

*Советова Ж.А.,
студент 5 курс,
институт мировой медицины, специалитет «Лечебное дело»
ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова
Россия, г. Москва*

*Шавхатбекова Х.Ш.,
студент 5 курс,
институт мировой медицины, специалитет «Лечебное дело»
ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова
Россия, г. Москва*

*Касчиева М.С.,
студент, 5 курс,
институт мировой медицины, специалитет «Лечебное дело»
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Россия, г. Москва*

*Савченко Д.В.,
студент 5 курс,
институт мировой медицины, специалитет «Лечебное дело»
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Россия, г. Москва*

ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ХАШИМОТО

Аннотация: Энцефалопатия Хашимото (ЭХ) проявляется как энцефалит без инфекции центральной нервной системы или опухоли. ЭХ связан с аутоиммунным тиреоидитом и поэтому считается аутоиммунным расстройством. Распространенность ЭХ невелик, но сообщалось о случаях смерти и появлении эпилептического статуса. ЭХ проявляется широким

спектром симптомов, включающих изменения поведения и спутанность сознания. Повышенный уровень антител к щитовидной железе наблюдается в большинстве случаев и является обязательным условием для диагноза ЭХ. Нормальные результаты МРТ головного мозга обнаруживаются у большинства пациентов с диагнозом ЭХ. Наиболее постоянным отклонением в ЦСЖ, отмечаемым у пациентов с ЭХ, является наличие повышенного количества белка. Большинство пациентов с ЭХ хорошо реагируют на стероидную терапию. Клинические улучшения также наблюдаются при использовании внутривенного иммуноглобулина и плазмафереза. В заключение следует отметить, что в настоящее время общепризнано, что диагноз "аутоиммунный энцефалит" должен включать энцефалопатию, характеризующуюся когнитивными нарушениями, связанными с психиатрическими особенностями, такими как галлюцинации, бред и паранойя. Аутоиммунный энцефалит и прионная болезнь должны рассматриваться в дифференциальной диагностике из-за сходства клинических признаков этих состояний с таковыми при ЭХ.

Ключевые слова: Энцефалопатия Хашимото, метаболические нарушения, нейроэндокринология

Annotation: Hashimoto encephalopathy (HE) presents as an encephalopathy without central nervous system infection or tumor. HE is associated with autoimmune thyroiditis and is thus considered to be an autoimmune disorder. The prevalence of HE is low, but death and status epilepticus have been reported. HE manifests with a wide range of symptoms that include behavioral changes and confusion. Elevated thyroid antibodies are present in the majority of cases and are required for the diagnosis of HE. Normal brain MRI findings are found in the majority of patients diagnosed with HE. The most consistent CSF abnormality noted in HE patients is the presence of elevated protein. Most HE patients respond well to steroid therapy. Clinical improvements are also observed with IV immunoglobulin and plasmapheresis. In conclusion, it is now generally accepted that the diagnosis

of HE must include encephalopathy characterized by cognitive impairment associated with psychiatric features, such as hallucinations, delusions, and paranoia. Autoimmune encephalitis and prion disease should be considered in the differential diagnosis due to the similarity of the clinical features of these conditions to those of HE.

Key words: Hashimoto encephalopathy; metabolic disorders; neuroendocrinology.

Введение

Энцефалопатия Хашимото (ЭХ), также известная как стероид-реактивная энцефалопатия, связана с аутоиммунным тиреоидитом и проявляется энцефалопатией и повышением уровня антитиреоидных антител без опухоли мозга, инсульта или инфекции центральной нервной системы.[1] О первом случае ЭХ сообщали в 1966 году. В этом первом случае наблюдались галлюцинации, тремор, возбуждение, изменение психического статуса и повышение уровня антител к щитовидной железе. В конечном итоге диагноз ЭХ был поставлен после подтверждения болезни щитовидной железы Хашимото с помощью биопсии.[2] С тех пор было зарегистрировано более 200 случаев.[3,4] Несмотря на то, что большинство случаев имеют хорошие исходы, [3] сообщалось о смерти и эпилептическом статусе, вызванном ГЭ. [5]

Эпидемиология

Распространенность ЭХ оценивается как 2:100 000.[6] Болеют преимущественно женщины на 5-6-м десятилетии жизни, а соотношение полов при этом заболевании составляет 4 к 1.[3,4,6] Распространенность у детей относительно ниже, чем у взрослых. [7]

Патогенез

Точный патогенез ЭХ до сих пор неизвестен. ЭХ считается аутоиммунным заболеванием из-за тесной взаимосвязи с аутоантителами, взаимодействующими с антигенами щитовидной железы, и хорошей реакции

на лечение стероидами. [6,8] Кроме того, у взрослых пациентов были обнаружены антитиреоидные пероксидазные антитела в сыворотке крови (анти-ТПО антитела) в ЦСЖ. С диагнозом ЭХ, а также аутоиммунные реакции этих антител с церебральными сосудами и клетками мозга, что приводит либо к васкулиту, либо к повреждению клеток мозга. [9-12]

Кроме того, сообщалось о выявлении других неизвестных патогенных аутоантител и иммунных комплексов у пациентов с ЭХ. [13-15] Наличие периваскулярного лимфоцитарного воспаления в мозге в образцах тканей некоторых пациентов с ЭХ поддерживает гипотезу о том, что ЭХ может быть вызвана воспалением. [6,8]

Клинические Проявления

ЭХ проявляется широким спектром симптомов, включающих изменения поведения, спутанность сознания, снижение когнитивных способностей, инсультоподобные эпизоды, амнестический синдром [16], атаксию [17], судороги [18], миоклонус [19,20] и психиатрические проявления. [7,21]

Судороги, включая парциальные и генерализованные припадки, [3,23] и миоклонус, как сообщается, являются наиболее частыми проявлениями (60-66% больных) у взрослых. [24] У детей наиболее часто встречаются генерализованные тонико-клонические припадки, за которыми следуют парциальные комплексные припадки. [25] Сообщалось, что дополнительными распространенными симптомами являются когнитивные нарушения (84,6% больных) и психиатрические симптомы (38,5% больных), включая депрессию, [26] манию, [27] психоз и галлюцинации. [7,21,22]

Эпилептический статус (ЭС) редко встречается у взрослых пациентов с ЭХ, но был описан у детей, у которых наблюдаются кома и генерализованные тонико-клонические припадки. Эти пациенты плохо реагируют на противоэпилептические препараты. [28] Сообщалось, что рецидивирующая эпилепсия также является основным осложнением ЭХ у детей. В развитии этих симптомов участвует лобная доля. [29] У взрослых пациентов с ЭХ также

отмечались временная эпилепсия и гиперчувствительность к мультиэпилептическим препаратам (АЭП). [6]

У пожилых пациентов с ЭХ описана подострая деменция с коварным началом и шизофреноподобным синдромом. [30] Сообщается о случае 60-летней женщины с шизофреноподобным синдромом и тиреоидитом Хашимото в анамнезе в течение более чем 40 лет. Диагноз этой пациентки был установлен только через 40 лет после появления шизофреноподобного синдрома. [31] Развитие психоза также было описано во время курса кортикостероидной терапии у некоторых пациентов с ЭХ. [32] Опсоклонус (т.е. хаотичные саккадические движения глаз) также может быть ранним проявлением ГЭ [33,34] и ассоциируется с атаксией до развития энцефалопатии. [34]

Было предложено два клинических подтипа ЭХ. Первый подтип носит эпизодический характер и проявляется в виде симптомов, напоминающих инсульт, которые описываются как симптомы васкулита и имеют рецидивирующе-ремиттирующее течение.[35] Второй подтип имеет более прогрессирующее течение, участвуя в скрытном начале, значительном снижении когнитивных функций и потере памяти.[12,35]

Лабораторная диагностика

Аномальное повышение уровня антител к щитовидной железе, включая антитиреоглобулин или анти-ТПО (антитела к пероксидазе щитовидной железы), наблюдается в большинстве случаев и необходимо для диагностики ГЭ.[12] Наиболее часто выявляемым антитиреоидным антителом является анти-ТПО. В ретроспективном обзоре 105 пациентов с диагнозом ЭХ, анти-ТПО антитела были повышены в 100% случаев, а антитиреоглобулиновые антитела - в 48%.[12] Также могут наблюдаться антитела к тиреостимулирующему гормону (анти-ТСГ).[12] Также было показано, что титр анти-ТПО антител у пациентов с ЭХ намного выше, чем у пациентов с тиреоидитом Хашимото. [36] Однако титр антитиреоидных антител в плазме

крови не очень хорошо коррелирует с тяжестью ЭХ.[1,37,38] Более того, титры антитиреоидных антител остаются определяемыми после лечения.

Однако высокий титр плазменных антитиреоидных антител был обнаружен у онкологических больных, получавших лечение ипилимумабом.[39] Кроме того, положительные тиреоидные аутоантитела также коррелируют с гепатитом В, гепатитом С, дельта-гепатитом, [40,41] и инфекцией *Helicobacter pylori* у пациентов с диабетом 1 типа. [42] Таким образом, специфичность плазменных антитиреоидных антител в диагностике ЭХ низкая. Хотя антитиреоидные антитела повышены у пациентов с ЭХ, 42% зарегистрированных случаев являются эутиреоидными на момент постановки диагноза. [43,44] Большинство пациентов с диагнозом ЭХ имеют тиреоидит Хашимото, а некоторые пациенты с ЭХ страдают болезнью Грейвса. Однако пациенты с тиреоидитом Хашимото или болезнью Грейвса проявляют схожие клинические проявления ЭХ. [45] В течение болезни у некоторых пациентов с ЭХ развивается гипотиреоз; однако очень немногие пациенты, у которых вначале была только ГТ, впоследствии развивают ЭХ. [36]

МРТ

Большинство пациентов с ЭХ имеют нормальные результаты МРТ головного мозга, [45] хотя аномальные результаты МРТ могут включать ишемические поражения, демиелинизацию, отек и атрофию.[46] Аномальные сигналы, обнаруженные в гиппокампе или височной доле, как полагают, связаны с потерей памяти или судорогами у пациентов с ЭХ.[47]

ЦСЖ

Повышение уровня белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) встречается у 85% больных [12] и снижается после лечения заболевания.[30] Аномальное повышение уровня тиреоидных антител в СМЖ также встречается у 62-75% больных с диагнозом ЭХ и может сохраняться даже после клинического улучшения. [12,48] Из-за низкой специфичности антитиреоидных антител в плазме для диагностики ЭХ, при подозрении на ЭХ

рекомендуется проверять повышение уровня антитиреоидных антител как в крови, так и в СМЖ. [48]

ЭЭГ

Наиболее распространенной аномалией ЭЭГ является генерализованное замедление, которое наблюдается более чем в 95% случаев. [23,49,50] Результаты ЭЭГ отражают степень участия ЦНС и могут быть использованы для мониторинга реакции на стероидную терапию. [49] ЭЭГ также полезна для исключения других заболеваний, в частности, у пациентов с быстро прогрессирующей энцефалопатией и миоклонусом, таких как болезнь Крейцфельда-Якоба.[49,50]

Дополнительные лабораторные маркеры

Аминоконцевая часть альфа-энолазы (NAE) была антигеном, выявленным в ткани мозга пациентов с ЭХ, а антитела к NAE были повышены у 68-83% пациентов с диагностированной ЭХ.[14,15,51] Важно отметить, что антитела к NAE не были обнаружены у пациентов с другими неврологическими заболеваниями.[14,15] Это указывает на высокую специфичность антител к ЭХ. Анти-NAE антитела вместе с антитиреоидными антителами могут быть полезным биологическим маркером в диагностике ЭХ.

Диагностические критерии

В связи с низкой распространенностью, разнообразием клинических проявлений и неустановленным патогенезом, не существует признанных и четко установленных диагностических критериев ЭХ, и ЭХ является диагнозом исключения. Общепринято, что диагноз ЭХ должен включать энцефалопатию, связанную с когнитивными нарушениями и психиатрическими особенностями, такими как галлюцинации, бред или паранойя.[2,8,36,52,53] Необъяснимые судороги особенно у молодых девушек, делают возможным диагноз ЭХ.[28] Кроме того, у таких пациентов всегда следует проводить антитиреоидный тест на Ab,[29] исключение других выявленных причин энцефалопатии и улучшение симптомов при лечении

кортикостероидами являются двумя другими диагностическими критериями. В заключение следует отметить, что диагноз ЭХ всегда должен рассматриваться у пациентов, у которых наблюдаются нервно-психические расстройства поведения, связанные с тиреоидитом Хашимото или болезнью Грейвса.[31] Хотя большинство пациентов с ЭХ отвечают на лечение стероидами, было высказано предположение, что отсутствие ответа на лечение стероидами не должно исключать диагноз ЭХ.[54] Кроме того, из-за низкой специфичности антитиреоидных антител в крови для диагностики ЭХ, диагностические тесты, такие как МРТ, КСФ или ЭЭГ-исследования, антитиреоидные антитела в ЦСЖ и анти-NAE-антитела должны быть включены в первоначальное обследование. все они должны быть включены в первоначальную оценку.

Дифференциальная диагностика

Энцефалит с анти-N-метил-D-аспаратными рецепторами (анти-NMDAR) был зарегистрирован в 2007 году Далмау и коллегами [40] и проявляется психиатрическими симптомами с острым началом. Это заболевание имеет ряд клинических признаков, сходных с таковыми при ЭХ, и должно быть включено в дифференциальный диагноз ЭХ. Анти-NMDAR энцефалит считается паранеопластическим синдромом. Поэтому раннее распознавание анти-NMDAR энцефалита необходимо для правильного ведения и последующего наблюдения. За последние 10 лет было описано множество новых форм аутоиммунного энцефалита, связанных с антителами против белков клеток нейронов. [40,41] К ним относятся антитела против поверхностных белков клеток нейронов или синаптических белков (AMPA-рецептор, рецептор ГАМК, mGluR5, DPPX, mGluR1, рецептор дофамина-216) [40,41] и антитела против ионных каналов и других поверхностных белков клеток, таких как антилейцин, инактивированный глиомой 1 (анти-LGI1), калиевый канал с напряжением (VGKC) антитела. [41] Тщательная оценка истории болезни пациентов с диагнозом ЭХ и оценка энцефалопатий,

опосредованных антинейрональными аутоантителами, имеют решающее значение для исключения других форм аутоиммунного энцефалита у пациентов с ЭХ.[39]

Примечательно, что многие случаи ВУ изначально ошибочно диагностируются как необратимые прионные заболевания, такие как болезнь Крейтцфельдта-Якоба (БКЯ) - нейродегенеративное заболевание, вызванное прионом, который приводит к быстрой дегенерации тканей мозга.[39] Поэтому, прежде чем ставить диагноз ВУ, необходимо тщательно исследовать и исключить другие возможные причины нейродегенеративных заболеваний, таких как БКЯ. Другие инфекции ЦНС (включая энцефалит и менингоэнцефалит), воспалительные заболевания, такие как системная волчанка и первичный васкулит ЦНС, паранеопластический лимбический энцефалит (ПЛЭ), опухоли и инсульт также должны быть исключены.[28]

Лечение

Первая линия терапии – кортикостероиды.

Рекомендуется преднизон (50-150 мг в день или 1-2 мг/кг в сутки). Также используется внутривенное введение метилпреднизолона в высоких дозах (500-1000 мг/сут).[8,42] Примерно в 50% случаев наблюдается полный ответ на кортикостероидную терапию.[54] До 40% пациентов достигают полной ремиссии после первого курса кортикостероидной терапии.[55] У небольшого числа пациентов наблюдается резистентность к стероидной терапии и рецидив психиатрических симптомов.[56] В зависимости от клинического ответа следует соответственно изменять продолжительность лечения кортикостероидами и скорость их отмены.[8,37,42] Раннее вмешательство приводит к хорошему разрешению поражения мозга, о чем свидетельствуют клинические и МРТ-улучшения.[46]

Устойчивый к кортикостероидам ЭХ может лечиться иммуносупрессивными препаратами.

У пациентов, резистентных к кортикостероидам, предлагается комбинированная терапия с азатиопорином. [57-59] Рецидив ЭХ даже при использовании высоких доз метилпреднизолона внутривенно у некоторых пациентов должен побудить к раннему вмешательству с использованием иммуносупрессивных препаратов. [36] У пациентов с ЭХ, у которых наблюдается синдром паранеопластического опсиклонуса, также доказана эффективность дополнительной терапии иммуносупрессивными препаратами, такими как ритуксимаб и анти-CD20 моноклональным антителом.[60]

Пациенты, которые не могут переносить или принимать кортикостероиды или иммунодепрессанты, могут лечиться плазмаферезом.

Леветирацетам - новый противосудорожный препарат, используемый для лечения некоторых типов припадков. [62] В исследованиях *in vivo* было показано, что этот препарат обладает противовоспалительным действием. [63] Леветирацетам, обладающий одновременно противовоспалительным и противосудорожным действием, может быть эффективным альтернативным методом лечения пациентов с ЭХ, которые не могут переносить стероиды из-за наличия других заболеваний, таких как диабет. Сообщалось, что леветирацетам был эффективной терапией в двух случаях ЭХ, которые страдали диабетом. [64] Однако необходимы дальнейшие исследования для изучения его эффективности в лечении ЭХ.

Заключение

Пациенты с энцефалитом, у которых наблюдаются нарушения поведения, бред, психоз, галлюцинации и изменения настроения, особенно женщины с семейным анамнезом аутоиммунных заболеваний, должны быть заподозрены в наличии ЭХ.[12,36,66] Диагностические тесты на ЭХ включают ЭЭГ и уровень анти-ТПО-антител в сыворотке крови. Для исключения инфекции, инсульта и опухоли рекомендуется провести МРТ и люмбальную пункцию. Стероидная терапия является специфическим лечением, и улучшение состояния при приеме кортикостероидов может подтвердить

диагноз ЭХ.[4] ЭХ следует рассматривать в дифференциальной диагностике у детей с новыми приступами, особенно с рефрактерными припадками, галлюцинациями, спутанностью сознания и изменениями поведения.[54] При обнаружении антител к ТПО следует начать раннее лечение стероидами.[44]

Библиографический список

1. Olmez I, Moses H, Sriram S, Kirshner H, Lagrange AH, Pawate S. Diagnostic and therapeutic aspects of Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Sci.* 2013;331:67–71.
2. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet.* 1966;2:512–514.
3. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol.* 2003;60:164–171.
4. Chaigne B, Mercier E, Garo D, Legras A, Dequin PF, Perrotin D. Hashimoto's encephalopathy in the intensive care unit. *Neurocrit Care.* 2013;18:386–390
5. . Chaigne B, Beaufils E, Jouan Y, et al. [Hashimoto's encephalopathy]. *Rev Med Interne.* 2012;33:390–395.
6. Sadan O, Seyman E, Ash EL, Kipervasser S, Neufeld MY. Adult-onset temporal lobe epilepsy, cognitive decline, multi-antiepileptic drug hypersensitivity, and Hashimoto's encephalopathy: two case studies. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2013;1:132–135.
7. Mahmud FH, Lteif AN, Renaud DL, Reed AM, Brands CK. Steroidresponsive encephalopathy associated with Hashimoto's thyroiditis in an adolescent with chronic hallucinations and depression: case report and review. *Pediatrics.* 2003;112:686–690.
8. Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, Baumgartner R, Hess CW. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis:

- diagnosis and treatment. *J Neurol.* 1996;243:585–593.
9. 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.
10. Gini B, Lovato L, Laura L, et al. Novel autoantigens recognized by CSF IgG from Hashimoto's encephalitis revealed by a proteomic approach. *J Neuroimmunol.* 2008;196:153–158.
11. Ferracci F, Moretto G, Candeago RM, et al. Antithyroid antibodies in the CSF: their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. *Neurology.* 2003;60:712–714.
12. Lee SW, Donlon S, Caplan JP. Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT) or Hashimoto's encephalopathy: a case and review. *Psychosomatics.* 2011;52:99–108.
13. Chaudhuri A, Behan PO. The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and treatment of Hashimoto's encephalopathy (recurrent acute disseminated encephalomyelitis). *Curr Med Chem.* 2003;10:1945–1953.
14. Fujii A, Yoneda M, Ito T, et al. Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol.* 2005;162:130–136.
15. 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.
16. McCabe DJ, Burke T, Connolly S, Hutchinson M. Amnesic syndrome with bilateral mesial temporal lobe involvement in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology.* 2000;54:737–739.
17. Nakagawa H, Yoneda M, Fujii A, Kinomoto K, Kuriyama M. Hashimoto's encephalopathy presenting with progressive cerebellar ataxia.

- J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78:196–197.
18. McGinley J, McCabe DJ, Fraser A, Casey E, Ryan T, Murphy R. Hashimoto's encephalopathy; an unusual cause of status epilepticus. *Ir Med J*. 2000;93:118.
19. Arya R, Anand V, Chansoria M. Hashimoto encephalopathy presenting as progressive myoclonus epilepsy syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17:102–104.
20. Gücüyener K, Serdaroğlu A, Bideci A, Yazman Y, Soysal AS, Cinaz P. Tremor and myoclonus heralding Hashimoto's encephalopathy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13:1137–1141.
21. Gómez-Bernal GJ, Reboreda A, Romero F, Bernal MM, Gómez F. A case of Hashimoto's encephalopathy manifesting as psychosis. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007;9:318–319.
22. Wilcox RA, To T, Koukourou A, Frasca J. Hashimoto's encephalopathy masquerading as acute psychosis. *J Clin Neurosci*. 2008;15:1301–1304.
23. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol*. 2006;63:197–202.
24. Ferracci F, Carnevale A. The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity. *J Neurol*. 2006;253:975–984.
25. Vasconcellos E, Piña-Garza JE, Fakhoury T, Fenichel GM. Pediatric manifestations of Hashimoto's encephalopathy. *Pediatr Neurol*. 1999;20:394–398.
26. Liu CY, Tseng MC, Lin PH. Encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease (Hashimoto's thyroiditis) presenting as depression: a case report. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33:641.e7-9.
27. Lin ST, Chen CS, Yang P, Chen CC. Manic symptoms associated with Hashimoto's encephalopathy: response to corticosteroid treatment. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23:E20–E21.

28. Hilberath JM, Schmidt H, Wolf GK. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): case report of reversible coma and status epilepticus in an adolescent patient and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2014;173:1263–1273.
29. Visée H, Mabilia C, Vanderaspolden V, Gazagnes MD, Glibert G. Recurrent status epilepticus associated with Hashimoto's encephalopathy. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2013;1:113–117.
30. Jamrozik Z, Janik P, Kiljański J, Kwieciński H. [Hashimoto's encephalopathy. Case report and literature review]. *Neurol Neurochir Pol*. 2004;38:55–59.
31. Prat S, Jouan Y, Magnant J, Graux J, El-Hage W. Hashimoto encephalopathy diagnosis after 40 years of a schizophrenia-like disorder. *Schizophr Res*. 2012;139:269–270.
32. Sirois F. Steroid psychosis: a review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25:27–33.
33. Hernández Echebarría LE, Saiz A, Graus F, et al. Detection of 14-3-3 protein in the CSF of a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology*. 2000;54:1539–1540.
34. Salazar R, Mehta C, Zaher N, Miller D. Opsoclonus as a manifestation of Hashimoto's encephalopathy. *J Clin Neurosci*. 2012;19:1465–1466.
35. 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.
36. Mamoudjy N, Korff C, Maurey H, et al. Hashimoto's encephalopathy: identification and long-term outcome in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17:280–287.
37. Cook MK, Malkin M, Karafin MS. The use of plasma exchange in

Hashimoto's encephalopathy: a case report and review of the literature. *J Clin Apher.* 2015;30:188–192.

38. de Holanda NC, de Lima DD, Cavalcanti TB, Lucena CS, Bandeira F.

Hashimoto's encephalopathy: systematic review of the literature and an additional case. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2011;23:384–390.

39. Mirabelli-Badenier M, Biancheri R, Morana G, et al. Anti-NMDAR encephalitis misdiagnosed as Hashimoto's encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18:72–74.

40. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1338:94–114.

41. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15:391–404.

42. Onesti E, Koudriavtseva T, Galiè E, Anelli V, Jandolo B. A possible case of Hashimoto's encephalopathy after surgery and radiometabolic therapy for thyroid carcinoma. *Neurol Sci.* 2013;34:1489–1491.

43. Schiess N, Pardo CA. Hashimoto's encephalopathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1142:254–265.

44. Alink J, De Vries TW. Unexplained seizures, confusion or hallucinations: think Hashimoto encephalopathy. *Acta Paediatr.* 2008;97:451–453.

45. Tamagno G, Celik Y, Simó R, et al. Encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease in patients with Graves' disease: clinical manifestations, follow-up, and outcomes. *BMC Neurol.* 2010;10:27.

46. Chen N, Qin W, Wei C, Wang X, Li K. Time course of Hashimoto's encephalopathy revealed by MRI: report of two cases. *J Neurol Sci.* 2011;300:169–172.

47. Tang Y, Xing Y, Lin MT, Zhang J, Jia J. Hashimoto's encephalopathy cases: Chinese experience. *BMC Neurol.* 2012;12:60.

48. Payer J, Petrovic T, Lisy L, Langer P. Hashimoto encephalopathy: a rare intricate syndrome. *Int J Endocrinol Metab.* 2012;10:506–514.

49. Schäuble B, Castillo PR, Boeve BF, Westmoreland BF. EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clin Neurophysiol.* 2003;114:32–37.
50. Fatourech V. Hashimoto's encephalopathy: myth or reality? An endocrinologist's perspective. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19:53–66.
51. Ochi H, Horiuchi I, Araki N, et al. Proteomic analysis of human brain identifies alpha-enolase as a novel autoantigen in Hashimoto's encephalopathy. *FEBS Lett.* 2002;528:197–202.
52. Mocellin R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimoto's encephalopathy: epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs.* 2007;21:799–811.
53. Mahad DJ, Staugaitis S, Ruggieri P, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis and primary CNS demyelination. *J Neurol Sci.* 2005;228:3–5.
54. 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;99:1903–1905.
55. Vernino S, Geschwind M, Boeve B. Autoimmune encephalopathies. *Neurologist.* 2007;13:140–147.
56. Chang JS, Chang TC. Hashimoto's encephalopathy: report of three cases. *J Formos Med Assoc.* 2014;113:862–866.
57. Marshall GA, Doyle JJ. Long-term treatment of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006;18:14–20.
58. 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;288:194–196.
59. Hussain NS, Rumbaugh J, Kerr D, Nath A, Hillis AE. Effects of prednisone and plasma exchange on cognitive impairment in Hashimoto

- encephalopathy. *Neurology*. 2005;64:165–166.
60. Pranzatelli MR, Tate ED, Travelstead AL, Longee D. Immunologic and clinical responses to rituximab in a child with opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pediatrics*. 2005;115:e115–e119.
61. Jacob S, Rajabally YA. Hashimoto's encephalopathy: steroid resistance and response to intravenous immunoglobulins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:455–456.
62. Kim JE, Choi HC, Song HK, et al. Levetiracetam inhibits interleukin-1 beta inflammatory responses in the hippocampus and piriform cortex of epileptic rats. *Neurosci Lett*. 2010;471:94–99.
63. Stienen MN, Haghikia A, Dambach H, et al. Anti-inflammatory effects of the anticonvulsant drug levetiracetam on electrophysiological properties of astroglia are mediated via TGFβ1 regulation. *Br J Pharmacol*. 2011;162:491–507.
64. Wong LC, Freeburg JD, Montouris GD, Hohler AD. Two patients with Hashimoto's encephalopathy and uncontrolled diabetes successfully treated with levetiracetam. *J Neurol Sci*. 2015;348:251–252.
65. Litmeier S, Prüss H, Witsch E, Witsch J. Initial serum thyroid peroxidase antibodies and long-term outcomes in SREAT. *Acta Neurol Scand*. 2016. DOI: 10.1111/ane.12556. [Epub ahead of print].
66. Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci*. 2004;217:165–168.