



## Encefalopatía de Hashimoto: un caso poco frecuente de encefalopatía

### *Hashimoto encephalopathy: a rare case of encephalitis*

Paul David Uribe Jaimes,\* Adolfo Díaz Cabral,† Sofía Isadora Gitler Ortega,‡ María Montserrat Marchini Niembro‡

**Citar como:** Uribe JPD, Díaz CA, Gitler OSI, Marchini NMM. Encefalopatía de Hashimoto: un caso poco frecuente de encefalopatía. An Med ABC. 2022; 67 (4): 300-303. <https://dx.doi.org/10.35366/108783>

#### RESUMEN

La evaluación de un paciente que se presenta con una alteración neurológica generalizada, como lo es la encefalopatía, representa un reto para el médico de primer contacto al momento de hacer los diagnósticos diferenciales y con esto establecer la etiología y un plan de manejo. Presentamos el caso de un hombre de 46 años que ingresó por una crisis convulsiva tónica generalizada y antecedente de hipotiroidismo primario. Durante su estancia evolucionó con un cuadro rápidamente progresivo de manifestaciones neuropsiquiátricas. Se encontró con hormona estimuladora de tiroides elevada, anticuerpos antiperoxidasa tiroidea positivos, alteraciones en el electroencefalograma, inflamación en el líquido cefalorraquídeo y ausencia de lesión estructural encefálica por imagen de resonancia magnética. Una vez descartadas las causas infecciosas, autoinmunes y paraneoplásicas, se concluyó el diagnóstico de encefalopatía de Hashimoto. Inició tratamiento con metilprednisolona e inmunoglobulina G intravenosa con buena respuesta clínica.

**Palabras clave:** hipotiroidismo, encefalopatía, Hashimoto.

#### ABSTRACT

*The evaluation of a patient presenting with generalized neurological symptoms, such as encephalopathy, represents a challenge for the attending physician in terms of differential diagnosis, establishing the etiology and giving a proper management. We present the case of a 46-year-old man with a history of primary hypothyroidism who was admitted for a generalized tonic seizure. During hospitalization he developed neuropsychiatric symptoms. He was found to have elevated thyroid stimulating hormone, positive anti-thyroid peroxidase antibodies, alterations in the electroencephalogram, cerebrospinal fluid inflammation, and absence of brain structural injury by magnetic resonance imaging. Once infectious, autoimmune, and paraneoplastic causes had been ruled out, the diagnosis of Hashimoto's encephalopathy was concluded. He started treatment with methylprednisolone and intravenous immunoglobulin G with a good clinical response.*

**Keywords:** hypothyroidism, encephalopathy, Hashimoto.

#### INTRODUCCIÓN

En 1966, Lord Brain publicó el caso de un hombre de 48 años que, poco después de ser diagnosticado con tiroiditis de Hashimoto, presentó un cuadro neuro-

#### Abreviaturas:

TSH = hormona estimuladora de tiroides, por sus siglas en inglés.

TPO = peroxidasa tiroidea.

LCR = líquido cefalorraquídeo.

EEG = electroencefalograma.

MRI = imagen por resonancia magnética, por sus siglas en inglés.

\* Médico adscrito al Servicio de Neurología.

† Médico Residente de Medicina Interna.

Centro Médico ABC. México.

Correspondencia: Dr. Adolfo Díaz Cabral

E-mail: adolfodiazc.94@gmail.com

Recibido: 21/10/2021. Aceptado: 11/11/2022.



lógico heterogéneo consistente en síntomas compatibles con ictus cerebrovascular en distintos territorios, *delirium* y alucinaciones.<sup>1</sup> En los exámenes paraclínicos se documentó la presencia de anticuerpos antitiroideos en suero, elevación de proteínas en el líquido cefalorraquídeo y enlentecimiento de la actividad eléctrica en ambos lóbulos temporales. El paciente fue tratado con tiroxina, prednisona, distintos fármacos antiepilepticos y fenindiona (un anticoagulante sintético). Cinco años después de iniciados los síntomas neurológicos, el cuadro se resolvió completamente sin producir secuelas. Lord Brain conjeturó que la fisiopatología subyacente era la de un edema cerebral localizado relacionado con la tiroiditis de Hashimoto. No tenía la certeza de si había descrito un nuevo síndrome o era una simple coincidencia.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un hombre de 46 años que acudió al Servicio de Urgencias del Centro Médico ABC Santa Fe, por haber presentado ese mismo día un episodio repentina de pérdida de la conciencia con movimientos tónico-clónicos generalizados. Como antecedentes médicos refirió hipotiroidismo primario de larga evolución para el cual fue tratado con levotiroxina hasta dos años previos a su ingreso, cuando decidió suspenderla. Mencionó haber presentado a los 25 años de edad un episodio único de pérdida transitoria de la conciencia que fue catalogado como síncope vasovagal. A su ingreso, tanto los signos vitales como la exploración física general y neurológica se encontraron normales. Una tomografía simple de cráneo realizada en urgencias fue normal. El electroencefalograma (EEG) se reportó con patrón encefalopático por enlentecimiento generalizado. En los estudios de

laboratorio se encontró un valor de hormona estimulante de tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) de 70 mUI/L (rango de referencia 0.3-4.2 mUI/L), hormona T4 libre de 0.67 ng/dL (rango de referencia: 0.93-1.7 ng/dL) y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPO, por sus siglas en inglés) en 401 mU/L (rango de referencia: 0-34 mU/L) (*Tabla 1*). Se inició sustitución de hormona tiroidea con levotiroxina 150 µg/día y profilaxis antiepileptica con levetiracetam intravenoso e ingresó a hospital.

Durante su segundo día de estancia hospitalaria comenzó a cursar con alteraciones cognitivas y conductuales consistentes en desorientación en tiempo y lugar, agitación psicomotriz, habla incoherente y alucinaciones visuales y auditivas. Se suspendió el levetiracetam e inició manejo con ácido valproico y clonazepam, sin mejoría de los síntomas. Al día siguiente se encontró con taquicardia sinusal, presión arterial cambiante, temblor bilateral de manos en reposo e intención, ataxia de la marcha, rigidez articular generalizada, hiperreflexia y respuesta plantar extensora bilateral. Se realizó una resonancia magnética de encéfalo que mostró datos de microangiopatía cerebral difusa leve, sin zonas de edema ni de reforzamiento anómalo. El examen citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró 19 células mononucleares, con proteínas y glucosa en rango normal (*Tabla 2*). Los cultivos de LCR fueron negativos, así como las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) para virus del herpes simple, virus de la varicela zóster, citomegalovirus (CMV), arbovirus y *Mycobacterium tuberculosis*. Los anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), anti-Ro/La, anti-NMDA, anti-VGKC, anti-GABA y anti-Hu fueron negativos. Se realizó un PET-CT con 5 FDG que

**Tabla 1:** Estudios de laboratorio al ingreso.

Leucocitos ( $10^3/\mu\text{L}$ )	19.1 (4-11)	Complemento C4 (mg/dL)	31 (90-180)
Neutrófilos ( $10^3/\mu\text{L}$ )	14.33 (1.5-6)	Anticuerpo p-ANCA	(-)
Linfocitos ( $10^3/\mu\text{L}$ )	2.87 (1-3.5)	Anticuerpo c-ANCA	
Creatinina (mg/dL)	1.20 (0.5-1.3)	Anticuerpos anti-SSA-SSB	(-)
Nitrógeno de urea en sangre (BUN) (mg/dL)	19.2 (6-21)	Anticuerpos nucleares Hep-2	(-)
Deshidrogenasa láctica (DHL) (U/L)	291 (122-222)	Anticuerpos anti-mitocondrial	(-)
Creatina cinasa (CK) (U/L)	366 (39-308)	Anticuerpos anti-músculo liso	(-)
Creatina cinasa MB (U/L)	29.1 (0-25)	<i>Insulin-like growth factor 1</i> (IGF-1) (ng/mL)	137 (40-259)
Tirotropina (TSH) (IU/ml)	70 (0.300-4.200)	Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (U/mL)	401 (0-34)
Hormona T4 total (ng/dL)	0.67 (0.9-1.7)	Anticuerpos anti-tirotoglobulina (U/mL)	74 (0-115)
		Catecolaminas en orina (epinefrina) ( $\mu\text{g}/24\text{ h}$ )	27
			< 21
		Metanefrinas en orina	Normal

**Tabla 2:** Estudio citoquímico de líquido cefalorraquídeo.

pH	8 (7.3-7.45)
Proteínas (mg/dL)	8 (15-45)
Glucosa (mg/dL)	99 (60% glucosa sérica)
DHL (deshidrogenasa láctica) (U/L)	14 (10-20)
Leucocitos ( $\text{mm}^3$ )	19 (0-5)
Eritrocitos ( $\text{mm}^3$ )	1 (0-5)
Mononucleares (%)	100
Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (UI/mL)	< 9 (0-34)
Cultivos	Negativos

mostró un marcado hipometabolismo de la corteza cerebral y descartó lesiones sugestivas de neoplasia. Se concluyó el diagnóstico de probable encefalopatía de Hashimoto y se inició tratamiento con cinco bolos de metilprednisolona (1 gramo/día), así como cinco dosis de inmunoglobulina intravenosa (0.4/kg/d), con rápida mejoría clínica. Una vez terminado el tratamiento se normalizaron la cuenta celular en el LCR y las alteraciones en el EEG. El paciente egresó del hospital dos semanas después de su ingreso con cognición normal y sin signos neurológicos alterados.

## DISCUSIÓN

La encefalitis de Hashimoto (EH) o encefalopatía respondedora a esteroides asociada a tiroiditis autoinmune (SREAT, por sus siglas en inglés) es una condición poco común, con una prevalencia estimada en 2.1/100,000 personas.<sup>2</sup> La edad de inicio en promedio es de 40 años y es más común en mujeres, hasta en 80% de los casos.<sup>3</sup>

El cuadro clínico es muy variado, incluyendo cambios en el comportamiento, deterioro cognitivo, disautonomía, signos motores, ataxia y manifestaciones psiquiátricas. Para favorecer su estudio, la EH puede dividirse en dos tipos: vasculítica e indolente. La primera se caracteriza por eventos repetitivos de hemiparesia, afasia y ataxia transitoria que pueden simular eventos cerebrovasculares. La EH de tipo indolente se caracteriza por alteraciones en el estado de conciencia, crisis epilépticas, alucinaciones y manifestaciones psiquiátricas.<sup>4</sup>

Las crisis epilépticas son la primera manifestación hasta en 70% de los casos. La fisiopatología de las crisis epilépticas en esta entidad no está completamente dilucidada. Se cree que puede existir un mecanismo autoinmune que desencadena un ataque directo mediado por anticuerpos (anti-topoisomerasa y anti-alfa enolasa) contra neuronas corticales y células endoteliales del encéfalo.<sup>4</sup>

El diagnóstico de la EH es de exclusión, ya que es necesario descartar otras formas de encefalopatía de origen tóxico, metabólico, infeccioso, vascular y/o inflamatorio de cualquier etiología. El diagnóstico de la enfermedad se fundamenta en la presentación clínica, la positividad de los anticuerpos antitiroideos y la adecuada respuesta al tratamiento con glucocorticoides.<sup>3</sup>

Los niveles elevados de anticuerpos antitiroideos son un hallazgo esencial pero no específico de esta entidad.<sup>4</sup> Se ha descrito que los títulos de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y/o de antitiroglobulina pueden ser de hasta cientos de veces sus niveles normales, pero ni el tipo ni la cantidad parecen tener una relación clara con la gravedad de los síntomas neurológicos.<sup>5</sup>

El análisis del LCR permite descartar otras posibles causas de encefalopatía. El hallazgo más frecuente en la EH es hiperproteinorraquia leve a moderada, siendo menos común la pleocitosis linfocitaria y la presencia de bandas oligoclonales.<sup>5</sup> Permanece incierta la frecuencia de los anticuerpos antitiroideos en el LCR y su utilidad clínica.

El EEG resulta anormal en prácticamente todos los pacientes. La alteración eléctrica más frecuente es un enlentecimiento difuso de la actividad de fondo.<sup>4</sup> Al no haber hallazgos específicos, su rendimiento podría tener un papel limitado en el diagnóstico diferencial de las crisis epilépticas; no obstante, es útil en la evaluación de posibles crisis epilépticas subclínicas durante la hospitalización, así como en el seguimiento, pues las alteraciones suelen mejorar una vez iniciados los glucocorticoides.<sup>5</sup>

Los hallazgos en la neuroimagen son variados, e incluyen atrofia cerebral, lesiones isquémicas, desmielinización de la sustancia blanca, edema vasogénico focal e incluso realce meníngeo; éstos pueden estar relacionados con los diferentes estadios patológicos de la enfermedad y del momento en el que se realice el estudio, y no necesariamente correlacionan con la exploración física ni la localización de la actividad epiléptica en el EEG. En algunos casos, estos hallazgos remiten o resuelven con el tratamiento.<sup>6</sup>

El diagnóstico diferencial incluye cualquier enfermedad que cause delirium o demencia rápidamente progresiva, a considerar encefalopatías tóxico-metabólicas, meningoencefalitis infecciosas, encefalitis autoinmune o paraneoplásica, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad vascular cerebral, ansiedad, depresión, psicosis, vasculitis o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.<sup>6</sup>

El tratamiento más usado para la EH son los glucocorticoides, ya sea por vía oral (prednisona 1 mg/

kg/día) o intravenosa (metilprednisolona 1 gramo/día por tres dosis).<sup>2</sup> En una revisión de 251 pacientes con EH se logró la remisión del cuadro clínico en 91% de los casos en un seguimiento de un año y se empezó a observar mejoría clínica significativa a los tres meses de tratamiento. No existen ensayos clínicos con respecto a otras estrategias de tratamiento; sin embargo, se han reportado casos exitosos con inmunoglobulina humana intravenosa, recambio plasmático, rituximab, azatioprina y metotrexate.<sup>5</sup>

La corrección del estado distiroideo al momento del diagnóstico es fundamental en el manejo, no obstante, las manifestaciones neurológicas no mejoran sino hasta iniciar el tratamiento con glucocorticoides. Pueden utilizarse fármacos antiepilepticos de manera temporal mientras el estado neurológico mejora.<sup>2</sup>

En general, la EH tiene un buen pronóstico. Se han reportado recurrencias en 16% de los pacientes, sobre todo en aquéllos cuya presentación inicial fue alteración del estado de conciencia.<sup>5</sup>

## CONCLUSIÓN

La EH es una entidad infrecuente de encefalopatía, pero que debe formar parte del diagnóstico diferencial de un deterioro cognitivo rápidamen-

te progresivo. No hay pruebas específicas para su diagnóstico, por lo que es imprescindible descartar otras causas. Hasta el momento no existen ensayos clínicos con respecto a la mejor opción farmacológica, dosis o tiempo de inicio del tratamiento y su impacto en el desenlace a largo plazo. El pronóstico funcional es bueno en los reportes más grandes de la literatura.

## REFERENCIAS

1. Crotty GF, Doherty C, Solomon IH, Berry JD, Samuels MA. Learning from history: Lord Brain and Hashimoto's encephalopathy. *Pract Neurol.* 2019; 19 (4): 316-320.
2. Li J, Li F. Hashimoto's encephalopathy and seizure disorders. *Front Neurol.* 2019; 10: 440.
3. Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci.* 2004; 217 (2): 165-168.
4. Ferracci F, Carnevale A. The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity. *J Neurol.* 2006; 253 (8): 975-984.
5. Laurent C, Capron J, Quillerou B, Thomas G, Alamowitch S, Fain O et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): Characteristics, treatment and outcome in 251 cases from the literature. *Autoimmun Rev.* 2016; 15 (12): 1129-1133.
6. Chiarello P, Talarico V, Nicoletti A, Rodio B, Arcuri PP, Bosco D et al. Hashimoto encephalopathy: a case report and a short revision of current literature. *Acta Biomed.* 2020; 91 (3): e2020087.