopati (steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis; SREAT) olarak da adlandırılmaktadır (15). Buradan da anlaşılacağı üzere, tedavide steroidler önemli yer tutmaktadır (3,18). Tedavi yüksek doz prednizon uygulaması (1-2 mg/kg) ilk seçenektir ve hastalar %98 oranında iyi yanıt verir (4,13). 4-6 hafta kullandıktan sonra doz, reküransleri engellemek için yavaşça azaltılır. Hastaların çoğu, uzun süre (4-10 yıl) steroid tedavisine ihtiyaç duyarlar. Diğer bir uygulama şekli ise 1 g prednizon iv. 3-5 gün boyunca uygulanır, daha sonra doz azaltılarak uzun süreli oral tedaviye geçilir. Steroid yanıtı iyi değilse azatioprin ile kombine tedavi düşünülebilir. Bunların yanında plazmaferez, intravenöz immünglobulin, siklofosfamid veya metotreksat da kullanılabilir (6,13,19,20).

Sonuç olarak, nedeni belirlenememiş ensefalopati olgularında özellikle yüksek titre anti-TPO-Ab varlığı HE şüphesini akla getirmelidir. Ayrıca

hastaların büyük bir kısmında steroid tedaviye yanıtın iyi olması sendromun tanınabilir olmasını daha önemli hale getirir.

**Not:** 19. Uluslararası Yoğun Bakım Sempozyumunda poster sunumu yapılmıştır (10-11 Mayıs 2013).

## Kaynaklar

1. Kirshner HS. Hashimoto's encephalopathy: a brief review. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(9):476.
2. Payer J, Petrovic T, Baqi L, Lisy L, Langer P. Hashimoto's encephalopathy and rare cases of hyperthyroidism (review and case report). *Endocr Regul.* 2009;43(4):169-78.
3. Mocellin R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimoto's encephalopathy : epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs.* 2007;21(10):799-811.
4. Canelo-Aybar C, Loja-Oropeza D, Cuadra-Urteaga J, Romani-Romani F. Hashimoto's encephalopathy presenting with neurocognitive symptoms: a case report. *J Med Case Rep.* 2010;4:337.
5. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet.* 1966;2(7462):512-4.
6. He L, Li M, Long XH, Li XP, Peng Y. A case of Hashimoto's encephalopathy misdiagnosed as viral encephalitis. *Am J Case Rep.* 2013;14:366-9.
7. Afshari M, Afshari ZS, Schuele SU. Pearls & oysters: Hashimoto encephalopathy. *Neurology.* 2012;78(22):e134-7.
8. Ochi H, Horiuchi I, Araki N, Toda T, Araki T, Sato K, et al. Proteomic analysis of human brain identifies alpha-enolase as a novel autoantigen in Hashimoto's encephalopathy. *FEBS Lett.* 2002;528(1-3):197-202.
9. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev.* 1994;15(6):788-830.
10. Gupta A, Shelton W, Singh R, Pandey A. Altered mental status: what is the diagnosis? *BMJ Case Rep.* 2015;2015.
11. Huang X, Yu Y, Zhang H, Liu J, Sun Y, Chang M, et al. Hashimoto encephalopathy associated with hyperthyroidism: A case report. *Exp Ther Med.* 2014;8(2):515-8.
12. Oide T, Tokuda T, Yazaki M, Watarai M, Mitsunashi S, Kaneko K, et al. Anti-neuronal autoantibody in Hashimoto's encephalopathy: neuropathological, immunohistochemical, and biochemical analysis of two patients. *J Neurol Sci.* 2004;217(1):7-12.
13. Zhu Y, Yang H, Xiao F. Hashimoto's encephalopathy: a report of three cases and relevant literature reviews. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(9):16817-26.
14. Ferracci F, Carnevale A. The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity. *J Neurol.* 2006;253(8):975-84.
15. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, Vernino S, Lucchinetti C, Swanson J, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol.* 2006;63(2):197-202.
16. Payer J, Petrovic T, Lisy L, Langer P. Hashimoto encephalopathy: a rare intricate syndrome. *Int J Endocrinol Metab.* 2012;10(2):506-14.
17. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW,

- Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489-99.
18. Schiess N, Pardo CA. Hashimoto's encephalopathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1142:254-65.
19. Nagpal T, Pande S. Hashimoto's encephalopathy: response to plasma exchange. *Neurol India.* 2004;52(2):245-7.
20. Cornejo R, Venegas P, Goni D, Salas A, Romero C. Successful response to intravenous immunoglobulin as rescue therapy in a patient with Hashimoto's encephalopathy. *BMJ Case Rep.* 2010;2010.

