

ENCEFALITIS DE HASHIMOTO. PRESENTACIÓN DE UN CASO.

HASHIMOTO ENCEPHALITIS. CASE REPORT.

JULIETA BELÉN DE TAPIA¹, MARINA OTAMENDI², DENIS ARIEL DEZURKO³, FRANCO EZEQUIEL ESPINOZA², ALEJANDRA VANESA MILLÁN², MICAELA GISELLE², MAGDALENA CRUZ², NICOLÁS ANTONIO GRASSI², NAZARENO IÑAKI GRASSI², PAULA ZORZANO OSINALDE², MARCOS PETASNY², LUCAS GONZALO DURAN^{2,3}.

¹Servicio de Clínica Médica, Hospital Municipal de Agudos “Dr. Leónidas Lucero”, Bahía Blanca, Buenos Aires. ²Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Municipal de Agudos “Dr. Leónidas Lucero”, Bahía Blanca, Buenos Aires. ³Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional del Sur, Argentina.

INTRODUCCIÓN

La Encefalitis de Hashimoto (EH) es una encefalopatía de naturaleza autoinmune, con buena respuesta al tratamiento con corticoides, títulos séricos elevados de anticuerpos antitiroideos y de curso subagudo con recaídas-remisiones. Es una enfermedad poco frecuente, con una presentación clínica variable y fisiopatología aún desconocida.

PRESENTACIÓN DEL CASO: Paciente femenina de 76 años con antecedentes de hipotiroidismo primario. Ingresó con un síndrome confusional agudo. Al examen físico vigil, Glasgow 13/15, subfebril (37.8°C) desorientada temporo-espacialmente, ecolalia, pupilas isocóricas y reactivas, sin focalidad neurológica. Signos meníngeos negativos. Laboratorio: Hipocalcemia leve (7.8mg/dl), hipopotasemia (K 3,2 mmol/l), PCR 221.9 mg/L. Test rápido para VIH negativo. TC de encéfalo sin alteraciones. Punción lumbar líquido cristal de roca, proteínas 1 g/l, glucosa 0.67 g/l, láctico 1.3, leucocitos 77 células/microL (100% mononucleares). Se interpretó inicialmente como Encefalitis de etiología viral y se le indicó

aciclovir. Presentó sensorio alternante, excitación psicomotriz y convulsión tónica clónica generalizada. Debido a deterioro súbito del sensorio, se realizó intubación orotraqueal y se trasladó a Unidad de Terapia Intensiva (UTI). Permaneció bajo asistencia mecánica ventilatoria y con vasopresores. Laboratorio: VDRL, p24 y anticuerpos HIV negativos, TSH 27,82, T4 0,41. PCR de LCR: Virus herpes simple 1 y 2, citomegalovirus y JC negativos. Hemocultivos negativos. Ante sospecha clínica de Encefalitis de Hashimoto, se solicitaron anticuerpos antitiroideo peroxidasa (aTPO), antitiroglobulina (aTG) y Anticuerpos Anti-Receptor de TSH (TRABS), que resultaron positivos. Recibió tratamiento con levotiroxina endovenosa e hidrocortisona. Normaliza valores. Por fallo en el weaning, se realizó traqueostomía. Luego de 21 días de internación en Terapia Intensiva pasó a clínica con posterior alta hospitalaria. **Discusión:** La EH se puede considerar como diagnóstico, solo después de descartar otras causas. En el caso expuesto se llegó al diagnóstico luego de descartar otras causas posibles, con anticuerpos antitiroideos positivos en altas concentraciones y respuesta al tratamiento con corticoides. **Conclusión:** Se destaca la necesidad de ampliar el conocimiento de esta patología con el fin de disminuir el subdiagnóstico y promover un inicio precoz del tratamiento, mejorando así su progresión y calidad de vida de los pacientes. **Palabras Clave:** Encefalopatía; enfermedad tiroidea autoinmune; encefalopatía de Hashimoto; criterios diagnósticos.

Correspondencia: Dr. Lucas Gonzalo Duran. Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Municipal de Agudos “Dr. Leónidas Lucero”. Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Argentina. E-mail: lucas.duran@uns.edu.ar.

Recibido: 15 de noviembre de 2023.

Aceptado: 15 de marzo de 2024.

INTRODUCTION: Hashimoto's Encephalitis (HE) is an autoimmune encephalopathy, with a good response to treatment with corticosteroids, high serum titers of antithyroid antibodies and a subacute course with relapses-remissions. It is a rare disease, with a variable clinical presentation and still unknown pathophysiology.

CASE REPORT: A 76-year-old female patient with a history of primary hypothyroidism. She was admitted with acute confusional syndrome. On physical examination, she was awake, she was Glasgow 13/15, she was subfebrile (37.8°C), disoriented temporally, echolalia, isochoric and reactive pupils, without neurological focalities. Negative meningeal signs. Laboratory: Mild hypocalcemia (7.8 mg/dl), hypokalemia (K 3.2 mmol/l), CRP 221.9 mg/L. Rapid test for HIV negative. Brain CT without alterations. Lumbar puncture rock crystal liquid, proteins 1 g/l, glucose 0.67 g/l, lactic acid 1.3, leukocytes 77 cells/microL (100% mononuclear). It was initially interpreted as Encephalitis of viral etiology and acyclovir was prescribed. He presented alternating sensory, psychomotor excitement, and generalized tonic-clonic seizure. Due to sudden deterioration of the sensorium, orotracheal intubation was performed and he was transferred to the Intensive Care Unit. He remained under mechanical ventilatory assistance and with vasopressors. Laboratory: VDRL, p24 and HIV antibodies negative, TSH 27.82, T4 0.41. CSF PCR: Herpes simplex virus 1 and 2, cytomegalovirus and JC negative. Negative blood cultures. Due to clinical suspicion of Hashimoto's Encephalitis, anti-thyroid peroxidase (aTPO), anti-thyroglobulin (aTG) antibodies and Anti-TSH Receptor Antibodies (TRABS) were requested, which were positive. She was treated with intravenous levothyroxine and hydrocortisone. Normalized values. Due to weaning failure, a tracheostomy was performed. After 21 days of hospitalization in the Intensive Care Unit, she was admitted to the clinic and subsequently discharged from the hospital. **Discussion:** HD can be considered as a diagnosis, only after ruling out other causes. In the case presented, the diagnosis was made after ruling out other possible causes, with positive antithyroid antibodies in high concentrations and response to treatment with corticosteroids. **Conclusion:** The need to expand knowledge of this pathology is highlighted in order to reduce underdiagnosis and promote early initiation of treatment, thus improving its progression and quality of life of patients.

Keywords: Encephalopathy; autoimmune thyroid disease; Hashimoto encephalopathy; diagnostic criteria.

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía asociada a enfermedad tiroidea autoinmune (EAETA) o encefalopatía de Hashimoto (EH) es un trastorno que se caracteriza por una alteración del estado de conciencia,

y que se acompaña de diferentes síntomas neuropsiquiátricos, con una función tiroidea normal o ligeramente alterada, niveles de anticuerpos antitiroideo peroxidasa (aTPO), antitiroglobulina (aTG) o ambos elevados, y hallazgos en la resonancia magnética de cerebro (RM) y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) normales o poco específicos. La EAETA se puede considerar como diagnóstico, solo después de descartar otras causas posibles (1).

Desde que fue descrita por Brain et al (1966), ha ganado importancia dentro del diagnóstico diferencial de las encefalopatías de origen desconocido. Es una enfermedad rara con una prevalencia estimada de 2,1/100.000 personas. La edad media de aparición está entre los 45 y los 55 años, con claro predominio femenino (5:1).

En el 100% de los casos está presente una encefalopatía aguda o subaguda, y se acompaña de manifestaciones clínicas como alteración de conciencia, deterioro de la atención, cambios de conducta y de personalidad, signos neurológicos focales o difusos, cefalea y alteración de la función cognitiva hasta en un 80% de los casos, como alteraciones de la memoria o el lenguaje. También se han descrito cambios conductuales, neuropsiquiátricos o del estado del ánimo. Hasta un 60-70% pueden presentar convulsiones.

En un 25-30% de los casos se han descrito episodios tipo accidente cerebrovascular, caracterizados por deficiencias sensoriales o motoras. Puede aparecer malestar, fiebre o fatiga, pero son más raros. En ocasiones se observan alteraciones de la marcha y ataxia. La mayoría de los casos se caracterizan por recaídas y remisiones (3). La patogenia subyacente exacta de la EH aún se desconoce. Se considera un trastorno autoinmune debido a su estrecha correlación con autoanticuerpos que interactúan con antígenos compartidos por la tiroides y su buena respuesta al tratamiento con esteroides. Además, el anticuerpo sérico antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) se ha detectado en el LCR de pacientes adultos diagnosticados con EH junto con reacciones autoinmunes de estos anticuerpos con las células cerebrales que resulta en vasculitis o daño de las mismas (4).

El diagnóstico de esta entidad es de exclusión. Una vez descartadas otras posibles causas de encefalopatías (bacterianas, infecciones virales o por hongos, encefalopatías metabólicas, priones), el diagnóstico de la EH se basa, sobre todo, en la clínica, en la respuesta al tratamiento corticoideo y en la presencia de anticuerpos antitiroglobulina.

Se puede apoyar por otras pruebas diagnósticas como el examen de líquido cefalorraquídeo, que suele describir un proceso inflamatorio con un leve aumento del contenido de proteínas, que aparece en el 80% de los casos y pleocitosis linfocitaria leve que se presenta entre el 20 y el 80%.

Los hallazgos electroencefalográficos son inespecíficos, siendo la alteración más frecuente la aparición de ondas lentas

asociadas con el proceso encefalopático. En el 50% de los casos se han detectado alteraciones inespecíficas en la TC, habiéndose descrito como más específico el incremento difuso de la señal en las imágenes ponderadas en T2 y la recuperación de la inversión atenuada en la sustancia blanca subcortical y cortical, con reforzamiento dural. Algunos de estos cambios pueden revertir con el tratamiento con corticoides (5).

El pilar del tratamiento es el uso de corticoides, metilprednisolona intravenosa (500-1000 mg/día) durante 5 días y continuar con prednisona vía oral (1-2 mg/kg/día), aunque también se aprecia mejoría en algunos casos con la suplencia de levotiroxina sola, pero esto no supera el 67% de los casos frente al 98% con el manejo esteroideo (6).

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.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso clínico de una paciente femenina de 76 años de edad con antecedentes de hipotiroidismo primario y dislipemia, ex tabaquista, independiente para las actividades de la vida diaria; que ingresó al hospital por síndrome confusional agudo. Familiares refirieron que hace 48 horas comenzó con fiebre y posteriormente con un síndrome confusional asociado a deterioro del sensorio y conductas bizarras.

Ingresó subfebril (37.8°C), vigil, comprendiendo órdenes, sin lograr completar frases. Glasgow 13/15, desorientada temporoespacialmente, ecolalia. Pupilas isocóricas y reactivas. Movimiento espontáneo de 4 miembros. Signo de kernig y brudzinski negativos. Sin rigidez nuchal. Buena entrada de aire bilateral con escasos rales crepitantes en base derecha, ecografía pulmonar a pie de cama sin alteraciones. Ruidos cardíacos normofonéticos en 4 focos, silencios libres. Adecuada perfusión periférica.

En el laboratorio de ingreso presentaba hipocalcemia leve (7.8mg/dl), aumento de proteína C reactiva (221.9 mg/L). Urocultivo y test rápido para VIH negativo. Radiografía de tórax sin infiltrados claros.

Se solicitó tomografía de encéfalo, la cual no presenta particularidades. Se realizó punción lumbar sin complicaciones, donde se obtienen 6 ml de líquido cristal de roca con proteínas 1 g/l, glucosa 0.67 g/l, lactico 1.3, recuento leucocitario 77 células/microL (100% mononucleares). Se interpretó inicialmente como encefalitis de probable etiología viral, se inició tratamiento con aciclovir y se amplía muestra de LCR para virus (VHS 1-2, CMV y virus JC).

Pasó a sala de clínica médica, en donde presentó convulsiones tónico-clónica generalizada, que cedió espontáneamente sin necesidad de medicación, con periodos de excitación psicomotriz. Posteriormente, evolucionó con deterioro del sensorio, con glasgow 7/15 por lo que se decidió intubación orotraqueal y pase a Terapia intensiva (TI). Se realizó una nueva tomografía de encéfalo que no muestra imágenes espontáneamente hipodensas ni hiperdensas.

Posteriormente, se solicitaron laboratorios de VDRL, p24 y anticuerpos HIV negativos, siendo positivo el dosaje de TSH 27,82 mUI/l y T4 0,41 nmol/l. Se recibió resultado de determinaciones LCR: Virus herpes simple 1 y 2 negativo, citomegalovirus y JC negativos. Hemocultivos x2 negativos.

Ante la sospecha clínica de Encefalitis de Hashimoto, debido a antecedentes de la paciente, clínica compatible y exclusión de otras causas, se decidió pedir anticuerpos antitiroideo peroxidasa (aTPO), antitiroglobulina (aTG) y Anticuerpos Anti Receptor de TSH (TRABS), los cuales resultan positivos en altas concentraciones. Se decidió comenzar tratamiento con levotiroxina endovenosa e hidrocortisona.

La paciente permaneció internada en TI durante 21 días, 16 días en total con asistencia ventilatoria mecánica, 7 días de traqueostomía, para posteriormente pasar a sala de Clínica Médica, donde continuó su estudio, solicitándose RMN de encéfalo que informó: Cambios involutivos parenquimatosos leves, con imágenes inespecíficas en sustancia blanca, áreas de refuerzo paquimeningeo post- contraste lineal en ambas convexidades encefálicas. Finalmente, se le otorgó el alta hospitalaria y continuó en seguimiento por profesionales de salud del hospital mediante el dispositivo de internación domiciliaria.

DISCUSIÓN

El caso presentado es el de una paciente con hipotiroidismo primario y una encefalopatía catalogada en sus inicios como de probable etiología viral debido a las características del líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, mediante un exhaustivo diagnóstico diferencial, luego de las determinaciones virales negativas y la exclusión de otras causas infecciosas, neoplásicas o tóxicas; se llegó al diagnóstico final de EH.

Representó un gran desafío dada la infrecuencia y el desconocimiento de su fisiopatología, lo que dificulta aún más su diagnóstico y por consiguiente su correcto tratamiento.

La relación entre la EH y la autoinmunidad del SNC no es clara, aunque roles contribuyentes de varios autoanticuerpos han sido propuestos. Alta reactividad contra el Antígeno Alfa-enolasa humano fue descrito en pacientes con Encefalopatía de Hashimoto comparado con controles sanos y con pacientes

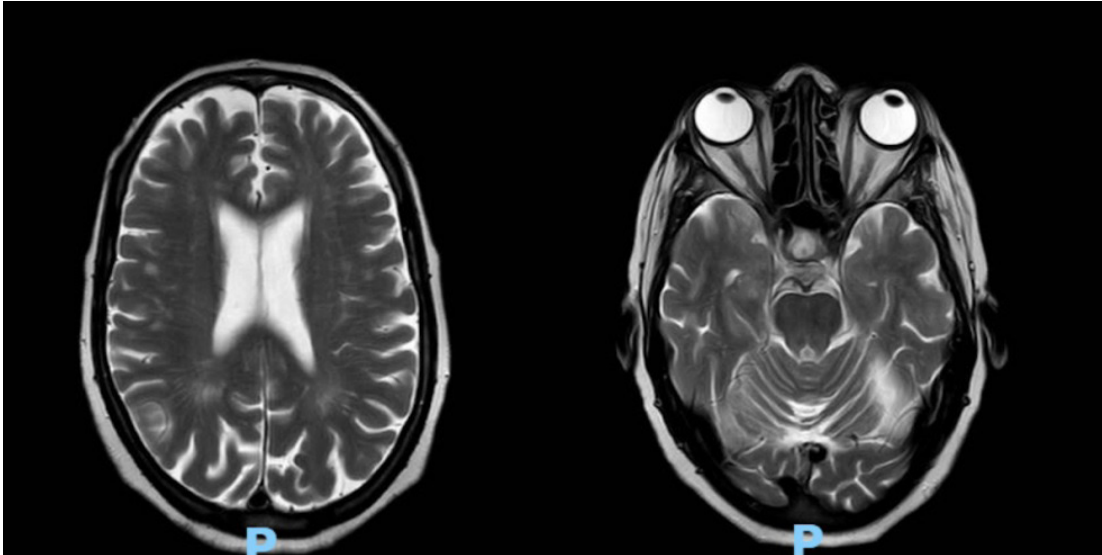


Imagen 1: RMN encéfalo con gadolinio secuencia T2

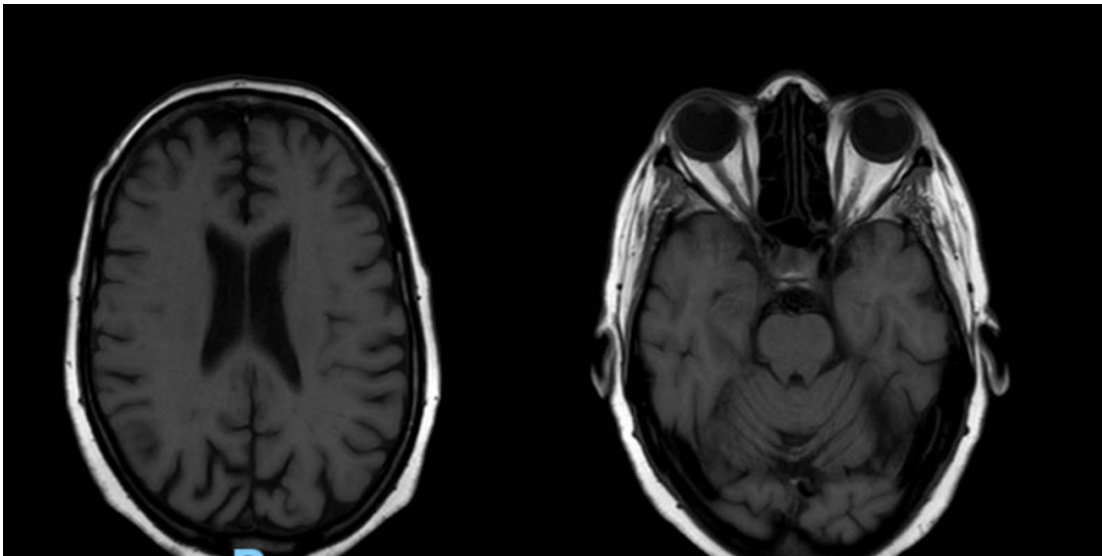


Imagen 2: RMN encéfalo con gadolinio secuencia T1

portadores de otras enfermedades neurológicas. Hallazgos histológicos de biopsias cerebrales en adultos con Encefalopatía de Hashimoto son sugerentes de una vasculitis del SNC y muestran inflamación de pequeño y mediano vaso de sustancia blanca y gris e infiltración linfocitaria transmural (7).

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.

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 (8).

Debido a la variabilidad en la presentación clínica, al desconocimiento de claros marcadores causales y a la au-

sencia de hallazgos imagenológicos típicos, la creación de unos criterios diagnósticos ha sido difícil, sin embargo, los criterios propuestos por Castillo et al (9), son comúnmente usados (Tabla 1).

Anexo	Criterios diagnósticos de Encefalopatía de Hashimoto (Tabla 1)
	<ul style="list-style-type: none">• Encefalopatía manifestada por deterioro cognitivo y una o más de las siguientes: características neuropsiquiátricas (alucinaciones, delirios o paranoia), mioclonus, convulsiones tónico-clónicas generalizadas o parciales o focales déficit neurológicos.• Presencia de anti-TPO en suero.• Estado eutiroideo o hipotiroidismo leve (TSH 20.0 mUI/L) que no cuenta para la encefalopatía.• No evidencia en análisis de sangre, orina o LCR de una infección, intoxicación o proceso neoplásico.• No hay evidencia serológica de canal de calcio dependiente de voltaje neuronal, canal de potasio dependiente de voltaje u otro canal actualmente reconocido o autoanticuerpos paraneoplásicos para indicar otro diagnóstico.• Ausencia de estudios de neuroimagen que indiquen enfermedad vascular, neoplásico u otras lesiones estructurales que puedan explicar la encefalopatía.• Retorno completo o casi completo al estado basal neurológico del paciente después del tratamiento con corticosteroides.

Tabla 1: Fuente - Modificado de Castillo P et al.

En nuestro caso en particular, el caso expuesto cumplía con Criterio 1 (Encefalopatía con deterioro cognitivo, convulsión tónico-clónica generalizada y delirios); Criterio 2 (Presencia de anticuerpos anti-TPO en suero); Criterio 4 (la no evidencia en exámenes complementarios de proceso infeccioso, neoplásico o intoxicación); Criterio 6 (TAC de encéfalo sin alteraciones) y Criterio 7, de los más relevantes la mejoría con el tratamiento corticoideo.

CONCLUSIÓN

La importancia del presente reporte de caso radica en el conocimiento de esta patología y su diagnóstico ya que la EH es una entidad infrecuente de encefalopatía. Debemos sospecharla en todo deterioro cognitivo rápidamente progresivo, que no se explique por otra causa, y que presente anticuerpos antitiroideos positivos en suero. Es una enfermedad incapacitante con un considerable impacto en los pacientes y en los costos de atención médica. Es necesario diferenciarla de otras enfermedades, ya que es potencialmente tratable, con muy buena respuesta a los inmunosupresores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Villa-Tobón Felipe, Soto-Osorio María Camila, Jiménez-Villegas Juliana, Giraldo Tapias Lilliana María. Encefalopatía asociada a enfermedad tiroidea autoinmune: reporte de caso y revisión de la literatura. *Acta Neurol Colomb*. [Internet]. 2022 June [cited 2023 May 20]; 38(2): 85-90.

2. Brain L, Lellinek EH, Ball K, "Hashimoto's disease and encephalopathy." *Lancet* (London, England) vol. 2,7462 (1966): 512-4. doi:10.1016/s0140-6736(66)92876-5.
3. Zamora Elson M, Labarta Monzón, T. Mallor Bonet, V. Villacampa Clavér, M. Avellanas Chavala, Cl. Encefalitis de Hashimoto, a propósito de un caso. *Medicina Intensiva*, 2014 38(8), 522-3.
4. Zhou JY, Xu B, Lopes J et al (2016). Hashimoto encephalopathy: literature review. *Acta Neurologica Scandinavica*, 135(3), 285–90. doi:10.1111/ane.12618.
5. Churilov LP, Sobolevskaia PA, Stroeve YI. Thyroid gland and brain: Enigma of Hashimoto 's encephalopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Dec;33(6):101364.
6. Salvador E. Mantilla Alejandra Guerrero, Laura E. Montoya, Kamila Giraldo, Hernán Darío Aguirre, Encefalopatía de Hashimoto: reporte de caso y revisión de la literatura, *Neurología Argentina*, Volume 11, Issue 3, 2019, Pages 177-80, ISSN 1853-0028.
7. Figueroa MV, Villalobos C, Heskia C, Raposo SL, Shulz GE. Encefalopatía asociada a Enfermedad Tiroidea, un diagnóstico a tener en mente. *Rev Chil Endo Diab* 2019; 12(4): 216-9.
8. Uribe JPD, Díaz CA, Gitler OSI, Marchini NMM. Encefalopatía de Hashimoto: un caso poco frecuente de encefalopatía. *An Med ABC*. 2022; 67 (4): 300-3.
9. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol*. 2006;63:197–202.