

Psicosis como síntoma inicial de encefalitis autoinmune con anticuerpos negativos



Psychosis as an initial symptom of autoimmune encephalitis with negative antibodies

Sr. Director:

Las encefalitis autoinmunes forman parte de los síndromes neurológicos inflamatorios del sistema nervioso central. Se encuentran mediadas por una reacción inflamatoria cruzada hacia antígenos intracelulares (Hu, Yo, Ri, Ma2, CV2/CRMP5, ampifisina) o de superficie neuronal (NMDA, AMPA, GABAb, glicina, complejo VGKC) y se asocian en algunos casos a enfermedades oncológicas^{1,2}. Suelen manifestarse en forma de trastornos cognitivos, crisis epilépticas, trastornos del estado de ánimo y/o trastornos psicóticos; variando la sintomatología en función de los anticuerpos implicados³ y siendo frecuente la no presentación de todos los síntomas⁴. La encefalopatía sensible a esteroides asociada a tiroiditis autoinmune (SREAT) es otro trastorno neurológico en el que una encefalopatía y una tiroiditis autoinmune se presentan de forma conjunta. El SREAT puede manifestarse con o sin afectación de las hormonas tiroideas y se asocia a crisis epilépticas, desorientación, mioclonias, ataxia, deterioro cognitivo y psicosis⁵. Es interesante conocer que en un 10% de los casos, la sintomatología se reduce en exclusividad a trastornos afectivos⁶ o psicóticos^{7,8}. Las encefalitis autoinmunes y las encefalopatías como el SREAT son patologías neurológicas, que pueden simular síndromes psiquiátricos; pero a diferencia de estos, presentan alteraciones en la resonancia magnética nuclear cerebral (RMN), en el líquido ceforraquídeo y/o en el electroencefalograma.

Presentamos el caso de una paciente de 29 años de edad con diagnóstico de encefalitis autoinmune con anticuerpos negativos. No existía consumo de tóxicos ni antecedentes de otros trastornos psiquiátricos en la familia. El debut de la enfermedad se inició a los 20 años de edad en forma de un episodio psicótico caracterizado por ideación delirante paranoide, clínica alucinatoria auditivo-visual e insomnio de conciliación y de mantenimiento. La paciente fue ingresada en la unidad de agudos de psiquiatría, donde en la analítica de ingreso se objetivaron anticuerpos antitiroideos positivos (MAK-TPO > 1.300 UI/ml, TAK > 175 UI/ml) sin alteración de las hormonas tiroideas. Tras iniciarse tratamiento antipsicótico con olanzapina 20 mg/día, la paciente fue derivada a la unidad de neurorrehabilitación. Allí se realizó una RMN cerebral que fue normal. La punción lumbar mostró una síntesis intratecal de IgG del 11%. Los anticuerpos antineuronales y los anticuerpos de superficie neuronal fueron negativos en suero y en líquido ceforraquídeo. En el electroencefalograma se observó un enlentecimiento generalizado de gravedad moderada sin potenciales epileptiformes. Bajo la sospecha de un SREAT, se inició tratamiento con prednisona 100 mg/día, pero la clínica psicótica empeoró gravemente y el tratamiento tuvo que ser suspendido 4 días después. En 72 h la sintomatología remitió y la paciente fue dada de alta con un diagnóstico de trastorno psicótico no especificado y una tiroiditis de Hashimoto en tratamiento con olanzapina

20 mg/día. Dos años más tarde, la paciente abandonó la medicación antipsicótica y se mantuvo asintomática hasta los 27 años de edad, momento en el cual ingresó en la unidad de agudos de neurología con un cuadro consistente en cefalea intensa, ideación delirante de perjuicio hacia su madre, inquietud psicomotriz e insomnio de conciliación y mantenimiento. La RMN cerebral fue normal. La punción lumbar volvió a mostrar una síntesis intratecal de IgG del 10,7% y los anticuerpos antineuronales y los anticuerpos de superficie neuronal fueron negativos. El electroencefalograma mostró un enlentecimiento generalizado moderado/grave sin potenciales epileptiformes. En el Dem-Tect (Test cognitivo) la paciente obtuvo 5/18 puntos (indicador de un deterioro cognitivo grave). Bajo la sospecha de una encefalitis autoinmune, se inició un tratamiento con inmunoglobulinas (3 × 10 g) durante 5 días junto con un tratamiento antipsicótico con olanzapina 20 mg/día. Al no observarse mejoría, se inició un tratamiento con plasmaféresis (5 ciclos) asociado a azatioprina 150 mg/día que fue efectivo y permitió rebajar la dosis de olanzapina a 5 mg/día. Tras la resolución absoluta de síntomas y con una recuperación cognitiva *ad integrum* (Dem-Tect 18/18), la paciente fue dada de alta a domicilio. Actualmente la paciente se encuentra libre de síntomas desde hace 24 meses sin tratamiento farmacológico alguno.

Al-Diwani et al.⁹ (2019), en su revisión sistemática con 1.100 pacientes sobre los síntomas psiquiátricos en la población con encefalitis NMDA-R, observaron que la sintomatología psiquiátrica más frecuente eran los trastornos afectivos y los psicóticos. El caso clínico que presentamos demuestra la importancia de realizar un cribado neurológico adecuado en los pacientes psiquiátricos, así como la dificultad diagnóstica entre el SREAT y la encefalitis autoinmune en una paciente con una tiroiditis de Hashimoto. En nuestro caso, la buena respuesta a plasmaféresis con azatioprina y el empeoramiento sintomatológico observado con corticoides nos hizo decantarnos por una encefalitis autoinmune. El tratamiento precoz en las encefalitis autoinmunes con inmunosupresores, inmunoglobulinas o plasmaféresis es efectivo¹⁰, aunque puedan aparecer recaídas puntuales en el futuro⁴.

Bibliografía

1. Bien CG, Vincent A, Barnett MH, Becker AJ, Blümcke I, Graus F, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalities: clues for pathogenesis. *Brain*. 2012;135:1622–38, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/aws082>.
2. Blinder T, Lewerenz J. Cerebrospinal fluid findings in patients with autoimmune encephalitis—a systematic analysis. *Front Neurol*. 2019;10:804, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2019.00804>.
3. Guasp M, Arino H, Dalmau J. [Autoimmune encephalitis]. *Rev Neurol*. 2018;66 Supl. 2:S1–6.
4. Leypoldt F, Wandinger KP, Voltz R. Paraneoplastic neurologische syndrome. En: Diener HC, Weimar C, Berlit P, Deuschl G, Gold R, Hacke W, et al., editores. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 5.^a ed. Stuttgart-Nueva York: Thieme; 2012. p. 966–77.
5. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol*. 2003;60:164–71.

6. Endres D, Perlov E, Stich O, Tebartz van Elst L. Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT) presenting as major depression. *BMC Psychiatry*. 2016;16:184, <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-016-0897-3>.
7. Haider AS, Alan M, Adetutu E, Thakur R, Gottlich C, DeBacker DL, et al. Autoimmune schizophrenia? Psychiatric manifestations of Hashimoto's encephalitis. *Cureus*. 2016;8:e672.
8. Laurent C, Capron J, Quillerou B, Thomas G, Alamo-witch S, Fain O, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): Characteristics, treatment and outcome in 251 cases from the literature. *Autoimmun Rev*. 2016;15:1129-33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.008>.
9. Al-Diwani A, Handel A, Townsend L, Pollak T, Leite MI, Harrison PJ, et al. The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. *Lancet Psychiatry*. 2019;6:235-46, [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30001-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30001-X).
10. 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9).

Carlos Peña-Salazar^{a,b,c,*}, Tanja Erben^b y Christof Klötzsch^d

^a *Unidad Especializada en Trastornos Psiquiátricos en personas con Discapacidad Intelectual (UHEDI), Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, España*

^b *Research and Development Unit, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Group of Health Technologies and Results in Primary Care and Mental Health (PRISMA), Barcelona, España*

^c *Consortium for Biomedical Research in Epidemiology & Public Health (CIBER in Epidemiology and Public Health - CIBERESP), Barcelona, España*

^d *Unidad de Neurología, Hegau Bodensee Klinikum Singen, Singen, Alemania*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: c.pena@pssjd.org (C. Peña-Salazar).

<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.10.002>

1888-9891/ © 2019 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Alteraciones tiroideas en pacientes bipolares a tratamiento con litio



Thyroid alterations in bipolar patients on treatment with lithium

Sr. Director:

Las sales de litio están consideradas como el gold standard para la profilaxis y el tratamiento del trastorno bipolar. A pesar de su toxicidad y efectos secundarios potenciales, es quizás el único tratamiento capaz de prevenir la recurrencia del episodio y reducir la excesiva mortalidad que se asocia con los trastornos afectivos¹.

Son conocidas las diversas alteraciones a nivel endocrinológico que puede producir el litio, destacando las alteraciones tiroideas, la diabetes insípida nefrogénica y el hiperparatiroidismo, por lo que es importante conocer estas situaciones dada su frecuencia en la práctica clínica diaria y poder evitar así fracasos terapéuticos, falsos diagnósticos y tratamientos innecesarios.

Los principales efectos clínicos del litio sobre el tiroides son la aparición de bocio, con una presentación de entre un 40-50%^{2,3}, aunque estas tasas son variables dependiendo de la muestra poblacional estudiada, la duración de la terapia y el método diagnóstico utilizado. El aumento del tamaño de la glándula tiroidea es de aproximadamente el doble y de forma difusa, aunque también se puede presentar como bocio multinodular⁴, generalmente en los 2 primeros años de tratamiento.

El hipotiroidismo es también una entidad frecuente en los pacientes tratados con litio, en presencia o ausencia de bocio, y es generalmente subclínico, con una elevación de las cifras de TSH ≥ 5 mU/L, con niveles de T4 libre en rango de normalidad (0,7-1,4 ng/dL) y habitualmente en ausencia

de síntomas, siendo infrecuente el hipotiroidismo clínicamente significativo.

Su prevalencia varía ampliamente desde un 3,4% hasta tasas del 6 al 52%^{3,5}, dependiendo de la población estudiada, la edad, el sexo, el origen geográfico y la definición de hipotiroidismo utilizada.

La mayoría de los pacientes se diagnostican en los primeros años tras el inicio del tratamiento con litio, siendo el tiempo medio de unos 18 meses⁶, aunque también puede desarrollarse en los primeros meses de la terapia.

Existen una serie de factores de riesgo en el desarrollo del hipotiroidismo inducido por litio a tener en cuenta antes del inicio de la terapia, como son la presencia de antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, el sexo femenino, la edad media (40-59 años), la presencia de enfermedad tiroidea autoinmune subyacente (definida por la positividad de anticuerpos antitiroideos), la dieta pobre en yodo, los niveles elevados de litemia y los cicladores rápidos⁷.

El hipertiroidismo es relativamente raro en asociación con el litio y en la mayor parte de los casos se presenta después de muchos años de tratamiento. El cuadro de hiperfunción tiroidea puede deberse a enfermedad tiroidea autoinmune (enfermedad de Graves), bocio tóxico nodular o tiroiditis silente, siendo la etiología más frecuente de tirotoxicosis en pacientes tratados con litio la tiroiditis transitoria granulomatosa.

Debido a la alta incidencia de alteraciones endocrinológicas en general y tiroideas en particular que se producen durante el tratamiento con litio, es recomendable antes del inicio del tratamiento la realización de una exploración tiroidea y una bioquímica que incluya la determinación de urea, creatinina, calcio, proteínas totales, niveles plasmáticos de TSH, T4 libre y anticuerpos antitiroideos. Algunos autores recomiendan la realización de una ecografía tiroidea al inicio, ya que ha demostrado ser un método de cribado de bocio y alteraciones tiroideas sencillo y barato⁸. Los pacientes con