

Hashimoto-encefalitis en depressie

E.M. VELTMAN, D. RHEBERGEN, E. VAN EXEL, M.L. STEK

SAMENVATTING Hashimoto-encefalitis (HE) is een auto-immuunziekte waarbij 40-50% van de patiënten psychiatrische symptomen krijgt. Symptomen van HE alsmede prednisongebruik kunnen de diagnostiek hiervan vertroebelen, en de psychiatrische klachten kunnen een aparte behandeling vereisen. Wij zagen een 78-jarige vrouw met HE en een ernstige depressie, die succesvol behandeld werd met ECT.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)4, 280-283

TREFWOORDEN auto-immuunencefalitis, depressie, hashimoto-encefalitis



Hashimoto-encefalitis (HE) is een zeldzame, auto-immuun gemedieerde aandoening met een prevalentie van 2,1/100.000 mensen. De aandoening gaat gepaard met een diffuus neuropsychiatrisch symptoomcomplex. In de meeste gevallen is een verhoogde activiteit van anti-thyreoperoxidase (anti-TPO) te vinden, een antistof die ook gevonden wordt bij hashimotothyreïditis (Tang e.a. 2012). Het overgrote deel van de patiënten reageert goed op corticosteroiden, andere immunosuppressiva of immunoglobulinen (De Holanda e.a. 2011; Wang e.a. 2013).

Wij zagen een vrouw van 78 jaar met sinds een jaar klachten van ataxie en ernstige depressieve symptomen. De diagnose HE was gesteld en zij werd langdurig behandeld met prednison en immunoglobulinen, maar desondanks persisteerden de depressieve symptomen, waarop deze werden beschouwd als therapieresistent en passend bij HE. Zij werd 9 maanden na de eerste opname verwezen naar onze instelling voor een second opinion. Wij diagnosticeerden een ernstige depressie en hebben haar succesvol behandeld met elektroconvulsie therapie (ECT). Deze casus illustreert het belang van grondige psychiatrische evaluatie en behandeling, alvorens symptomen te accepteren als passend bij een therapieresistente HE.

GEVALSBESCHRIJVING

Een 78-jarige vrouw, met blanco psychiatrische voorgeschiedenis en somatisch bekend wegens hypothyreoïdie, diabetes mellitus type 2 en sinds een jaar hashimoto-encefalitis, werd vanuit een revalidatiecentrum verwezen, met de vraag of er sprake was van een losstaande depressieve stoornis. Een jaar voordien kreeg zij klachten van ataxie, overmatige beweeglijkheid, apathie, sombere stemming, en irrealistische zorgen over geld, kleding en eten. Zij trok zich

terug op bed en raakte haar interesse in mensen en de wereld om haar heen kwijt. Zij werd opgenomen op de afdeling neurologie van een perifeer ziekenhuis voor diagnostiek en behandeling. In het serum bleek de activiteit van anti-TPO verhoogd (> 1300 u/ml), evenals die van anti-TGO (> 500 u/ml). Het TSH was 5,2 mU/l en het vrije T₄ bedroeg 14 pmol/l. Omdat deze waarden in de richting wezen van een mogelijke hashimoto-encefalitis, werd uitgebreid aanvullend onderzoek gedaan.

Aanvullend onderzoek

Een liquorpunctie liet een licht verhoogde eiwitconcentratie van 0,47 mg/l zien zonder oligoklonale banden en op MRI-scan van de hersenen was uitgebreide vasculaire leuko-encefalopathie zichtbaar. Het eeg toonde soms frontale intermitterende ritmische delta-activiteit (FIRDA). Er werden geen paraneoplastische antilichamen gevonden. Op basis van de verhoogde anti-TPO- en anti-TGO-activiteit en de specifieke afwijkingen op aanvullend onderzoek met uitsluitel van andere oorzaken, werd de waarschijnlijkheidsdiagnose hashimoto-encefalitis gesteld.

Beloop en verwijzing naar de ggz

Prednison 60 mg per dag werd gestart, maar hierop werd geen directe verbetering gezien. Gedurende enkele weken werd een wisselend beeld gezien, waarbij patiënte de ene dag uit bed kwam en graag wilde oefenen, ondanks instabiliteit en ataxie. De andere dag bleef zij in bed liggen, oogde somber en had veel aansturing nodig bij eten en drinken. Een geconsulteerde psychiater beschouwde een deel van de klachten als passend bij een depressie op basis van een organisch psychosyndroom en citalopram 10 mg/dag werd gestart en opgebouwd naar 20 mg, zonder resul-

taat. Omdat HE normaliter goed reageert op corticosteroiden, ging patiënte voor een second opinion naar een academisch ziekenhuis. Hier werd de waarschijnlijkheidsdiagnose hashimoto-encefalitis bevestigd. Er werd gestart met immunoglobulinen, waarop het beeld kortdurend verbeterde.

Omdat de klachten van ataxie, wisselende apathie, irrealiteit, zorgen en verlies van interesse persisteerden ondanks verschillende behandelingen, werd patiënte overgeplaatst naar een revalidatiekliniek. Prednison werd in een lagere dosering gecontinueerd, en citalopram verlaagd naar 10 mg. In de revalidatiekliniek verbeterde de ataxie tot suboptimaal niveau. De revalidatie werd echter bemoeilijkt door aanhoudende apathie en de weigering van patiënte om mee te doen aan activiteiten of voldoende te eten en te drinken. Zij hield vol dat zij de activiteiten niet kon betalen en was bang om incontinent te raken als zij iets zou eten of drinken. Hierop werd zij aangemeld bij de ggz met de vraag of de depressieve symptomen toch los moesten worden gezien van de HE, en een andere behandeling dan citalopram vergden.

Behandeling bij de ggz

Bijna 9 maanden na het ontstaan van de klachten werd patiënte opgenomen op onze afdeling. Bij opname zagen wij een vrouw die bijna niet sprak. Heteroanamnestisch bleek er al een jaar sprake van somberheid, angst, verlies van interesse in familie en hobby's, piekeren over geld en kleding, teruggetrokkenheid en apathie, waarbij zij de hele dag in bed lag. Zij had hypochondrische en nihilistische wanen over incontinentie, geldproblemen en gebrek aan kleding. Er was een duidelijke dagschommeling aanwezig, waarbij ze zich 's avonds beter voelde. Patiënte oogde gemengd somber en angstig met een gespannen houding. Het denken leek bradyfreen, het spreken was zeer spaarzaam. Haar aandacht was wisselend te trekken en te behouden. Er was enig ziektebesef, zonder ziekte-inzicht. Haar psychomotoriek was vertraagd. Het lopen was licht wankel, maar niet meer zo atactisch als eerder werd beschreven.

Een ernstige depressie met psychotische kenmerken werd gediagnosticeerd en patiënte werd behandeld met 14 x unilaterale ECT. Haar stemming, apathie, traagheid en ataxie normaliseerden, en enkele weken later verdwenen de wanen. ECT werd gestaakt, patiënte kreeg onderhoudsbehandeling met lithium 200 mg en nortriptyline 50 mg, met hierbij therapeutische spiegels, en ging met ontslag naar huis.

AUTEURS

EVELINE VELTMAN, arts in opleiding tot psychiater, LUMC, Leiden.

DIDI RHEBERGEN, ouderenpsychiater en senior onderzoeker, GGZ inGeest, Amsterdam.

ERIC VAN EXEL, ouderenpsychiater en senior onderzoeker bij GGZinGeest, Amsterdam.

MAX STEK, hoogleeraar Ouderenpsychiatrie, GGZ inGeest, Amsterdam.

CORRESPONDENTIEADRES

Eveline Veltman, LUMC, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden.

E-mail: E.M.Veltman@lumc.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 25-8-2014.

BESPREKING

Klinisch beeld

Hashimoto-encefalitis is een auto-immuunaandoening met een gemengd neurologisch en psychiatrisch symptomencomplex. In de literatuur worden myoklonieën, insulten, ataxieën en neurologische uitvalsverschijnselen beschreven. Ook progressieve cognitieve achteruitgang en psychiatrische symptomen, hoofdzakelijk depressie, manie en psychose, worden gezien. Patiënten kunnen hyper-, hypo- of euthyreoot zijn (Nemeroff e.a. 1985). Het beloop van HE kent twee verschillende patronen: het zogenoemde vasculitistype, waarbij de ziekte sprongsgewijs verergert, en het diffuus progressieve type, dat een sluipend en voortschrijdend beloop kent. Het vasculitistype reageert meestal beter op behandeling, maar kan ook sneller een terugval geven (Tang e.a. 2012).

Stellen van de diagnose

Hashimoto-encefalitis is een diagnose per exclusionem. De gehanteerde diagnosecriteria van Peschen-Rosin (1999) vereisen myoklonieën, insulten, focale neurologische uitval of psychiatrische symptomen. Daarbij moeten er minstens drie van de volgende bevindingen worden gedaan: een abnormaal eeg, een verhoogde anti-TPO-activiteit, verhoogde eiwitconcentratie in de liquor en/of oligoklonale banden in de liquor, een (zeer) goede respons op corticosteroiden en specifieke afwijkingen op de MRI-scan van de hersenen. In de loop der jaren hebben verschillende studies een aantal criteria toegevoegd: het zogenoemde

'clouding of consciousness', cognitieve achteruitgang en ataxie. Bovendien moeten infectieuze, toxische, metabole en vasculaire oorzaken worden uitgesloten, evenals neoplasma's (Tang e.a. 2012). In een meta-analyse (De Holanda e.a. 2011) kwam naar voren dat ongeveer 90% van de patiënten een afwijkend eeg laat zien, meestal met frontale intermitterende ritmische delta-activiteit (FIRDA); 86% had een verhoogde anti-TPO-activiteit in het serum, en 71% had verhoogde eiwitwaarde of verhoogde oligoklonale banden in de liquor. Van de patiënten laat 40-50% (specifieke) afwijkingen zien op een MRI-scan van de hersenen.

Pathogenese

In 1966 beschreef Lord Brain een casus van een patiënt met encefalitis met verhoogde anti-TPO-activiteit, die eerder waren beschreven door Hashimoto bij een auto-immuunthyreoïditis.

Latere onderzoeken toonden aan dat niet iedereen met HE verhoogde anti-TPO-activiteit heeft (De Holanda e.a. 2011). Ook zijn patiënten vaak euthyreoot. Dit wijst op een ziekteproces dat zich uitsluitend op de hersenen kan richten en niet op de schildklier, ondanks de betrokkenheid van schildklierantistoffen (Carta e.a. 2005). Mogelijk spelen astrocyten hierbij een centrale rol. Anti-TPO bindt zich bij patiënten met HE aan cerebellaire astrocyten, resulterend in ataxie. Bij patiënten met hashimotothyreoïdie of bij mensen zonder klachten met een verhoogd anti-TPO-activiteit gebeurt dit niet (Tang e.a. 2012). Het frontale symptomenbeeld bij HE zou tevens door astrocytaire disfunctie verklaard kunnen worden. Immers, disfunctionerende astrocyten in de prefrontale cortex werden reeds eerder in verband gebracht met cognitieve symptomen bij psychotische en stemmingsstoornissen (Lima e.a. 2014).

Behandeling

De voorkeursbehandeling bij HE bestaat uit een hoge dosering corticosteroiden. Zoals bij veel auto-immuunaandoeningen levert dit meestal een snelle en dramatische verbetering op van het beeld. In onderzoek vindt men een respons van 50-60% (Wang e.a. 2013) tot 88% (De Holanda e.a. 2011). Indien dit niet helpt, kunnen immunoglobulinen of immunosuppressiva worden gegeven (De Holanda e.a. 2011). De psychiatrische symptomen bij HE reageren wisselend op corticosteroiden (De Holanda e.a. 2011; Wang e.a. 2013).

Bespreking literatuur en casus

Wij zagen een vrouw van 78 jaar bij wie de diagnose HE werd gesteld nadat zij een symptomencomplex kreeg van depressieve en neurologische kenmerken. Zij werd behandeld met corticosteroiden, immunoglobulinen en citalopram, waarbij vooral de depressieve symptomen niet verbeterden. De depressie werd als apart ziektebeeld geduid en zij werd succesvol behandeld met ECT.

In de literatuur worden casussen beschreven waarin een depressie bij HE apart moet worden behandeld.

Laske e.a. (2005) beschrijven een patiënt met een ernstige depressie die niet reageert op citalopram 1 dd 40 mg of venlafaxine 1 dd 150 mg. Uiteindelijk wordt de diagnose HE gesteld en knapt de depressie, na prednisonadditie, binnen vier weken op. Een Belgische casus werd beschreven door Bier e.a. (2008). Zij beschrijven een therapieresistente psychotische depressie die ontstaat na behandeling met prednison. Ondanks het stoppen met de prednison en behandeling met mirtazapine 1 dd 30 mg, blijft de patiënt chronisch psychotisch depressief. Deze casussen illustreren dat een depressie onderdeel kan zijn van HE, maar zich ook als autonome aandoening bij HE kan ontwikkelen en autonome behandeling kan vergen.

HE vertoont overeenkomsten met een ander auto-immuun gerelateerd ziekteproces: de anti-N-methyl-D-aspartaatreceptor (NMDAR)-encefalitis (Chapman e.a. 2011). Dit is een paraneoplastisch syndroom waarbij antilichamen tegen ectopisch hersenweefsel worden gevormd, soms zelfs zonder aanwezigheid van een maligniteit. Bij anti-NMDAR-encefalitis kunnen ook psychiatrische stoornissen optreden zoals psychotische stoornissen en stemmingsstoornissen, en (meestal stuporeuze) katatonie. Analoog aan ons betoog hebben Dhossche e.a. (2011) gepleit voor adequate onderkenning en behandeling van psychiatrische symptomen bij NMDAR-encefalitis, waarbij tevens ECT overwogen dient te worden.

CONCLUSIE

Hashimoto-encefalitis is een auto-immuunaandoening waarbij 40-50% van de patiënten psychiatrische symptomen krijgt, meestal depressie, manie of psychose. De psychiatrische symptomen verbeteren niet altijd met de standaardbehandeling voor HE en de diagnose 'depressie in engere zin' kan vertroebeld worden door zowel HE als prednison. Blijvende alertheid van de behandelaar is vereist.

LITERATUUR

- Bier JC, Slama H, De Breucker S, Victoor L, Goldman S, Vokaer M. Clinical worsening despite various immunotherapy in Hashimoto-antibodies-associated-encephalopathy. *Open Ger Med J* 2008; 1: 24-8.
- Carta MG, Hardoy MC, Carpiniello B, Murru A, Marci AR, Carbone F, e.a. A case control study on psychiatric disorders in Hashimoto disease and euthyroid goitre: not only depressive but also anxiety disorders. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2005; 10: 1-23.
- Chapman MR, Vause HE. Anti-NMDA receptor encephalitis: diagnosis, psychiatric presentation, and treatment. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 245-51.
- De Holanda NCP, 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: 384-90.
- Dhossche D, Fink M, Shorter E, Wachtel LE. Anti-NMDA receptor encephalitis versus pediatric catatonia. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 749-50.
- Laske C, Leyhe T, Buchkremer G, Wormstall H. Depression bei Hashimoto-Enzephalopathie. *Der Nervenarzt* 2005; 76: 617-22.
- Lima A, Sardinha VM, Oliveira AF, Reis M, Mota C, Silva MA, e.a. Astrocyte pathology in the prefrontal cortex impairs the cognitive function of rats. *Molecular Psychiatry* 2014; 1-8.
- Nemeroff CB, Simon JS, Haggerty JJ, Evans DL. Antithyroid antibodies in depressed patients. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 840-3.
- Peschen-Rosin R, Schabet M, Dichgans J. Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease. *Eur Neurol* 1999; 41: 97-84.
- Tang I, Xing Y, Lin MT, Zhang J, Jia J. Hashimoto's encephalopathy cases: Chinese experience. *BMC Neurology* 2012; 12: 60.
- 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.

SUMMARY

Hashimoto encephalitis and depression

E.M. VELTMAN, D. RHEBERGEN, E. VAN EXEL, M.L. STEK

Hashimoto encephalitis (HE) is an auto-immune disease, with 40-50% of patients developing psychopathology. This could require targeted treatment. HE and prednison could both cloud the identification of a concurrent depressive disorder. We saw a 78-year-old woman with HE and a severe depression, and treated her succesfully with ect.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)4, 280-283

KEY WORDS auto-immune encephalitis, depression, Hashimoto encephalitis