

Demencias degenerativas de perfil atípico y tiroiditis de Hashimoto

Tomás Ojea Ortega¹, María del Mar González Álvarez de Sotomayor², Victoria Fernández Sánchez³ y Óscar Fernández Fernández⁴

¹Neurólogo. ²Psicóloga. ³Neurofisióloga. ⁴Jefe de servicio de Neurología. Instituto de Neurociencias. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

Resumen

La encefalopatía de Hashimoto (EH), también conocida como encefalopatía asociada a tiroiditis autoinmune con respuesta a esteroides (SREAT), es un trastorno neurológico que comprende un grupo heterogéneo de síntomas neurológicos que se manifiestan en los pacientes con títulos elevados de anticuerpos antitiroideos. Las características más comunes son una evolución subaguda, la presencia de títulos elevados de anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO), la respuesta a esteroides u otros inmunosupresores y la ausencia de otras encefalopatías conocidas. Se desconoce cuál es el papel de los anticuerpos antitiroideos y la patogenia de la enfermedad. **Material y métodos:** realizamos un seguimiento a 4 pacientes con demencia de perfil degenerativo atípico que se asocian a tiroiditis de Hashimoto y caracterizamos la evolución clínica, la neuroimagen, el líquido cefalorraquídeo, el estudio electroencefalográfico y la respuesta a esteroides. **Resultado y conclusiones:** todas las pacientes presentaban títulos elevados de anticuerpos anti-TPO y antitiroglobulina (anti-TG); todas eran mujeres jóvenes; clínicamente predominaba la afectación del lenguaje y visuospatial; la evolución fue prolongada y fluctuante en dos de las pacientes, con una excelente respuesta a los esteroides en 2 pacientes y estabilización de la clínica en otras dos. El tratamiento con esteroides normalizó las concentraciones de anticuerpos anti-TPO y anti-TG en todos los casos.

(Alzheimer. Real Invest Demenc. 2010;45:4-15)

Palabras clave: tiroiditis de Hashimoto, demencia, esteroides.

Abstract

Hashimoto's encephalopathy (EH), also known as autoimmune thyroiditis-associated encephalopathy with response to steroids (SREAT) is a neurological disorder that includes a heterogeneous group of neurological symptoms that occur in patients with high titers of antithyroid antibodies. The most common features are the subacute course, the presence of high titers of anti-TPO antibodies, the response to steroids or other immunosuppressive agents and the screening of other known encephalopathies. Unknown role of antithyroid antibodies and the pathogenesis of the disease. **Material and methods:** we conducted a follow up 4 patients with atypical degenerative dementia profile that was associated with Hashimoto's thyroiditis and characterized the clinical course, neuroimaging, cerebrospinal fluid, and the electroencephalographic response to steroids. **Result and conclusions:** all patients had high titers of anti-TPO and anti-TG antibodies, all were young women with clinical features of language and visuospatial impairment, prolonged and fluctuating course in 2 patients, response to steroids in 2 patients and stabilization in the clinic 2. Steroid treatment normalizes levels of antibodies to anti-TPO and anti-TG in all cases.

(Alzheimer. Real Invest Demenc. 2010;45:4-15)

Keywords: Hashimoto's thyroiditis, dementia, steroids.

Introducción

La encefalopatía asociada a tiroiditis autoinmune con respuesta a esteroides (SREAT)¹, a menudo denominada encefalitis de Hashimoto², es una enfermedad mal entendida, mal caracterizada y, a menudo, mal diagnosticada.

La tiroiditis de Hashimoto (TH), también conocida como tiroiditis linfocitaria, es un trastorno autoinmune en el que unos anticuerpos antitiroideos específicos atacan la glándula tiroidea, y que generalmente se traduce en un hipotiroidismo³. Este trastorno fue descrito por primera vez por Hakaru Hashimoto, un cirujano japonés que trabajaba en Berlín, en el año 1912⁴. La lesión mediada por anticuerpos de la glándula tiroidea en la TH puede presentar hipertiroidismo transitorio inicialmente, con los signos característicos del hipotiroidismo posteriormente. Un cuadro que se asocia con poca frecuencia a esta patología es la denominada «encefalopatía de Hashimoto» (EH), término acuñado por lord Brain en 1966. Desde entonces, el término se ha aplicado a una variedad de pacientes que han presentado títulos elevados de anticuerpos antitiroideos con diversas presentaciones clínicas, hallazgos de neuroimagen generalmente normales, concentraciones de hormona tiroidea normales o levemente hipotiroideas, y líquido cefalorraquídeo (LCR) normal o con elevación de proteínas de manera inespecífica⁵.

El cuadro clínico es extremadamente heterogéneo y su evolución, variada: aguda, subaguda, progresiva o fluctuante, o, lo que generalmente es más frecuente, una mezcla de éstos. En un intento por categorizar las diversas características clínicas, suelen dividirlo en dos clases: el tipo vasculítico, que incluye los casos con presentación ictal, y la forma progresiva difusa, que incluye demencias y crisis epilépticas. La presencia de encefalopatía asociada a autoanticuerpos se ha encontrado en otros síndromes como el lupus

eritematoso sistémico⁶, el síndrome de Sjögren⁷, las encefalopatías asociadas a anticuerpos de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)⁸, a los anticuerpos paraneoplásicos⁹, a los anticuerpos anticanales de potasio y de calcio, así como a la elevación de la proteína 14-3-3.

La falta de criterios diagnósticos en cuanto a la uniformidad de la presentación clínica y, lo más importante, una sólida comprensión de los mecanismos etiológicos y fisiopatológicos, se han traducido en un cúmulo de casos denominados «encefalopatía de Hashimoto», que se utiliza como una definición de la expresión de cualquier trastorno psiquiátrico o encefalopatía asociada con anticuerpos antitiroideos.

Material y métodos

Se seleccionaron, de la base de datos de nuestra unidad de memoria, aquellos pacientes que asociaban un cuadro demencial de perfil degenerativo con tiroiditis de Hashimoto y, al mismo tiempo, estos pacientes tenían que haber sido tratados con esteroides durante un tiempo suficiente para permitirnos observar tanto la respuesta clínica como la respuesta de las concentraciones de los anticuerpos antitiroideos específicos.

En una primera búsqueda se encontraron 13 pacientes, todas mujeres, con edades comprendidas entre los 49 y los 73 años. De éstas, cuatro pacientes habían sido diagnosticadas de demencia semántica y en la actualidad estaban siguiendo un tratamiento esteroideo, sin que por el momento se pudiera objetivar la respuesta a éste. Tres pacientes con distintos diagnósticos —enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy y atrofia cortical posterior— se desestimaron por el estado evolutivo avanzado. Otras dos pacientes también se descartaron por presentar un deterioro cognitivo leve y no estar tratadas.

Finalmente, se seleccionaron a cuatro mujeres con edades comprendidas entre los 55 y los 62 años en el momento del diagnóstico (media: 58,5 años). Se caracterizaron la edad de inicio de la clínica, la edad del diagnóstico y el tiempo de evolución en nuestra unidad. Todas las pacientes habían sido estudiadas con

Recibido para su publicación: 26 de marzo de 2009.

Aceptado para su publicación: 9 de noviembre de 2009.

Correspondencia: T. Ojea Ortega.

E-mail: tomojea@hotmail.com

analítica general, determinación de anticuerpos anti-peroxidasa (TPO) y antitiroglobulina (TG) antes y después del tratamiento esteroideo, resonancia magnética (RM) craneal, tomografía computarizada por emisión de fotón único cerebral (SPECT) y LCR con estudio bioquímico, y en dos de nuestras pacientes, con determinaciones de la proteína 14-3-3 y de anticuerpos paraneoplásicos.

El tratamiento esteroideo se aplicó con el siguiente esquema: se inició con 1 g al día, durante 3 días seguidos, de una dosis oral de prednisona de 100 mg, con reducción progresiva durante 6 meses; los últimos 3 meses se utilizó la terapia a días alternos. Todas las pacientes estaban tratadas con inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACHe), y dos de ellas precisaron, para permanecer en estado eutiroideo, la toma de tratamiento sustitutivo con levotiroxina. El estudio neuropsicológico consistió en la aplicación de las siguientes escalas: mini-examen del estado mental (MMSE), escala de demencia de Blessed, cuestionario neuropsiquiátrico (NPI), escala de evaluación para la enfermedad de Alzheimer-subescala cognitiva (ADAS-Cog), valoración visuoespacial, valoración del lenguaje, y en una paciente se empleó la escala abreviada de Boston. El seguimiento se realizó cada 6 meses.

Presentamos a cuatro pacientes mujeres que cumplen criterios de EH con la peculiaridad de la lenta progresión del cuadro, con un perfil claramente degenerativo, con la salvedad de algunas atipicidades. Todas las pacientes presentaban títulos elevados de anticuerpos anti-TPO y anti-TG. En ninguno de nuestras pacientes se determinaron otros anticuerpos autoinmunes, anticanales de potasio, de calcio, ni NMDA. En dos de ellas se determinó, en el LCR, la presencia de la proteína 14-3-3 y una batería de anticuerpos paraneoplásicos que presentaron resultados negativos. Estas determinaciones no se llevaron a cabo en las otras pacientes, pero el curso evolutivo de éstas hacía prácticamente innecesario el cribado de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o la presencia de un cuadro paraneoplásico.

Caso 1

Mujer de 59 años de edad que acude por primera vez a nuestra consulta. La paciente había sido diagnosticada de TH con 58 años y, en el momento actual, toma tratamiento tiroideo sustitutivo con buen control. Las cifras de anti-TPO eran de 175 y anti-TG, de 215 (rango normal de ambos: < 50). El motivo de la consulta era los olvidos frecuentes, especialmente con los nombres propios de personas, y un empobrecimiento del lenguaje que progresaba lentamente desde hacía un año. Comenzó a fallar en sus funciones como telefonista y acabó jubilándose. Los estudios neuropsicológicos iniciales sitúan a la paciente en un cuadro de demencia semántica. El lenguaje era fluido, pero con errores frecuentes en la denominación y leves en la comprensión, con errores a la hora de asignar el significado de algunas palabras (tabla 1).

Los errores semánticos visuales se hicieron patentes a la hora de intentar dibujar animales de manera espontánea (fig. 1); sin embargo, la copia de los mismos era correcta. La memoria diferida y episódica estaba levemente afectada. Los resultados en los test neuropsicológicos se muestran en la tabla 1. La capacidad visuoespacial se mostraba levemente afectada; está representada en la figura 2 y la tabla 1. El test de Boston abreviado dio como resultado leves dificultades en la comprensión auditiva y la denominación no significativas. La ADAS-Cog puntuó 21 inicialmente (tabla 2). Las pruebas complementarias no mostraron alteraciones, excepto una leve atrofia no adecuada a la edad del paciente en el polo temporal lateral y una tenue hipoperfusión en esas mismas zonas en la SPECT cerebral (fig. 3). El LCR no presentaba alteraciones, y el electroencefalograma (EEG) de la figura 4 presentaba alteraciones inespecíficas.

La paciente recibió tratamiento con IACHe y corticoides a dosis altas, con una progresiva y lenta reducción en los siguientes 6 meses. La fluidez verbal mejoró, pasando de siete animales en un minuto a trece, el MMSE puntuó 29 (fig. 5) y el ADAS-Cog puntuó 11. La paciente permanece estable tras 2 años de seguimiento.

Ojea Ortega T et al. Demencias degenerativas de perfil atípico y tiroiditis de Hashimoto

Paciente	1	2	3	4
MMSE	26/30	14/30	9/30	15/30
BLESSED	2-0-1	4-2-5	4-2-8	6,5-4-6
ADAS-COG	21	30	11	NO
Memoria:				
Recuerdo inmediato	5/6	5/6	1/6	3/6
Recuerdo diferido	2/6	2/6	1/6	1/6
Reconocimiento	12/14	13/14	8/14	10/14
Lenguaje:				
Comprensión respuesta motora	4/4	2/4	2/4	4/4
Comprensión respuesta verbal	3/3	3/3	2/3	3/3
Denominación	14/14	8/14	6/14	13/14
Definiciones	3/4	0/4	0/4	4/4
Repetición	6/6	4/6	3/6	6/6
Lenguaje espontáneo				
Fluidez categorial	9	4	6	
Fluidez fonética	13	1	1	
Visuoespacial:				
S. Balint-Simultagnosia	NO	SÍ	NO	SÍ
Apraxia óptica	NO	SÍ	NO	SÍ
Ataxia óptica	NO	SÍ	NO	SÍ
Gerstmann. Acalculia	1/5	NO	SÍ	SÍ
Agrafía	NO	NO	SÍ	SÍ
Confusión D-I	1/5	NO	NO	SÍ
Agnosia digital	NO	NO	NO	SÍ
Heminegligencia	NO	SÍ	NO	SÍ
Apraxia construccional	NO	NO	SÍ	SÍ
Apraxia del vestido	NO	SÍ	SÍ	SÍ
Alexia	NO	NO	NO	SÍ
Prosopagnosia	NO	SÍ	NO	SÍ
Desorientación espacial	NO	SÍ	NO	SÍ
Fallos en la identificación de objetos	NO	NO	NO	SÍ
Alteración en copias	NO	SÍ	SÍ	SÍ

Tabla 1. Puntuaciones iniciales de las pacientes 1, 2, 3 y 4 en los distintos test.

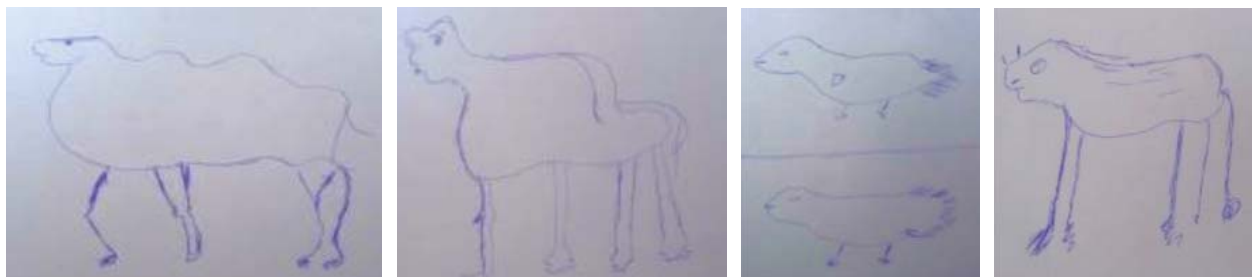


Figura 1. Paciente 1 con demencia semántica. Copia simple de camello. Dibujo espontáneo de un camello, un pingüino y una jirafa, con pérdida de la conceptualización de los mismos.

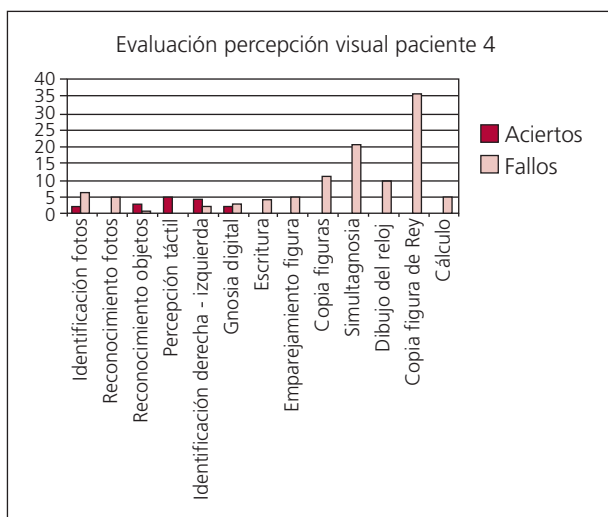
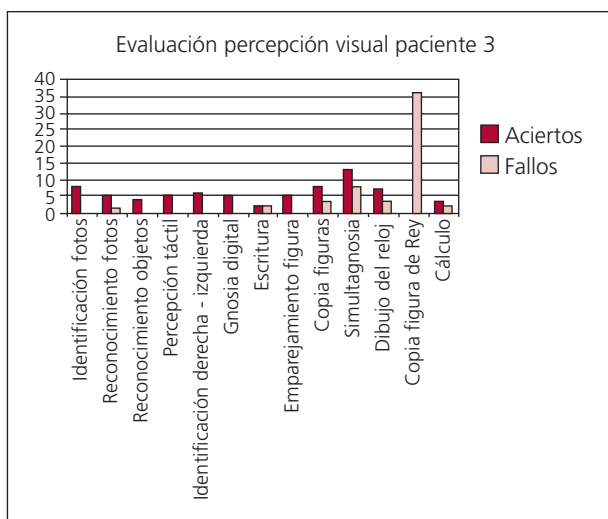
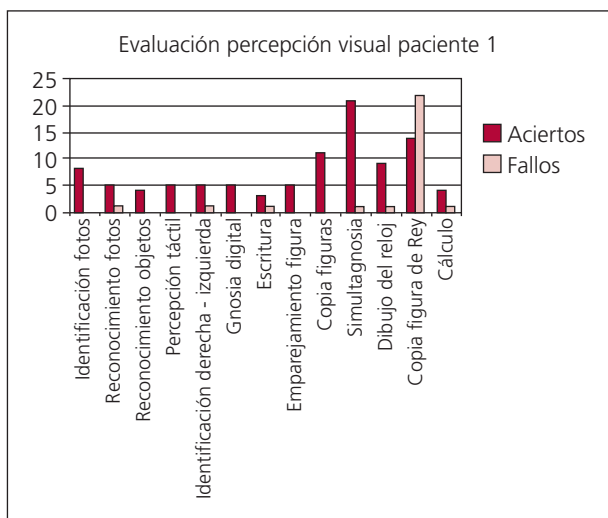


Figura 2. Evaluación de la percepción visual inicial en las pacientes 1, 3 y 4.

Caso 2

Mujer de 58 años de edad que acude a nuestra consulta por primera vez. La paciente llevaba un largo periplo de visitas a distintos neurólogos y con distintos tratamientos. Su clínica comenzó con 49 años; el cuadro lo refieren fluctuante, con episodios de estabilización y, últimamente, con empeoramiento progresivo. Como único antecedente patológico refieren el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico no tratado, y sin actividad en el momento actual. Tras un estudio sistemático (incluido el LCR), la paciente mostraba un perfil de deterioro en el lenguaje, visuoespacial y en la memoria diferida compatible con una demencia tipo Alzheimer; asimismo, se añadían agitación, agresividad y delirios ocasionales, y alguna mioclonía interferida con temblor postural en la exploración. En sangre, presentó unas concentraciones elevadas de anticuerpos anti-TPO de 600 y anti-TG de 194.

En la primera visita, su MMSE fue de 14/30 y la escala de Blessed puntuó 4-2-5. Presentaba una ataxia y apraxia óptica, fallaba en el reconocimiento de caras y reconocía bien los objetos (v. tabla 1, fig. 2). En el ADAS-Cog la paciente obtuvo una puntuación de 30 (v. tabla 2). La RM craneal presentaba atrofia de predominio posterior derecha, con leve dilatación del asta occipital derecha, y la SPECT presentaba hipoperfusión en esa zona (v. fig. 3). Tras la toma de esteroides durante 6 meses, y después de 2 años de seguimiento, el MMSE puntuó 12/30 (v. fig. 5), el lenguaje había empeorado y los anticuerpos anti-TPO y anti-TG se normalizaron.

Caso 3

Mujer cuyo cuadro clínico se inicia a la edad de 52 años, con antecedentes personales de diabetes tipo 2 de unos 4 años de evolución. Se inició con un cuadro subagudo psicótico y confusional, con episodios de epilepsia generalizada añadida. La paciente mejoró con el tratamiento antiepiléptico; el estudio inicial no reveló alteraciones, incluida la neuroimagen. Tres años después, a la edad de 55 años, se diagnosticó una probable demencia con cuerpos de Lewy posible, sin la

Ojea Ortega T et al. Demencias degenerativas de perfil atípico y tiroiditis de Hashimoto

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Recuerdo de palabras	8	7	4
Órdenes	0	0	0
Denominación de objetos y dedos	0	3	0
Praxis constructiva	1	3	3
Praxis ideatoria	0	3	0
Orientación	2	5	0
Reconocimiento de palabras	9	5	6
Recuerdo de las instrucciones de la prueba de memoria	0	0	0
Capacidad del lenguaje hablado	0	2	0
Comprensión del lenguaje hablado	0	0	0
Dificultad de encontrar las palabras adecuadas	0	2	0

Tabla 2. Errores en ADAS-Cog en las pacientes 1, 2 y 3. La paciente 4 no colaboró debido a los síntomas visuoespaciales importantes.

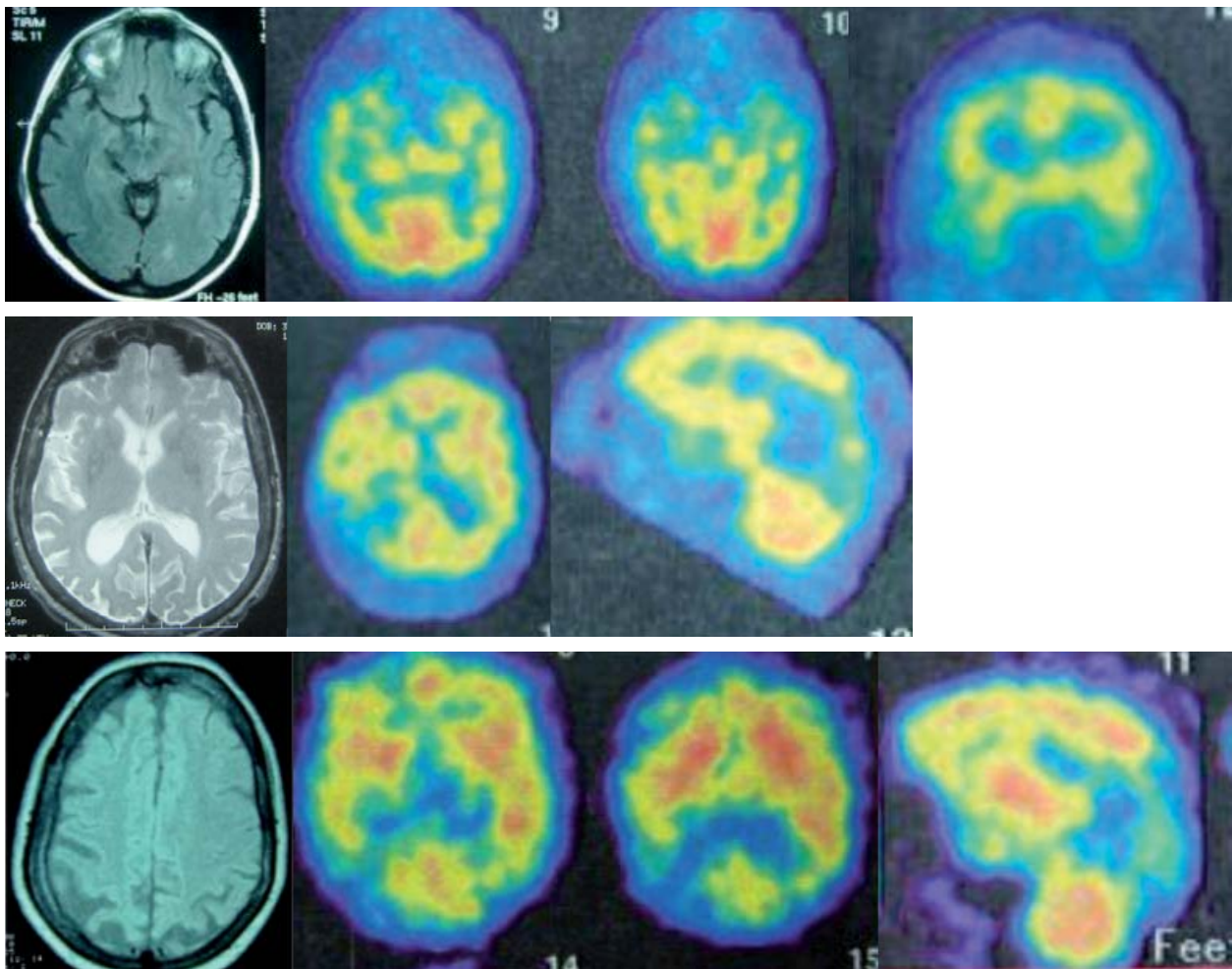


Figura 3. Neuroimagen de la paciente 1 con atrofia e hipoperfusión temporal lateral. Las pacientes 2 y 4 mostraron un predominio de atrofia-hipoperfusión posterior y derecha. La paciente 3 no mostró alteraciones de interés en la neuroimagen.

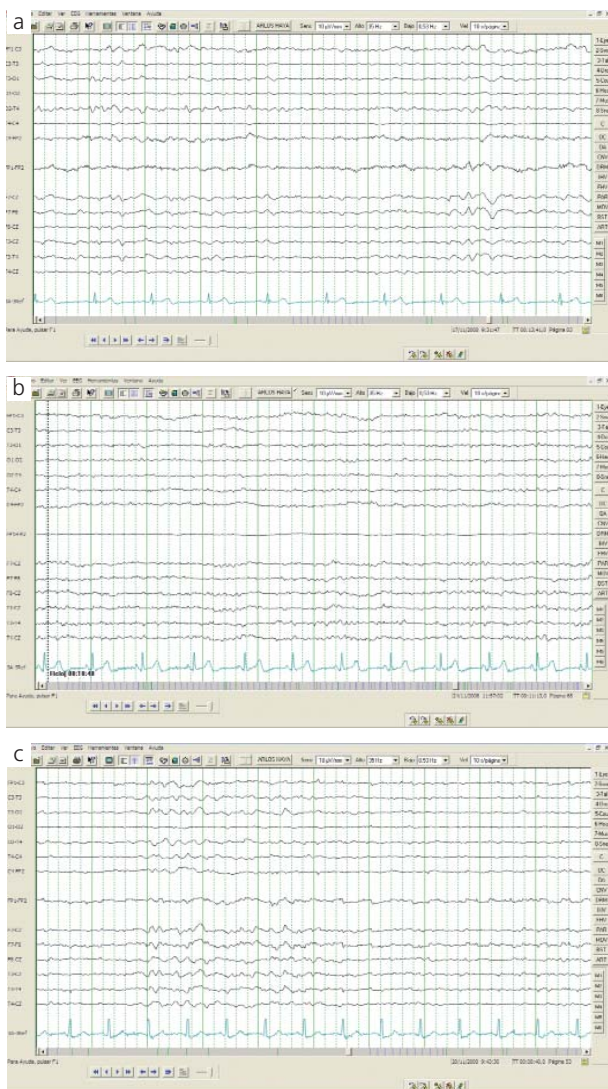


Figura 4. EEG.

- a) Paciente 1: moderada lentificación difusa; focalidad de ondas lentas polimorfas en el área temporal del hemisferio izquierdo.
- b) Paciente 3: discreta lentificación difusa, mediana amplitud; sin focalidad.
- c) Paciente 4: moderada lentificación difusa; focalidad de ondas lentas polimorfas en el área temporal del hemisferio derecho, con tendencia a la difusión.

presencia de signos parkinsonianos. Coincidiendo con este diagnóstico, se diagnosticó de TH con anticuerpos anti-TPO de 187 y anti-TG de 210 positivos a títulos elevados. La paciente recibió tratamiento con corticoides durante 6 meses y se le realizó un seguimiento hasta los 57 años, en el que se observó una franca mejo-

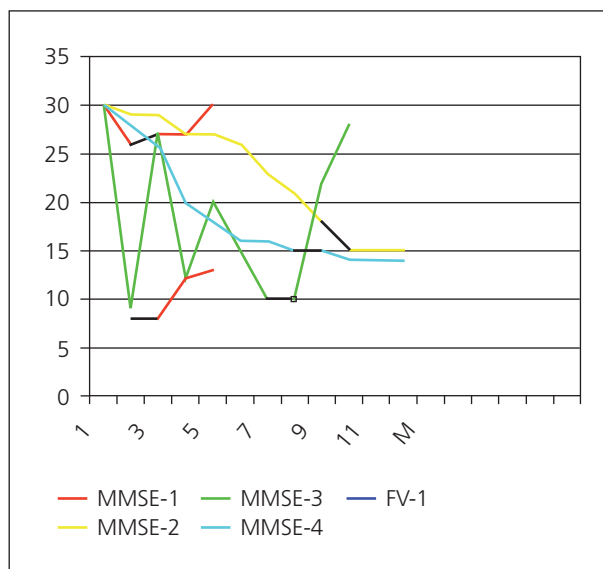


Figura 5. Patrón de la evolución de las puntuaciones del MMSE de las cuatro pacientes y de la fluidez verbal (FV) categorial de la primera paciente. La línea negra indica el período de tratamiento esteroideo que se prolonga durante 6 meses.

ría. La paciente presentaba mioclonías esporádicas en miembros superiores, sin otras alteraciones en la exploración. La RM craneal y la SPECT no objetivaron alteraciones ni patrones de atrofia o hipoperfusión. El LCR mostró un leve aumento de proteínas inespecífico (tabla 3).

En la escala NPI destacaban los siguientes ítems: delirios, alucinaciones y agitación. Las funciones visoespaciales alteradas se muestran en la figura 2, y el ADAS-Cog en la tabla 2, con una puntuación global de 13.

Tras los esteroides, la paciente mejoró claramente, con puntuaciones finales en el MMSE de 26/30 (v. fig. 5), con la memoria y la orientación conservadas; la escala de Blessed puntuaba 7. La paciente era independiente, pero tenía fallos de orientación visoespaciales leves. Los anticuerpos antitiroideos se normalizaron.

Caso 4

Mujer cuyo cuadro se inicia a la edad de 52 años con un trastorno visoespacial aperceptivo en el que no se

Paciente	1	2	3	4
LCR	Normal	Proteínas (+) 14-3-3 (-) Paraneo. (-)	Proteínas (+) 14-3-3 (-) Paraneo. (-)	Normal
EEG	Moderada lentificación difusa. Focalidad de ondas lentas polimorfas área TI		Discreta lentificación difusa. Mediana amplitud. Sin focalidad	Moderada lentificación difusa. Focalidad de ondas lentas TD con tendencia a la difusión
Clínica		Mioclónías	Mioclónías Crisis generalizadas	

Tabla 3. Características más destacadas en el LCR, el EEG y en la clínica en las cuatro pacientes.

orientaba bien en el espacio, no calculaba bien las distancias, y le costaba localizar objetos que se le presentaban en su campo visual. El cuadro evolucionó muy lentamente, acudiendo a nuestra consulta a la edad de 62 años (10 años después de haberse iniciado). A los 55 años había sido diagnosticada de TH y se le añadió, a su tratamiento habitual con IChE, un tratamiento hormonal sustitutivo con levotiroxina. También se había diagnosticado diabetes tipo 2, por lo que recibía antidiabéticos orales para su control.

La valoración visuoespacial estaba especialmente afectada: se comportaba como una persona ciega. Copiaba mal los pentágonos, emparejaba mal las figuras geométricas, presentaba un síndrome de Balint y Gerstmann completos, además de una alteración en el reconocimiento de objetos y caras (fig. 6). Los test visuoespaciales se muestran en la tabla 1 y en la figura 2.

Las cifras de anticuerpos anti-TPO fueron, en la primera visita, de 260, y los anti-TG, de 192. La RM craneal mostraba una atrofia occipitoparietal, y la SPECT, una hipoperfusión occipital de predominio derecho (v. fig. 3). El LCR no reveló alteraciones, y en el EEG se observaron anomalías inespecíficas (v. fig. 4).

Tras 6 meses de tratamiento a dosis bajas para evitar descompensar sus glucemias, y 2 años de seguimiento, la paciente puntúa prácticamente igual en los controles neuropsicológicos, permaneciendo estable (v. fig. 5). Los anticuerpos antitiroideos se normalizaron en controles posteriores.

Discusión

Aunque esta entidad no tiene unos criterios clínicos definidos, las últimas revisiones exigen, por lo que res-



Figura 6. Paciente 4 con atrofia cortical posterior. Copias simples, emparejamiento de imágenes y test del reloj con errores visuoespaciales evidentes.

pecta a la investigación, los siguientes: *a*) una encefalopatía manifestada por un deterioro cognitivo y uno o más de los siguientes: trastorno neuropsiquiátrico (como alucinaciones, delirios o paranoia), mioclonías, crisis parciales o generalizadas, o déficits neurológicos focales; *b*) la presencia en suero de anticuerpos anti-TPO; *c*) la presencia de eutiroidismo o leve hipotiroidismo; *d*) la ausencia en sangre, orina o LCR de enfermedades infecciosas, tóxicas, metabólicas o neoplásicas; *e*) descartar la presencia de anticuerpos anticanales del calcio, del potasio, NMDA, paraneoplásicos y la proteína 14-3-3; *f*) una neuroimagen que descarte procesos vasculares, neoplásicos u otras lesiones capaces de explicar la encefalopatía, y, finalmente, *g*) el restablecimiento a la normalidad —o casi normalidad— tras el tratamiento esteroideo o inmunosupresor. Nuestras pacientes cumplían estos requisitos; sin embargo, no se determinaron los anticuerpos autoinmunes, y en dos de ellas no se realizó la determinación de la proteína 14-3-3 y los anticuerpos paraneoplásicos. No obstante, el curso evolutivo de nuestras pacientes hace inverosímil la posibilidad de estar ante cuadros como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o la presencia de una enfermedad paraneoplásica.

El perfil de edad y sexo de nuestras pacientes se asemeja al descrito en la bibliografía. En una revisión reciente¹ de 20 pacientes se aportaban los siguientes resultados: la mediana de edad de inicio era de 56 años (rango: 27-84 años) con un predominio de pacientes de sexo femenino (70%). Las manifestaciones más comunes descritas en la bibliografía fueron anomalías cognitivas-conductuales (por definición) en los 20 pacientes (100%), temblor en 16 (80%), afasia transitoria en 16 (80%), mioclonías en 13 (65%), ataxia de la marcha en 13 (65%), crisis en 12 (60%) y alteraciones del sueño en 11 (55%). El diagnóstico clínico inicial generalmente fue erróneo, y los más comunes fueron: encefalitis viral, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencias degenerativas y migraña. Nuestras pacientes presentaban un cuadro distintivo por el curso clínico lentamente progresivo, con un perfil degenerativo que pocas veces se describe en la bibliografía.

Las características del LCR encontradas en nuestros pacientes no difieren de los hallazgos más consis-

tes descritos en otros pacientes con EH, como es la presencia de un elevado nivel de proteína sin pleocitosis^{1,10}. El índice de inmunoglobulina G es, por lo general, normal, y las bandas oligoclonales se encuentran ocasionalmente presentes¹¹.

En nuestros casos, la neuroimagen no mostraba cambios en la sustancia blanca y el patrón de atrofia e hipoperfusión fue congruente con el deterioro cognitivo clínicamente presente. Los datos de la neuroimagen recogida en la literatura médica van desde la normalidad hasta alteraciones inespecíficas, tales como la atrofia cerebral, anomalías de la sustancia blanca¹² —tanto focal¹³ como confluyente¹⁴—, irregularidades corticales y cambios vasculíticos¹⁵. Además, los cambios en la RM varían con el tiempo en el mismo paciente, disminuyen con esteroides, y pueden correlacionarse con los niveles de los anticuerpos¹⁴. Utilizando la SPECT en la TH en pacientes hipotiroideos, se ha demostrado una importante alteración en el flujo cerebral regional^{16,17}. Estos cambios se observan no sólo en individuos con hipotiroidismo, sino también en pacientes con TH eutiroides sin manifestaciones neurológicas¹⁷. En pacientes con EH se han notificado casos que van desde la normalidad hasta hipoperfusión focal o global.

En una serie de pacientes estudiados desde 1961 hasta 1966, el encefalograma reveló anomalías bilaterales, con pérdida de la actividad alfa y delta. Posteriormente, se siguió un curso fluctuante, con la normalización de muchos de estos pacientes. La lenificación difusa se ha encontrado en el 98% de los casos de EH descritos desde 1966 hasta 2002, revisado por Chong et al. Las anomalías inespecíficas descritas en nuestros pacientes (v. fig. 4) son congruentes con estas descripciones.

La respuesta al tratamiento es una de las características necesarias para el diagnóstico de EH; en casi todos los casos, los esteroides mejoran los síntomas encefalopáticos; sin embargo, hay informes de pacientes que murieron mientras recibían tratamiento con esteroides¹⁸. En un examen realizado a 85 pacientes, el 98% de los tratados con esteroides mejoraron, y el 67% de los tratados con levotiroxina sola también mejoraron. Mantener un alto índice de sospecha para el posible

uso de esteroides en una encefalopatía asociada con anticuerpos antitiroideos es crucial debido a los posibles beneficios terapéuticos de una prueba con estos tratamientos. Hay varios informes en los que se afirma que la plasmaféresis puede ayudar a los pacientes con EH¹⁹. En un caso, un paciente de 47 años de edad, con leve mejoría con esteroides, regresó a su estado basal con la plasmaféresis. Necesitamos más estudios controlados sobre el uso de esteroides, plasmaféresis o medicamentos inmunosupresores para demostrar el concepto del papel patogénico de los anticuerpos antitiroideos.

En nuestros pacientes, la larga evolución del cuadro y el curso lentamente progresivo hace menos probable la reversibilidad del cuadro; no obstante, su mejoría y estabilización deberían considerarse un parámetro de respuesta positiva a los esteroides. Con respecto a la controversia de tratar o no a estos pacientes, Beverly Seminara relata en un artículo su propia experiencia; a través del sitio web www.thyroid-info.com/helps.htm, aporta toda la información recabada en torno a la enfermedad, formando un grupo de información y ayuda a los pacientes. La paciente cuenta su periplo ante numerosos neurólogos, y relata un cuadro de afasia progresiva primaria asociada a TH. Fue su endocrino quien le propuso tratarla con esteroides, con un resultado excelente, y asimismo nos relata las sucesivas recaídas y fluctuaciones del cuadro, con el reajuste frecuente de la dosis de esteroides.

Seguimos desconociendo la patogenia de la enfermedad, y la hipótesis de la reactividad cruzada de la glándula tiroides y epítomos del sistema nervioso central como un factor potencial de patogenicidad de los anticuerpos antitiroideos no ha sido apoyada objetivamente. Sin embargo, un estudio reciente mostró anticuerpos anti-TPO unidos específicamente a los astrocitos del cerebelo de un paciente afectado²⁰. La hipótesis de una vasculitis autoinmune está respaldada por la SPECT y por el descubrimiento de la anti-alfa-enolasa, que se expresa abundantemente en células endoteliales, y se han encontrado en otras enfermedades vasculíticas como la enfermedad de Kawasaki²¹ y por la infiltración linfocítica de los vasos mostrada en cinco de siete pacientes informados pato-

lógicamente. La infiltración perivascular también se objetiva en enfermedades como la encefalitis, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Rasmussen^{22,23}.

Con respecto a los cambios neuropatológicos, en la bibliografía existen, por desgracia, muy pocos informes; se debaten dos formas de presentación: una encefalopática y otra vasculítica. Algunos autores han demostrado infiltrados linfocíticos en arterias y venas, sustancia blanca, corteza y leptomeninges sin arteritis necrosante. En otros no se ha llegado a demostrar, especialmente en los tratados con esteroides. Esta variedad de cambios neuropatológicos sólo confirman la confusión y, tal vez, la heterogeneidad de la enfermedad. Un informe patológico documentado en 1992, proporcionó pruebas de la presencia de vasculitis en la enfermedad. Una muestra de la biopsia estereotáxica de un paciente con EH mostró una infiltración linfocítica en las paredes de las arteriolas y las vénulas¹³. En este caso, la angiografía cerebral fue normal. El siguiente caso corresponde a un paciente con una larga historia de TH que mostró una vasculitis localizada en el tronco cerebral con infiltrado en vénulas y leptomeninges por linfocitos T¹⁸. Este caso fue debatido por Nolte et al., y se afirmó que se trata de una vasculitis linfocítica sin la presencia de arteritis necrosante²⁴. La siguiente autopsia descrita en el año 2003 mostró un leve infiltrado linfocitario en las arteriolas y vénulas de todo el tronco cerebral, sustancia blanca, corteza y leptomeninges¹⁸. La ausencia de vasculitis también ha sido descrita en esta enfermedad por Striano et al. en la autopsia de una mujer de 27 años con una encefalopatía rápidamente progresiva que no mostró infiltrados linfocíticos²⁵. Oide publicó en el año 2004 la presencia de autoanticuerpos en la inmunohistoquímica, presenciando una proteína de 36 kDa antigénica dentro de las neuronas de la corteza cerebral; este dato no se halló en controles de pacientes sin encefalitis de Hashimoto.

Conclusiones

Creemos que, con la descripción de estos casos, podemos ampliar el espectro de variabilidad clínica de esta

enfermedad ambigua y mal definida. Hasta que podamos definir el papel de los anticuerpos anti-TPO en la patogenia de la enfermedad y su respuesta a los esteroides, o se describa la fisiopatología de ésta, el clínico se verá inmerso en un terreno resbaladizo ante un paciente con estas características. Las descripciones de nuevas encefalopatías que responden a esteroides, como la asociada a los anticuerpos anti-NMDA, descrita recientemente por Dalmau, nos amplían más el diagnóstico diferencial de estos cuadros y nos ayudará en un futuro a comprender mejor la fisiopatología del mismo.

Con nuestra experiencia creemos que aportamos un valioso dato a favor del papel de los anticuerpos en la patogenia de la enfermedad: por un lado, la mejoría o estabilización de la evolución de la enfermedad y, por otro, la desaparición de niveles elevados de anticuerpos específicos después del tratamiento esteroideo.

Probablemente este grupo de pacientes nos ayude a definir el perfil de enfermos con patología degenerativa en el que deberíamos buscar una asociación con los anticuerpos antitiroides, que en general corresponden a mujeres jóvenes, en el que los déficits lingüísticos y visuoespaciales son prominentes y el perfil evolutivo es largo con respecto a la enfermedad de Alzheimer.

Bibliografía

- Castillo P, Woodruff B, Caselli R, Vernino S, Lucchinetti C, Swanson J, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol*. 2006;63:197-202.
- Seipelt M, Zerr I, Nau R, Mollenhauer B, Kropp S, Steinhoff BJ, et al. Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66:172-6.
- Roitt IM, Campbell PN, Doniach D. The nature of the thyroid auto-antibodies present in patients with Hashimoto's thyroiditis (lymphadenoid goitre). *Biochem J*. 1958;69:248-56.
- Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir (Berl)*. 1912;97:219-48.
- Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet*. 1966;2:512-5.
- Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. Autoantibodies involved in neuropsychiatric SLE and antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36:297-315.
- Caselli RJ, Scheithauer BW, O'Duffy JD, Peterson GC, Westmoreland BF, Davenport PA. Chronic inflammatory meningoencephalitis should not be mistaken for Alzheimer's disease. *Mayo Clin Proc*. 1993;68:846-53.
- Sansing LH, Tüzün E, Ko MW, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3:291-6.
- Darnell RB. Paraneoplastic neurologic disorders: windows into neuronal function and tumor immunity. *Arch Neurol*. 2004;61:30-2.
- Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, Cleland PG, Cartledge NE. Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers—report of 5 cases. *Neurology*. 1991;41:228-33.
- Peschen-Rosin R, Schabet M, Dichgans J. Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease. *Eur Neurol*. 1999;41:79-84.
- Ghika-Schmid F, Ghika J, Regli F, Dworak N, Bogousslavsky J, Städler C, et al. Hashimoto's myoclonic encephalopathy: an underdiagnosed treatable condition? *Mov Disord*. 1996;11:555-62.
- Shibata N, Yamamoto Y, Sunami N, Suga M, Yamashita Y. Isolated angitis of the CNS associated with Hashimoto's disease. *Rinsho Shinkeigaku*. 1992;32:191-8.
- Bohnen NI, Parnell KJ, Harper CM. Reversible MRI findings in a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology*. 1997;49:246-7.
- Song YM, Seo DW, Chang GY. MR findings in Hashimoto encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:807-8.
- Bertoni M, Falcini M, Sestini S, Niccoli L, Nannini C, Cantini F. Encephalopathy associated with Hashimoto's thyroiditis: an additional case. *Eur J Intern Med*. 2003;14:434-7.
- Piga M, Serra A, Deiana L, Loi GL, Satta L, Di Liberto M, et al. Brain perfusion abnormalities in patients with euthyroid autoimmune thyroiditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:1639-44.
- Duffey P, Yee S, Reid IN, Bridges LR. Hashimoto's encephalopathy: postmortem findings after fatal status epilepticus. *Neurology*. 2003;61:1124-6.
- Nieuwenhuis L, Santens P, Vanwalleghem P, Boon P. Subacute Hashimoto's encephalopathy, treated with plasmapheresis. *Acta Neurol Belg*. 2004;104:80-3.
- Paulus WK, Nolte W. Neuropathology of Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;44:1009.

21. Chun JK, Lee TJ, Choi KM, Lee KH, Kim DS. Elevated anti-alpha-enolase antibody levels in Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol.* 2008;37:48-52.
22. Kornek B, Lassmann H. Neuropathology of multiple sclerosis-new concepts. *Brain Res Bull.* 2003;61:321-6.
23. Pardo CA, Vining EP, Guo L, Skolasky RL, Carson BS, Freeman JM. The pathology of Rasmussen syndrome: stages of cortical involvement and neuropathological studies in 45 hemispherectomies. *Epilepsia.* 2004;45:516-26.
24. Nolte KW, Unbehauen A, Sieker H, Kloss TM, Paulus W. Hashimoto encephalopathy: a brainstem vasculitis? *Neurology.* 2000;54:769-70.
25. Striano P, Pagliuca M, Andreone V, Zara F, Coppola A, Striano S. Unfavourable outcome of Hashimoto encephalopathy due to status epilepticus. One autopsy case. *J Neurol.* 2006;253:248-9.