

**Olgu Sunumu / Case Report**

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2013.03

**Ekstrapiramidal Bulgular ve Spontan Remisyonlarla Seyreden Bir Hashimoto Ensefalopatisi Olgusu****A Case of Hashimoto's Encephalopathy Presenting with Extrapiramidal Symptoms and Spontaneous Remissions**Esra ACAREL<sup>1</sup>, Lütfü HANOĞLU<sup>1</sup> Ebru ÖZAY ERDUĞRUL<sup>2</sup><sup>1</sup>*İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*<sup>2</sup>*İstanbul Medipol Koşuyolu Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*

Hashimoto ensefalopatisi, Hashimoto tiroiditi ile ilişkili olduğu düşünülen, nörolojik ve psikiyatrik semptomlarla seyreden, yüksek antitiroid antikörleri, elektroensefalografi anomalileri, spesifik olmayan görüntüleme bulguları ve kortikosteroid tedavisine iyi yanıtla karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Bu yazıda, ekstrapiramidal semptomlar, çift görme, dizatri, ataksi ve ılımlı kognitif bozulma şeklinde akut nörolojik ataklardan oluşan bulgularla seyredip, spontan remisyonla giren, ancak son atağında Hashimoto ensefalopatisi tanısı konulan 72 yaşında bir erkek olgu sunuldu. Olgumuzu nadir görülen bir nörolojik tabloyu vurgulamak ve ayrıca Hashimoto ensefalopatisinde spontan remisyonun nadir bildirilmiş bir durum olması nedeniyle sunuyoruz.

**Anahtar Sözcükler:** Kortikosteroid; ekstrapiramidal bulgular; Hashimoto ensefalopatisi.

Hashimoto's encephalopathy is a rare disease which is attributed to be related with Hashimoto's thyroiditis and characterized by neurological and psychiatric symptoms, high levels of anti-thyroid antibodies, abnormal electroencephalography, and non-specific imaging findings with good response to corticosteroid therapy. In this article, we report a 72-years-old male case who experienced acute neurologic episodes including extrapyramidal findings, diplopia, dysarthria, ataxia and mild impairment in cognitive functions, followed by spontaneous remissions and was diagnosed as Hashimoto's encephalopathy in his last episode. We present this case both to emphasize this rare neurological case and the unusual case of spontaneous remission reported in Hashimoto's encephalopathy.

**Key Words:** Corticosteroid; extrapyramidal symptom; Hashimoto's encephalopathy.

Hashimoto ensefalopatisi (HE) ilk defa 1966 yılında Brain ve ark.<sup>[1]</sup> tarafından otoimmün tiroidit hastalarında gelişen, yaşamı tehdit edebilen ancak steroide iyi yanıtla geçici bir ensefalopati tablosu olarak tanımlanmıştır. Tanım olarak, Hashimoto tiroiditi ile ilişkili olduğu düşünülen, nörolojik ve psikiyatrik semptom-

larla seyreden, yüksek antitiroid antikörleri, elektroensefalografi anomalileri, nonspesifik görüntüleme bulguları ve kortikosteroidde iyi yanıtla karakterize, nadir, iyi anlaşılammış ve ayırıcı tanıda sıklıkla gözden kaçabilen bir hastalıktır.<sup>[2]</sup> Hastalık semptomlarının başlama yaşı ortalama 44 olup, kadın-erkek oranı 4:1'dir.

Klinik bulgular değişken ve nonspesifiktir. Semptomların başlangıcı akut veya subakut olabilir, iki tip klinik tablo tanımlanmıştır: Birincisi relapsing-remiting veya vaskulitik tip; ensefalopati ve inme benzeri ataklar ile bulgu verir. İkinci tip olan yaygın progresif tip ise sinsi başlangıç ve dalgalanma ile progresyon gösteren psikiyatrik semptomlar ve demans ile kendini gösterir. Her iki tipte de tremor, miyokloni, nöbet, stupor ve koma izlenebilir. Klinik tablonun geniş spektrumlu ve nonspesifik olması tanıyı zorlaştırmaktadır ve bu nedenle de hastalığın gerçek sıklığı bilinmemektedir. Hastalık progresif veya tekrarlayıcı bir seyir gösterebilir.<sup>[3-5]</sup>

Klinik tablonun şiddeti tiroid fonksiyonlarından ziyade otoimmün antikor titresini ile ilişkilidir. Ancak otoimmün tiroid antikorlarının patogenezdaki yeri net olmamakla birlikte anti tiroid peroksidaz (anti-TPO) antikorlarının tiroid hücrelerine karşı hücrel toksisite ve komplemana bağlı hücrel toksisiteyi artırdığı bilinmektedir.<sup>[2]</sup> Hashimoto tiroiditi olan kişilerde, ensefalopati gelişiminden otoimmün serebral vaskulit veya otoantikorlar nedeniyle gelişen anti-nöronal aktivasyonun sorumlu olabileceği düşünülmektedir.<sup>[6]</sup> Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, yüksek antikor titresine sahip ötiroid fonksiyonlu hastalarda, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi ile serebral hipoperfüzyon olduğu gösterilmiştir.<sup>[7]</sup> Yine difüzyon manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile yapılan çalışmalar da otoimmün enflamasyonu desteklemektedir.<sup>[8,9]</sup>

Bu çalışmada, temelde hareketlerde yavaşlama, rijidite, tremor biçiminde ön planda ekstrapiramidal bulgular ve buna ilave olan; çift görme, dizartri, ataksi, ılımlı kognitif bozulma şeklinde nörolojik tablo gösteren ataklar ve spontan remisyonlarla seyreden, son atağında Hashimoto ensefalopatisi tanısı konulan bir olgu sunuldu.

### OLGU SUNUMU

Yetmiş iki yaşında erkek hasta, çift görme, konuşmasında bozulma, yürümesinde ve hareketlerinde ağırlaşma, hafif dengesizlik ve unutkanlık yakınmaları ile 2011 yılının Aralık ayında nöroloji polikliniğimize başvurdu. Hastanın

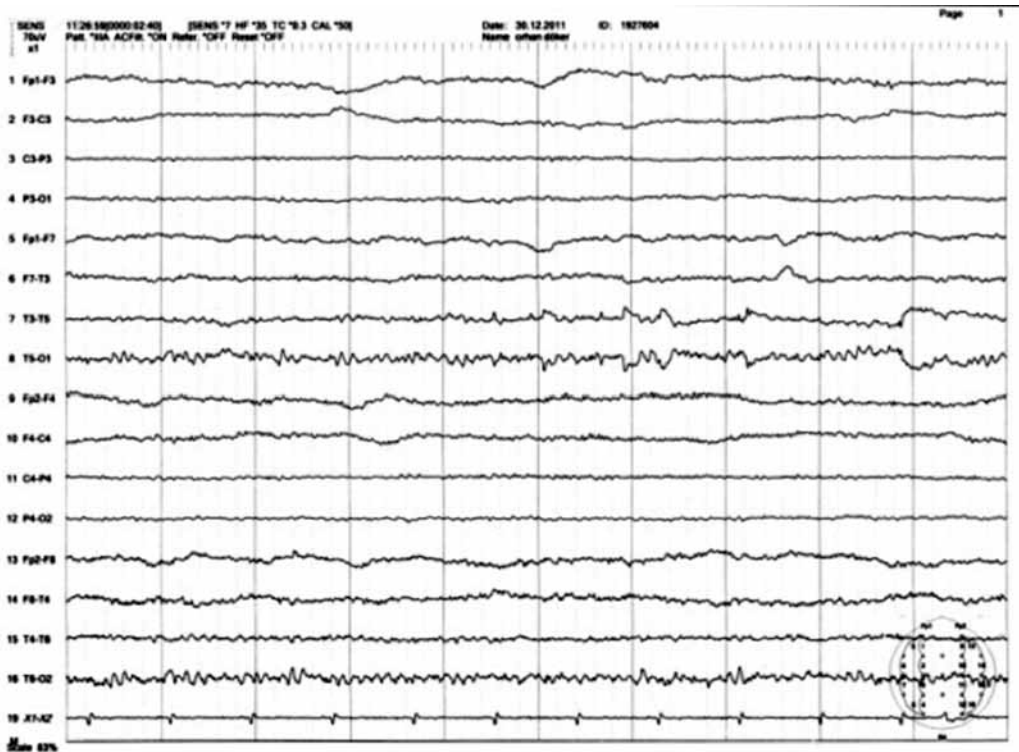
öyküsünden 2003 yılında birkaç ay sürüp kendiliğinden düzelen, çift görme ve konuşmada bozulma yakınması olduğu, daha sonra 2006 yılında altı ay kadar süren aynı şeyleri tekrar tekrar sorma ve evinin yolunu şaşırarak düzeyde artan unutkanlık sorunu yaşadığı, ancak bu atakların da yine tedavi almadan tama yakın düzeldiği öğrenildi. Buna ilaveten 2006 yılındaki atak sırasında başvurduğu doktorlarca bu durumun özellikle inme olabileceği düşünülerek araştırıldığı, inme lehine bir bulgu ortaya konulamamasına rağmen anti-agregan tedavi başlandığı ve bu son atak sonrası hastanın tenis oynayabilecek kadar düzeldiği, ancak durgunluk ve unutkanlık yakınmasının azalsa da devam ettiği öğrenildi. Son iki yılda durgunluğunda artma, tepkilerinde ve yürümesinde yavaşlama başladığı, bir yıl içinde dengesinde bozulma ve çift görme yakınmalarının tekrar başladığı, üç aydan beri çift görmenin sürekli hale geldiği, hareketlerinde yavaşlama, antefleksiyon postürü ve dengesiz yürümenin giderek daha da kötüleştiği ve depresif düşüncelerin başladığı, bir dönem levodopa ve antidepresan tedavisi uygulandığı fakat bu tedaviden de yarar görmediği öğrenildi.

Hastanın nörolojik muayenesinde sola ve uzağa bakışta diplopi, dizartri, bradimimi, iki taraflı üst ekstremitede rijidite, iki taraflı üst ekstremitede dişli çark ++, sol kolda ortak hareketlere katılmama ve tek çizgide yürümesinde bozukluk ile hafif ataksisi vardı. Hastanın kognitif değerlendirmesinde, mini mental durum muayenesi (MMSE) 28/30 idi ancak belirgin apati ve mental işlevlerde yavaşlama izleniyordu. Tedavi öncesi nöropsikometrik değerlendirme yapılmadı. Laboratuvar bulgularında; Vitamin B12=260.6 pg/ml idi. Kalsiyum ve fosfor düzeyleri normaldi. Prolaktin düzeyi normal sınırlarda (19.75 ng/ml, normal aralıklar: 3.28-19.68 ng/ml) idi. Altı aydan beri L-tiroksin 100 mcg/gün kullanan hastanın tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> ve diğer biyokimya değerleri ile tam idrar tahlili normaldi. Anti-tiroglobulin (anti-TG) normal sınırlarda iken (25.4 IU/ml, normal aralıklar: 0-34 IU/ml), anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) otoimmün tiroidit ile uyumlu olarak yüksek (230.3 IU/ml, normal aralıklar: 0-12 IU/ml) bulundu. Tiroid ultrasonografi (USG) sonucu tiroidit ile uyumlu idi.

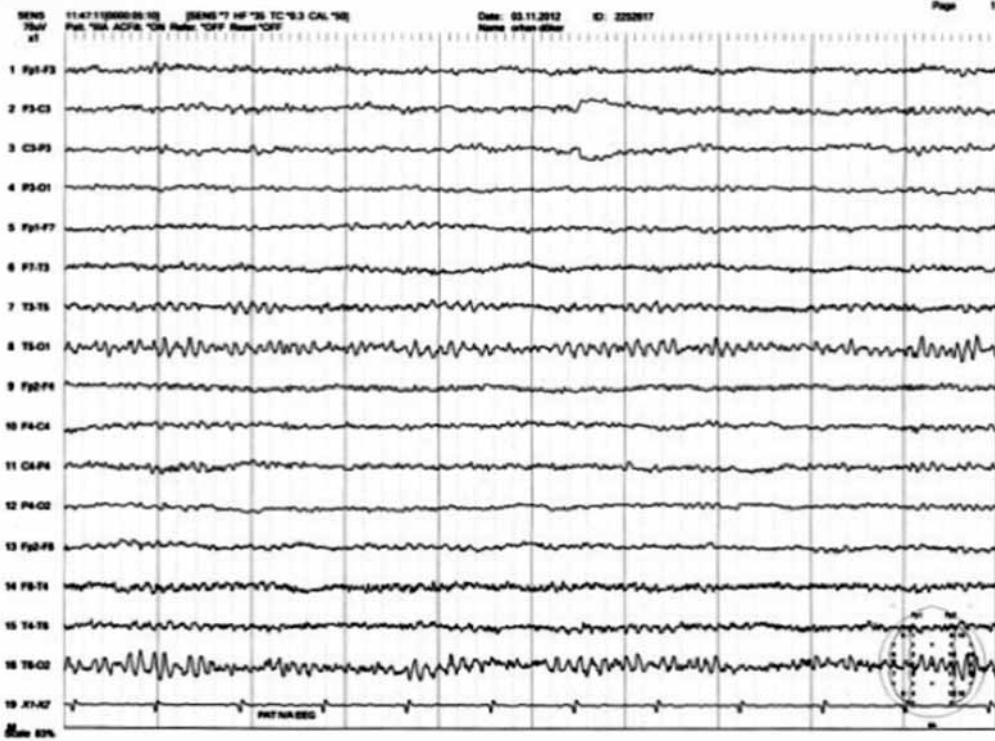
Otoimmün ensefalopatiler ile ilgili kanda anti-nöronal antikor sonuçları (NMDA reseptör-Ab, AMPA reseptör-Ab, GABA reseptör-Ab, VGKC ilişkili LGI1-Ab, VGKC ilişkili Caspr2-Ab ve GAD-Ab) negatifti. Hasta lomber ponksiyonu kabul etmediği için beyin omurilik sıvısı (BOS) antikor ve protein düzeyine bakılamadı. Kranial MR görüntüleme incelemesinde, minimal mikroanjyopatik değişiklikler dışında özellik yoktu. Serebral, servikal bölge, karotis ve vertebral arter MR anjiyografi incelemeleri normaldi. Elektroensefalografi (EEG)'inde sol temporo-okspital bölgede hafif disorganizasyon saptandı (Şekil 1).

Bu bulgular doğrultusunda, hastada Hashimoto tiroiditine bağlı gelişen ensefalopati ön tanısı ile üç gün süreyle 1000 mg/gün intravenöz (i.v.) prednisolon tedavisi sonrasında oral prednisolon (45 gün 60 mg/gün, 15 gün 30 mg/gün, 15 gün 15 mg/gün, sonrasında gün aşırı 10 mg/gün ile 7 ay) uygulamasına geçildi. Hastanın çift görmesi üç gün i.v. prednisolon alımı sonrasında hızlıca düzeldi. Kırk beş gün süre ile uygulanan 60 mg/gün prednisolon tedavisi sonucunda hastanın dizartirisi,

rijiditesi ve hafif ataksisi kayboldu, ancak bradimimisi devam etti. Bu sürede dopaminerjik tedavi uygulanmadı. Kırk beş günün sonunda 30 mg/gün prednisolon kullanırken yürümede güçlük yakınması vardı, yapılan nörolojik muayenesinde alt ekstremitte proksimal kaslarında güçsüzlük tespit edildi. Bu durumun steroid miyopatisine bağlı olabileceği düşünülerek prednisolon 15 mg/gün dozuna inildikten sonra güçsüzlük düzeldi. Yedi ay süresince uygulanan 10 mg/gün prednisolon tedavisi kesildikten sonra yapılan nörolojik muayenede çift görmesi ve ataksisi de düzeldi. Sol kolda dişli çark + olarak azalmıştı. Yürüyüşü normal adım aralıkları ile ve her iki kol ortak hareketlere katılıyordu. Hastaya uygulanan steroid tedavisi protokolü, bu konuda yerleşmiş bir protokol olmadığından, hastanın klinik durumu (ortaya çıkan yan etkiler, klinik yanıt vb.) göz önüne alınarak oluşturuldu ve uygulandı. Mini mental durum muayenesi 27 puan idi. Başlangıçtaki apati ve mental yavaşlamada belirgin düzelme olmasına karşın yapılan ayrıntılı nöropsikometrik değerlendirmede halen frontal işlevlerde hafif etkilene, bellekte; öğrenme süresinde uzama ve kendiliğinden geri



Şekil 1. Kortikosteroid tedavisi öncesi.



Şekil 2. Kortikosteroid tedavisi sonrası.

getirme tipinde orta düzeyde etkilenme izlendi. Anti-TPO değeri 201 IU/ml'ye düştü, EEG bulguları normale döndü (Şekil 2).

### TARTIŞMA

Akut ensefalopati inme, enfeksiyon, tümörler, toksik madde, metabolik bozukluk gibi birçok nedenden kaynaklanabilir.<sup>[3]</sup> Hashimoto ensefalopatisi tanısı altta yatan bir neden bulunmadığı durumda, ensefalopatiye eşlik eden artmış otoimmün tiroid antikör düzeyi ile konulur.<sup>[2,6]</sup> Hastalığın steroide iyi yanıt vermesi tanıyı destekler. Hastada hipotiroidi, hipertiroidi bulunabilir veya tiroid hormon düzeyleri tamamen normal bulunabilir. Anti TPO %95-100 olguda yüksek bulunur. Buna %75 oranında anti-tiroglobulin yüksekliği eşlik eder.<sup>[2,6]</sup> Bizim hastamızda daha önce iki defa daha benzeri nörolojik bulgular gözlemlenmesine rağmen, o dönemlerde tiroid fonksiyonları ile ilgili bir araştırma yapılmamıştı. Son başvurusunda ise klinik seyir ve bulgular göz önüne alındığında yapılan detaylı laboratuvar incelemeleri sonucunda, hastamızda anti-TPO belirgin olarak yüksek bulundu. Anti TG ve tiroid

paneli ise normal sınırlar içerisindeydi. Yine, bu hastalarda BOS incelenirse protein yüksekliği (>45 mg/dl) tipik bir bulgudur.

Bizim hastamızda; başlangıçta spontan remisyonlarla sonuçlanan iki atak ve ekstrapiramidal sistem bulgularının ön planda olduğu motor ve kognitif fonksiyon bozuklukları ile seyreden son atak izlendi. Bizim hastamız hastalığın farklı klinik alt tiplerinin bir arada izlendiği ve progresif kötüleşme ile seyreden formu için iyi bir örnektir. Hastanın tekrarlayan ve spontan remisyon gösteren atakları inme benzeri formuna benzese de kısmen birbirinden farklı fenomenolojiler göstermiştir. Spontan remisyonlar bildirilmişse de nadirdir.<sup>[10]</sup> Ekstrapiramidal sistem bulgusu olarak daha sık tremor<sup>[4]</sup> bildirilmekle birlikte, yeni bildirilen bir olgu serisinde %7.7 ile tremor, nadir bulgulardan biridir.<sup>[11]</sup> Bizim hastamızdakine benzer tarzda parkinsonizm tablosunu taklit eden bir olgu sunumu bildirilmemiştir. Ayrıca literatürde bildirilen diğer olgulardan farklı olarak,<sup>[14]</sup> hastamızda bu hastalıkta çok da sık rastlanmayan diplopi bulgusu izlendi.

Hastalık ensefalopati ile seyrettiğinden tanıda yardımcı olabilecek görüntüleme yöntemlerine de yer verilmelidir. Elektroensefalografi normal olabileceği gibi, yavaşlama da sık rastlanan bir bulgudur. Yapılan bir çalışmada Hashimoto ensefalopatisi olan hastaların EEG'sinde jeneralize yavaşlama, frontal ritmik yavaşlama, trifazik dalga, periyodik keskin dalga ve fokal temporal yavaşlama bildirilmiştir.<sup>[12]</sup> Birçok olguda steroid sonrası EEG'nin düzelmesi tipiktir.<sup>[12]</sup> Bizim hastamızda da sol temporo-okspital bölgedeki yavaşlama steroid tedavisi sonrasında düzeldi. Kraniyal görüntüleme sonuçlarında, olguların yarısında spesifik olmayan fokal subkortikal beyaz madde değişiklikleri, serebral atrofi ve difüz subkortikal veya fokal kortikal anormallikler bildirilmiştir.<sup>[6]</sup> Diğer yarısında ise MR ve serebral anjiyografi sıklıkla normaldir.<sup>[6]</sup> Hashimoto ensefalopatisinde, EEG ve görüntüleme yöntemlerinde anormal bulgular gözlenirse de bunlar tanı koymakta spesifik değildir, ancak ayırıcı tanı için gereklidir. Bizim hastamızın görüntüleme incelemelerinde, başka bir nörolojik patolojiye uymayan hafif düzeyde değişiklikler gözlemlendi.

Hastamızda klinik tanı konulduktan sonra, endokrinoloji konsültasyonu yapılarak levotiron tedavisi başlandı. Literatürde tek başına tiroid hormon replasman tedavisi ile kliniği düzelen olgular da bulunmaktadır.<sup>[6]</sup> Ancak HE tedavisinde asıl önerilen, bizim de hastamızda uyguladığımız gibi i.v. prednisolone (1 gr/gün 3-5 gün süre ile) veya oral prednisolone (50-150 mg/gün) uygulanmasıdır.<sup>[4]</sup> Klinik iyileşme bir gün içerisinde meydana gelebileceği gibi, 2-6 haftaya kadar da uzayabilir. İdame kortikosteroid tedavisi klinik duruma göre karar verilmelidir. Sıklıkla bu tedavi sonrası nörolojik bulgular tamamen düzeldi, bazen tremor veya hafıza kaybı gibi bulgular kalabilir. Hashimoto ensefalopatisinde, steroid tedavisi dışında azathioprine, siklofosfamid, intravenöz immünoglobulin ve plazmaferez gibi tedavilerin de başarılı olabileceğine dair kanıtlar vardır.<sup>[13]</sup>

Hashimoto ensefalopatisinin, geniş spektrumlu klinik özellikler göstermesinin yanı sıra remisyonları da çeşitlilik gösterir.<sup>[14]</sup> Mijajlovic ve ark.nın<sup>[14]</sup> çalışmasında steroid tedavi sonrası

42 hastanın relaps olmadan düzeldiği, 38 hastada relaps olduğu veya steroidin hiç etkisi olmadığı, 11 hastada kalıcı defisit ile kısmen düzeldiği, spontan remisyon gözlenen 19 hastanın 14'ünde relaps izlendiği, beşinde ise bir daha atak gözlenmediği bildirilmiştir. Hastamızda başlangıçta spontan remisyonlar gösteren ataklar olsa da son atağında progresif kötüleşen klinik tablonun, steroid uygulanması sonrasında büyük ölçüde düzeldiği izlendi.

Bu olgunun özelliği Hashimoto ensefalopatisine bağlı gelişen nörolojik tablonun tekrarlayan ve spontan remisyonlarla düzelmesi, ön planda ekstrapiramidal semptomlar olmak üzere, kognitif fonksiyon bozuklukları, motor bulgular vb. gibi geniş spektrumlu bir tabloya yol açmasıdır. Burada tablonun ataklar halinde tekrarlaması ve son başvuruda şiddetli semptomlara yol açması, tanının daha önceki ataklarda konulamaması ve uygun tedavinin başlanamamasıyla ilişkili olabilir. Bu nedenle, klinikte aslında bilinenden daha sık karşılaşılan ancak sıklıkla gözden kaçan otoimmün tirodit tablosunun, ön planda ekstrapiramidal bulgularla da prezente olabileceğini vurgulamak açısından hastamız iyi bir örnek teşkil etmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 1966;2:512-4.
2. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003;60:164-71.
3. Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, Baumgartner R, Hess CW. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol* 1996;243:585-93.
4. Wang J, Zhang J, Xu L, Shi Y, Wu X, Guo Q. Cognitive impairments in Hashimoto's encephalopathy: a case-control study. *PLoS One* 2013;8:e55758.
5. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, Vernino S, Lucchinetti C, Swanson J, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 2006;63:197-202.
6. Marshall GA, Doyle JJ. Long-term treatment of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18:14-20.
7. Sawka AM, Fatourehchi V, Boeve BF, Mokri B. Rarity of encephalopathy associated with

- autoimmune thyroiditis: a case series from Mayo Clinic from 1950 to 1996. *Thyroid* 2002;12:393-8.
8. Grommes C, Griffin C, Downes KA, Lerner AJ. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis presenting with diffusion MR imaging changes. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1550-1.
  9. Su TH, Jin EH, He W. Hashimoto encephalopathy: a case report with proton MR spectroscopic findings. *Chin Med J (Engl)* 2011;124:3420-2.
  10. Li L, Zheng FP, Wang G, Li H. Recurrent Hashimoto's encephalopathy, showing spontaneous remission: a case report. *Intern Med* 2011;50:1309-12.
  11. Tang Y, Xing Y, Lin MT, Zhang J, Jia J. Hashimoto's encephalopathy cases: Chinese experience. *BMC Neurol* 2012;12:60.
  12. Paulus W, Nolte KW. Neuropathology of Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1009.
  13. Jacob S, Rajabally YA. Hashimoto's encephalopathy: steroid resistance and response to intravenous immunoglobulins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:455-6.
  14. Mijajlovic M, Mirkovic M, Dackovic J, Zidverc-Trajkovic J, Sternic N. Clinical manifestations, diagnostic criteria and therapy of Hashimoto's encephalopathy: report of two cases. *J Neurol Sci* 2010;288:194-6.