

Encefalopatía de Hashimoto. Un diagnóstico por exclusión y revisión de la literatura a partir de un reporte de caso

Hashimoto Encephalopathy as Diagnosis by Exclusion

Review of the Literature from a Case Report

Giosmany Bringas Sanchez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9672-8375>

Felipe Trujillo Ortiz¹ <https://orcid.org/0000-0002-0023-5585>

María Paula Campos García² <https://orcid.org/0000-0001-5518-3666>

¹Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas. Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La encefalopatía de Hashimoto es una entidad poco frecuente, con una amplia gama de manifestaciones neurológicas que incluyen déficits focales, alteraciones cognitivas, crisis convulsivas, trastorno del movimiento e incluso el coma. Con un curso de la enfermedad de subagudo a fluctuante. Afecta más a mujeres que a hombres, con edad de presentación alrededor de los 44 años, aunque se han reportado casos en la edad pediátrica. De etiología poco clara, se desarrolla en el contexto de la presencia de anticuerpos antitiroideos, independientemente de la función tiroidea. La presencia de estos anticuerpos, sumado a la exclusión de otras etiologías y la respuesta al manejo esteroide son claves para su diagnóstico. Presentamos un caso clínico de una mujer de 57 años de edad que evoluciona con psicosis, alteración del lenguaje, deterioro cognitivo, mioclonías y crisis convulsivas de 5 meses de evolución, quien se excluyó otras causas de demencia rápidamente progresiva con presencia de anticuerpos anti tiroglobulina de 83,6 UI/mL (V.R. < 100 UI/mL) normal y anti tiroperoxidasa en 217 UI/mL (V.R. < 100 UI/mL) elevado. Recibió valoración por el Servicio de Endocrinología, donde se detectó hipotiroidismo y se indicó manejo con levotiroxina sin mejoría del cuadro neurológico. Se indicó manejo esteroide con pulsos de metilprednisona a 500 mg/día por 5 días, con mejoría clínica y se concluyó por criterios de exclusión como una encefalopatía de Hashimoto.

Palabras clave: encefalopatía de Hashimoto; manifestaciones neurológicas; anticuerpos antitiroideos.

ABSTRACT

Hashimoto encephalopathy is a rare entity, with wide range of neurological manifestations including focal deficits, cognitive alterations, seizures, movement disorders, and even coma, with a subacute to fluctuating disease course. It affects more women than men, it has age of presentation around 44 years, although cases have been reported in the pediatric age. Its etiology is unclear, it develops in the presence of antithyroid antibodies, regardless of thyroid function. The presence of these antibodies, added to the exclusion of other etiologies and the

response to steroid management are key to the diagnosis. We report a clinical case of a 57-year-old woman who evolved with psychosis, language impairment, cognitive impairment, myoclonus, and seizures of 5 month-duration. Other causes of rapidly progressive dementia with the presence of normal antithyroglobulin antibodies of 83.6 IU/mL (RV <100 IU/mL) and elevated antithyropoxidase 217 IU/mL (RV < 100 IU/mL) were excluded. She was evaluated in the Endocrinology Department that detected hypothyroidism and indicated management with levothyroxine with no improvement in the neurological condition. Steroid management with methylprednisone pulses at 500 mg/day for 5 days was indicated. Clinical improvement was observed and was concluded to be a Hashimoto encephalopathy by exclusion criteria.

Keywords: Hashimoto encephalopathy; neurological manifestations; antithyroid antibodies.

Recibido: 13/06/2022

Aceptado: 03/04/2023

Introducción

La encefalopatía de Hashimoto (EH) fue descrita por primera vez en 1966, en un paciente que presentó alucinaciones, mioclonías, deterioro cognitivo, anticuerpos antitiroideos positivos y una biopsia tiroidea con hallazgos de tiroiditis autoinmune.⁽¹⁾ Es una condición clínica rara, con una prevalencia en la población adulta de 2,1 por 100 000 habitantes, afecta predominantemente a las mujeres con una proporción de 4-5 veces más que la población masculina⁽²⁾, se presenta entre la quinta y sexta década de la vida, pero se han encontrado reportes con un rango entre 2 y 78 años de edad.⁽¹⁾

Hace parte de las causas de demencia rápidamente progresiva que responden a tratamiento con esteroide, sin embargo, con fisiopatología aun por dilucidar, por lo que algunos autores prefieren denominarla como encefalitis sensible a esteroides asociada a tiroiditis autoinmune (SREAT).^(1,2,3,4)

Dentro de los mecanismos descritos se encuentran los depósitos de complejos inmunes y la alteración de la microvasculatura cerebral. Datos que apoyan estas teorías es que se ha encontrado en la biopsia cerebral de estos pacientes infiltración linfocítica alrededor de arteriolas y vénulas pequeñas, y que posiblemente los niveles elevados en el líquido cefalorraquídeo de los anticuerpos antitiroideos especialmente la antiperoxidasa tiroidea (TPOAb), son los responsables de iniciar una cascada inflamatoria al unirse a los astrocitos, con posterior disfunción neuronal.^(1,3) Existe un amplio espectro de manifestaciones, las cuales se han intentado agrupar una con una progresión similar a la vasculitis o *stroke-like*, y la otra, de tipo progresivo e indolente.⁽²⁾

En la primera encontramos eventos repetitivos similares a un accidente cerebrovascular, como hemiparesia transitoria, afasia y ataxia sin deterioro cognitivo en algunos casos leve. Para el cuadro progresivo e indolente la alteración de la conciencia, las crisis convulsivos, las mioclonías, las alucinaciones o trastornos psicóticos serían los hallazgos más comunes.^(2,3)

Se han propuesto criterios para el diagnóstico, pero no han sido validados por la baja prevalencia de la enfermedad, además de que los anticuerpos antitiroideos tienen baja sensibilidad y especificidad para excluir o clasificar la enfermedad. Descartar lesiones estructurales, vasculares y realizar la búsqueda de anticuerpos antineuronales y paraneoplásicos, hacen parte del diagnóstico.

Presentamos un caso clínico de una mujer de 57 años de edad con un cuadro neurológico de tipo indolente con presencia de anticuerpos antitiroperoxidasa elevado e hipotiroidismo, quien presentó mejoría clínica posterior a la administración de metilprednisona a dosis de 500 mg/día por 5 días. Se realizaron estudios para la exclusión de otras patologías y se concluyó como una encefalopatía de Hashimoto.

Presentación de caso

Mujer de 57 años de edad, procedente del área urbana. Como único antecedente padecía de hipertensión arterial, sin tratamiento farmacológico. Se consultó por cuadro clínico de 5 meses de evolución, consistente en decaimiento progresivo, abulia, y aumento de la tasa de parpadeo, con movimientos oromandibulares tipo chupeteo, que se asoció a episodios de movimientos involuntarios tipo sacudida en miembro superior izquierdo, de inicio brusco con corta duración y pérdida de estado de conciencia. Inicialmente estos episodios tenían una frecuencia de aparición cada 20 días, por lo que fue ingresada en otros centros de salud, sin hallarse una causa del cuadro.

En el último mes presentó episodios fluctuantes del estado de conciencia y movimientos involuntarios más frecuentes (aproximadamente cada 4 días), asociado a alteración de la memoria a corto plazo, irritabilidad, alucinaciones visuales y auditivas, debilidad en miembros inferiores, con dificultad para la deambulacion, por lo que es referida a nuestra institución.

El examen físico presentó un índice de masa corporal de 38,7 m² y piel seca, sin otros hallazgos positivos. A la exploración neurológica se evidenció desorientación en tiempo y persona, e ideas delirantes con lenguaje hipofónico con bradilalia, hiponimia, alteración de la memoria a corto plazo y abulia. Se evidenció marcha a pequeños pasos con aumento de la base de sustentación e hiperreflexia rotuliana bilateral. Se procedió a la valoración por neuropsicología, y se realizó el *test* de evaluación cognitiva de Montreal (MOCA), con una puntuación de 13 sobre 30 puntos, con alteración en las esferas ejecutiva, de la memoria y la atención. Fue valorada por el servicio de neuro oftalmología el cual no encontró alteraciones al examen oftalmológico.

Se procedió con los estudios complementarios, presentó un hemograma y lamina periférica dentro de los parámetros de la normalidad. Velocidad de eritrosedimentación (VSG) acelerada en 58 mm/h y proteína C reactiva (PCR) positiva de 51 mg/L (V.R. 0- 8mg/L). Función renal conservada. Perfil hepático; TGO 13UI/L, TGP 23 UI/L, llama la atención proteínas totales en 59 g/L y albumina en 32 g/L bajas, con hipercolesterolemia en 6,9 mmol/L y triglicéridos dentro del límite de normalidad (0,65 mmol/L). Dosificación de B12, ácido fólico y electrolitos séricos (calcio, sodio, potasio) dentro del límite de normalidad. Los Estudios de imagen incluyeron radiografía del tórax, ultrasonido de mama y abdominal,

tomografía axial computarizada de cráneo, tórax y abdomen sin hallazgos positivos. La punción lumbar con presión de apertura normal, sin alteraciones en los resultados del citoquímico, bacteriológico, micológico y panel viral del líquido cefalorraquídeo (LCR). Electroforesis de proteínas de LCR y bandas oligoclonales negativa. Resonancia magnética de cráneo con reporte del estudio sin alteraciones, solo con cambios acorde para la edad del paciente

En el electroencefalograma, se observó vigilia actividad de base lenta de primera magnitud tipo theta polimorfa generalizada y en ocasiones se observaron oleadas de actividad lenta de tipo delta monomorfa en trenes largos en la región frontal, con signos moderados de disfunción cortical generalizada.

Se indicó factor reumatoideo, ANA y anticoagulante lúpico con resultado negativo. Anticuerpos anti tiroglobulina de 83,6 UI/mL (V.R. < 100 UI/mL) normal y anti tiroperoxidasa en 217 UI/mL (V.R. < 100 UI/mL) elevado. Se procedió a la evaluación de la función tiroidea la cual reporto TSH en 75,9 (V.R. 0,3-4,0 mUI/mL), T4 en 16,9 (V.R. 55-170 mmol/L) y T3 1,4 (V.R. 1,3-3,1 mmol/L).

Fue valorada por el Servicio de Endocrinología que consideró un hipotiroidismo manifiesto y se inicia el manejo con la levotiroxina. Se discute con el colectivo del Servicio de Neurología y se decide iniciar el manejo con metilpredisolona a dosis de 500 mg/día por 5 días y anticonvulsivante con fenitoína y piracetam.

La paciente presentó mejoría tanto de las crisis convulsivas y del estado neurológico. Se realizó nuevamente el test de MOCA, en el cual se evidenció una puntuación de 17 puntos sobre 30, con un aumento con respecto al test inicial, por lo que se concluyó como una encefalopatía de Hashimoto. Se le da alta, y se le prescribe prednisona a dosis de 40 mg/día y un seguimiento ambulatorio. Dos meses posteriores acude la paciente donde familiar refiere control de las crisis convulsivas y restablecimiento de sus actividades laborales.

Discusión

La encefalopatía de Hashimoto (EH) es un síndrome de encefalopatía aguda o subaguda, poco común, con múltiples manifestaciones, aunque todavía se presenta dificultades en su diagnóstico y reconocimiento, por lo cual es considerado un síndrome de exclusión.^(1,2,3,4)

Existe contradicción entre la evidencia para respaldar que los anticuerpos antitiroideos son la prueba elección diagnóstica en la EH,^(1,2,3,4,5) dado a que títulos elevados se han encontrado incluso en la población sana entre el 2-10 % de los adultos jóvenes y del 5-20 % en los adultos mayores, así como lo reportado en el estudio de *Matozzi y otros*⁽⁵⁾ con 117 pacientes, de estos 43 con diagnóstico presuntivo de EH y 74 con encefalitis de otra etiología y un grupo de control de 205 pacientes con otros cuadros neurológicos, quienes se les midió anticuerpos anti peroxidasa (TPOAb rango positivo > 200UI/mL). Se encontró que 6 pacientes con diagnóstico presuntivo de EH no tenían TPOAb y que en el grupo de otras encefalopatías como en el grupo control se encontraba positivo hasta en el 8 %, ⁽⁵⁾ es decir que también se encuentra presente en otras encefalopatías y cuadros neurológicos.

De igual manera se comparó la presencia de anticuerpos anti alfa enolasa, descrito en series de casos en pacientes con EH, lo cual no arrojó resultados concluyentes.⁽⁵⁾

Por tanto, la EH es una entidad que carece de un *Gold* estándar para su diagnóstico, el cual debe ser apoyado por otros hallazgos inespecíficos como una resonancia magnética (MRI) cerebral sin alteración estructural, la electroencefalografía (EEG) con trazado de lenificación generalizada que marque un trastorno cortical, el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) que en ocasiones puede tener pleocitosis y otros estudios de laboratorio, como anticuerpos antineuronales y paraneoplásicos negativos. Todo lo anterior son esenciales para excluir otras causas de encefalopatía.⁽¹⁾

La presentación indolente subaguda, que pasó por un deterioro cognitivo, hasta crisis convulsivas. Se le realizaron estudios para descartar causas como:

- Estructurales: tomografía y resonancia magnética cerebral normal.
- Infecciosas: el líquido cefalorraquídeo negativo;
- Autoinmunes: factor reumatoideo y anticuerpos antinucleares negativos.
- Metabólicas: endocrinas y carenciales, con niveles de vitamina B12, ácido fólico, calcio, sodio, función hepática y renal normal;
- Neoplásicas: estudios de imagen que no arrojó resultados para tumores epiteliales y no tenía trastornos en la lámina periférica para causas hematológicas.

Reconocemos que en nuestro caso no contamos anticuerpos para neoplásicos clásicos (anti Hu, YO, Ri, Ma, Ma2, CV2/CRMP-5 y antifisina), tampoco con los antimembrana neuronal (anti canales de potasio voltaje dependientes, contra receptor de glutamato).⁽³⁾ La presencia de TPOAb y la presencia de hipotiroidismo, con un cuadro clínico descrito típicamente en la EH y una respuesta positiva al manejo de esteroide, nos llevó a plantear el diagnóstico de SREAT por criterios de exclusión.

Graus y otros⁽²⁾ indica que se deben cumplir los 6 criterios para definir una EH, sin embargo, no cumplimos con el criterio de anticuerpos antineuronales, ni anticuerpos paraneoplásicos.

Al igual que en nuestra institución, muchos centros no cuentan con este complementario, y el no cumplir con este criterio retrasaría el diagnóstico y el tratamiento, a pesar de cumplir con otros criterios para esta etiología.

En el caso de los criterios de *Castillo* y otros⁽⁴⁾ el cual agrega tener TSH menor de 20 mUI/L, si bien, en nuestro caso fue superior, consideramos que el inicio de la levotiroxina no mejoró los síntomas neurológicos, excepto hasta que la paciente recibió el manejo de esteroide, lo que deja en duda el hecho de establecer niveles de TSH para el diagnóstico.

Como en el caso de *Mantilla* y otros⁽⁵⁾ en una paciente de 71 años con ideas delirantes, disminución del apetito y alteración del sueño, como únicos síntomas, quien ya contaba con hipotiroidismo y suplemento hormonal de muchos años de evolución, su mejoría neurológica se observó al inicio del manejo esteroideo, por lo que se sigue en duda establecer una relación entre la función tiroidea y el desarrollo de la encefalopatía. Existe un reporte de EH en una mujer de 38 años quien desarrolló la tiroiditis 3 años después del diagnóstico⁽¹⁾.

En otro caso descrito por *Debiase* y otros⁽⁶⁾ el paciente de 65 años presentó niveles de TSH en 92,76 mUI/L, debutó con un coma mixedematoso tratado, sin embargo, es reingresado por un cuadro de estado confusional, asociado a una crisis convulsivas, el paciente ya se encontraba en reposición con levotiroxina y recibía prednisona a dosis de 30 mg/día, se le realizaron estudios y se encontró una TPOAb positiva, y se descartan otras causas, comienza el manejo con metilprednisolona 750 mg/día con posterior mejoría al cuarto día de tratamiento. Al igual

que en nuestro caso la función tiroidea parecía ser independiente del desarrollo de la encefalopatía.

En el caso de *Khatib* y otros⁽⁷⁾ en una mujer de 71 años con un cuadro de deterioro cognitivo, evento de focalización facial y posterior estado de coma, donde solo se demostró TPOAb positivos, la importancia del inicio del manejo con esteroide radica más en considerar esta patología.

Es decir, el tratamiento temprano induce repuestas adecuadas en los pacientes,⁽¹⁾ como la reportada por *Nuñez* y otros⁽³⁾ en una paciente de 81 años con alteración conductual de dos semanas de evolución, a quien se le diagnosticó de manera precoz y con mejoría al tratamiento en 72 h. Aunque el tratamiento prematuro ofrece mejores tasas de recuperación y se asocia a una recuperación más completa, las series de casos y los informes sugieren que los pacientes pueden mejorar con el tratamiento, incluso después de algunos años de síntomas.^(1,8)

La EH es un reto, dado el curso de la enfermedad tan variable y la decisión del manejo de esteroide por criterios tan inespecíficos. *Aladin* y otros⁽⁹⁾ nos expone un caso con signos de parkinsonismo y movimientos coreoatetósicos en un paciente de 47 años, un caso poco reportado en la literatura, el cual se asoció a manifestaciones neuropsiquiátricas, crisis convulsivas de dos años de evolución, con signos de atrofia del núcleo caudado, niveles de TPOAb elevados, biopsia de nódulo tiroideo sugestivo de tiroiditis de Hashimoto, y el resto de los estudios realizados fueron negativos.

Se concluye como una EH con un diagnóstico tardío que evolucionó a una encefalopatía irreversible y catastrófica. Aunque el pronóstico es generalmente bueno, se ha informado una respuesta neurológica completa o parcial en el 93 % de los casos, tres meses después del diagnóstico inicial.⁽⁸⁾

La encefalopatía de Hashimoto es un diagnóstico a tener en mente en cualquier paciente con evolución aguda o subaguda de un cuadro encefalopático sin causa clara, más aún si existe antecedentes de enfermedad tiroidea o autoinmune.⁽¹⁰⁾ El inicio del manejo de esteroide es la clave en la evolución y el pronóstico del paciente, en el caso expuesto luego de 2 meses de tratamiento no hay signos de déficit neurológico, y se mantiene en seguimiento por endocrinología y vigilancia de función tiroidea.

Se concluye que la encefalitis de Hashimoto hace parte del espectro de las causas de demencia rápidamente progresiva, su diagnóstico depende de la exclusión clínica y complementaria de otras causas, la presencia de anticuerpos antitiroideos elevados, independientemente de la función tiroidea y la respuesta neurológica al manejo esteroide. Es una etiología poco frecuente que requiere estudios y un manejo multidisciplinario.

Referencias bibliográficas

1. Zvonarev V, Tregubenko P. Hashimoto Encephalopathy: Advanced Review of clinical and scientific aspects. *J Neurol Neurobiol.* 2020;6(1) DOI: <https://dx.doi.org/10.16966/2379-7150.15>
2. Li J, Li F. Hashimoto's Encephalopathy and seizure disorders. *Frontiers in Neurology.* 2019;10:4040. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019/00440>

3. Nuñez Viejo MA, Latorre Diez A. Demencia rápidamente progresiva por encefalitis límbica por anticuerpos LGI-1 y encefalopatía de Hashimoto. Presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Galicia Clin.* 2020;81(2):39-45. DOI: <https://doi.org/1022546/56/1872>
4. Mantilla SE, Guerrero A, Montoya L, Giraldo K, Aguirre HD. Encefalopatía de Hashimoto: reporte de caso y revisión de la literatura. *Sociedad de Neurología Argentina. Elsevier Neurol Arg.* 2019;11(3):177-80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2018.08.001>
5. Mattozzi S, Sabater L, Escudero D, Ariño H, Armangue T, Simabukuro M, *et al.* Hashimoto encephalopathy in the 21st century. *Neurology.* 2020;94(2):e2171-24. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008785>
6. Debiase JM, Avasthi D. Hashimoto's encephalopathy: case report and literature. Review of an encephalopathy with many names. *Cureus.* 2020;12(8):e9601. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.9601>
7. Khatib S, Jaber F, Elsayed M, Shatla IM, Hamarshi MS. Hashimoto's Thyroiditis presents as an acute encephalopathy: a case report of unusual presentation. *Cureus.* 2002;14(1):e21130. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus/21130>
8. Laurent C, Capron J, Quillerou B, Thomas G, Alamowitch S, Fain O, *et al.* Encefalopatía sensible a esteroides asociada con tiroiditis autoinmune (SREAT): características, tratamiento y evolución en 251 casos de la literatura. *Autoimmun Reviews.* 2016;15(12):1129-33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.008>
9. Aladin Y, Shirah B. Hashimoto's encephalopathy masquerading as rapidly progressive dementia and extrapyramidal failure. *J Neurosci Rural Pract.* 2022;13(1):101-4. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1641487>.
10. Figueroa MV, Villabolos C, Heskia C, Raposo L, Schulz E. Encefalopatía asociada a enfermedad tiroidea, un diagnóstico a tener en mente. *Rev Chil Endocrinol. Diabetes.* 2019 [acceso 14/12/2022];12(4):216-9. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1088031>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.