

CASO CLÍNICO

Encefalopatía asociada a Enfermedad Tiroídea, un diagnóstico a tener en mente

María Victoria Figueroa F¹, Carolina Villalobos R^{1,*}, Cristóbal Heskia V², León Raposo S^{1,3}, Eduardo Schulz G^{1,3}.

Encephalopathy associated with thyroid disease, a diagnosis to take into account

Resumen. Mujer de 54 años con antecedentes de Hipertensión arterial e Hipotiroidismo. Historia de aproximadamente 3 meses de evolución caracterizado al inicio por ánimo bajo, cambios en el comportamiento con aparición progresiva de conductas extraña, ideas delirantes y alucinaciones visuales y auditivas, junto con disminución en requerimientos de hormonas tiroideas hasta la suspensión. Consulta en varios centros donde se cataloga como Trastorno depresivo severo con síntomas psicóticos, Síndrome confusional, Síndrome Psicótico. En este contexto se pesquisa Hipertiroidismo con títulos elevados de Anticuerpos Antitiroideos e inicia tratamiento con Metimazol y Betabloqueo. Tras extenso estudio que descartan causas infecciosas, neoplásicas y autoinmunes; se inicia tratamiento con pulsos de Metilprednisolona con excelente y rápida respuesta clínica, la cual mantiene durante el curso del seguimiento con dosis decrecientes de corticoides.

Palabras clave: Anticuerpos antitiroideos, Corticoides, Encefalopatía.

Abstract. A 54-year-old woman with a history of arterial hypertension and hypothyroidism. History of approximately 3 months of evolution characterized at the beginning by low mood, changes in behavior with progressive appearance of bizarre behaviors, delusional ideas and visual and auditory hallucinations. Consultation in several centers where it is classified as severe Depressive disorder with psychotic symptoms, Confusional syndrome, Psychotic syndrome. Hyperthyroidism is investigated with high titers of Antithyroid Antibodies and initiates treatment with Methimazole and Betablock. After extensive study that ruled out infectious, neoplastic and autoimmune causes; Treatment with Methylprednisolone pulses is initiated with excellent and rapid clinical response, which is maintained during the course of follow-up with decreasing doses of corticosteroid.

Keywords: Antithyroid antibody, Encephalopathy, Steroids.

1. Departamento de Endocrinología y Diabetes. Hospital Base Valdivia, Valdivia, Chile.

2. Instituto de Neurociencias Clínicas. Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

3. Licenciado en Medicina, estudiante 7° año de Medicina, Universidad Austral, Valdivia, Chile.

Conflictos de interés u apoyo financiero: Ninguno

*Correspondencia: cvillalobosrubilar@gmail.com

Servicio de Medicina, Hospital Base Valdivia.

Introducción

Objetivo: Reportar un caso clínico de STREAT (Encefalopatía respondedora a corticoides asociadas a Tiroiditis Autoinmune) que consulta por cuadro psicótico.

Las encefalopatías autoinmunes son causadas por inmunidad celular o humoral contra antígenos presentes en el parénquima cerebral¹. Existen anticuerpos contra antígenos de superficie celular y contra antígenos intracitoplasmáticos. En el caso de los anticuerpos contra antígenos de superficie, éstos tienen un rol patogénico por sí mismos, produciendo alteración funcional de los receptores, como en la encefalitis por anticuerpos anti receptor de N-metil-D aspartato (R-NMDA) una de las más reportadas². También se describen las encefalitis por inmunidad contra antígenos no esclarecidos aún como la encefalomiелitis, la encefalitis lúpica y la encefalitis de Hashimoto^{1,2}.

Recibido 19-07-2019
Aceptado: 23-08-2019

Caso clínico

Mujer 55 años con antecedentes de Hipotiroidismo 10 años de evolución en tratamiento con Levotiroxina 75 mcg. En marzo 2018 inicia tratamiento con Sertralina por cuadro de Trastorno del ánimo por 6 meses que abandona por no notar mejoría del cuadro, junto a lo cual también suspende Levotiroxina por indicación médica (normalización de la función tiroidea); familia relata que las alteraciones eran más bien discretas, y del tipo falta de ánimo que no limitan sus actividades laborales como asesora del hogar. Desde diciembre 2018 las alteraciones se exacerban e inicia cuadro larvado de alteraciones conductuales que motivan el abandono de su trabajo. En enero 2019, persiste cuadro depresivo, alteraciones conductuales, caracterizadas por fallas de la memoria, desorientación témporo-espacial ideas delirantes con tintes conspiratorios, alucinaciones visuales y auditivas e intranquilidad psicomotora hasta la agitación con agresividad e insomnio. Consulta en Centro de salud cercano, donde se hace diagnóstico de Episodio Depresivo con síntomas psicóticos, inicia tratamiento con Risperidona y se deriva a Hospital de mayor complejidad donde estudio muestra TSH: 0,0038 Uui/ml - T4: 17,2 ug/dl; dg: Hipertiroidismo y Síndrome Confusional de origen orgánico, inicia tratamiento con Thyrozol. Al alta, se reagudiza cuadro psicótico agregándose conductas obsesivo-compulsivas por la limpieza y movimientos estereotipados complejos, consulta nuevamente donde se prescriben Benzodiazepinas y corticoides en bajas dosis por 7 días. Evoluciona sin mejoría. Se traslada de ciudad, donde consulta en reiteradas ocasiones, hospitalizándose para estudio diagnóstico; ingresa con alteración de cualitativa de consciencia, movimientos estereotipados, temblor fino de extremidades y exoftalmos. Diagnóstico: Psicosis Aguda v/s Síndrome confusional Agudo e Hipertiroidismo en tratamiento. Evaluada en primera instancia por Psiquiatra a quien le impresiona cuadro de etiología orgánica. Analítica inicial con perfil bioquímico completo no muestra alteraciones salvo alteración del perfil tiroideo. TSH<0,01 – T4 Libre 1,5 IU/ml - AntiTPO: 552 IU/ml - Antitiroglobulina: 778 IU/ml – TRAb: 13,4 UI/L. Neurólogo solicita descartar causas estructurales/paraneoplásicas. Se realiza TC Cerebro sin lesiones. RM c/ Gadolinio sin hallazgos patológicos. Cintigrama tiroideo: “Bocio difuso hiperfuncionante”. TAC TAP sin hallazgos patológicos. EEG: “con trazado de somnolencia y fragmento de vigilia, con exceso de actividad beta y asimetría en arrastre occipital. Sin actividad epileptiforme. Hallazgos inespecíficos” LCR: normal. Se realizó Panel de encefalitis autoinmune (Tabla 1). Cultivos y estudio VIH, VDRL, Virus Hepatitis B y C, Varicela Zóster, Herpes Simple 1 y 2, Herpes Virus humano 6, Complejo Mycobacterium Tuberculosis, Virus Epstein Barr y Citomegalovirus todos Negativos. Habiendo descartado causas infecciosas y neoplásicas, se plantea STREAT y se inicia tratamiento con 1 gramo de Metilprednisolona por 3 días, con excelente respuesta clínica y remisión de la mayoría de las alteraciones descritas en la fase aguda del cuadro ya al 4° día de inicio de corticoides. Una vez terminadas las 3 dosis de Metilprednisolona ev, se cambia a Prednisona oral a dosis de 1 mg/d + Thyrozol 10 mg/d.

Alta a los 16 días del ingreso. Evoluciona satisfactoriamente, volviendo a su estado basal según lo referido por familiares cercanos. Se disminuyen los corticoides gradualmente, bajando la

Tabla 1. Panel para Encefalitis Autoinmune en LCR.

IgG anti NMDAR (Receptor de Glutamato tipo NMDA)	Negativo
IgG anti AMPAR 1 (Receptor de Glutamato tipo AMPA, sub 1)	Negativo
IgG anti AMPA 2 (Receptor de Glutamato tipo AMPA, sub 2)	Negativo
IgG anti CASPR2 (Proteína asociada a Contactina 2, del complejo VGKC)	Negativo
IgG anti LGI1 (Proteína Inactivada del glioma Rica en Leucina 1, complejo VGKC)	Negativo
IgG anti GABAb R1/R2 (Receptor de GABA tipo B, sub 1 y 2)	Negativo

dosis inicial a 0.7 mg/kg/d a los 25 días de iniciado el tratamiento. (También se disminuye el tratamiento con Metimazol a 5 mg/d) A las 10 semanas del inicio del tratamiento esteroideal, se encuentra en buenas condiciones y ha mantenido la remisión de clínica neuropsiquiátrica, Niveles de TSH frenados con T4 L: 1,7 ng/dl, sin infección intercurrente. Se indica terapia I131 y disminución de Prednisona a 0,3 mg/kg/d (Tabla 2).

Discusión

La Encefalopatía respondedora a esteroides asociada a Tiroiditis autoinmune (STREAT) es un desorden infrecuente reportado por primera vez el año 1966 por Brain et al.³ y denominado Encefalopatía de Hashimoto.

La prevalencia estimada es de 2,1/100.000 personas y la edad promedio de aparición está entre los 45 y 55 años, con claro predominio femenino (5/1)⁴.

Se plantean como claves diagnósticas la encefalopatía asociada a crisis convulsivas, mioclonus, alucinaciones y/o episodios stroke-like, enfermedad tiroidea sutil o subclínica, con neuroimágenes normales o inespecíficas, presencia de anticuerpos antitiroideos (Anti TPO o Antitiroglobulina), y ausencia de otro anticuerpo neuronal⁵.

La relación entre la Encefalopatía de Hashimoto y 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 portadores de otras enfermedades neurológicas⁶.

CASO CLÍNICO

Tabla 2. Evolución del perfil tiroideo y Anticuerpos durante el seguimiento.

	04/02/2019	22/02/2019	18/04/2019
TSH (uUI/ml)	<0.01	0.01	0.01
T4L (ng/dl)	1.5	0.69	1.79
T4 (ug/dl)	7.59	4.48	9.54
Anti TPO (UI/ml)	552	508	<5
Anti TG (UI/ml)	830	778.2	<10
TRAb (UI/L)	13,4	-	-

Los anticuerpos antitiroideos en el LCR son propuestos, como un mecanismo para el desarrollo de la Encefalopatía de Hashimoto; sin embargo la ausencia de anticuerpos antitiroideos en el LCR de nuestro paciente así como en el de otros reportados, no soporta la teoría que una síntesis intratecal de anticuerpos antitiroideos y complejos inmunes circulantes en el LCR cause encefalopatía; la evidencia es insuficiente para determinar la relación causal entre la presencia de anticuerpos antitiroideos en LCR y la presentación clínica de la enfermedad; así como tampoco existe una relación en términos de títulos de anticuerpos.

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 transmural⁷. El uso de técnicas histológicas para distinguir la Encefalopatía de Hashimoto de una vasculitis primaria de SNC es controversial ya que existe una sobreposición de características histológicas que quizá constituyan parte del mismo proceso patológico.

La presentación clínica del cuadro de nuestra paciente, es concordante tanto en extensión de tiempo como en las manifestaciones iniciales con lo descrito en la literatura. Fueron llamativos las alteraciones del discurso, los delirios religiosos, la confusión y el deterioro de la memoria como también un cuadro larvado de trastorno del ánimo. Dentro de los diagnósticos diferenciales a considerar, se menciona la Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, Accidente Isquémico Transitorio y/o Enfermedad de Alzheimer; mientras que, dentro del grupo de las Encefalitis, lideran la Encefalitis infecciosa, Encefalitis Límbica Paraneoplásica y Encefalitis anti receptor NMDA⁸.

En cuanto a la función tiroidea, nuestra paciente se presentó como una Enfermedad de Graves, una manifestación atípica de la Encefalopatía, ya que, en la mayoría de los casos descritos, los niveles de TSH suelen ser normales y 1/3 de los pacientes tiene enfermedad preexistente siendo la Tiroiditis de Hashimoto, la más frecuente.

El LCR puede presentar⁹ una leve a moderada hiperproteíorraquia, lo cual estuvo ausente en el análisis de LCR de nuestra paciente.

Anormalidades del EEG están descritas hasta en el 82% de los casos con enlentecimiento difuso y sin actividad epiléptica consistente con encefalopatía en la mayoría de los casos. La RM muestra alteraciones en el 52% de los casos del tipo hiperintensidades inespecíficas de la sustancia blanca. Ninguna de estas alteraciones se presentó en nuestro caso.

En relación al tratamiento y resultados, la mayoría de los casos descritos, han sido tratados con corticoides como primera línea de tratamiento en infusión endovenosa durante los tres primeros días y luego Prednisona oral en dosis de 60 mg/día. Terapias inmunosupresoras de segunda línea como Inmunoglobulina endovenosa, Azatioprina, plasmaféresis, Metrotexato, Rituximab, Ciclofosfamida o Micofenolato son usadas en un 25% de los pacientes por respuesta insuficiente, recaída, dependencia de esteroides o eventos adversos.

Según la revisión de Laurent⁸, respuestas neurológicas completas o parciales están descritas hasta en el 93% de los casos dentro de los primeros 3 meses y se correlaciona con la caída en el nivel de anticuerpos. En el seguimiento a 12 meses, el 91%, mostró respuesta neurológica completa o parcial. Los respondedores completos y parciales o NO respondedores, no difirieron en sus características basales al inicio, así como tampoco en el tiempo de inicio de los síntomas al inicio de tratamiento, la presentación clínica o los títulos de anticuerpos. De todos los pacientes tratados el 16% tuvo al menos un episodio de recaída; más frecuente en aquellos pacientes que debutaron con coma y no se observó diferencias en la vía de administración del corticoide

Las causas de muerte más frecuentemente observadas son infección, infarto cardíaco/ miocarditis o de origen incierto.

Conclusión

El Síndrome STREAT es una entidad cuya existencia está aún en discusión pero que debería ser considerado en cualquier paciente con Encefalopatía aguda o subaguda, con deterioro cognitivo progresivo y signos de la esfera psiquiátrica sin etiología evidente. Los esteroides siguen siendo la primera línea de tratamiento con tasas de respuesta similar ya sea de manera endovenosa u oral y deben ser iniciados precozmente. En relación al tiempo de tratamiento, diversos estudios muestran

que resulta prudente prolongarlo por un año con disminución progresiva, de manera de evitar las recaídas. La mayor parte del tiempo, el tratamiento, conduce a una mejoría marcada.

Referencias

1. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016; 15: 391-404.
2. Varley J, Taylor J, Associate SRI. Neuropharmacology Autoantibody-mediated diseases of the CNS: Structure, dysfunction and therapy. *Neuropharmacology*. 2018; 132: 72-75.
3. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet*.1966; 2: 512-514.
4. Mocellon R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimoto's encephalopathy: Epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs*. 2007; 21: 799-811.
5. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 2006; 63 (2): 197-202.
6. Fujii A, Yoneda M, Ito T, et al. Autoantibodies against the amino terminal of aenolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2005; 162: 130e6.
7. Benseler SM, deVeber G, Hawkins C, et al. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2159e67.
8. Laurent C, et al, Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): Characteristics, treatment and outcome in 251 cases from the literature. *Autoimmunity Reviews* 2016; 15: 1129-1133.
9. Tamagno et al, Encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease in patients with Grave's disease: clinical manifestations, follow up and outcomes. *BMJ Neurology* 2010; 10: 27.