

Oklar krampsjukdom kan vara Hashimoto-encefalopati

Första svenska fallet: 11-årig flicka med terapiresistenta kramper

SOPHIA BOIVIE, leg läkare, barn- och ungdomsmedicinska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö
sophia.boivie@skane.se
CHARLOTTE LILJEVALL, ST-läkare, Vårdcentralen Fosietorp, Malmö
JOHAN SVENSSON, med dr, över-

läkare, sektionen för barnendokrinologi
LARS PALM, med dr, överläkare, sektionen för barnneurologi; de båda sistnämnda barn- och ungdomsmedicinska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö

Hashimoto-encefalopati är en ovanlig och behandlingsbar sjukdom, som är viktig att uppmärksamma.

Det första fallet beskrevs 1966 [1]; sedan dess har ytterligare ett hundratal fall beskrivits hos både vuxna och barn, och majoriteten av de insjuknade är kvinnor. Hashimoto-encefalopati innefattar ett brett spektrum av neurologiska och psykiatriska symtom såsom fluktuerande pareser, snabbt utvecklad demens, krampanfall och hallucinationer [2-5].

Sjukdomen har i delar av litteraturen delats upp i två subtyper: en vaskulär med strolkeliknande episoder och en diffus progressiv typ som påverkar mentala funktioner [6]. Denna uppdelning är inte lika tydlig hos barn och ungdomar, där majoriteten insjuknar i generella kramper och sedan har en progressiv eller återkommande symptomatologi med bla kramper, konfusion, huvudvärk, ataxi och hallucinationer [5, 7].

Det finns inga enhetliga diagnoskriterier för Hashimoto-encefalopati. Efter uteslutande av andra möjliga orsaker är det generellt accepterat att diagnosen ställs på den kliniska bilden i kombination med förhöjda nivåer av antikroppar mot tyreoperoxidas (TPO-antikroppar). Diagnosen stöds av ett eller flera av följande fynd: encefalopatisk bild på EEG, stegrade proteinnivåer i likvor och ett kliniskt svar på kortikosteroider [3, 4, 6]. Förekomst av TPO-antikroppar i likvor har också föreslagits som ett absolut kriterium, men ännu finns inte tillräckligt med underlag för detta [4, 8].

Hashimoto-encefalopati upptäcktes initialt hos patienter med känd Hashimoto-tyreoidit och sågs som en komplikation till tyreoiditen. Senare har flera fall av Hashimoto-encefalopati konstaterats hos patienter med normal tyreoidfunktion men med stegrad titer av TPO-antikroppar. De flesta patienter är vid insjuknandet eutyreoida eller har en subklinisk hypotyreos, varför antikropparnas verkliga roll i sjukdomen har diskuterats [2, 4, 9-11].

Här beskrivs en 11-årig flicka som dramatiskt insjuknade med behandlingsrefraktära kramper. Hon utvecklade på kort tid uttalade neuropsykiatriska symtom. Efter en omfattande utredning fick hon diagnosen Hashimoto-encefalopati och är efter prednisolonbehandling helt återställd. Inget fall av Hashimoto-encefalopati har tidigare beskrivits i Sverige, och vi önskar med denna fallrapport att göra fler uppmärksamma på diagnosen.

FALLBESKRIVNING

Patienten är en 11-årig tidigare frisk flicka med svenskt ursprung. Hon hade ingen hereditet för krampsjukdom, men modern hade haft migrän i många år.

Ett par timmar efter skridskoåkning, då patienten ramlat

FAKTA 1

Kliniska symtom som kan förekomma vid Hashimoto-encefalopati [5]

Generella krampanfall
Myoklonier
Status epilepticus
Hemipares
Hyperreflexi
Babinskis tecken
Ataxi
Tremor
Afasi

Huvudvärk
Medvetandesänkning
Hallucinationer
Konfusion
Desorientering
Depression
Hyperaktivitet
Agitation
Amnesi
Kräkningar
Nedsatt skolprestation
Heshet

och slagit i huvudet utan att förlora medvetandet, fick hon ett misstänkt krampanfall i skolan. Under ambulanstransport var hon medvetandesänkt och cyanotisk. Hon hade upprepat generella krampanfall på akuten. Akut antiepileptisk behandling hade ingen effekt, utan patienten behövde sövas ned med propofol och tiopental. Vid klinisk undersökning fanns inga tecken till infektion eller trauma, men Babinskis tecken förelåg bilateralt. Hon fördes till intensivvårdavdelning och fick cefotaxim och aciklovir.

Datortomografi av hjärnan visade vid två undersöknings-tillfällen normala fynd, EEG visade generell förlångsamning förenlig med encefalopati. MR-angiografi av hjärnan och lumbalpunktion visade normala fynd. Patienten var svårväckt, och det dröjde ett dygn innan hon vaknade upp. Hon var då fortsatt trött, men i övrigt symptomfri. Behandlingen med antibiotika och aciklovir avslutades, och patienten skrevs ut.

Någon dag senare hade hon ett nytt krampanfall av fokal karaktär och var därefter trött och kognitivt påverkad. Hon återinlades för vidare utredning och fick senare ett generaliserat krampanfall med efterföljande lång period av medvetandesänkning och ett egenartat stereotyp beteende. Anfallet föregicks av illamående, kraftiga kräkningar och ökad salivproduktion.

EEG visade fortsatt generell förlångsamning, men inget epileptiformt. Utredning för metabola och infektiösa sjukdomar utföll negativ. Ekokardiografi visade en bikuspid aorta-

SAMMANFATTAT

Hashimoto-encefalopati kan debutera med bla kramper, konfusion eller hallucinationer. Sjukdomen ses hos både vuxna och barn, med en klar överrepresentation hos kvinnor. **Diagnosen ställs**, efter uteslutande av andra tänkbara orsaker, på den kliniska bilden i kombination med ökad halt TPO-antikroppar. Encefalopatisk EEG-bild, ökade proteinnivåer i likvor och ett kliniskt svar

på kortikosteroider stödjer diagnosen.

Sjukdomen är associerad med Hashimoto-tyreoidit på grund av förhöjda TPO-antikroppar i serum, men TPO-antikropparnas verkliga roll i sjukdomen är ifrågasatt.

Hashimoto-encefalopati bör ingå som differentialdiagnos vid oklar krampsjukdom, encefalopati och nytillkommen psykisk funktionsnedsättning.

klaff och lätt vidgad aortarot. Doppler av halskärnen var utan anmärkning, men som bifynd noterades en misstänkt tyreoiddeaförstoring som även bekräftades palpatoriskt.

Blodprov visade lätt TSH-stegring (5,8 mIE/l, normalt <3,5) och sänkt fritt T4 (6 pmol/l, normalt >8).

Inslagen av vagala symtom hos vår patient i kombination med kramper förde tankarna till Panayiotopoulos' syndrom alternativt djup frontal- eller temporallobsepilepsi.

Hon fick behandling med antiepileptika i form av oxkarbazepin, som senare byttes till fenytoin.

Patienten inkom igen någon månad senare med en ny likartad krampepisod. Efter denna upplevdes hon personlighetsförändrad med nytillkommen rastlöshet, nattliga hallucinationer, forcerat röstläge och distanslöshet. Modern beskrev sin dotter som att hon inte hade vaknat riktigt ur narkosen. Nya tyreoidprov kontrollerades, där TSH och fritt T4 var normaliserade, men halten av TPO-antikroppar var kraftigt ökad (1150 kIE/l [kilo-IE per liter], normalt <35). NMDA-receptorantikroppar kunde inte påvisas.

På antikroppsfyndet och den kliniska bilden ställdes diagnosen Hashimoto-encefalopati, och behandling påbörjades med prednisolon 2 mg/kg kroppsvikt/dygn. Efter ett par dagar var hon lugnare, mentalt klarare och mindre forcerad.

Prednisolonbehandlingen gavs i inledningsdos under en månads tid och trappades därefter ut under tre månader. Den antiepileptiska behandlingen fortsatte oförändrad.

Sju månader efter insjuknandet var hon helt återställd. Senaste EEG visade förlängsanning bilateralt men mindre uttalat än tidigare, och TPO-antikroppar hade sjunkit till 164 kIE/l. Det accidentellt upptäckta aortafyndet har följts upp hos barnkardiolog. Den antiepileptiska behandlingen kvarstår och bör kunna avvecklas inom den närmaste tiden.

DISKUSSION

Patogenesen vid Hashimoto-encefalopati är ännu inte klarlagd. Mycket tyder på att det är en autoimmun sjukdom med påverkan på cerebrala kärl alternativt diffus toxisk påverkan på hjärnvävnad [2-4, 11]. TPO-antikropparnas roll vid Hashimoto-encefalopati är oklar. De flesta anser att förhöjda TPO-antikroppar ska användas som diagnostisk markör för sjukdomen, men att de inte är patogena i sig. Argument för detta är att stegring av antikropparna återfinns hos 10-20 procent av normalbefolkningen och att förhöjd TPO-antikroppstiter ses i ökad frekvens vid sjukdomar såsom diabetes typ 1, pernicios anemi, Addisons sjukdom, reumatoid artrit och fibromyalgi [6, 10-12]. Mot detta står en första experimentell studie som har påvisat att TPO-antikroppar i likvor kan interagera med hjärnvävnad och möjligen ha en patogen effekt [13].

Det har ibland föreslagits att Hashimoto-encefalopati bör byta namn till SREAT (steroid responsive encephalopathy as-

sociated with autoimmune thyroiditis). Detta kan ifrågasättas, eftersom visserligen de flesta men inte alla svarar på kortikosteroider. Kopplingen till tyreoidit är inte absolut, och det kan också diskuteras om namnet Hashimoto hör hemma i diagnosnamnet [4, 14]. Namnet Hashimoto-encefalopati förefaller vara mest etablerat i modern litteratur.

Mellan 90 och 100 procent av patienterna svarar på kortikosteroider [3-6, 10, 12], och ca 40 procent av dessa återfaller vid utsättning eller uttrappning av kortikosteroiderna [4]. Dosen av kortikosteroider är oftast runt 1-3 mg prednisolon per kg och dygn under första månaden, därefter halverad dos 2-4 månader eller till full återhämtning och sedan långsam uttrappning [5, 6, 15].

Som komplementterande eller alternativ behandling till kortikosteroider har intravenös behandling med immunglobuliner, plasmaferes och immunsupprimerande behandling använts. Samtliga har visat gott behandlingsresultat. Dessa alternativ kan vara av värde hos behandlingsrefraktära patienter och i de fall där steroidbiverkningarna uppfattats som mycket besvärliga [3, 5, 12, 14]. Patienter med hypotyreoos har fått substitutionsbehandling. I många fall där epileptiska anfall har varit en del av symtbilden har antiepileptisk behandling inletts och ofta fortsatt även efter det att diagnosen Hashimoto-encefalopati är ställd och patienten kliniskt förbättrad [7, 16].

Vår patients kliniska symtom överrensstämde väl med Hashimoto-encefalopati. Differentialdiagnostiskt övervägdes frontal- eller temporallobsepilepsi alternativt Panayiotopoulos' syndrom, en epilepsi med uttalade autonoma symtom. EEG visade dock aldrig någon epileptisk aktivitet, varför dessa diagnoser var mindre sannolika. För att utesluta andra autoimmuna encefalopatier utvidgades utredningen med NMDA-receptorantikroppar, som inte påvisades. Neuroradiologisk undersökning visade inga tecken till cerebral vaskulit, likvors proteinprofil var normal. Prednisolonbehandling gav en mycket rask klinisk förbättring och har även medfört sjunkande TPO-antikroppar och mindre patologiskt EEG.

Vi vill öka medvetenheten kring denna diagnos för att om möjligt påskynda utredningsförloppet och ge patienter adekvat behandling. Hashimoto-encefalopati bör, liksom andra autoimmuna encefalopatier, ingå som differentialdiagnos vid oklara krampsjukdomar med cerebral påverkan och nytillkomna neuropsykiatriska funktionsnedsättningar. Vårt förslag är att TPO-antikroppar frikostigt ska ingå vid utredning av ovanstående symtomgrupper.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

LÄS MER Engelsk sammanfattning Läkartidningen.se

KOMMENTERA denna artikel på Läkartidningen.se

REFERENSER

- Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet*. 1966;2:512-4.
- Waternberg N, Greenstein D, Levine A. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: pediatric perspective. *J Child Neurol*. 2006;21:1-5.
- Tamagno G, Federspil G, Murialdo G. Clinical and diagnostic aspects of encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease (or Hashimoto's encephalopathy). *Intern Emerg Med*. 2006;1:15-23.
- Ferracci F, Carnevale A. The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity. *J Neurol*. 2006;253:975-84.
- Alink J, de Vries TW. Unexplained seizures, confusion or hallucinations: think Hashimoto encephalopathy. *Acta Paediatr*. 2008;97:451-3.
- Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, et al. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol*. 1996;243:585-93.
- Maydell B, Kopp M, Komorowski GV, et al. Hashimoto encephalopathy - is it underdiagnosed in pediatric patients? *Neuropediatrics*. 2002;33:86-9.
- Ferracci F, Bertati G, Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci*. 2004;217:165-8.
- Vasconcellos E, Pina-Garza JE, Fakhoury T, et al. Pediatric manifestations of Hashimoto's encephalopathy. *Pediatr Neurol*. 1999;20:394-8.
- Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto: encephalopathy syndrome or myth? *Arch Neurol*. 2003;60:164-71.
- Schiess N, Pardo CA. Hashimoto's encephalopathy. *Ann NY Acad Sci*. 2008;1142:254-65.
- Vernino S, Geschwind M, Boeve B. Autoimmune encephalopathies. *Neurologist*. 2007;13:140-7.
- 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.
- Berger I, Castiel Y, Dor T. Paediatric Hashimoto encephalopathy, refractory epilepsy and immunoglobulin treatment - unusual case report and review of the literature. *Acta Paediatr*. 2010;99:1903-5.
- Byrne OC, Zuberi SM, Madigan CA, et al. Hashimoto's thyroiditis - a rare but treatable cause of encephalopathy in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2000;4:279-82.
- Muhle H, van Baalen A, Riepe FG, et al. Hashimoto encephalopathy in a 15-year-old-girl: EEG findings and follow-up. *Pediatr Neurol*. 2009;41:301-4.