

ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ХАШИМОТО У РЕБЕНКА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

С.А. Куликова, С.А. Лихачев

ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»
Министерства здравоохранения Республики Беларусь Минск, Беларусь

Энцефалопатия Хашимото представляет собой редкий нейроэндокринный синдром и рассматривается как аутоиммунное воспалительное заболевание головного мозга. Заболевание может встречаться в любом возрастном периоде, женщины болеют в 4 раза чаще. Средний возраст дебюта составляет 44 года, 20% всех случаев приходится на лиц моложе 18 лет. Заболевание встречается редко, особенно в детском возрасте, недостаточно изучено, отличается трудностями диагностики. Динамичность клинических симптомов, их обратимость в ответ на иммуносупрессивную терапию стероидами, свидетельствует о развитии особых, скорее функциональных, чем грубых органических нарушений в нервной системе, вызванных аутоиммунным процессом. Сложность диагностики энцефалопатии Хашимото связана с особенностями течения и многообразием клинических симптомов, которые могут имитировать различные заболевания нервной системы. Тем не менее, раннее распознавание этого редкого состояния очень важно, так как своевременное назначение глюкокортикоидных гормонов в адекватных дозировках позволяет быстро купировать симптомы заболевания, в том числе, и угрожаемые жизни, а также обуславливает хороший долгосрочный прогноз.

Авторы представили собственное клиническое наблюдение энцефалопатии Хашимото у ребенка 11 лет.

Ключевые слова: энцефалопатия Хашимото, этиология, патогенез, клинические проявления, диагноз, лечение.

Энцефалопатия Хашимото (ЭХ) представляет собой редкий нейроэндокринный синдром и рассматривается как аутоиммунное воспалительное заболевание головного мозга. В мировой литературе эта болезнь известна как стероид-реактивная энцефалопатия, ассоциированная с аутоиммунным тиреоидитом (steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT)), при котором терапия кортикостероидами в большинстве случаев оказывает значительный положительный эффект [7]. Заболевание может встречаться в любом возрастном периоде, женщины болеют в 4 раза чаще. Средний возраст дебюта составляет 44 года, 20% всех случаев приходится на лиц моложе 18 лет [2,4].

Заболевание встречается редко, особенно в детском возрасте, недостаточно изучено, отличается трудностями диагностики.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациентка С.А, 11 лет, жительница г. Минска. Подострое начало заболевания: впервые возник тремор рук, изменилось поведение, ухудшилась память, появились невнимательность и пропуск букв при письме. Интенсивность тремора в течение недели нарастала от легкой до выраженной степени, что затрудняло прием пищи и самообслуживание. Спустя месяц от начала заболевания впервые возник статус генерализованных тонико-клонических приступов, потребовавших госпитализации в стационар и введение тиопентала натрия в течение 6 дней для купирования эпилептического статуса. С целью уточнения диагноза были проведены общелабораторные анализы, анализ крови и спинномозговой жидкости на вирусы (вирус простого герпеса, Эпштейн-Барр, цитомегаловирус), рентгенологическое и ультразвуковое исследование внутренних органов, серологические тесты на маркеры онкологических заболеваний. Патологии не выявлено. При проведении МРТ головного мозга в перивентрикулярной области были выявлены очаги и сливные линейные зоны с гиперинтенсивным МР-сигналом в T2 и FLAIR режимах, не накапливающие контраст (рис. 1). Из анамнеза стало известно, что в возрасте 9-10 лет девочка страдала диффузным токсическим зобом, по поводу которого ранее получала мерказолил. Во время госпитализации при оценке уровня гормонов щитовидной железы также были выявлены признаки гипертиреоза: ТТГ – 0,103 мМЕ/л (норма–0,27-4,2), свТ4 – 24.5 пмоль/л



(норма – 11–22), а по данным ультразвукового исследования – увеличение объема щитовидной железы до 163% от возрастной нормы и выраженные диффузные изменения в паренхиме. Пациентка была консультирована эндокринологом, установлен диагноз «Диффузный токсический зоб 2 степени, тиреотоксикоз средней степени тяжести, рецидив» и рекомендован прием мерказолила 20 мг/сутки. Неврологические, поведенческие нарушения и развившийся статус генерализованных приступов были расценены, как симптомы энцефалита неуточненной этиологии. Проводилась антибактериальная, противовирусная и противосудорожная терапия, а также введение в течение 24 дней глюкокортикостероидов (ГКС): дексаметазон в максимальной дозе 32 мг в сутки с последующим постепенным снижением до полной отмены. На фоне проведенного лечения состояние девочки стабилизировалось, неврологический статус нормализовался. Было рекомендовано продолжить амбулаторный прием вальпроевой кислоты в дозе 20 мг/кг в сутки и мерказолил 20 мг/сутки. Однако спустя 4 месяца возник рецидив прежних симптомов. Повторный 3-недельный курс ГКС, противовирусной и антибактериальной терапии вновь стабилизировали состояние ребенка. После отмены ГКС наступившая ремиссия сохранялась в течение двух недель с последующим развитием наиболее тяжелого третьего обострения продолжительностью до трех месяцев: появился тремор рук и туловища, головные боли, повышенная чувствительность при прикосновении к телу и волосам, генерализованные тонико-клонические приступы. Также нарастали поведенческие нарушения, появились бред и галлюцинации. Повторное обследование патологии не выявляло. При проведении МРТ головного мозга сохранялись прежние изменения. При ЭЭГ исследовании определялись диффузные изменения с доминирующей бета-активностью, с высоким индексом острых волн, с единичными нечеткими комплексами «острая-медленная волна» в центрально-височных отведениях. Для купирования психотического расстройства был назначен диазепам 2,5 мг 3 раза в сутки, к вальпроевой кислоте был добавлен второй противосудорожный препарат – топирамат. Анализ гормонов щитовидной железы показал состояние эутиреоза, что позволило постепенно отменить мерказолил. Впервые за весь период болезни была произведена оценка уровня антител (АТ) к тиреоидной пероксидазе (ТПО) и тиреоглобулину (ТГ), которые значительно превышали норму: АТ к ТПО – от 231 мМЕ/л до 483 мМЕ/л (норма 0–50), АТ к ТГ – 587 мМЕ/л (норма 0–115) (табл. 1). Учитывая положительный эффект от ГКС на предыдущих этапах лечения, был назначен метилпреднизолон в максимальной дозе 64 мг ежедневно с быстрым положительным эффектом на фоне его приема как в отношении неврологического статуса, так и когнитивных и поведенческих нарушений. С учетом «драматического улучшения» на фоне введения ГКС, высокого титра АТ к ТПО и ТГ, рецидивирующего течения, отсутствия признаков другой патологии, позволяющей объяснить неврологические и поведенческие нарушения, впервые был предположен диагноз «энцефалопатия Хашимото». Девочка была выписана домой в удовлетворительном состоянии с рекомендациями о продолжении приема противосудорожной терапии и постепенном снижении метилпреднизолона до полной отмены. Однако при попытке отменить ГКС возник рецидив тремора, в связи с чем был рекомендован длительный курс в поддерживающей дозе. На фоне приема метилпреднизолона 8 мг ежедневно в течение 16 месяцев состояние девочки остается стабильным. Попытки снизить дозу до 7 мг провоцируют тремор кистей. Мама ребенка самостоятельно прекратила прием противосудорожных препаратов. В течение года наблюдения приступов судорог не отмечалось, на ЭЭГ патологические изменения отсутствуют. Динамическая оценка уровня АТ в течение всего срока наблюдения показала постепенное снижение АТ к ТПО (с 483 до 74 мМЕ/л), в то время как по АТ к ТГ подобной динамики не прослеживается (табл. 1).

Обсуждение

Для ЭХ характерно многообразие клинических проявлений, имитирующих картину различных неврологических и психиатрических расстройств. Неврологическая симптоматика чаще дебютирует с тремора (84%), транзиторной афазии (73%) и эпилептических пароксизмов (66%). В 12–20% случаев может развиваться эпилептический статус. Психотические расстройства (параноид, зрительные галлюцинации, поведенческие нарушения и др.) наблюдаются у 36% пациентов [2,4,5].

Развернутая картина ЭХ обычно развивается достаточно быстро в течение 1–7 суток и проявляется неврологическими симптомами в различных комбинациях. Стандартное исследование цереброспинальной жидкости в большинстве случаев обнаруживает нормальный клеточный состав с возможным повышением уровня белка [3,6]. При нейровизуализационном исследовании в половине случаев обнаруживают локальные неспецифические изменения субкортикального белого вещества и церебральную атрофию [2, 3, 4]. На ЭЭГ нередко регистрируется замедление фронтальной интермиттирующей ритмической дельта-активности, трифазные волны, региональное замедление, эпилептиформная активность, фотопароксизмальная и фотомиогенная реакции. Более чем в 90% случаев отмечается перемежающаяся медленноволновая активность [7].



Таблица 1. Динамика уровня тиреоидных гормонов и неврологического статуса

Дата обследования	ТТГ, мМЕ/л N:0,27-4,2	Св. Т4 пмоль/л N:11-22	АТ к ТПО, мМЕ/л	АТ к ТГ	Неврологический статус	Терапия
Октябрь 2011 г	0,2	42,2			Без особенностей	Мерказолил 10 мг
Декабрь 2012 г	0,103	24,5			Тремор, поведенческие нарушения, эпилептический статус	Мерказолил 20 мг ГКС АЭС
Май 2013 г		2,3			Тремор, эпилептический статус	Мерказолил 5 мг, ГКС, АЭС
Июль 2013 г	6,3	0,92	231 (N<50)	587 (N<115)	Выраженный тремор туловища и конечностей, бред, галлюцинации, ГТКП	Мерказолил 5 мг, АЭС
Сентябрь 2013 г	3,66	11,2	483 (N<50)		Выраженный тремор туловища и конечностей, бред, галлюцинации, ГТКП	Мерказолил 2,5 мг, АЭС
Февраль 2014 г	8,05	13,8	142	662	Без особенностей	ГКС
Март 2015 г	3,84	17,3	108,5 (N<26)	452 (N<64)	Без особенностей	ГКС
Апрель 2015 г	4,75	17,2	74,24 (N<26)	489 (N<64)	Без особенностей	ГКС

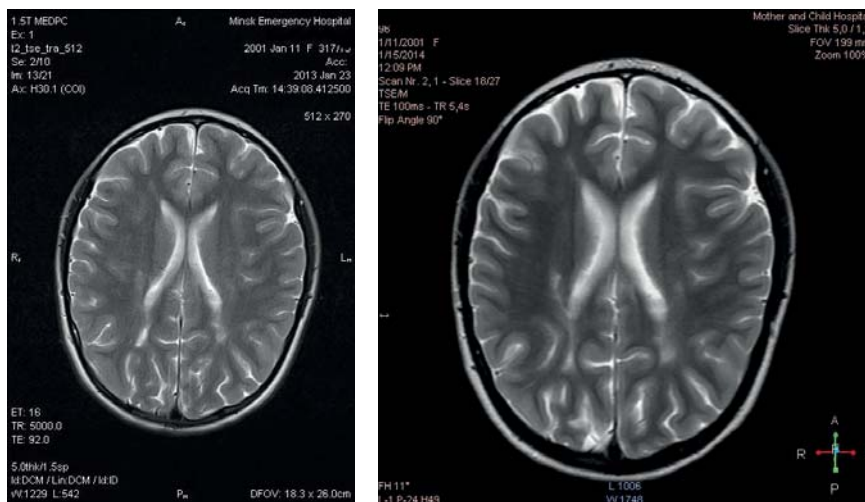
Несмотря на то, что в настоящее время ЭХ рассматривают как воспалительный аутоиммунный процесс, протекающий с повышением АТ к ТПО, этиология и патогенез этого состояния остаются до конца неизвестными, а роль антитиреоидных АТ в патогенезе спорна. Наиболее распространенными на сегодняшний день гипотезами являются: аутоиммунный васкулит, аутоиммунная реакция антитиреоидных АТ против клеток мозга, демиелинизирующий процесс с развитием энцефаломиелита, общая мозговая гипоперфузия, отёк мозга, прямой токсический эффект гиперсекреции тиреотропного гормона [2]. Повышение титра АТ к ТРО при ЭХ выявляется в 95-100% случаев, а АТ к ТГ – в 73%. Однако эти АТ достаточно распространены в общей популяции и обнаруживаются у 5-20% здоровых лиц пожилого возраста, особенно у женщин, и у 2-10% лиц молодого возраста. Не установлено корреляционной связи между особенностями клинической картины и типом присутствующих АТ. Некоторые исследователи высказывали мысль о том, что повышение уровня антитиреоидных АТ происходит пропорционально активности болезни, а после лечения стероидами их уровень снижается [1].

Тиреоидная гормональная дисфункция при ЭХ носит разнонаправленный характер, поэтому ее связь с развитием энцефалопатии считается маловероятной. По литературным данным до 35% пациентов имеют субклинический гипотиреоз и 20% – явные признаки гипофункции щитовидной железы, у 30-40% наблюдается эутиреоидное состояние и у 10% – гипертиреоз [4].

Прогноз ЭХ во многом зависит от времени постановки правильного диагноза и своевременности назначения специфического лечения, поскольку в большинстве случаев отмечается выраженный положительный эффект от назначения адекватных доз ГКС.

В представленном клиническом случае ЭХ развилась в детском возрасте, заболевание дебютировало прогрессирующим тремором в руках, поведенческими нарушениями и статусом генерализованных тонико-клонических припадков. Несмотря на наличие сопутствующей па-



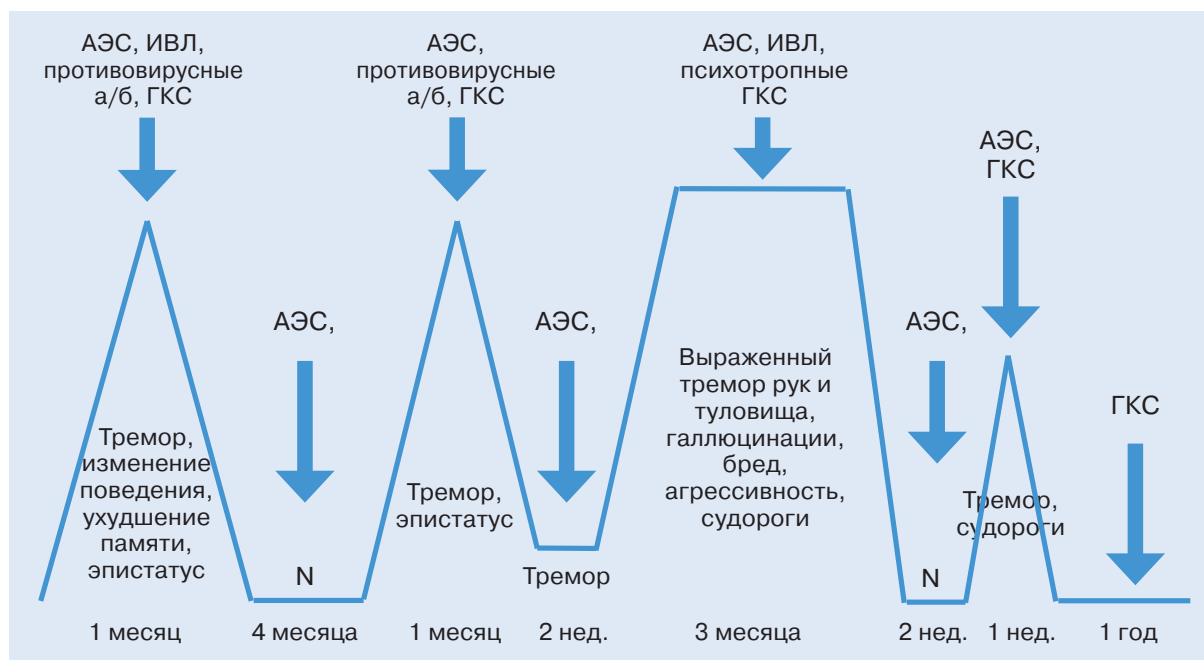


а.

б.

Рис. 1. МРТ головного мозга: а – в дебюте заболевания, б – спустя 1 год после начала болезни: гиперинтенсивные очаги в перивентрикулярной области.

тологии щитовидной железы, гипертиреоза, развившийся симптомокомплекс не позволил при первом обострении установить правильный диагноз. Отсутствие прямых признаков вирусного и бактериального заболевания не убеждало в аутоиммунном характере заболевания. Одновременное применение антибактериальной, противовирусной, противосудорожной терапии и глюкокортикостероидов для купирования первого обострения не позволило объективно установить роль того или иного лекарственного средства, способствующего достижению быстрой ремиссии. Однако при последующих обострениях стало очевидным, что именно ГКС обеспечивали быстрый «драматический» эффект. Наличие сопутствующей патологии



АЭС – антиэпилептические лекарственные средства, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, а/б – антибиотики, N – нормальный неврологический статус, ГКС – глюкокортикостероиды, Обострение (восходящая линия); ремиссия (горизонтальная линия – «плато»).

Рис. 2. Течение энцефалопатии Хашимото и проводимая терапия у пациентки 11 лет.



в виде аутоиммунного тиреоидита, высокий титр АТ к ТГ и ТПО, рецидив симптомов после отмены ГКС, характерный клинический симптомокомплекс позволили предположить энцефалопатию Хашимото. Обращает на себя внимание постепенное снижение уровня АТ к ТПО по мере сохранения медикаментозной, ГКС-обусловленной, ремиссии, в то время как в отношении АТ к ТГ подобной динамики не прослеживается (таб. 1). Также интересным является тот факт, что постоянный прием ГКС в поддерживающей дозе позволил отменить противосудорожную терапию без рецидива приступов в течение года наблюдения.

Динамичность клинических симптомов, их обратимость в ответ на иммуносупрессивную терапию стероидами, свидетельствует о развитии особых, скорее функциональных, чем грубых органических нарушений в нервной системе, вызванных аутоиммунным процессом. Сложность диагностики ЭХ связана с особенностями течения и многообразием клинических симптомов, которые могут имитировать различные заболевания нервной системы. Тем не менее, раннее распознавание этого редкого состояния является очень важным, так как своевременное назначение ГКС в адекватных дозировках позволяет быстро купировать симптомы заболевания, в том числе, и угрожаемые жизни, а также обуславливает хороший долгосрочный прогноз.

Библиография

1. Canton A., de Fabregas O., Tintore M. Encephalopathy associated to autoimmune thyroid disease: a more appropriate term for an underestimated condition? // J. Neurol. Sci. – 2000. – V. 176. – P. 65–69.
2. Castillo P.R., Boeve B.F., Caselli J.R et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with thyroid autoimmunity: clinical and laboratory findings // Neurol. – 2002. – V. 58. – P. 248.
3. Chaudhuri A., Behan P.O. The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and treatment of hashimoto's encephalopathy (recurrent acute disseminated encephalomyelitis) // Curr. Med. Chem. – 2003. – V. 10. – P. 1945–1953.
4. Chong J.Y., Rowland L.P., Utiger R.D. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? // Arch Neurol. – 2003. – V. 60. – P. 164–171.
5. Ferracci F., Bertiato G., Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations // J. Neurol. Sci. – 2004. – V. 217. – P. 165–168.
6. Galluzzi S., Geroldi C., Zanetti O. Hashimoto's encephalopathy in the elderly: relationship to cognitive impairment // J. Geriatr. Psychiatry Neurol. – 2002. – V. 15. – P. 175–179.
7. Marshall G.A., Doyle J.J. Long-term treatment of Hashimoto's encephalopathy // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. – 2006. – V. 18. – P. 14–20.

15 мая – Всемирный День повышения осведомленности о туберозном склерозе

В 2015 году 15 мая начал работу сайт, включающий фотогалерею, под названием «2015 TSC Global Awareness Day website», посвященный этому празднику.

www.tscglobalday.org

Создатели сайта и фотогалереи обратились с просьбой об участии в данном Проекте к пациентам с туберозным склерозом и их близким и сердечно благодарят всех участников.

Для участия в Проекте, целью которого является распространение знаний о туберозном склерозе во всем мире, было предложено заполнить специальную форму на сайте и загрузить свою фотографию и свою историю (жизни и заболевания), которой хотелось бы поделиться с другими людьми.

Каждая история не похожа на другую, и реализация данного Проекта показывает, что каждый человек, страдающий этим заболеванием, уникален, не похож на других.

Все присланные фотографии и рассказы публикуются в галерее на сайте, начиная с мая 2015 года: 2015 #IAMTSC gallery

