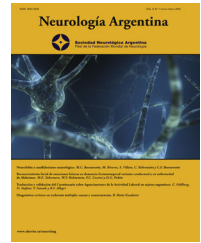




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Casuística

Estatus convulsivo superrefractario desencadenado por tormenta tiroidea. Presentación de caso clínico



Monica Taborda^{a,*}, Matías Coalla^b, Nicolás Lépre^b, Pamela Sacco^b, Diego Corchuelo^{a,b}
y Sergio Grottasanta^b

^a Coordinadora docente posgrado, Servicio de Neurología, Hospital «Eva Perón», Universidad Nacional de Rosario, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina

^b Médico concurrente, Servicio de Neurología, Hospital «Eva Perón», Universidad Nacional de Rosario, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de enero de 2016

Aceptado el 8 de agosto de 2016

On-line el 29 de septiembre de 2016

Palabras clave:

Estatus superrefractario

Tormenta tiroidea

Fenómeno inmunomediado

R E S U M E N

La tormenta tiroidea es una de las situaciones más críticas entre las emergencias endocrinas, de baja incidencia (10% de los pacientes hospitalizados por tirotoxicosis) y significativa mortalidad, que oscila entre el 20 y el 30%. La etiología más común es la enfermedad de Graves y el factor precipitante que predomina es la infección. Las manifestaciones neurológicas frecuentes en el hipertiroidismo son: temblor, nerviosismo, labilidad emocional. No obstante, las convulsiones son excepcionales. Del total de pacientes referidos en la bibliografía que presentaron convulsiones como consecuencia de tirotoxicosis, solo 4 presentaron estatus epiléptico.

El mecanismo fisiopatogénico por el cual el hipertiroidismo produce convulsiones no está totalmente aclarado, si bien se sospecha que el incremento de las hormonas tiroideas influye en la actividad de la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa, dando lugar a altas concentraciones de sodio intraneuronal. La reversibilidad del fenómeno sugiere que los cambios neuronales son de naturaleza funcional más que un daño estructural cerebral. De ahí que, en muchos casos, los fármacos antiepilépticos son útiles solo al inicio del cuadro, ya que las convulsiones se autolimitan cuando el paciente logra recuperar el estado eutiroideo. Presentamos el caso de una paciente en la cual el estatus superrefractario fue mortal y atribuimos la falta de respuesta al tratamiento a la confluencia de varios factores: la infección intercurrente, el antecedente de un cerebro dañado previamente por la poliadicción y la presencia de un fenómeno inmunomediado, teniendo en cuenta el antecedente de enfermedad de Graves y los valores elevados de anticuerpos antitiroideos.

© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: monicataborda@steel.com.ar (M. Taborda).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2016.08.001>

1853-0028/© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Super-refractory status epilepticus due to thyroid storm. A clinical case**A B S T R A C T****Keywords:**

Super-refractory status

Thyroid storm

Immune-mediated phenomenon

Thyroid storm is one of the most critical situations among endocrine emergencies, with low incidence (10% of hospitalized patients with thyrotoxicosis) and significant mortality ranging from 20% to 30%. The most common etiology is Graves' disease and the main triggering factor is infection. Frequent neurological symptoms in hyperthyroidism include: tremor, nervousness and emotional lability, although seizures are exceptional. Of all the patients mentioned in literature who presented seizures as a result of thyrotoxicosis, only four cases were in the form of status epilepticus. Although the physiopathogenic mechanism by which hyperthyroidism causes seizures is not clear yet, it is suspected that the increase of thyroid hormones influences on $Na^+ + K^+ + ATPase$ -pump activity, thus resulting in high concentrations of intraneuronal sodium. The reversibility of the phenomenon suggests that neural changes are functional in nature as opposed to structural brain damage. Consequently, in many cases, antiepileptic drugs are only necessary at the onset of the disease, since seizures self-reduce when the patient recovers the euthyroid state. In the case of the patient presented here, the super-refractory status was lethal. We attribute the lack of response to treatment to the confluence of several factors, such as: intercurrent infection, history of brain damage due to multiple drug addiction and the presence of an immune-mediated phenomenon, taking into account patient's history of Graves' disease and high levels of antithyroid antibodies.

© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La tormenta tiroidea es una de las situaciones más críticas entre las emergencias endocrinas, de baja incidencia (10% de los pacientes hospitalizados por tirotoxicosis) y significativa mortalidad que oscila entre el 20 y el 30%. La etiología más común es la enfermedad de Graves y el factor precipitante que predomina es la infección^{1,2}. Las manifestaciones neurológicas frecuentes en el hipertiroidismo son: temblor, nerviosismo, labilidad emocional, pero las convulsiones son excepcionales. Los niveles elevados de T3 y T4 aumentarían la concentración de sodio intraneuronal, lo cual puede inducir una disminución del umbral convulsivo³. La reversibilidad del fenómeno sugiere que dichos cambios neuronales son de naturaleza funcional más que un daño estructural cerebral. El pronóstico es generalmente favorable si se logra el eutiroidismo; de allí la importancia de su diagnóstico y tratamiento precoz⁴.

Caso clínico

Una mujer de 40 años de edad, con antecedentes de hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow diagnosticada 5 años antes, que no recibía tratamiento en el momento de la consulta, poliadicta (consumo habitual de alcohol, cocaína y marihuana), es internada por fiebre y dolor lumbar de 48 h de evolución, compatible con diagnóstico de pielonefritis aguda. Durante el primer día de internación presenta episodio convulsivo tónico-clónico prolongado y taquicardia de 150/min, por lo cual pasa a Unidad de Terapia Intensiva (UTI) interpretando el cuadro como estatus epiléptico en el contexto

de tormenta tiroidea. La TAC de cráneo mostraba disminución de volumen de corteza y vermis cerebeloso (atribuible al antecedente de etilismo crónico) y aumento de tamaño de los músculos extrínsecos de ambas órbitas (atribuible a hipertiroidismo no tratado). Laboratorio de función tiroidea al ingreso: TSH: 0,01 $\mu UI/ml$ (0,5-5,6 $\mu UI/ml$); T3: 412 ng % (80-220 ng %); T4 libre: 3,65 ng/dl (0,93-1,70 ng/dl); Ag antitiroglobulina: > 4.000 (VN: 0-115); Ac antitiroperoxidasa: 547,9 (VN: 0-34); Ac antirreceptor de TSH: 13,9 (VN: 0-1,75). A su ingreso, la paciente presentó clínicamente estatus tónico-clónico. Se instauró tratamiento antitiroideo con metimazol 20 mg cada 12 h por sonda nasogástrica (SNG) y propranolol 40 mg cada 6 h por SNG para tratar la taquiarritmia. A los 10 días de internación, se constatan leucopenia 1.600/mm³ y trombocitopenia 95.000/mm³ que obliga a suspender el tratamiento con metimazol. El laboratorio de función tiroidea mostraba: T3 42 ng % (80-220); T4 libre 0,56 ng/dl (0,93-1,70). A pesar de los efectos colaterales del tratamiento antitiroideo, los valores de T3 y T4 lograron reducirse. Para el estatus recibió a su ingreso a UTI, tratamiento intravenoso (IV) como dosis de ataque con: lorazepam 0,1 mg/kg, fenitoína 20 mg/kg y fenobarbital 20 mg/kg. Se mantuvo infusión IV de lorazepam a 1 mg/h durante 24 h ante la persistencia de las crisis. Como dosis de mantenimiento se emplearon a continuación: fenitoína 400 mg/día, fenobarbital 300 mg/día, levetiracetam 3.000 mg/día y dexametasona 8 mg/día todo por vía IV. Al no responder a los fármacos antiepilepticos empleados, se instauró tratamiento anestésico con propofol 100 mg en bolo, seguido de dilución a 4 mg/kg/h. Ante la escasa respuesta, 3 días después se reemplazó por tiopental 1 mg/kg/h, logrando reducción de las crisis clínicas. El electroencefalograma (EEG) al ingreso mostraba a una patente paroxística generalizada de polipunta-onda lenta

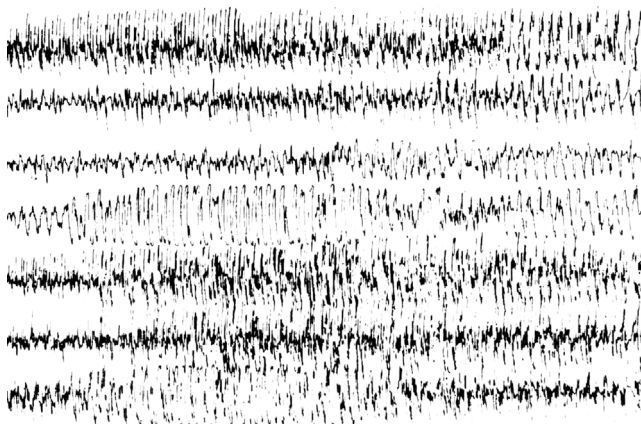


Figura 1 – EEG al ingreso durante el estatus tónico-clónico: ritmo reclutante rápido con paroxismos generalizados de polipunta-onda persistentes en todo el registro.

continua (fig. 1) y evolucionó con el tratamiento anestésico a patrón de paroxismos-supresión. Dichos paroxismos presentaban una duración de 1 s, compuestos por más de 4 fases, 150-200 microvoltios de amplitud, separados por intervalos regulares de supresión del voltaje de aproximadamente 2 s de duración (fig. 2). Durante 5 días, mejora la actividad basal, a 6-7 Hz, persistiendo puntas bilaterales y sincrónicas a predominio en áreas temporales. Se discontinúa el tiopental; 72 h después vuelve a repetir episodios convulsivos, se reinicia el tiopental, que se mantiene durante 2 días. Al no repetir convulsiones, se suspenden los fármacos anestésicos. Luego de 3 días libres de crisis, vuelve a repetir convulsiones. Se indica tiopental durante 24 h. Ceden las crisis. La paciente permanece en coma pese a la disminución de los fármacos sedantes. En el EEG persiste lentificación de su actividad basal y espigas multifocales. La paciente nunca recuperó la consciencia, permaneciendo en coma con mínima respuesta al dolor y apertura ocular espontánea, hasta su muerte 10 días después por neumonía intrahospitalaria.

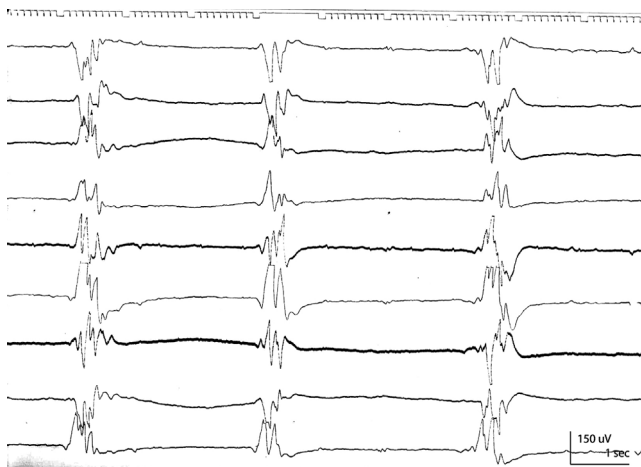


Figura 2 – EEG de control evolutivo: paroxismo-supresión (cese de las crisis clínicas).

Comentarios

Las convulsiones durante la tormenta tiroidea son poco frecuentes, con una incidencia que puede variar entre el 1 y el 9%. Las descripciones en la literatura se basan en presentaciones de casos clínicos³⁻²². Revisada la bibliografía (tabla 1), encontramos 28 casos reportados de crisis epiléptica como manifestación del hipertiroidismo entre 1956 y 2012. La relación hombre/mujer fue 1:1, solo 4 casos ocurrieron en niños^{12,16} y un caso en una embarazada¹⁷. El tipo de crisis epiléptica se distribuyó de la siguiente forma: 20 presentaron crisis generalizadas tónico-clónicas, 2 de las cuales con inicio parcial simple¹⁰; 3 casos de crisis parciales complejas⁵ y un caso de crisis mioclónicas¹⁹. Cuatro pacientes presentaron estatus, de los cuales 2 correspondieron a estatus tónico-clónico^{14,16}, un caso de estatus parcial simple motor hemicorporal continuo⁴ y un estatus parcial complejo no convulsivo³; ninguno de los 4 casos fue refractario, como el caso que presentamos. El EEG de ingreso fue patológico en 21 de los 24 realizados, pero el 100% lo normalizó al alcanzar el eutiroidismo, en un plazo máximo de 6 meses. En los casos que presentaron estatus convulsivo, los fármacos utilizados fueron diazepam, fenitoína, fenobarbital y ácido valproico. Todos presentaron evolución favorable, no requiriendo tratamiento antiepiléptico a largo plazo. El mecanismo fisiopatogénico por el cual el hipertiroidismo produce convulsiones no está totalmente aclarado. Se sospecha que el incremento de las hormonas tiroideas influye en la actividad de la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa, dando lugar a altas concentraciones de sodio intraneuronal. Al aumentar la concentración de sodio intraneuronal, los niveles elevados de T3 y T4 podrían inducir una disminución del umbral convulsivo, además de alterar los niveles tisulares de TRH en diversas regiones cerebrales límbicas. Se ha descrito también que los pacientes con tirotoxicosis y bocio pueden estar predispuestos al desarrollo de trombosis de senos venosos cerebrales por estasis sanguínea local e hipercoagulabilidad²¹. Obeid et al.¹⁹ y Philip et al.²², entre otros autores, apoyan la hipótesis de que la tiroxina podría inducir crisis convulsivas sobre todo en pacientes con daño cerebral estructural previo. La reversibilidad del fenómeno indica que dichos cambios neuronales son de naturaleza funcional más que un daño estructural cerebral. De ahí que en muchos casos, los fármacos antiepilépticos son útiles solo al inicio del cuadro. El hipertiroidismo debería ser tenido en cuenta como factor etiopatogénico en el estudio de las crisis convulsivas, debido al buen control de las mismas con tratamiento antitiroideo. En los casos publicados en la bibliografía, la respuesta al tratamiento antitiroideo incluyó el control de las crisis convulsivas, no siendo necesario continuar en forma crónica con tratamiento antiepiléptico. En el caso presentado, a pesar de los efectos colaterales del tratamiento antitiroideo, que obligó a suspender el metimazol, los valores de T3 y T4 se redujeron en forma significativa. Sin embargo, el cuadro convulsivo no cedió. La paciente desarrolló un estatus superrefractario que, asociado a múltiples factores intercurrentes, derivaron en un pronóstico mortal. Atribuimos la falta de respuesta al tratamiento a la confluencia de varios factores: la presencia de infección intercurrente (pielonefritis aguda) como desencadenante, el antecedente de un cerebro

Tabla 1 – Casos reportados de crisis epilépticas en el contexto de tirotoxicosis

Año	Autor	Sexo (F/M)/edad (años)	Crisis	EEG al ingreso	Evolución	Tto crónico
1956	Chapman y Maloof	F/24	TCG	Paroxístico	Favorable	No
1956	Skanse y Nyman	F/19	TCG	Lento, difuso	Sí	No
		M/11	TCG	Lento difuso	Sí	No
		F/40	PC	Normal	Sí	No
		F/66	PS y PC	Normal	Sí	No
		F/65	TCG	Lento difuso	Sí	No
		F/19	PC TCG TCG	Lento difuso	Sí	No
		F/40	TCG	Beta	Sí	No
		F/50		Focal	Sí	No
		F/40		normal	Sí	No
1957	Wohl y Shuman	F/23	TCG	No se informa	Sí	No
1976	Korczyń y Bechar	M/25	TCG	No se informa	Sí	No
1980	Jabbari y Huott	M/19	TCG	Paroxístico	Sí	No
		F/54	PS/TCG	Lento difuso		
1983	Smith y Looney	M/18	TCG	Lento difuso	Sí	No
1988	Scott et al.	F/50	TCG	Lento difuso	Sí	No
1989	Aiello et al.	F/3	TCG	Lento difuso	Sí	No
1990	Safe et al.	M/30	ESTATUS TCG	No se informa	Sí	No
1990	Primavera et al.	M/39	PS/TCG	Ondas trifásicas	Sí	No
1992	Guerra et al.	M/4	ESTATUS parcial motor	Patente focal frontal	Sí	No
1992	Lin et al.	F/58	TCG	Foco lento temporoparietal	Sí	No
1993	Radetti et al.	M/10	TCG	Foco lento temporoparietal	Sí	No
		F/11	ESTATUS	Lento difuso		
1995	Mayer et al.	F/17 Cursa embarazo de 17 semanas	TCG	No se informa	Sí	No
1996	Obeid et al.	F/35	Crisis mioclónica	Paroxístico	Sí	No
2000	Li Voon Chong et al.	M/30	TCG	Lento difuso	Sí	No
2002	Lopez-Medrano	M/50	ESTATUS PC	Complejos de puntas y polipuntas	Sí	No
2012	Philip et al.	F/14	TCG	Foco lento bitemporal	Sí	No

F: femenino; FAE crónico: tratamiento crónico con fármacos antiepilépticos; M: masculino; PC: crisis parciales complejas; PS: crisis parciales simples; TCG: crisis tónico-clónicas generalizadas; Tto: tratamiento crónico.

dañado previamente por la poliadicción (la TAC de cráneo mostraba una atrofia cerebelosa atribuible a etilismo crónico) y la presencia de un fenómeno inmunomediado, teniendo en cuenta el antecedente de enfermedad de Graves y los valores elevados de anticuerpos antitiroideos: la evidencia clínica apunta a una afectación en el sistema nervioso central instalada de forma aguda, un proceso inflamatorio a través de un probable mecanismo inmunológico, que pudo producir una injuria en el cerebro similar a una encefalitis, con pérdida neuronal y epilepsia no controlada. Se debería seguir trabajando en el estudio de la fisiopatología de estos casos, así como en la estandarización de pautas de tratamiento mediante series de casos más numerosas de pacientes.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2006;35:663-86.
2. Chiha M, Samarasinghe S, Kabaker A. Thyroid storm: An updated review. *J Intensive Care Med.* 2015;30:131-40.
3. Lopez-Medrano F, García Gil ME, Ruiz-Valdepeñas P, Guerra Vales JM. Cartas al Editor. Status epilepticus no convulsivo: manifestación inicial excepcional de hipertiroidismo. *Med Clin (Barc).* 2002;118-9.
4. Song TJ, Kim SJ, Kim GS, Choi YC, Kim WJ. The prevalence of thyrotoxicosis-related seizures. *Thyroid.* 2010;20:955-8.
5. Skanse B, Nyman GE. Thyrotoxicosis as a cause of cerebral dysrhythmia and convulsive seizures. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1956;22:246-63.

6. Chapman EM, Maloof FB. Bizarre clinical manifestations of hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 1956;254:1–5.
7. Wohl MG, Shuman CR. Atypical syndromes in hyperthyroidism. *Ann Intern Med.* 1957;46:857–67.
8. Wilson WP, Johnson JE. Thyroid hormone and brain function. The EEG in hyperthyroidism with observations on the effect of age, sex, reserpine, in the production of abnormalities. *Electroencef Clin Neurophysiology.* 1964;16:321–8.
9. Korczyn AD, Bechar M. Convulsive fits in thyrotoxicosis. *Epilepsia.* 1976;17:33–4.
10. Jabbari B, Huott AD. Seizures in thyrotoxicosis. *Epilepsia.* 1980;21:91–6.
11. Smith DL, Looney TJ. Seizures secondary to thyrotoxicosis and highdosage propranolol therapy. *Arch Neurol.* 1983;40:457–8.
12. Aiello DP, DuPlessis AJ, Pattishall EG 3rd, Kulin HE. Thyroid storm. Presenting with coma and seizures in a 3-year-old girl. *Clin Pediatr (Phila).* 1989;28:571–4.
13. Primavera A, Brusa G, Novello P. Thyrotoxic encephalopathy and recurrent seizures. *Eur Neurol.* 1990;30:186–8.
14. Safe AF, Griffiths KD, Maxwell RT. Thyrotoxic crisis presenting as status epilepticus. *Postgrad Med J.* 1990;66:150–2.
15. Lin CS, Yiin KT, Lin WH, Huang SY. Thyrotoxicosis accompanied with periodic seizure attacks a case report and review of literature. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 1992;50:335–7.
16. Radetti G, Dordi B, Mengarda G, Biscaldi I, Larizza D. Thyrotoxicosis presenting with seizures and coma in two children. *Am J Dis Child.* 1993;147:925–7.
17. Mayer DC, Thorp J, Baucom D, Spielman FJ. Hyperthyroidism and seizures during pregnancy. *Am J Perinatol.* 1995;12:192–4.
18. Siegert CE, Smelt AH, de Bruin TW. Superior sagittal sinus thrombosis and thyrotoxicosis. Possible association in two cases. *Stroke.* 1995;26:496–7.
19. Obeid T, Awada A, al Rajeh S, Chaballout A. Thyroxine exacerbates absence seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology.* 1996;47:605–6.
20. Li Voon Chong JS, Lecky BR, Macfarlane IA. Recurrent encephalopathy and generalized seizures associated with relapses of thyrotoxicosis. *Int J Clin Pract.* 2000;54:621–2.
21. Ra CS, Lui CC, Liang CL, Chen HJ, Kuo YL. Superior sagittal sinus thrombosis induced by thyrotoxicosis. Case report. *J Neurosurg.* 2001;94:130–2.
22. Philip S, Kuan CC, Hsu MC, Lue HC. Thyroid hormone-induced seizures. A case report and review of literature. *Pediatr Therapeut.* 2012;2:129.