

## РЕДКИ УСЛОЖНЕНИЯ НА ТИРЕОИДИТ НА ХАШИМОТО – ЕНЦЕФАЛОПАТИЯ НА ХАШИМОТО

*Д. Гавраилова*

*Факултет по обществено здраве, Медицински университет – София*

## RARE COMPLICATIONS OF HASHIMOTO'S THYROIDITIS – HASHIMOTO'S ENCEPHALOPATHY

*D. Gavrailova*

*Faculty of Public Health, Medical University – Sofia*

**Резюме.** Енцефалопатията на Хашимото (HE) е рядък неврологичен синдром, свързан с тиреоидит на Хашимото. Първоначално е бил описан през 1966 г., като все още това разстройство остава спорен проблем. Точната етиология не е изяснена, въпреки че се предполага автоимунна генеза поради асоциирането му с други имунологични нарушения (миастения гравис, гломерулонефрит, първична билиарна цироза, злокачествена анемия, ревматоиден артрит), преобладаването в женската популация, възпалителната находка в цереброспиналната течност (CSF) и отговора към лечението със стероиди.

**Ключови думи:** енцефалопатия на Хашимото, тиреоидит на Хашимото, антитиреоидни антитела, кортикостероиди

**Summary.** Hashimoto's encephalopathy (HE) is an uncommon neurological syndrome associated with Hashimoto's thyroiditis. It was initially described in 1966 and remains a controversial disorder. The exact etiology has yet to be elucidated although is assumed to be autoimmune. The cause of HE has been proposed to be autoimmune because of its association with other immunologic disorders (myasthenia gravis, glomerulonephritis, primary biliary cirrhosis, pernicious anemia and rheumatoid arthritis), female predominance, inflammatory findings in cerebrospinal fluid (CSF) and response to treatment with steroids.

**Key words:** Hashimoto's encephalopathy, Hashimoto's thyroiditis, antithyroid antibodies, corticosteroids

Енцефалопатията на Хашимото (HE) е термин, използван за описване на енцефалопатия с предполагаем автоимунен произход, и се характеризира с високи титри на тиреопероксидазни антитела (ТРО антитела, ТРО-Ab). Касае се за тежко и доста рядко клинично състояние, което се среща при пациенти, страдащи от хроничен лимфоцитен тиреоидит. Първоначално нарушението е било описано от Brian и др. през 1966 г. при пациент с енцефалопатия (промени в психичното състояние и инсултподобни симптоми),

тиреоидит на Хашимото и положителни ТРО антитела [2]. До момента са докладвани около 113 случая на пациенти с енцефалопатия на Хашимото [8, 9, 26].

През последните няколко години изследователи, проучващи HE са предложили различни наименования за нарушението, включително стероид-реагираща енцефалопатия, свързана с автоимунен тиреоидит (SREAT) [8, 39], енцефалопатия, свързана с автоимунно заболяване на щитовидната жлеза (EAATD) и неваскулитен

автоимунен възпалителен менингоенцефалит (NAIM) [5, 12]. Други предпочитат да използват по-общия термин автоимунна енцефалопатия (АЕ).

Разпространението е 2.1/100 000. Подобно на автоимунните заболявания на щитовидната жлеза, енцефалопатията на Хашимото е почеста при жените, със съотношение мъже–жени 1:4 [13, 31]. Най-засегнатата възрастова група е в петото и шестото десетилетие от живота [9], но възрастовата граница е широка – докладвани са случаи на заболяване от 2- до 84-годишна възраст, като 20% от случаите са преди навършване на 18 години [8, 11, 12, 27, 49].

Точната патофизиология на енцефалопатията на Хашимото е неизвестна, но се предполага автоимунен механизъм, поради по-високата честота при жени, съчетанието с други автоимунни заболявания и драматичното подобрене след кортикостероидна терапия [40]. Фокалните и глобални церебрални симптоми, които се наблюдават могат да бъдат отдадени на автоимунно медиран мозъчен васкулит със или без отлагане на имунен комплекс [23, 39] и антинеуронален антияло-медиран механизъм [41].

Най-характерната находка при енцефалопатията на Хашимото е високият титър на тиреоидни антитела, особено антимицрозомални (ТРО-Ab). Предполага се, че енцефалопатията на Хашимото не е пряко свързана с дисфункция на щитовидната жлеза въпреки наличието на ТРО антитела, тъй като по-голямата част от пациентите са клинично и биохимично еутиреоидни [5, 11, 36]. Не е ясно дали тиреоидните антитела представляват имунен епифеномен в групата от пациенти с енцефалопатия или имат пряка връзка с патогенните механизми на разстройството [15, 38]. Високите серумни нива на ТРО антителата, които често се срещат при пациенти с НЕ са серологичен маркер за автоимунен тиреоидит на Хашимото и общ маркер за автоимунитет при повечето автоимунни неврологични заболявания като миопатия, депресия, биполарно разстройство и деменция [24, 45]. Тъй като разпространението на тези антитела в общата популация варира от 2 до 20%, е трудно да се установи дали съществува реално асоцииране и пряка причинно-следствена връзка между тиреоидните антитела и енцефалопатията [6, 14, 44]. Поради факта, че тиреоидни антитела могат да бъдат открити и в здравето население, в присъствието на клиничните характеристики на автоимунна енцефалопатия от съществено значение е да се направи точна диагноза [15, 27, 38].

Въпреки че патогенетичният механизъм не е известен, се приема, че НЕ е автоимунно за-

боляване. В съответствие с тази хипотеза като автоантиген на заболяването и потенциален биомаркер на НЕ се посочва ензима  $\alpha$ -енолаза [48]. Идентифицирано е автоантияло срещу аминокрая на ензима  $\alpha$ -енолаза, който е антиген на щитовидната жлеза и мозъка [12, 17]. В проучване на A. Fujii и кол. [17] е намерена серумна автоантителна реактивност срещу  $\alpha$ -енолаза при пет от шест пациенти с НЕ, в сравнение с двама от 17 пациенти с тиреоидит на Хашимото и при нито един от 25 здрави контроли. Този антиген се открива също в ендотелните клетки, което предполага автоимунен васкулитен механизъм, но това не е потвърдено от образните изследвания [12].

P. J. Shaw и съавт. предполагат, че може да има общ, още неидентифициран антиген между мозъка и щитовидната жлеза. Според авторите в случаите на тиреоидит на Хашимото и енцефалопатия е възможно едно и също антияло да е реактивно с този общ за невроните и щитовидната жлеза антиген [39].

Скорошно изследване на E. Tüzün и сътр. показва, че тиреоидните антитела се свързват с други антинеуронални антитела, като например антитела срещу нисковолтажните калиеви канали и N-метил-D-аспартат рецептора, което предполага участие на този патогенетичен механизъм в развитието на заболяването [43].

Клиничната изява на НЕ може да бъде разнородна. В началото симптомите се появяват постепенно, обикновено в рамките на 1 до 7 дни. Според Peschen-Rosin и сътр. развитието на неврологични симптоми може да се появи до три години преди началото на автоимунен тиреоидит [33]. Описани са две основни форми на представяне на заболяването. При първата форма пациентите (25%) следват инсултподобен модел, с множество повтарящи се епизоди на фокални неврологични дефицити с различна степен на когнитивна дисфункция и увреждане на съзнанието. При втората форма (75% от случаите) присъства широк спектър на прогресивни психиатрични симптоми, включително загуба на памет, объркване и халюцинации, възбуда и социална изолация [8, 23, 28]. Тези два клинични модела могат да се застъпват в хода на болестта.

Две трети от пациентите могат да получат фокални или генерализирани тонично-клонични гърчове, а при 12% може да е налице епилептичен статус [26, 42]. Миоклонус или тремор е наблюдаван при 38% от пациентите, хиперрефлексия и други признаци на засягане на пирамидалните пътища при 85% от пациентите, а психоза, зрителни халюцинации и параноидни налудности

са докладвани при 25 до 36% от случаите [8, 12, 23, 36].

Образното изследване на мозъка е нормално при около 50% от заболялите, а в останалите случаи отклоненията включват церебрална атрофия, дифузни или огнищни промени в бялото мозъчно вещество [49]. При образно изследване на 82-ма пациенти с НЕ при 49% от болните J. Chong и сътр. намират мозъчна атрофия, огнищни корови лезии, дифузни субкортикални лезии, субкортикални огнища на демиелинизация [8]. Подобни изменения се съобщават и от други автори [3, 5, 36], като тези промени могат да намалееят в хода на лечението [18, 25]. Някои изследователи установяват данни за глобална или фокална хипоперфузия при Single фотон-емисионна компютърна томография (SPECT) (75% от случаите) [16, 32], а други - доказателства за наличие на васкулит [18, 25, 29, 47].

Рядко в церебро-спиналната течност се измерват титри на тиреоидните антитела (ТРОАб и ТgАб). Ferracci и др. отчитат наличието на ТРО антитела и циркулиращи имунни комплекси в ликвора при шест пациенти с НЕ, но не и в ликвора на 21 контроли [14]. При систематичен преглед на проучванията е установено, че в 13% от публикуваните случаи на НЕ се съобщава за наличие на тиреоидни антитела в церебро-спиналната течност [12], но те не корелират с клиничния стадий на заболяването и понастоящем чувствителността и специфичността на тази находка остават неясни [8, 12, 13].

ЕЕГ изследванията на пациенти с НЕ в 90% от случаите са абнормални, но те обикновено не са диагностицирани. Най-честите находки са дифузно или генерализирано забавяне на активността или периодична фронтална ритмична делта активност. Понякога са налице проминиращи трифазни вълни, фокусно забавяне, епилептиформни аномалии, фотопароксизмални и фотомиогенни отговори [14, 20, 34, 35, 42].

Състоянието на щитовидната жлеза може да варира значително при пациенти с НЕ. N. Maroz и сътр. [26] описват пациент с остро настъпило объркване, афазия и генерализирани гърчове, чиито хормонални изследвания показват данни за хипотиреоидизъм (TSH = 18.6 mIU/ml,  $tT_3$  = 0.44 pmol/l,  $T_4$  = 0.8 ng/dl) и ТРОАб > 1 000 IU/ml. Въз основа на тази констелация пациентът е бил диагностициран с енцефалопатия на Хашимото.

L. He и съавт. [19] описват мъж на 61 год., при който по повод познавателна дисфункция, нарушения в краткосрочната памет, забавени реакции, ортостатичен тремор, генерализира-

ни тонично-клонични гърчове била поставена първоначална диагноза вирусен енцефалит. Проведените впоследствие изследвания показали следната хормонална констелация: ниво на  $tT_4$  – 6.58 pmol/l,  $tT_3$  – 1.81 pmol/l, повишен TSH – 34,572  $\mu$ IU/ml, (референтни граници 0.55-4.78  $\mu$ IU/ml), титър на антиТРО над 1:1300, а на анти-Tg над 1:500. Въз основа на клиничната картина, повишените антимицрозомални антитела и липсата на друга видима причина авторите приемат диагноза енцефалопатия Хашимото.

M. R. Aryal и сътр. [1] също описват случай на 76-годишен бял мъж с тиреоидит на Хашимото от 8 години, провеждащ заместителна терапия с Levothyroxine 100  $\mu$ g дневно и с оплаквания от неразположение и объркване за време и място от 1 г. Хормоналните изследвания показали данни за тиреоидна дисфункция – TSH – 11,4 IU/ml (норма 0.3-5 IU/ml), нормални стойности на  $T_3$  и  $T_4$  – съответно 1.1 ng/ml (норма – 0.9-1.8 ng/ml) и 7,8  $\mu$ g/dl (норма – 5.5-11.6  $\mu$ g/dl) и повишени анти-ТРО – 128 IU/ml (норма – < 34 IU/ml) и анти-Tg антитела 554 IU/ml (норма – 0-60 IU/ml). След изключване на всички други възможни причини авторите приели диагноза енцефалит на Хашимото и започнали терапия с хидрокортизон, отбелязвайки бързо подобрене в състоянието на пациента. Подобни резултати описват и други автори [3, 18, 22].

Данните от публикуваните до момента проучвания показват, че в повечето случаи на НЕ присъстват нарушения в тиреоидната функция като от 23 до 35% от пациентите имат субклиничен хипотиреоидизъм, от 17 до 20% – хипотиреоидизъм, 7% – хипертиреоидизъм, и от 18 до 45% са еутиреоидни. При всички описани пациенти, независимо от функцията на щитовидната жлеза, е налице повишен титър на тиреоидните антитела – тиреопероксидазни (ТРО-Аб) и тиреоглобулинови (Тg-Аб), чиито нива обаче не е задължително да корелират с тежестта на симптомите на енцефалопатията на Хашимото. Поради това наличието на повишени нива на тиреоидни антитела се счита само за маркер, свързан с разстройство, а не причина за симптоматиката [7, 8, 9, 12, 13, 15].

Диференциалната диагноза е трудна и обикновено включва широк спектър от заболявания, които могат да бъдат причина за прогресивни енцефалопатии – инсулт или преходна исхемична атака, церебрален васкулит, карциномен менингит, токсични метаболитни енцефалопатии, паранеопластични синдроми, болест на Кройцфелд-Якоб, дегенеративна деменция и психиатрични заболявания [8, 12].

Според N. Magoz и сътр. клиничната картина, високите нива на ТРО антителата и положителния отговор към лечение с кортикостероиди са от съществено значение за поставяне на диагнозата енцефалопатия на Хашимото [26]. Л. Не и кол. застъпват становището, че при всеки пациент с необяснима остра или подостра енцефалопатия, следва да се приема енцефалопатия на Хашимото и да бъдат изследвани тиреоидни антитела, дори ако функцията на щитовидната жлеза е нормална, защото това може да е най-важният ключ към диагнозата [19].

Кортикостероидите са предпочитаните препарати за лечение на енцефалопатията на Хашимото, ефективни са при около 98% от случаите [38]. Повечето автори препоръчват първоначално високи дози метилпреднизолон (1 g/24 h в продължение на 3-7 дни) интравенозно, последвани от перорален преднизон (50-150 mg/24 h).

M. R. Aryal и сътр. прилагат в продължение на 2 дни 200 mg хидрокортизон интравенозно на 8 часа при 76-годишен пациент с НЕ и отчитат пълно възстановяване без неврологични дефицити след 48 часа. Авторите продължили терапията с 60 mg орален хидрокортизон за 3 седмици в постепенно намаляващи дози, като на 8-ия ден дехоспитализирали пациента в съзнание, добре ориентиран за време и място [1]. И други автори съобщават за съществено подобрене в състоянието на пациентите при прилагане на високи дози кортикостероиди [4, 22, 23, 26, 37, 42].

В публикуваните до момента случаи с НЕ е намерен клиничен отговор при 98% от пациентите, лекувани с глюкокортикоиди [8]. Въпреки това са наблюдавани и стероид-резистентни пациенти, при които различни автори докладват успешно алтернативно лечение с интравенозни имуноглобулини (IVIg) [10, 15, 21], комбинирана терапия на имуноглобулин с кортикостероид [19] или плазмафереза [18, 27, 30]. Продължителността на лечението обикновено е между 2 и 25 години.

Дългосрочната прогноза е променлива и въпреки че голям процент от пациентите се повлияват от лечението, други могат да имат прогресивно или повторно влошаване на състоянието [8, 12].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Енцефалопатията на Хашимото е рядко, животозастрашаващо и потенциално лечимо състояние, което трябва да бъде включено в диференциалната диагноза при пациенти с когнитивни нарушения [5, 26]. Информираността на лекарите за това усложнение е от голямо значение,

тъй като точната и бърза диагностика е важна, а адекватното лечение е почти винаги успешно. Това би предотвратило настъпването на трайни увреждания, както и скъпоструващи диагностични процедури и манипулации [46].

### Библиография

1. Aryal, M. R. et al. Hashimoto's encephalopathy presenting as acute cognitive decline in an elderly male. – *World J. Neurol.*, **3**, 2013, № 1, 1-3.
2. Brain, L, E. H. Jellinek et K. Ball. Hashimoto's disease and encephalopathy. – *Lancet*, **2**, 1966, 7462, 512-514.
3. Canelo-Aybar, C. et al. Hashimoto's encephalopathy presenting with neurocognitive symptoms: a case report. – *J. Med. Case Reports*, **4**, 2010, 337.
4. Cantón, A. et al. Encephalopathy associated to autoimmune thyroid disease: a more appropriate term for an underestimated condition? – *J. Neurol. Sci.*, **176**, 2000, № 1, 65-69.
5. Castillo, P. et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. – *Arch. Neurol.*, **63**, 2006, 197-202.
6. Castillo, P. et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with thyroid autoimmunity: clinical and laboratory findings [abstract]. – *Neurology*, **58**, 2002, Suppl. 3, A248.
7. Chaudhuri, A. et P. O. Behan. The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and treatment of Hashimoto's encephalopathy (recurrent acute disseminated encephalomyelitis). – *Curr. Med. Chem.*, **10**, 2003, № 19, 1945-1953.
8. Chong, J. Y., L. P. Rowland et R. D. Utiger. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? – *Arch. Neurol.*, **60**, 2003, 164-171.
9. De Holanda, N. C. et al. Hashimoto's encephalopathy: systematic review of the literature and an additional case. – *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, **23**, 2011, 384-390.
10. Drušević, J. et al. Hashimoto's encephalopathy: a long-lasting remission induced by intravenous immunoglobulins. – *Vojnosanit Pregl.*, **68**, 2011, 452-454.
11. Erol, I., S. Saygi et F. Alehan. Hashimoto's encephalopathy in children and adolescents. – *Pediatr. Neurol.*, **45**, 2011, 420-422.
12. Ferracci, F. et A. Carnevale. The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity. – *J. Neurol.*, **253**, 2006, 975-984.
13. Ferracci, F., G. Bertiato et G. Moretto. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. – *J. Neurol. Sci.*, **217**, 2004, № 2, 165-168.
14. Ferracci, F. et al. Antithyroid antibodies in the CSF: their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. – *Neurology*, **60**, 2003, № 4, 712-714.
15. Flanagan, E. et al. Autoimmune dementia: clinical course and predictors of immunotherapy response. – *Mayo Clin. Proc.*, **85**, 2010, № 10, 881-897.
16. Forchetti, C. M., G. Katsemakis et D. C. Garron. Autoimmune thyroiditis and a rapidly progressive dementia: global hypoperfusion on SPECT scanning suggests a possible mechanism. – *Neurology*, **49**, 1997, 623-626.
17. Fujii, A. et al. Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. – *J. Neuroimmunol.*, **162**, 2005, 130-136.
18. Grommesa, C., C. Griffina et K. A. Downesb et al. Steroid-Responsive Encephalopathy Associated with Autoimmune Thyroiditis Presenting with Diffusion MR Imaging Changes. – *AJNR*, **29**, 2008, 1550-1551.



19. He, L. et al. A case of Hashimoto's encephalopathy misdiagnosed as viral encephalitis. – *Am. J. Case Rep.*, **14**, 2013, 366-369.
20. Henchey, R. et al. Electroencephalographic findings in Hashimoto's encephalopathy. – *Neurology*, **45**, 1995, № 5, 977-981.
21. Jacob, S. et Y. A. Rajabally. Hashimoto's encephalopathy: Steroid resistance and response to intravenous immunoglobulins. – *J. Neurol. Neurosurg. Psych.*, **76**, 2005, № 3, 455-456.
22. Kalita, J. et al. Hashimoto's encephalopathy: clinical, SPECT and neurophysiological data. – *Q.J.M.*, **96**, 2003, № 6, 455-457.
23. Kothbauer-Margeiter, L. et al. Encephalopathy associated with Hashimoto's thyroiditis: diagnosis and treatment. – *J. Neurol.*, **243**, 1996, 585-593.
24. Lennon, V. Serologic profile of myasthenia gravis and distinction from the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. – *Neurology*, **48**, 1997, Suppl. 5, S23-S27.
25. Mahad, D. J. et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis and primary CNS demyelination. – *J. Neurol. Sci.*, **228**, 2005, 3-5.
26. Maroz, N., N. Bernhardt et R. D. Chow. Autoimmune encephalopathy associated with thyroid autoantibodies as the cause of reversible cognitive impairment. – *J. Comm. Hosp. Intern. Med. Persp.*, **2**, 2012, № 1, 11453.
27. Moccillin, R., M. Walterfang et D. Velakoulis. Hashimoto's encephalopathy: epidemiology, pathogenesis and management. – *CNS Drugs*, **21**, 2007, № 10, 799-811.
28. Moccillin, R. et al. Reversible dementia with psychosis: Hashimoto's encephalopathy. – *Psych. Clin. Neurosci.*, **60**, 2006, № 6, 761-763.
29. Moritani, T. et al. CNS vasculitis and vasculopathy: efficacy and usefulness of diffusion-weighted echoplanar MR imaging. – *Clin. Imaging*, **28**, 2004, 261-270.
30. Nieuwenhuis, L. et al. Subacute Hashimoto's encephalopathy, treated with plasmapheresis. – *Acta Neurol. Belgica*, **104**, 2004, № 2, 80-83.
31. Nolte, K. W. et al. Hashimoto encephalopathy: a brainstem vasculitis. – *Neurology*, **54**, 2000, 769-770.
32. Pascual, Q. M. R. et al. Hashimoto's encephalopathy: a new case with spontaneous remission. – *Neurologia*, **15**, 2000, 313-316.
33. Peschen-Rosin, R., M. Schabet et J. Dichgans. Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease. – *Eur. Neurol.*, **41**, 1999, 79-84.
34. Ramalho, J. et M. Castillo. Hashimoto's encephalopathy. – *Radiol. Case Rep.*, **6**, 2011, 445.
35. Rodriguez, A. J. et al. EEG changes in a patient with steroid-responsive encephalopathy associated with antibodies to thyroperoxidase (SREAT, Hashimoto's encephalopathy). – *J. Clin. Neurophysiol.*, **23**, 2006, № 4, 371-373.
36. Sawka, A. M. et al. Rarity of encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis: a case series from mayo clinic from 1950 to 1996. – *Thyroid*, **12**, 2002, № 5, 393-398.
37. Sellal, F. et al. Hashimoto's encephalopathy: Exacerbations associated with menstrual cycle. – *Neurology*, **59**, 2002, № 10, 1633-1635.
38. Schiess, N. et C. A. Pardo. Hashimoto's encephalopathy. – *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1142**, 2008, 254-265.
39. Shaw, P. J. et al. Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers – report of 5 cases. – *Neurology*, **41**, 1991, 228-233.
40. Suzuki, N. et al. Hashimoto's thyroiditis, distal renal tubular acidosis, pernicious anaemia and encephalopathy: a rare combination of autoimmune disorders in a 12 year old girl. – *Eur. J. Pediatr.*, **153**, 1994, 78-79.
41. Takahashi, S. et al. Hashimoto's encephalopathy: etiological considerations. – *Pediatr. Neurol.*, **11**, 1994, 328-331.
42. Tsai, M.-H. et al. Complex partial status epilepticus as a manifestation of Hashimoto's encephalopathy. – *Eur. J. Epilepsy*, **16**, 2007, № 8, 713-716.
43. Tüzün, E. et al. Autoantibodies to neuronal surface antigens in thyroid antibody-positive and -negative limbic encephalitis. – *Neurol. India*, **59**, 2011, 47-50.
44. Vanderpump, M. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. – *Clin. Endocrinol.*, **43**, 1995, 55-68.
45. Walikonis, J. et al. Radioimmunoassay for glutamic acid decarboxylase (GAD65) autoantibodies as a diagnostic aid for stiff-man syndrome and a correlate of susceptibility to type 1 diabetes mellitus. – *Mayo Clin. Proc.*, **73**, 1998, 1161-1166.
46. Waterberg, N., D. Greenstein et A. Levine. Topical Review: Encephalopathy Associated With Hashimoto Thyroiditis: Pediatric Perspective. – *J. Child. Neurol.*, **21**, 2006, № 1, 1-5.
47. White, M. L. et al. Analysis of central nervous system vasculitis with diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient mapping of the normal-appearing brain. – *Am. J. Neuroradiol.*, **28**, 2007, 933-937.
48. Yoneda, M. et al. High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase in Hashimoto's encephalopathy. – *J. Neuroimmunol.*, **185**, 2007, № 1-2, 195-200.
49. Zhao, W. et al. A case of Hashimoto encephalopathy: clinical manifestation, imaging, pathology, treatment, and prognosis. – *Neurologist*, **17**, 2011, 141-143.

✉ Адрес за кореспонденция:  
 Д-р Даниела Гавраилова  
 Факултет „Обществено здраве“  
 Медицински университет  
 ул. „Бяло море“ № 8  
 1257 София