**Encefalopatía de Hashimoto resistente a corticoides: reporte de caso y revisión bibliográfica.**

**Resumen**: Objetivo: presentar el caso de un paciente con diagnóstico de encefalopatía de Hashimoto que requirió terapia endovenosa con inmunoglobulina para alcanzar una respuesta clínica completa. Resultados: paciente masculino de 46 años con antecedente de hipotiroidismo fue ingresado al hospital por haber presentado cuadro de agitación psicomotriz, alteración del lenguaje y convulsiones, con necesidad de asistencia ventilatoria mecánica. Se detectaron títulos séricos elevados de anticuerpos antitiroideos y anticuerpos anti-tiroglobulina en el líquido cefalorraquídeo. Se realizó tratamiento endovenoso con inmunoglobulinas, alcanzando una recuperación completa sin recaídas. Discusión: nuestro objetivo es explicar la utilidad de la terapia endovenosa con inmunoglobulinas en pacientes con encefalopatía de Hashimoto que no responden a la terapia inicial con corticoides.

**Abstract**:

Objectives: we present the case of a patient with diagnosis of Hashimoto´s encephalopathy who needed intravenous immunoglobulin therapy to reach full clinical response. Results: a 46-years-old male patient with a history of hypothyroidism was admitted in hospital for presenting psychomotor agitation, language disorder and seizures, with mechanical ventilation requirement. Tests for serum thyroid peroxidase and thyroglobulin antibodies were positive, with cerebrospinal fluid positive for thyroid globulin antibodies. The patient received intravenous immunoglobulin therapy with full recovery and no relapses. Discussion: our aim is to explain the utility of intravenous immunotherapy in patients with Hashimoto´s encephalopathy that do not respond to first-line steroid treatment.

**Palabras clave**: anticuerpos, encefalopatía, Hashimoto, SREAT, vasculitis

**Introducción:**

La encefalopatía de Hashimoto (EH) es una entidad poco frecuente con una prevalencia estimada de 2.1/100.000 casos.1 La edad media de presentación es a los 40 años siendo más frecuente en el sexo femenino, con una relación 4:1 2. Si bien la etiología no es completamente comprendida, se cree que posee una causa de origen autoinmune. Fue descripta por primera vez en 1966 por Lord Brain et.al 3, quienes demostraron la aparición de cuadros neurocognitivos en pacientes con tiroiditis de Hashimoto, respondiendo la mayoría adecuadamente a la terapia inmunosupresora con glucocorticoides.

En el artículo redactado por Kothbauer-Margreiter et al. de 1996 2 fueron descriptos dos tipos de presentaciones principales: episodios agudos con déficit neurológico focal o cuadros subagudos de desarrollo insidioso y progresivo, que pueden llevar al coma en casos severos. Dentro de los síntomas más frecuentes, se encontraban la demencia, mioclonías, convulsiones, alucinaciones y signos focales.

**Historia clínica:**

Paciente masculino de 46 años con antecedente de hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina fue ingresado por haber presentado un cuadro de 24 horas de evolución caracterizado por excitación psicomotriz, trastorno del lenguaje y convulsiones tónico-clónico generalizadas. Al examen neurológico, se encontraba vigil desorientado alopsíquicamente, con ideación delirante de tipo paranoide. No presentaba déficit de foco neurológico, signos de irritación meníngea ni signos cerebelosos, con reflejos osteotendinosos conservados. El paciente evolucionó con estatus epiléptico con rápido deterioro del sensorio y coma, con necesidad de intubación orotraqueal y asistencia respiratoria mecánica.

**Pruebas complementarias:**

En la rutina de laboratorio se evidenció una anemia normocítica normocrómica con una prueba rápida para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) negativa. El resto del laboratorio se hallaba dentro de parámetros normales. La tomografía cerebral (TC) no evidenciaba signos de isquemia, sangrado o lesiones ocupantes de espacio. (Figura 1) Las serologías para VIH, hepatitis virales y VDRL fueron negativas. La punción lumbar (PL) reveló un líquido cefalorraquídeo (LCR) con proteínas elevadas 110 mg/dL (10-50 mg/dL), 1 leucocito/mm³ (0-5 leucocitos/mm³) con muestras para cultivo de gérmenes comunes, neurovirus y anticuerpos anti-neuronales paraneoplásicos.

El perfil tiroideo sérico arrojó triyodotironina 59 ng/dL (62-180 ng/dL), tiroxina libre 0.82 ng/dL (1-1.8 ng/dL), tirotrofina 7.35 mcg/ml (0.35-4.5 mcg/ml), anticuerpo anti-tiroperoxidasa (aTPO) 249.8 U/ml (35-50 U/ml), anticuerpo anti-tiroglobulina (aTG) 1998 U/ml (35-50 U/ml) y tiroglobulina (TG) 258.6 ng/ml (3-42 ng/ml).

Los parámetros de anemia, tales como ácido fólico, vitamina B12, ferremia y saturación de transferrina fueron normales, con una transferrina ligeramente disminuida y una ferritina levemente aumentada. El resultado de la reacción en cadena de polimerasa (PCR) para virus del herpes simple tipo 1, herpes simple tipo 2, varicela zóster, Epstein-Barr y citomegalovirus fueron negativas. No se obtuvieron rescates microbiológicos de los cultivos de sangre, orina y LCR.

El electroencefalograma reflejó un leve enlentecimiento de la actividad eléctrica cortical sin signos focales o paroximales. La TC de cerebro, cuello, tórax, abdomen y pelvis con contraste oral y endovenoso no demostró evidencia de lesiones compatibles con neoplasias primarias o metástasis. Tanto la ecografía tiroidea como testicular no arrojaron alteraciones patológicas. La resonancia magnética cerebral (RMN) no presentó hallazgos patológicos. (Figura 2)

El panel de anticuerpos antineuronales paraneoplásicos resultaron negativos tanto en suero como en LCR. (Tabla 1) El factor reumatoide (FR), complemento C3 y C4, inmunoglobulina IgA total sérica y los anticuerpos (Ac) anti-nucleocitoplasmático (ANA), anti-ADN nativo, anti-mitocondriales, anti-músculo liso, anti-citoplasma de neutrófilos, anti-transglutaminasa IgA, anti-JO, anti-RO/SS-A, anti-LASS-B, anti-RNP/SM, anti-SCL-70, anti-SM fueron negativos. Los marcadores tumorales CA-125, CA15-3, CA19-9, antígeno carcinoembrionario (CEA), alfafetoproteína (AFP) y el antígeno prostático específico se hallaron dentro de los rangos de normalidad.

Se obtuvo una segunda muestra de LCR con VDRL en LCR no reactivo, negativo para células atípicas, y presencia de aTG en LCR de 538.8 UI/ml.

**Evolución:**

Durante su internación en cuidados intensivos realizó tratamiento empírico con aciclovir 10mg/kg cada ocho horas IV, el cual finalizó una vez recibido el resultado negativo de la PCR para neurovirus. Habiendo descartado las causas infecciosas, se inició tratamiento con pulso intravenoso de metilprednisolona 1 gr/día por 5 días con mejoría clínica parcial del cuadro neurológico. Evolucionó con persistencia de la afectación cognitiva, presentando fallas mnésicas, ideación delirante de tipo paranoide con alucinaciones visuales. Una vez realizado el diagnóstico de EH, se decidió iniciar tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) 400mg/kg/día por cinco días con buena respuesta clínica. Se le otorgó al paciente el egreso hospitalario, presentando remisión clínica dentro del primer año.

**Diagnóstico:**

Dentro del algoritmo diagnóstico, se excluyeron múltiples causas de estatus epiléptico y deterioro del sensorio, como el coma mixedematoso hipotiroideo, accidente cerebrovascular, encefalitis virales, encefalitis autoinmunes o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Habiendo descartado dichas entidades por medio de laboratorio, serologías, dosaje de anticuerpos y neuroimágenes normales, se decidió repetir una PL hallándose aTG positivos en LCR. Este hallazgo, asociado al cuadro clínico presentado por el paciente y los títulos elevados de anticuerpos antitiroideos séricos, fueron compatibles con el diagnóstico de EH.

**Discusión:**

La EH constituye un desafío diagnóstico, dada la amplia variedad de signos y síntomas y su rápida progresión. Presentamos el caso de un paciente con síntomas y hallazgos de laboratorio compatibles con EH que no respondió a la terapia inicial con glucocorticoides. Son escasos los trabajos publicados sobre el uso de IgIV como parte del tratamiento de pacientes con EH no respondedores a corticoides. Uno de ellos, publicado por S.Jacob y Y.Rajabally et.al en 2005 4, describió un caso que requirió tratamiento por cinco días con IgIV luego de haber presentado una recaída clínica posterior al tratamiento por siete días con dexametasona intravenosa. Demostró una respuesta inmediata dentro de las 24 horas de instaurado el tratamiento, con una gran mejoría clínica, logrando el egreso hospitalario sin volver a presentar recaídas. En 2011, V.Mijailovic et.al 5 plantearon el beneficio del tratamiento con IgIV y plasmaféresis, al describir el caso de una paciente que realizó cinco días de tratamiento con metilprednisolona IV. Por persistencia de ataxia, cefalea e irritabilidad, se decidió discontinuar el tratamiento esteroide y se inició infusión de IgIV a 400mg/kg/día por cinco días. No experimentó recaídas durante su seguimiento durante siete años con mejoría tanto de los síntomas neurológicos como psiquiátricos y cognitivos. Al revisar la bibliografía, hallamos un estudio realizado en 2018 por Laycock K et.al 6 en el cual se utilizó el tratamiento con IgIV como tratamiento de primera línea. En dicho caso, la paciente presentaba un índice de masa corporal (IMC) de 35.7 kg/m², por lo que el tratamiento con glucocorticoides podía conllevar efectos adversos tanto metabólicos como endocrinológicos. Como resultado, se evidenció una mejoría de las funciones cognitivas e intelectuales, siendo el único caso publicado de EH que recibió tratamiento con IgIV como primera línea.

**Conclusión:**

Actualmente la EH constituye un desafío médico, dada su baja prevalencia en la población general. Debe ser considerada dentro del diagnóstico diferencial en pacientes con encefalitis, ya que un tratamiento precoz es de vital importancia para el pronóstico del paciente. Si bien la mayoría de los pacientes responden adecuadamente a la terapia inmunosupresora con glucocorticoides, existe un pequeño número de casos que requieren tratamiento con inmunoglobulinas o incluso plasmaféresis. La terapia con IgIV debe ser considerada en pacientes con EH resistentes a esteroides, puesto que un tratamiento precoz mejora la evolución clínica del paciente y disminuye la probabilidad de recaída a largo plazo.

**Referencias:**

1.- Ferracci F, Moretto G, Candeago R M, Cimini N, Conte F, Gentile M, Papa N, Carnevale A et al. Antithyroid antibodies in the CSF Their role in the pathogenesis of Hashimoto’s encephalopathy. Neurol 2003; 60(4): 712-714. doi: 10.1212/01.wnl.0000048660.71390.c6.

2.- Kothbauer-Margeriter I, Sturzenegger J, Komor R, Hess CW. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. J Neurol 1996; 243(8): 585-593. doi: 10.1007/BF00900946.

3.- Brain L, Jellinek E H, Ball K. Hashimoto´s disease and encephalopathy. Lancet 1966 3 ;2(7462): 512-4. doi: 10.1016/s0140-6736(66)92876-5.

4.- Jacob S, Rajabally YA. Hashimoto's encephalopathy: steroid resistance and response to intravenous immunoglobulins J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76(3): 455-6. doi: 10.1136/jnnp.2004.049395.

5.- Drulović J, Andrejević S, Bonaci-Nikolić B, Mijailović V. Hashimoto's encephalopathy: a long-lasting remission induced by intravenous immunoglobulins. Vojnosanit Pregl. 2011; 68(5): 452-4. doi: 10.2298/vsp1105452d.

6.- Laycock K, Chaudhuri A, Fuller C, Khatami Z, Nkonge F, Stojanovic N. A novel assessment and treatment approach to patients with Hashimoto's encephalopathy. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2018; 2018: 17-0117. doi: 10.1530/EDM-17-0117.