

Szybka zmiana obrazu klinicznego zaburzeń psychicznych u pacjenta z zapaleniem mózgu

Marta Rechenek-Białkowska,
Małgorzata Urban-Kowalczyk,
Magdalena Stasiak

OPIS PRZYPADKU

Pacjent, 53 lata, żonaty, ma dorosłą córkę, wykształcenie średnie licealne bez matury. Pracował w zakładzie produkcyjnym na stanowisku kierowniczym, ostatnio przebywał na świadczeniu rehabilitacyjnym. Wychował się w rodzinie pełnej. Wywiad w kierunku chorób psychicznych w rodzinie negatywny. Nigdy nie nadużywał alkoholu ani substancji psychoaktywnych.

Do tej pory nie był hospitalizowany psychiatrycznie. Niepokojące objawy zaczęły się pojawiać ok. 1,5 roku przed opisanymi niżej zdarzeniami i hospitalizacją. Chory był hospitalizowany na oddziale okulistycznym z powodu zaburzeń widzenia – widział szare plamy w oku prawym. Przeprowadzono szeroką diagnostykę obrazową oraz laboratoryjną: rezonans magnetyczny (MR – magnetic resonance) ze środkiem kontrastowym, angiografię metodą rezonansu magnetycznego (angio-MR) tętnic mózgowych, ultrasonografię (USG) serca, badanie wzrokowych potencjałów wywołanych, ultrasonografię dopplerowską tętnic szyjnych i kręgowych oraz żył szyjnych. Stwierdzono obrzęk tarczy nerwu wzrokowego oka prawego oraz naczyniopochodne uszkodzenie mózgu. Pacjenta wypisano z poprawą ostrości wzroku po zastosowanym leczeniu miejscowym.

Po kilku tygodniach został ponownie przyjęty na oddział okulistyczny ze względu na pogorszenie widzenia w oku prawym. Zdiagnozowano wówczas obustronny obrzęk tarczy nerwu wzrokowego,

centralny obrzęk plamki żółtej oka prawego i lewego, odwarstwienie siatkówki neurosensorycznej plamki oka lewego i prawego oraz zaburzenia przewodnictwa w drodze wzrokowej przed skrzyżowaniem wzrokowym. Ponadto w badaniach laboratoryjnych uzyskano dodatni wynik przeciwciał IgM przeciwko *Bartonella henselae* (choroba kociego pazura), w związku z czym włączono celowaną antybiotykoterapię.

Po mniej więcej 6 miesiącach chory został przyjęty na oddział neurologiczny z powodu nagłego wystąpienia zaburzeń świadomości i pamięci. W badaniu neurologicznym opisano m.in. brak orientacji auto- i allopsychicznej, stupor, drżenia kinetyczne i posturalne kończyn górnych, prawostronny objaw Babińskiego. Badanie MR głowy ujawniło obustronne nieznaczne pogrubienie i hiperintensywność hipokampów. Podczas elektroencefalografii (EEG) zarejestrowano encefalopatyczny zapis ze zmianami uogólnionymi, głównie w okolicach skroniowych. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) cytoza z przewagą limfocytów i wysokim stężeniem białka. Poza tym w badaniach laboratoryjnych stwierdzono wysokie wartości przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO – anti-thyroid peroxidase) i tyreglobuliny oraz niskie stężenie testosteronu i estradiolu. Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki rozpoznano zapalenie mózgu, najprawdopodobniej o etiologii autoimmunologicznej (encefalopatia Hashimoto). Po włączonym leczeniu (antybiotykoterapia szeroko-widmowa, acyklowir, deksametazon) stan neurologiczny pacjenta stopniowo się poprawiał. Wypisano go z zaleceniem poszerzenia diagnostyki endokrynologicznej w kierunku niedoczynności kory nadnerczy oraz z podejrzeniem autoimmunologicznego zespołu niedoczynności wielogruzołowej.

Po 4 miesiącach pacjent ponownie został skierowany na oddział neurologiczny z powodu zaburzeń pamięci, drżenia kończyn górnych oraz zaburzeń chodu. W badaniu neurologicznym stwierdzono chód niestabilny na szerokiej podstawie, obustronny objaw dłoniowo-bródkowy i prawostronny objaw Oppenheima, bez innych objawów oponowych, ogniskowych i patologicznych. Dwufazowy MR głowy wykazał progresję zmian w obrębie wieńców promienistych oraz hipokampów. W EEG i monitorowaniu EKG metodą Holtera zarejestrowano zmiany uogólnione z przewagą w odprowadzeniach czołowo-centralnych, bez zmian napadowych.

W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego wysokie stężenie białka oraz pleocytoza porównywalna z wynikiem uzyskanym podczas poprzedniej hospitalizacji. Włączono steroidoterapię dożylną metyloprednizolonem oraz leczenie immunosupresyjne azatiopryną. Stan pacjenta częściowo się poprawił, obserwowano zmniejszenie drżenia kończyn górnych, nieznaczne zaburzenia stabilności chodu. Chory został wypisany z zaleceniem przyjmowania prednizonu w dawce 60 mg/24 h oraz azatiopryny w dawce 50 mg/24 h.

Trzy miesiące później wymagał kolejnej hospitalizacji neurologicznej z powodu zaburzeń zachowania, nadpobudliwości i wzmożonego nastroju. Objawy wystąpiły ok. tygodnia przed hospitalizacją. W badaniu neurologicznym przy przyjęciu nie stwierdzono objawów oponowych, ogniskowych ani patologicznych. W MR głowy opisano częściową regresję zmian opisanych poprzednio. Pacjent był konsultowany psychiatrycznie z podejrzeniem objawów epizodu maniakalnego. Był drażliwy, napięty, dysforyczny, całkowicie bezkrytyczny wobec swojego stanu psychicznego. Zalecono włączenie kwasu walproinowego, olanzapiny oraz optymalną redukcję dawek glikokortykosteroidów (GKS). Pacjent został wypisany w stanie ogólnym dość dobrym z zaleceniem zwiększenia dawki azatiopryny do 100 mg/24 h, zmniejszenia dawki prednizonu do 30 mg, do ewentualnie dalszych modyfikacji w warunkach ambulatoryjnych.

Po mniej więcej tygodniu od wypisu mężczyzna został przywieziony na izbę przyjęć psychiatryczną przez żonę, bez skierowania, z powodu znacznego pogorszenia stanu psychicznego. Według relacji żony był wielomówny, drażliwy, pobudzony psychoruchowo, używał wulgaryzmów. Przejawiał agresję werbalną i fizyczną wobec członków rodziny. Był nieufny, podejrzliwy, uważał, że żona chce go otruć. Zachowywał się bardzo impulsywnie, był niecierpliw w działaniu. W ciągu 3 tygodni zakupił za znaczne kwoty przedmioty, których nie potrzebował, np. 3 odkurzacze, 2 samochody – bez wiedzy rodziny, a także zwierzęta hodowlane: jaszczurki i węże. Podejmował wiele aktywności w sposób chaotyczny, nie zorganizowany, bezcelowy. Przestał sypiać w nocy.

Choroby somatyczne: niedoczynność tarczycy, późno ujawniająca się cukrzyca typu 1 u dorosłych (cukrzyca typu LADA – latent autoimmune diabetes in adults), nadciśnienie tętnicze, hipolestrogenizm, hipotestosteronizm, zapalenie błony śluzowej żołądka,

przyłuszczyca, torbiele nerki lewej, stan po zakażeniu *B. henselae* (06.2021 r.), stan po obuocznym odwarstwieniu siatkówki, stan po COVID-19 (01.2022 r.), podejrzenie choroby Addisona, nikotynizm.

Stan psychiczny przy przyjęciu: świadomość jasna, orientacja auto- i allopsychiczna prawidłowa. Nastrój podwyższony z tendencją do narastającej dysforii, napęd zwiększony. Afekt chwiejny. Wielomówność, wielowątkowość wypowiedzi. W wywiadzie treści mogące odpowiadać urojeniom trucicia, urojeniom wielkościowym, urojeniowa interpretacja wydarzeń w otoczeniu. Skrócenie snu nocnego bez poczucia zmęczenia, całkowita bezsenność w ostatnich kilku dobach. Podejmowanie impulsywnych, irracjonalnych działań. Tendencje do zachowań agresywnych, w tym agresji czynnej, cechy dezorganizacji zachowania. Pacjent negował doznania omamowe wszelkiej modalności, nie sprawiał wrażenia halucynującego. Negował myśli i zamiary samobójcze, bez prób suicydalnych w wywiadzie. Bez wglądu chorobowego, bez potrzeby leczenia.

W trakcie pobytu na Izbie Przyjęć Klinik Psychiatrycznych CSK UM w Łodzi obserwowano narastające pobudzenie psychoruchowe i dezorganizację zachowania (uderzanie w drzwi, wypowiadanie gróźb karalnych pod adresem personelu). Pacjent dążył do bezpośredniej konfrontacji fizycznej. Z tego względu wymagał zastosowania przymusu bezpośredniego w formie unieruchomienia. Nie wyraził zgody na przyjęcie do szpitala psychiatrycznego. Został przyjęty bez zgody na mocy art. 23 ustawy o ochronie zdrowia psychicznego.

DIAGNOZY WSTĘPNE

1. Zaburzenie afektywne dwubiegunowe, obecnie – epizod maniakalny z objawami psychotycznymi
2. Obserwacja w kierunku organicznego podłoża zaburzeń

ROZWAŻANE DIAGNOZY RÓŻNICOWE

1. Podejrzenie zespołu otępiennego
Według relacji rodziny u pacjenta obserwowano narastające zaburzenia funkcji poznawczych pod postacią zaburzeń pamięci krótkotrwałej i zaników pamięci. Wymagał stałego nadzoru

i pomocy rodziny w czynnościach dnia codziennego, np. stawił czajnik na gazie i o nim zapomniał. Początkowo był mało aktywny w ciągu dnia, zaprzestał pracy zawodowej, porzucił hobby (wędkowanie), które do tej pory sprawiało mu przyjemność. Spał ok. 20 h na dobę. Ze względu na relatywnie młody wiek pacjenta w diagnostyce różnicowej brano pod uwagę także otępienie czołowo-skroniowe.

2. Choroba Creutzfeldta-Jakoba

Za rozpoznaniem choroby Creutzfeldta-Jakoba (CJD – Creutzfeldt-Jakob disease) mogły przemawiać szybko rozwijające się (w ciągu kilku miesięcy) objawy otępienia, któremu towarzyszyły objawy neurologiczne (obecne od początku oraz pojawiające się w trakcie trwania choroby). W CJD objawy neurologiczne przyjmują często postać objawów pozapiramidowych – drżenia, sztywność. W innych odmianach choroby mogą wystąpić ataksja i uszkodzenie wzorku. Takie symptomy obserwowano u chorego.

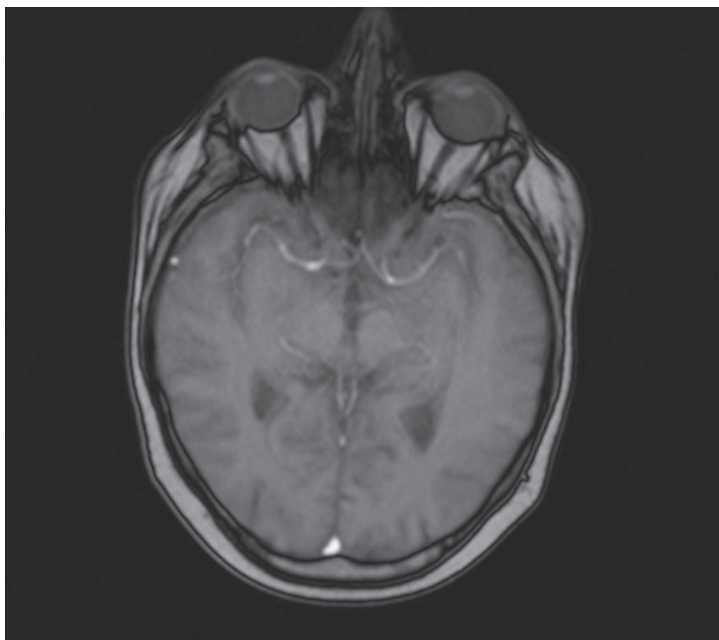
3. Organiczne zaburzenia nastroju o obrazie epizodu maniakalnego z objawami psychotycznymi

Za tym podejrzeniem, przynajmniej częściowo, przemawiało występowanie początkowo typowych objawów zespołu maniakalnego. Manifestowały się one ponadto w okresie przyjmowania przez pacjenta wysokich dawek GKS. Zwrócił już na to uwagę konsultant psychiatra, zalecając redukcję dawek tych leków. Nie wskazał jednak, co wydaje się niejasne, na jednoznaczność etiologii organiczną lub polekową, sugerując raczej dodatkowy niekorzystny wpływ tej terapii na zaostrzenie objawów endogennej psychozy.

POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE/BADANIA DODATKOWE Z NAJISTOTNIEJSZYMI WYNIKAMI

Rezonans magnetyczny (ryc. 1)

Obraz ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w porównaniu z MR z 09.08.2022 r. – brak dynamiki zmian. W istocie białej płåtów czołowych i ciemieniowych, na poziomie wieńca promienistego, okołohipokampowo w fazie kontrastowej widoczne liczne symetryczne wzmacniające się naczynia, bez ognisk patologicznego wzmocnienia kontrastowego. Obraz niejasny/wariant anatomiczny?



Rycina 1. Badanie MR pacjenta

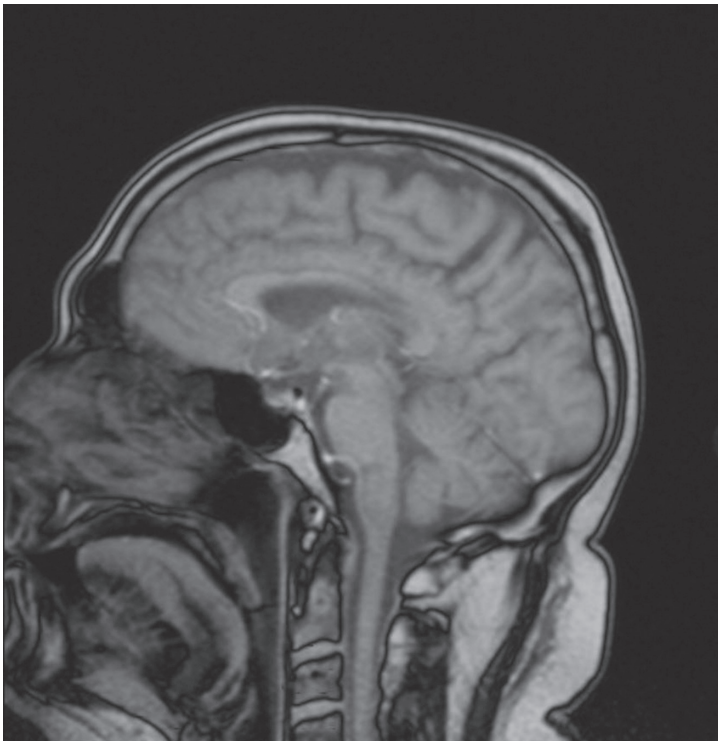
Poza tym struktury mózgowia bez zmian ogniskowych, bez cech procesu kompresyjnego, bez obszarów patologicznego wzmocnienia kontrastowego. Ognisk restrykcji dyfuzji ani złogów hemosyderyny nie uwidoczniło. Układ komorowy nieposzerzony, bez cech ucisku i przemieszczeń. Rezerwa płynowa podpajęczynówkowa zachowana.

Elektroencefalografia

Zapis z miernego stopnia uogólnionymi zmianami o rozsiałym charakterze.

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego

Nieznaczne podwyższenie liczby komórek (20 limfocytów) oraz białka (0,81 g/l), ale również obecne erytrocyty (350 μ l). Wymienione zmiany mogły być wynikiem skrwawienia płynu podczas



Rycina 1 cd. Badanie MR pacjenta

nakłucia. Obraz nie uzasadniał zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Badania laboratoryjne

Wyniki:

- przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG) i anty-TPO – w normie
- badanie białka 14–3–3 w PMR – wynik negatywny
- przesiewowy test kiłowy – wynik negatywny
- test przesiewowy w kierunku ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV – human immunodeficiency virus) – wynik negatywny.

Konsultacja neurologiczna

Pacjent trzykrotnie hospitalizowany na oddziale neurologicznym. Rozpoznano zapalenie mózgu o etiologii autoimmunologicznej. Liczne choroby współistniejące (endokrynopatie).

Badanie neurologiczne: chory z otyłością, objaw dłoniowo-bródkiowy po stronie lewej. Poza tym bez innych odchyżeń w badaniu neurologicznym. Pacjent wymaga pogłębionej diagnostyki na oddziale neurologicznym. Zalecono hospitalizację, gdy zostanie zakończone leczenie na oddziale psychiatrycznym.

Badanie neuropsychologiczne

Pacjent skierowany na badanie neuropsychologiczne. W dość dobrym kontakcie słowno-logicznym, na krótkie pytania odpowiada po linii, w dłuższych wypowiedziach obserwuje się trudności z planowaniem i strukturalizacją treści, podążanie za przypadkowymi skojarzeniami. Orientacja co do miejsca i własnej osoby zachowana, w czasie osłabiona (data, dzień tygodnia). Napęd znacznie obniżony, nastrój obojętny, afekt stępały. Pacjent spontanicznie nie wypowiada treści urojeniowych, neguje halucynacje wszelkich modalności.

Wnioski z badania: na plan pierwszy wysuwają się masywne zaburzenia funkcji wykonawczych – zaburzenia hamowania reakcji, plastyczności poznawczej, planowania, kontroli poznawczej, zdolności przeszukiwania i generowania zasobów semantycznych, pamięci operacyjnej. Dodatkowo obserwuje się zaburzenia procesów uczenia się (trudności w organizacji materiału, swobodnym przypominaniu, ślad pamięciowy podatny na interferencję), trudności w planowaniu złożonego materiału wzrokowo-przestrzennego, zaburzenia przeszukiwania wzrokowego, praktyki dynamicznej, zaburzenia grafii. W sferze emocjonalno-motywacyjnej – niemożność podejmowania złożonej, celowej aktywności, dezorganizacja zachowań, stępienie afektywne, całkowity brak krytycyzmu wobec swojego funkcjonowania.

DIAGNOZA

1. Otępienie bliżej nieokreślone (F03)
2. Zapalenie mózgu nieokreślone (G04.9)

POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE I EFEKTY TERAPEUTYCZNE

Podczas pobytu na oddziale psychiatrycznym odstawiono olanzapinę ze względu na niekorzystny profil metaboliczny, a także brak zadowalającego efektu terapeutycznego. Włączono początkowo aripiprazol w dawce maksymalnej 30 mg/24 h i zwiększono dawkę kwasu walproinowego do dawki maksymalnej 1300 mg/24 h.

W trakcie leczenia nastąpiła zmiana obrazu klinicznego: spowolnienie psychoruchowe, labilność i stępienie afektu. Pacjent wykazywał tendencje do zachowań niedostosowanych społecznie, skracania dystansu, wesołkowatości. Narastały zaburzenia pamięci, funkcji wykonawczych i procesów uczenia się, niemożność podejmowania złożonej aktywności, dezorientacja z wtórną dezorganizacją zachowania i agresją wobec otoczenia. Okresowo z tego powodu konieczne było stosowanie środków przymusu bezpośredniego w postaci unieruchomienia oraz izolacji. Pacjent błądził po oddziale, wymagał pomocy i nadzoru w trakcie czynności pielęgnacyjnych oraz pomocy przy karmieniu. Kontakt z nim stawał się coraz trudniejszy, obserwowano wyraźny spadek samodzielności.

Odstawiono również aripiprazol ze względu na brak skuteczności terapeutycznej. Dołączono tiapryd w dawce maksymalnej 125 mg/24 h, uzyskując poprawę w zakresie zaburzeń zachowania.

Z uwagi na nietypowy obraz kliniczny chorego konsultowano endokrynologicznie, neurologicznie i dermatologicznie, poszerzono diagnostykę różnicową m.in. w kierunku otępienia czołowo-skroniowego, CJD oraz autoimmunologicznego zapalenia mózgu. Z powodu nieznannej etiologii otępienia rokowanie pozostawało niepewne. Pacjent pozostawał niezdolny do samodzielnego funkcjonowania, wymagał całonocnej pomocy i nadzoru osób trzech.

Po 8 tygodniach hospitalizacji na oddziale psychiatrycznym został wypisany z optymalną możliwą do uzyskania poprawą stanu psychicznego i w stabilnym stanie somatycznym do zakładu opiekuńczo-leczniczego. W końcowym okresie hospitalizacji w obrazie klinicznym dominowały objawy zespołu otępiennego.

Pomimo ogromnego postępu możliwości diagnostycznych i terapeutycznych w ciągu ostatnich dekad rozpoznanie encefalopatii Hashimoto budzi wiele kontrowersji. U osoby z rozpoznaną jedną chorobą autoimmunologiczną istnieje oczywiste ryzyko pojawienia

się kolejnej, a wśród spektrum tych chorób należy wziąć pod uwagę autoimmunologiczne zapalenie mózgu. Przyczyną tego ostatniego nie muszą być jednak przeciwciała przeciwtarczycowe – mogą to być m.in. przeciwciała przeciwiądrowe, przeciwciała przeciwko receptorowi typu A kwasu γ -aminomasłowego (GABA-AR – γ -aminobutyric acid type A receptor), przeciwko receptorowi N-metylo-D-asparaginowemu (NMDAR – N-methyl-D-aspartate receptor) i inne. W ostatnich latach opisano również autoimmunologiczne zapalenia mózgu wywołane przez COVID-19, co także należy uwzględnić u opisywanego pacjenta. Diagnostyka autoimmunologicznego zapalenia mózgu stanowi więc duże wyzwanie, a rozpoznanie jest rozpoznaniem z wykluczenia.

Podobnie dzieje się w przypadku encefalopatii Hashimoto. Warunkami uwzględnienia takiego rozpoznania są: encefalopatia z objawami psychotycznymi i/lub udaropodobnymi/otępiennymi, autoimmunologiczna choroba tarczycy potwierdzona wysokim stężeniem przeciwciał przeciwtarczycowych, prawidłowy obraz MR mózgowia (lub jedynie zmiany nieswoiste), brak innych przeciwciał neuronalnych w surowicy lub PMR oraz wykluczenie innych przyczyn encefalopatii. Dobrym kryterium diagnostycznym jest wysokie stężenie przeciwciał przeciwtarczycowych w płynie mózgowo-rdzeniowym, czego nie stwierdzono u opisanego pacjenta. Ponadto badanie PMR wykazuje zazwyczaj podwyższone stężenie białka, a bardzo rzadko stwierdza się niewielką pleocytozę limfocytarną. U opisywanego pacjenta początkowo występowała istotna cytoza z przewagą limfocytów. Ważnym kryterium potwierdzającym rozpoznanie jest bardzo dobra, szybka odpowiedź na steroidoterapię. W tym przypadku początkowo odpowiedź obserwowano, jednak leczenie nie przyniosło ani radykalnej, ani trwałej poprawy, a objawy otępienne narastały pomimo terapii.

Należy jednak podkreślić, że w zależności od tendencji do progresji choroby wyróżnia się 2 typy encefalopatii Hashimoto. W typie 1 objawy ustępują i nawracają, a ich podłoże wydaje się naczyniowe, odpowiadające epizodom przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA – transient ischemic attack). U tych pacjentów występują nasilone zaburzenia poznawcze, ale nie ma napadów padaczkowych. Drugi typ choroby ma charakter postępujący, z obecnością napadów padaczkowych, zaburzeniami świadomości, objawami psychopatologicznymi (mania, depresja, psychoza)

i narastającym otępieniem. Ten typ encefalopatii Hashimoto jest częstszy, objawy pojawiają się nagle i szybko nasilają, bez tendencji do samoistnych remisji i nawrotów.

Uwzględniając wszystkie opisane aspekty, rozpoznanie autoimmunologicznego zapalenia mózgu wydaje się u chorego możliwe, natomiast powiązanie go jednoznacznie z przeciwciałami przeciwtarczycowymi (których nie stwierdzono w PMR) budzi wątpliwości. Nie można z pewnością wykluczyć udziału innych przeciwciał ani reakcji autoimmunologicznej wywołanej przez COVID-19.

Zapewne uwagę czytelników zwraca bardzo szeroka, finezyjna i wielospecjalistyczna diagnostyka różnicowa, którą konsekwentnie podejmowały kolejne placówki medyczne zajmujące się pacjentem. Mimo to nie udało się, przynajmniej do czasu ostatniego kontaktu z chorym, ustalić etiologii zapalenia mózgu. Uzyskano jedynie poprawę objawową w zakresie nasilenia zaburzeń zachowania. Niepokojąca i niekorzystnie rokująca była natomiast bardzo szybka deterioracja funkcji poznawczych, która doprowadziła do niemal całkowitej utraty samodzielności. Brak ustalonej przyczyny choroby nie pozwala na zastosowanie adekwatnej terapii, o ile taka w określonym przypadku istnieje. Mimo dużego zaangażowania kilku zespołów terapeutycznych, wielu badań diagnostycznych i konsultacji przypadek przedstawiony powyżej pozostawił więcej pytań niż odpowiedzi.

Piśmiennictwo

1. Chaudhuri J, Mukherjee A, Chakravarty A. Hashimoto's encephalopathy: case series and literature review. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2023;23(4):167-75
2. Nabizadeh F, Balabandian M, Sodeifian F, et al. Autoimmune encephalitis associated with COVID-19: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord* 2022;62:103795
3. Waliszewska-Prosół M, Ejma M. Hashimoto encephalopathy – still more questions than answers. *Cells* 2022;11(18):2873