

Adolesan Çağı Akut Konvülziyonunda Nadir Bir Etiyoloji; Hashimoto Ensefalopatisi

Hashimoto Encephalopathy: A Rare Cause of Acute Convulsion in Adolescence

Öz

Hashimoto ensefalopatisi (HE); epileptik nöbetler, hareket bozuklukları, kognitif bozukluklar ve psikiyatrik semptomları içerebilen, kan ve beyin-omurilik sıvısında tiroid antikorları yüksekliği ile karşımıza çıkan, steroid tedavisine çok iyi cevap veren nadir bir hastalıktır. Hastalar hafif düzeyde hipotiroidik veya ötiroidik olabilirler. Tüm yaş gruplarını etkileyebileceği gibi çocukluk çağı içinde özellikle adolesan dönemde sık görülmektedir. Burada 15 yaşında akut konvülziyon ile başvuran HE tanısı almış bir kız hasta sunulmaktadır. Amacımız tanısı konulup tedaviye başlanıldığı zaman çok hızlı cevap alabildiğimiz bu hastalığın pediatrik çağıdaki farkındalığını arttırmaktır.

Abstract

Hashimoto encephalopathy (HE) is a rare/an uncommon disease/syndrome which can include movement disorders, cognitive disabilities and psychiatric symptoms. It is determined with elevated levels of thyroid antibodies in blood and cerebrospinal fluid and greatly responds to steroid treatment. Patients can be mildly hypothyroidic or euthyroidic. It can be seen in all ages but especially in adolescence. We represented 15-year-old female patient admitted to our hospital with acute convulsion and diagnosed as HE. Our aim is to increase awareness of this disease in pediatric patients responding immediately after exact diagnosis.

Giriş

Haşimoto tiroiditi (HT) erişkinlerde ve çocuklarda görülen en sık tiroiditdir. Çocukluk çağındaki sıklığı %1.2 iken, erişkinlerde bu oran artmakta %5'lere kadar yükselmektedir (1,2). HT nörolojik ve psikiyatrik semptomlarla karşımıza gelebilmektedir. Nöropati, serebellar disfonksiyon, ensefalopati, miksödem, koma, demans, depresyon ve psikoz, görülebilen nörolojik ve psikiyatrik tablolardır. Haşimoto ensefalopatisi (HE); serum ve/veya beyin-omurilik sıvısında (BOS) artmış anti-tiroid peroksidaz antikorları (Anti-TPO), BOS' da artmış protein konsantrasyonu, spesifik olmayan elektroensefalografi (EEG) ve magnetik rezonans (MR) bulguları ile karakterize patogenezi tam anlaşılmayan bir hastalıktır. Başlangıcı akut, subakut olabilir;

Uzm. Dr. Serhat GÜLER¹

Prof. Dr. Burak TATLI²

¹Sağlık Bakanlığı Edirne Devlet Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği
²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

¹Sağlık Bakanlığı Edirne Devlet Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği
²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Tel/phone: +90 505 758 89 93
mail: serhatguler@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:

Hashimoto, tiroidit, ensefalopati, adolesan.

Keywords:

Hashimoto, thyroiditis, encephalopathy, adolescence.

Geliş Tarihi - Received

23/03/2016

Kabul Tarihi - Accepted

21/04/2016

izleyen süreçte ise remisyon ve relapslarla karşımıza çıkabilir (3). Burada 15 yaşında HT tanısı almış bir kız hasta sunulmaktadır. Amacımız tanısı konulup tedaviye başlanıldığı zaman çok hızlı cevap alabildiğimiz bu hastalığın pediatrik çağda farkındalığını arttırmaktır.

Vaka

15 yaşına kadar sağlıklı, kronik bir hastalığı ve nörolojik bir problemi olmayan kız hasta, acil servisimize generalize tonik klonik konvulsiyon geçirerek başvurdu. Hastamızda geçirilmiş viral bir enfeksiyon, travma, yolculuk öyküsü, böcek ısırığı, evcil hayvan teması yoktu. Ateş 36.40C idi. Son beş günlük dönemde ajitasyonu olduğu ve çabuk sinirlendiği, kavga etmek için bahane aradığı ailesi tarafından belirtildi. Nöbet sonrası vital bulgu takibinde bir problem görülmedi. Laboratuvar çalışmalarında; tam kan sayımı, CRP, elektrolitler, laktat ve amonyak değerleri normal sınırlar içinde bulundu. İntoksikasyon için alınan kan ve idrar tetkikleri negatif sonuçlandı. Göz dibi muayenesinde ödem görülmedi. Çekilen beyin MR'da beyin ödemi ve patolojik özellik saptanmadı. BOS analizinde protein (30 mg/dL; Normal: 15-45 mg/dL), glukoz (71 mg/dL), lökosit ve eritrosit değerleri incelendi. Oligoklonal bant negatif, herpes simpleks virus ve enterovirus PCR negatif bulundu. BOS, kan ve idrar kültürlerinde üreme görülmedi. Burun ve nazofaringeal alınan sürüntülerde viral etioloji belirlenemedi (RSV, influenza, parainfluenza). EEG' de zemin ritminin nöbet sonrası yavaşladığı, takiplerde 3. günde düzeldiği izlendi. Hastanın 4 günlük hastane takibinde nöbeti gözlenmedi ve vital bulguları normal olan hasta taburcu edildi.

6 hafta sonra mide bulantısı, baş dönmesi, fotofobi, saldırganlık, konsantrasyon bozukluğu, uyku problemleri ile hasta tekrar kliniğimize başvurdu. Hasta huzursuz, dikatsiz, emir ve komutlara istemli uymadığı, sözel iletişime uyum sağlamadığı görüldü. Serebellar sistem, motor ve duysal nörolojik muayenesi normal ve bilinci açıktı. Rutin alınan tarama testleri içinde TSH değerlerinin yüksek (27.3 mIU/L; Normal: 0.4- 4.0), serbest T4 değerinin (5.2 pmol/L; Normal: 7.4-21.0) düşük olduğu görüldü. Ultrasonda genişlemiş tiroid bezi saptandı. Bakılan Anti-TPO (1850 IU/mL; Normal: <55 IU/mL) ve antitroglobulin (Anti-TG) (487 IU/mL; Normal: <35 IU/mL) antikorlarının yüksek olduğu bulundu. Tirotropin reseptör antikor (TRAb), antinükleer antikor (ANA), anti-dsDNA, anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA), romatoid faktör (RF) negatif bulundu. Ailede otoimmün hastalık hikayesine rastlanmadı. Hastaya 50 mcg/gün levo-

tiroksin tedavisi başlandı. Gözlem altında 24. saatte tekrar generalize tonik klonik nöbet geçirdi ve bilinç bulanıklığı oluştu. Yoğun bakımda takibe başlanılan hastanın BOS'unda bakılan Anti-TPO (650 IU/mL) ve Anti-TG (356 IU/mL) antikorlarının yüksek olduğu görüldü. Diğer BOS tetkiklerinde protein 90 mg/dL, lökosit ve eritrosit saptanmadı. Bakılan otoimmün ensefalit paneli (anti-NMDAR, AMPAR1, AMPAR2, CASPR2, LGI1, GABAR, anti-GAD) negatif bulundu. Hastamız tekrarlayıcı ensefalopati tablosu, BOS ve kan tetkikleri doğrultusunda HE olarak tanı aldı.

Hastaya 3 gün boyunca 1 gram/gün metilprednizolon tedavisi (pulse steroid dozu: 15-30 mg/kg/gün, maksimum: 1 gram/gün) başlandı. 2mg/kg/gün metilprednizolon tedavisi idame dozunda devam edildi. Geçirmiş olduğu nöbet için levitirasetam tedavisi (30/mg/kg/gün) başlandı ve devam edildi. Hastanın nörolojik ve psikiyatrik bulguları 5. gün – 3 hafta arasında progresif şekilde düzeldi. Tedavi sonrası epileptik nöbet görülmedi. Levotiroksin tedavisine devam edildi.

Tartışma

Hashimoto ensafalopatisi nadir görülen ancak tedavi edilebilen bir ensefalopati nedenidir. Bilişsel işlevlerde ve kognitif fonksiyonlarda bozulma, davranış değişikliği, epileptik krizler gibi nörolojik ve psikiyatrik klinik ile karşımıza gelebilir (4). Klinik süreçte hastalık remisyon ve relapslarla karşımıza çıkabilir (3). Bizim hastamız ilk başvurusunda epileptik kriz ile karşımıza gelmiş, klinik olarak normale döndükten sonra 6 hafta sonra ensefalopati tablosuna girmiştir. Tahmini sıklığı HE'nin 2.1/100,000 kadardır. Pediatrik hastaların %88'i kız olup ortalama görülme yaşı 14 yaştır (5). HE 'nin patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır. Ancak altta yatan temel mekanizmanın nörolojik sistemi etkileyen bir vaskülitik reaksiyon olduğu düşünülmektedir. Postmortem yapılan beyin biyopsilerinde dokuda lenfositik infiltrasyon dikkat çekmektedir. Ayrıca bu hastalarda alfa enolaz enzimine karşı antikor titresinde artış görülmüştür. Alfa enolaz enzimi; tiroid dokusu, endotel hücreleri ve beyin gibi bir çok dokuda izole edilmiştir (6). Antitiroid antikorlar her zaman serumda yüksek olmasına karşın; BOS'da her zaman yüksek olmayabilir. BOS'da ayrıca dolaşan immun kompleksler izole edilmiştir. Fakat BOS'daki antikorlar ve immun kompleks konsantrasyonu; hastalığın şiddeti ve klinik düzelmede belirleyici göstergeler değildir. İyileşme olsa da BOS'daki antikor titresinin yüksek devam etmesi beklenilir (7).

Tablo 1. Hashimoto Ensefalopatisi tanı kriterleri (10).

1. Ensefalopati tablosu; kognitif bozulma ve bunun yanında; nöropsikiyatrik etkilenme (halüsinasyon, sanrılar, paranoya gibi), miyoklonus, epiptik kriz (generalize ve parsiyel nöbetler) ve fokal nörolojik defisit kliniğinden en az birinin olması
2. Serum Anti-TPO pozitifliği
3. Orta düzeyde hipotiroidizm veya normal tiroid fonksiyonları
4. Kan, BOS ve idrarda enfeksiyon, toksik, metabolik ve neoplastik hastalıklarla ilgili kanıtın olmaması
5. Voltaj kapılı kalsiyum kanalları, voltaj kapılı potasyum kanalları ve paraneoplastik antikorların kanda negatif olması.
6. Beyin görüntülemesinde vasküler, neoplastik ve diğer yapısal lezyonların olmaması
7. Glukokortikoid tedavisi sonrası nörolojik ve bilinç durumunun normal yada normale yakın düzelmesi

Tanı için Castello ve ark.'larının (8) belirlediği kriterler kullanılmaktadır (Tablo 1). Bizim hastamızda bu tabloya uygun tüm kriterler pozitif olarak saptandı. HE'de davranış değişikliği çocuklardaki en sık görülen başvuru şeklidir (3). Bizim hastamızın ilk geçirdiği nöbet öncesi davranış değişiklikleri ortaya çıkmıştır. Ayrıca yeniden hastane yatışına kadar geçen altı haftalık sürede davranış değişikliği, saldırganlık ve hafıza problemleri olduğu aile tarafından belirtilmiştir. Akut başlangıçlı psikoz, düşünce bozuklukları, sosyal geri çekilmeler, depresyon, hızlı ilerleyen demans, psikotik ataklar, tremor, rijidite, bilinç bulanıklığı, halüsinasyonlar görülebilecek psikiyatrik semptomlardır (9). Görüntüleme yöntemlerinde alta yatan patolojiye spesifik bulgular elde edilememektedir. Bilgisayarlı tomografi genellikle normaldir. Beyin MR normal olabildiği gibi, nonspesifik bulgularda (serebral atrofi, ventriküler dilatasyon, subkortikal bölgelerde anormal sinyal değişimleri) karşımıza çıkabilir (6). Bizim

hastamızda çekilen beyin MR'ında patolojik bir özellik görülmemiştir. SPECT (Single-photon emission computed tomography)'de genellikle serebral hipoperfüzyon görülmektedir (6). EEG'de diffüz zemin aktivitesinde yavaşlama veya epileptiform aktivite gözle çarpılmaktadır (10). Hastamızda akut dönemde görülen zemin aktivitesindeki yavaşlamanın kontrollerde giderek düzeldiği görülmüştür. Tablo 2'de HE'deki tanı kriterlerinde kullanılan parametrelerin sıklıkları gösterilmiştir (9).

Literatürde bu hastaların %60-85'inde BOS protein yüksek olduğu görülmüştür. Montagna ve ark.'ları (9) BOS proteindeki belirgin yükselmenin nedeninin intratekal sentezden ziyade, kan-beyin bariyerindeki hasara bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir. Bizim hastamızın ilk bakılan BOS proteinini normal değere sahipken, 6 hafta sonra bakılan BOS proteinin belirgin yüksek olduğu görüldü. Bu da semptomlarla beraber artan protein değerinin, semptom şiddeti ile ilişkili olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir. TSH ve serbest T4 tanı ve prognozda etkisizdir. Pediatrik hastaların sadece yaklaşık %50'sinde TSH yüksek, serbest T4 düşük bulunmuştur. Diğer yarısında ise tiroid fonksiyonları normaldir (8). Başlangıç tedavisi olarak hastalara levotiroksin başlanır. Ancak HE'de akut tedavide levotiroksinin etkinliği yoktur (5). Bizim hastamızın tiroid fonksiyonları hipotiroidi ile uyumlu bulunmuştur.

Tedavide ilk seçenek yüksek doz (20-30 mg/kg/gün) glukokortikoidlerdir. Hastalarda tedavi süresi en az 6 ay olmalıdır. Bazı durumlarda bu süre 1-2 yıla kadar uzatılabilir. Glukokortikoid tedavisi sonrası hastanın klinik olarak düzelmesi önemli bir bulgudur (5). Tedavinin erken sonlandırılması relaps sıklığını arttırmaktadır. Nadir olarak hastalar glukokortikoidlere dirençli olmaktadır. Bu hastalarda alternatif tedavide IVIG ve plazmaferez diğer yöntemlerdir (2). Ek olarak immün modülatör tedavide azotiyopürin, metotreksat ve siklofosfamid, steroidlerle tedaviye dirençli olduğu durumlarda kullanılabilir (5). Hastamız puls steroid tedavisi sonra 5.günden itibaren belirgin klinik düzelmeye göstermiştir. Tedavi süresi 6 aya tamamlanması planlanmıştır.

Tablo 2. HE'de tanısal bulguların sıklığı (9).

Tanısal bulgular	Sıklık (%)
Anti tiroid antikorlar	
-Anti-TPO	86-100
-Anti-TG	73
Tiroid hormon düzeyi	
-Ötroid ve subklinik hipotiroidi	65-75
-Klinik hipotiroidi	16-20
-Klinik hipertiroidi	5-7
BOS analizi	
-Yükselmiş protein	60-85
-Pleositoz	6-25
-Pozitif tiroid antikorları	62-75
-Artmış IgG	14
-Oligoklonal bant	8-33
Anti-enolaz antikoru	65-68
EEG anormallığı	85-98
BT ve MR'da patolojik bulgu	36-49
SPECT	
-Fokal hipoperfüzyon	73
-Global hipoperfüzyon	9
-Normal bulgular	18

Sonuç olarak, HE çocukluk çağında, özellikle adolösanlarda tedavi edilebilir ensefalopati nedenlerinden biridir. Hastalığın tedavi sonucu hızlı düzelme göstermesi gereksiz tetkik, tedavi ve invaziv girişimlerin önüne geçeceği aşıkardır. Enfeksiyon kanıtı olmayan her ensefalopatide ve nedeni açıklanamayan epileptik nöbetlerde pediatrik çağda mutlaka akla gelmelidir.

Kaynaklar

1. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, Rall JE, Tyler FH. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr* 1975; 86: 675–82.
2. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 174–80.
3. Nandi-Munshi D, Taplin CE. Thyroid-related neurological disorders and complications in children. *Pediatr Neurol* 2015; 52: 373–82.
4. Fatourechi V. Hashimoto's encephalopathy: myth or reality? An endocrinologist's perspective. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 53–66.
5. Mocellin R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimoto's encephalopathy: epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs* 2007; 21: 799–811.
6. Yoneda M, Fujii A, Ito A, Yokoyama H, Nakagawa H, Kuriyama M. High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase in Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2007; 185: 195–200.
7. Ferracci F, Moretto G, Candeago RM, et al. Antithyroid antibodies in the CSF: their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2003; 60: 712–14.
8. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 2006; 63 (2): 197-202.
9. Montagna G, Imperiali M, Agazzi P, et al. Hashimoto's encephalopathy: A rare proteiform disorder. *Autoimmun Rev* 2016; 15 (5): 466-76.
10. Vasconcellos E, Pina-Garza JE, Fakhoury T, Fenichel GM. Pediatric manifestations of Hashimoto's encephalopathy. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 394–98.