

## Artículo Original

# Encefalopatía respondedora a corticoides asociada a tiroiditis autoinmune (SREAT): una causa no habitual de compromiso de conciencia en pediatría, reporte de 2 casos

Carolina Mendoza F.<sup>1</sup> y Hernán García B.<sup>2</sup>

## *Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): an unusual cause of encephalopathy in children, report of two cases*

<sup>1</sup>Residente de endocrinología pediátrica, División de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>2</sup>Endocrinólogo pediatra, División de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.

### Correspondencia a:

Dra. Carolina Mendoza  
E mail: camendoza@uc.cl

Recibido: 24-03-2015

Acceptado: 11-05-2015

**Introduction:** *Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT) is a rare condition in children. The pathogenesis and etiology of SREAT has not yet been clearly identified. Clinical features include acute or subacute encephalopathy with neuropsychiatric symptoms, associated with abnormally elevated thyroid antibodies (TA) and symptoms improvement with corticosteroid treatment. Methods and Patients:* we present 2 clinical cases; the first a 6 years 8 months male with cephalic myoclonic seizures and behavioral changes, the second a 12 years 10 months female with 4 hospitalizations for encephalopathy, dystonia and psychomotor agitation. In both patients thyroid function tests and TA were compatible with Hashimoto's thyroiditis, this associated with neuropsychiatric symptoms did raise the diagnosis of SREAT. Glucocorticoid therapy was started, the first case showed remission of seizures and behavioral improvement, however the second patient had insufficient response, so second line therapy with intravenous immunoglobulin was introduced with good response. This therapy was supplemented by additional long-term glucocorticoids use but when suspended both patients presented relapsing symptoms. **Conclusions:** *Although SREAT is rarely suspected at presentation, it is necessary to consider this diagnosis in patients with encephalopathy, neuropsychiatric symptoms and elevated TA. Further studies are required to elucidate the pathophysiology of this disease and follow-up work to assess comorbidities and long-term complications in pediatric patients.*

**Key words:**

## Introducción

La encefalopatía respondedora a corticoides asociada a tiroiditis autoinmune (SREAT), antes llamada "encefalopatía de Hashimoto" fue descrita por primera vez en 1966<sup>1</sup>. En adultos la prevalencia es de 2/100.000 habitantes<sup>2</sup>. En pediatría es una condición muy infrecuente y la información disponible proviene sólo de reporte de casos aislados. El diagnóstico se realiza con los siguientes criterios: a) encefalopatía con deterioro cognitivo agudo o subagudo con o sin manifestaciones neuro-

psiquiátricas (alucinaciones, paranoia, psicosis), convulsiones, déficit neurológico focal o distonias; b) niveles elevados de anticuerpos antitiroideos (AAT); c) ausencia de proceso infeccioso, tóxico, metabólico, neoplásico o autoinmune de otro origen y d) remisión de los síntomas luego de instaurada la terapia con glucocorticoides<sup>3,4</sup>. La fisiopatología de SREAT no ha sido aclarada completamente<sup>5</sup>. Hasta el 98% de los casos presentan un EEG anormal<sup>6</sup>. Los hallazgos de la RNM cerebral corresponden a anomalías inespecíficas en la sustancia blanca.

En pacientes adultos las secuelas son poco frecuentes,

en pediatría se han reportado hasta un 25% de secuelas neurológicas a largo plazo<sup>7-8</sup>, por esta razón un diagnóstico y tratamiento oportuno podrían evitar complicaciones.

Hasta nuestro conocimiento, no existen reportes de SREAT en pacientes pediátricos chilenos. Describiremos 2 casos clínicos, sus características clínicas se exponen en la Tabla 1.

### Caso 1

Escolar de 8 años 6 meses. Antecedentes de retraso del desarrollo psicomotor leve y trastorno del lenguaje mixto. En control con neurología desde los 5 años 7 meses, por EEG que evidenció actividad epileptiforme se inició terapia anticonvulsivante y concomitantemente se realizaron exámenes de función tiroidea compatibles con tiroiditis de Hashimoto (Tabla 2) por lo que inició suplementación con levotiroxina 1,6 mcg/kg/día. A pesar de dichos tratamientos evolucionó con problemas conductuales (irritabilidad, "pataletas" y mal comportamiento), mioclonías cefálicas y dificultades en lenguaje verbal. Al examen físico, sólo destacaba tono muscular levemente disminuido e hiperlaxitud, tiroides de tamaño normal sin alteraciones. Estudio de laboratorio incluyó perfil bioquímico, hemograma y VHS con resultados normales, estudio líquido cefalorraquídeo (LCR) con proteínas 17 mg/dL (normal:15-45 mg/dL) sin leucocitos, cultivo, bandas oligoclonales e inmunoglobulinas negativos, estudio in-

munológico con ANA, perfil ENA, anti-DNA, factor von Willebrand, C3-C4, anticoagulante lúpico, anticuerpos antifosfolípidos normales y AAT elevados (Tabla 2). RNM cerebral mostró pequeño foco de hiperseñal cortico-subcortical frontal inferior derecho.

Considerando los cambios conductuales y teniendo confirmada una tiroiditis de Hashimoto, a los 6 años 8 meses se planteó el diagnóstico de SREAT e inició terapia con prednisona 1,5 mg/kg/día, con buena respuesta clínica: desaparecieron las crisis mioclónicas cefálicas, presentó mejoría en lenguaje y conducta y un nuevo electroencefalograma mostró disminución de descargas epileptógenas. Se suspendió prednisona a los 10 meses, un año posterior a la suspensión reaparecieron dificultades conductuales, descontrol de impulsos y aumento de los anticuerpos antiperoxidasa (Tabla 2), por lo que se planteó una recaída. El paciente se encuentra a la espera de reevaluación por neurología para definir necesidad de un nuevo curso de glucocorticoides.

### Caso 2

Escolar de sexo femenino, de 14 años 3 meses. Historia que comenzó a los 11 años 8 meses con hospitalización por compromiso de conciencia catalogado como "encefalitis" sin etiología precisada. Inició controles en neurología por temblor de extremidades y en psiquiatría por trastorno ansioso, además antecedente de hipotiroidismo

Tabla 1. Características clínicas, EEG e imágenes al momento del diagnóstico

Paciente	Edad/sexo	Síntomas	EEG	RNM
1	6ª 8 m/M	Trastorno conducta, irritabilidad, pataletas, mioclonías cefálicas	Actividad epileptica interictal	Displasia cortical focal frontal
2	12ª 10 m/F	Estatus convulsivo, agitación psicomotora, temblores, distonía	Enlentecimiento generalizado	Lesión bitalámica patrón inflamatorio

M = masculino; F = femenino; EEG = electroencefalograma; RNM = resonancia nuclear magnética.

Tabla 2. Exámenes de laboratorio

Paciente		TSH (uUI/mL)	T4 libre (ng/dL)	T4 total (ug/dL)	Anti-TPO (UI/mL)	Anti-Tg (UI/mL)
1	1ª consulta	10,27	0,95	(-)	1.223	29
	3er mes tratamiento	0,38	1,50	(-)	88	4
	Recaída	3,36	1,27	(-)	911	545
2	1ª consulta	7,82	(-)	6,9	889	429
	3er mes tratamiento	0,82	1,76	(-)	88	6
	Recaída	(-)	(-)	(-)	288	(-)

TSH = hormona estimulante tiroides; T4 libre = tiroxina libre; T4 total = tiroxina total; Anti-TPO = anticuerpos antiperoxidasa; Anti-Tg = anticuerpos antitiroglobulina; (-) = no registrado. Valor referencia: TSH = 0,7-5,7; T4 libre = 1-2,1; T4 total = 6,4-13,3; Anti-TPO < 11; Anti-Tg < 4,1.

## Artículo Original

diagnosticado a los 12 años, manejado con levotiroxina 2,5 mcg/kg/día pero sin controles. A los 12 años 7 meses y a los 12 años 8 meses se hospitalizó por estatus convulsivo, en la primera hospitalización con EEG que mostró actividad epileptiforme y se manejó con terapia anticonvulsivante. En la segunda presentó agitación psicomotora y mala conexión con el medio, con vídeo electroencefalograma normal se planteó un trastorno paroxístico no epiléptico, se suspendió anticonvulsivante e inició terapia con sertralina. A los 12 años 10 meses presentó cuadro caracterizado por malestar general, vómitos, compromiso de conciencia, distonías generalizadas y se hospitalizó por cuarta vez. Al examen físico destacaba compromiso cualitativo de conciencia, tono muscular aumentado y aumento de reflejos osteotendíneos. El EEG mostró lentitud generalizada sin actividad epileptiforme. Se realizó estudio con hemograma, VHS y perfil bioquímico normales, estudio LCR con leve aumento de proteínas 79 mg/dL (15-45 mg/dL) sin leucocitos, PCR enterovirus, virus herpes simplex 1-2 y cultivo negativo, estudio de anticuerpos anti NMDA en el extranjero (cuyo resultado posterior fue negativo), exámenes de función tiroidea alterados con AAT elevados (Tabla 2), estudio inmunológico con ANCA, perfil ENA, factor reumatoideo, PR3, MPO, factor von Willebrand, C3-C4, anti-DNA negativos, sólo ANA positivo (1/640), ceruloplasmina y estudio porfirinas en orina negativo. La RNM mostró una lesión bitalámica de características inflamatorias mayor a izquierda. Se planteó diagnóstico de SREAT y se inició terapia con metilprednisolona 30 mg/kg/día por 4 días, con respuesta parcial, persistió con episodios de confusión, labilidad emocional y bradipsíquica. Se agregó terapia de segunda línea con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) 2 g/kg en 2 días. Presentó franca mejoría, normalización del examen neurológico y psiquiátrico y es dada de alta con prednisona vía oral (1,5 mg/kg/día). Evolucionó asintomática hasta 7 meses posterior al alta cuando presentó nuevo cuadro de compromiso de conciencia y distonía. Se descartó etiología infecciosa SNC, pero presentó hiperproteíorraquia, EEG con disfunción lenta continua generalizada, RNM cerebral normal, estudio inmunológico negativo excepto ANA positivo 1/1.280 y anticuerpos antiperoxidasa elevados (Tabla 2). Recibió metilprednisolona por 5 días con pobre respuesta, se indicó IGIV durante 2 días con mejoría clínica completa. Al alta se mantiene con prednisona 0,5 mg/kg/día.

### Discusión

La SREAT es una patología poco frecuente en pediatría, se han descrito menos de 50 casos, el de menor edad una niña de 2 años 10 meses<sup>9</sup>. Uno de nuestros pacientes

es de sexo masculino, a diferencia de lo descrito en la literatura donde la mayoría pertenecen al sexo femenino<sup>7,10</sup>.

La fisiopatología no está completamente aclarada. Las hipótesis incluyen desarrollo de vasculitis cerebral, inflamación mediada por autoanticuerpos e hipoperfusión cerebral<sup>5</sup>. El rol de los AAT aún es controversial, en pacientes adultos se han encontrado AAT en LCR, los que no están presentes en controles<sup>11</sup>, además se ha demostrado una interacción entre estos anticuerpos y las neuronas<sup>12</sup>. Nuestros pacientes presentaron niveles elevados de AAT en sangre, sin embargo, no se midieron anticuerpos en LCR. En el caso de la paciente 2 el estudio de anticuerpos anti-NMDA fue negativo, lo que descartó el diagnóstico diferencial de encefalitis por anticuerpos anti-NMDA. Se han identificado anticuerpos contra un autoantígeno llamado  $\alpha$ -enolasa<sup>13-14</sup> presente en el endotelio vascular del cerebro, esto sugiere una vasculitis autoinmune y refleja disrupción de la microvasculatura cerebral. La medición de este autoanticuerpo no está disponible en Chile, pero podría representar una herramienta útil en el diagnóstico de esta patología.

Los síntomas presentes en nuestros pacientes corresponden a los descritos con mayor frecuencia en pediatría<sup>9,15</sup>: cambios conductuales, deterioro cognitivo y de rendimiento escolar, confusión, agitación, distonía y convulsiones. La presentación de los síntomas en ambos casos fue subaguda con un período de al menos un año entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico de SREAT, lo que refleja la baja sospecha de este cuadro clínico. La SREAT puede presentarse en pacientes eutiroideos, hipotiroideos e hipertiroideos, nuestros pacientes se encontraban hipotiroideos al momento de las primeras manifestaciones. La elevación de los AAT es un criterio diagnóstico, aunque no se ha demostrado asociación entre los niveles de anticuerpos y la severidad de la encefalopatía<sup>16</sup>. En ambos pacientes los AAT se encontraban elevados en la primera consulta, al momento de plantearse el diagnóstico de SREAT y durante las recaídas.

Un 60% de los pacientes con SREAT presentan elevación leve a moderada de proteínas en LCR<sup>17</sup>, hallazgo presente sólo en la paciente 2. En ambos pacientes el EEG se encontró alterado, la literatura describe un EEG anormal en la mayoría de los casos<sup>18</sup> y cuyas principales alteraciones son enlentecimiento generalizado o presencia de descargas epilépticas. Se describe que sólo un 50% de los pacientes presentan anomalías en la RNM<sup>17</sup> cerebral, ambos casos tuvieron anomalías inespecíficas de la sustancia blanca, sin embargo, las neuroimágenes deben realizarse siempre para descartar otros diagnósticos diferenciales.

La mayoría de los reportes de SREAT describen una dramática respuesta<sup>3,5</sup> al tratamiento con metilprednisolona endovenosa 1-2 g/día por 3-5 días o prednisona 1-2 mg/kg/día vía oral. En el caso 1 hubo remisión de los sín-

tomas después de iniciada la terapia con corticoides, en la paciente 2 hubo una respuesta parcial, en estos casos las terapias de segunda línea sugeridas son: inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y plasmaféresis<sup>19-20</sup>. En nuestra paciente se utilizó IGIV obteniendo una respuesta favorable. Ambos pacientes recibieron terapia corticoidal de mantención, sin embargo, posterior a la suspensión, reaparecieron los síntomas, lo que asociado a un aumento en los niveles de AAT hacen sospechar una recaída, en adultos se han reportado recaídas hasta en un 60% de los casos<sup>3,7</sup>.

La SREAT es un diagnóstico diferencial en pacientes con síntomas como convulsiones, encefalopatía de inicio agudo o subagudo y signos neuropsiquiátricos, que presenten niveles plasmáticos de AAT elevados y en quienes se hayan descartado otras etiologías. El tratamiento de primera línea es el uso de glucocorticoides sistémicos, en caso de no haber respuesta se recomienda utilizar IGIV o plasmaféresis. Se requieren estudios de seguimiento para evaluar el curso de la enfermedad y complicaciones a largo plazo en pacientes pediátricos.

## Referencias bibliográficas

- Brain L, Jellinek EH, Ball K. 1966. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 2: 512-514.
- Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. 2004. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci* 217 (2): 165-168.
- Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. 2003. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 60: 164-171.
- Sawka AM, Fatourechi V, Boeve BF, Mokri B. 2002. Rarity of encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis: a case series from Mayo Clinic from 1950 to 1996. *Thyroid* 12: 393-398.
- Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al. 2006. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 63: 197-202.
- Arain A, Abou-Khalil B, Moses H. 2001. Hashimoto's encephalopathy: documentation of mesial temporal seizure origin by ictal EEG. *Seizure* 10: 438-441.
- Mamoudjy N, Korff C, Maurey H, Blanchard G, Steshenko D, Loiseau-Corvez MN, et al. 2013. Hashimoto's encephalopathy: identification and long-term outcome in children. *Eur J Paediatr Neurol* 17 (3): 280-287.
- Gayatri NA, Whitehouse WP. 2005. Pilot survey of Hashimoto's encephalopathy in children. *Dev Med Child Neurol* 47 (8): 556-558.
- Castro-Gago M, Gómez-Lado C, Maneiro-Freire M, Eiris-Puñal J, Bravo-Mata M. 2010. Hashimoto encephalopathy in a preschool girl. *Pediatr Neurol* 42: 143-146.
- Erol I, Saygi S, Alehan F. 2011. Hashimoto's encephalopathy in children and adolescents. *Pediatr Neurol* 45 (6): 420-422.
- Ferracci F, Moretto G, Candeago RM, et al. 2003. Anti-thyroid antibodies in the CSF: Their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 60: 712-714.
- Blanchin S, Coffin C, Viader F, et al. 2007. Anti-thyroperoxidase antibodies from patients with Hashimoto's encephalopathy bind to cerebellar astrocytes. *J Neuroimmunol* 192: 13-20.
- Ochi H, Horiuchi I, Arali N. 2002. Proteomic analysis of human brain identifies  $\alpha$ -enolase as a novel autoantigen in Hashimoto's encephalopathy. *FEBS Lett* 528: 197-202.
- Fujii A, Yoneda M, Ito T, et al. 2005. Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 162: 130-136.
- Alink J, de Vries TW. 2008. Unexplained seizures, confusion or hallucinations: think Hashimoto encephalopathy. *Acta Paediatr* 97: 451-453.
- Mocellin R, Walterfang M, Velakoulis D. 2007. Hashimoto's encephalopathy: Epidemiology, pathogenesis, and management. *CNS Drugs* 21: 799-811.
- Waternberg N, Greenstein D, Levine A. 2006. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: pediatric perspective. *J Child Neurol* 21: 1-5.
- Schauble B, Castillo PR, Boeve BF, Westmoreland BF. 2003. EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clin Neurophysiol* 114: 32-37.
- Jacob S, Rajabally YA. 2005. Hashimoto's encephalopathy: steroid resistance and response to intravenous immunoglobulins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 455-456.
- Lee S, Donlon S, Caplan JP. 2011. Steroid Responsive Encephalopathy Associated with Autoimmune Thyroiditis (SREAT) or Hashimoto's Encephalopathy: A case and review. *Psychosomatics* 52: 99-108.