



REVISTA MÉDICA INTERNACIONAL SOBRE EL SÍNDROME DE DOWN

www.elsevier.es/ sd



CASO CLÍNICO

Síndrome de Down y encefalitis de Hashimoto

A. Abeledo^a, C. E. Valera^a, P. Poo^a, C. I. Ortez^{a,b}, A. Nascimento^{a,b,*}, P. Casano^c

^a Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

^b Fundació Catalana Síndrome de Down

^c Servicio de Endocrinología, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 15 de febrero de 2009; aceptado el 23 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Encefalitis de Hashimoto;
Síndrome de Down;
Corticoides

Resumen

Discusión y revisión de la literatura a partir del caso de un adolescente con síndrome de Down (SD) y sintomatología compatible con encefalitis de Hashimoto (EH).

Caso clínico. Varón de 16 años con SD que de forma subaguda inicia síntomas neuropsiquiátricos. Tras confirmarse una tiroiditis de Hashimoto (TH) y tratado favorablemente con corticoides, se llega al diagnóstico de EH.

Discusión. La TH es frecuente sobre todo en pacientes con tendencia a padecer enfermedades autoinmunes como en el SD. La EH se trata de una patología escasamente descrita en la edad pediátrica, tratable, que sólo ha sido comunicada en 2 pacientes con SD.

© 2009 Fundació Catalana Síndrome de Down. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hashimoto's encephalitis;
Down syndrome;
Steroids

Down syndrome and Hashimoto's encephalitis

Abstract

This review and discussion of current literature is based on the case of a teenager with Down syndrome (DS) who presents symptoms compatible with Hashimoto's encephalitis (HE).

Clinical case. A sixteen-year-old male with DS had a subacute onset of neuropsychiatric symptoms. Hashimoto's thyroiditis (HT) was confirmed and steroid treatment initiated, with positive results, so the diagnosis of HE was made.

Discussion. HT is a particularly common disease among patients that usually have autoimmune disorders, such as persons with DS. HE is a treatable condition that is poorly recognized in children and has been reported only twice with DS.

© 2009 Fundació Catalana Síndrome de Down. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anascimento@hsjdbcn.org (A. Nascimento).

Introducción

La tiroiditis de Hashimoto corresponde a una entidad bien definida de base autoinmune producida por la acción de anticuerpos específicos contra la glándula tiroides que desencadena una disfunción glandular en forma de hipotiroidismo, hipertiroidismo o tirotoxicosis. Es la primera causa de tiroiditis en escolares y adultos. Afecta predominantemente al sexo femenino, con una incidencia anual del 1,2% en la población escolar.

Tanto el hipotiroidismo congénito como el adquirido son más comunes en personas con síndrome de Down (SD) que en la población general, con una prevalencia estimada que varía entre el 9 y el 35%. La tiroiditis de Hashimoto es la principal causa de hipotiroidismo adquirido en esta población¹.

La participación de enfermedad tiroidea en trastornos del sistema nervioso central fue sugerida por primera vez en 1880, cuando se encontraron hallazgos psiquiátricos y neurológicos en pacientes con hipotiroidismo y mixedema. En 1912 Hakaru Hashimoto describió por primera vez la tiroiditis que lleva su nombre². El término encefalopatía de Hashimoto fue acuñado por lord Brain en 1966 al describir a un paciente con manifestaciones neurológicas en el curso de actividad tiroidea fluctuante³.

Esta entidad ha sido denominada de múltiples formas: clásicamente encefalitis de Hashimoto, pero de manera más descriptiva como “encefalopatía con respuesta al tratamiento con corticoides asociada a tiroiditis autoinmune” y/o “meningoencefalitis inflamatoria autoinmune no-vasculítica”. Aunque inicialmente fue descrita en adultos, en los últimos años se han incluido en la literatura mundial varias revisiones de casos pediátricos, particularmente adolescentes, de forma excepcional en menores de 10 años —el menor de ellos de 2 años y 10 meses^{4,5}—. Asimismo, su asociación con el síndrome de Down ha sido escasamente comunicada, y sólo se han descrito 2 casos en mujeres adultas⁶.

La clínica de la tiroiditis de Hashimoto combina la aparición de trastornos neurológicos y psiquiátricos, tales como alteraciones del sueño, alucinaciones, psicosis/paranoia, cefalea, afasia, temblor, ataxia, convulsiones y mioclono. Esta sintomatología puede tener una presentación aguda o subaguda y un curso persistente o fluctuante. En un esfuerzo por categorizar las diversas características clínicas se ha dividido la encefalopatía de Hashimoto en dos clases: una

presentación vasculítica que incluye episodios tipo *stroke-like* y otra forma progresiva difusa en la que predominan la demencia y las convulsiones⁷⁻⁹.

A continuación se describe un paciente con SD y clínica neuropsiquiátrica progresiva en el contexto de una tiroiditis de Hashimoto con una respuesta parcial al tratamiento con corticoides.

Caso clínico

Varón de 16 años con SD, retraso mental grave, perfil psicoc conductual compatible con autismo y nulo desarrollo del lenguaje. Presenta clínica de 18 meses de evolución, caracterizada por crisis de agitación psicomotriz, trastornos de conducta que consisten en tirar los objetos que tiene a su alrededor, comportamientos auto y heteroagresivos —hacia sus cuidadores—, por lo que llega a precisar contención física para su control. Tales episodios tienen una duración de entre 3 y 8 h, a razón de 3 a 4 veces por semana, que alternan con períodos de aletargamiento durante los que no responde a órdenes sencillas.

A pesar de los síntomas que presentó el paciente en el momento del estudio, se sabe que previamente tenía una vida estable, acudía con normalidad a la escuela especial y a nivel familiar había adquirido un nivel de funcionalidad aceptable en las rutinas diarias, que fue perdiendo de forma progresiva.

Debido a la persistencia de las alteraciones de conducta, el paciente fue tratado de forma ambulatoria con clorpromazina, olanzapina, risperidona y ácido valproico, sin que se observara mejoría. El cuadro clínico empeoró al asociarse con alteraciones del sueño y comportamientos oposicionistas (se negaba a deambular y permanecía en el suelo durante horas).

Entre sus antecedentes destaca un hipotiroidismo subclínico con base autoinmune —por la evidencia de anticuerpos antitiroideos— diagnosticado a los 9 años de edad y tratado con tiroxina (25 mg/día) (tabla 1).

Debido al empeoramiento de los síntomas, ingresa para estudio en el hospital Sant Joan de Déu de Barcelona. Al momento del ingreso, el paciente se encontraba consciente y hemodinámicamente estable. La exploración física se vio limitada por la escasa colaboración y la conducta agresiva del paciente. La evaluación inicial puso de manifiesto una bradicinesia y nulo lenguaje. Sólo se comunicaba con gestos

Tabla 1 Evolución de la función tiroidea

Fecha	Enero 2009	Marzo 2007	Febrero 2006	Septiembre 2005	Julio 2004	Noviembre 2003	Julio 2002	Noviembre 2000	Enero 2000
TSH (vn: 0,3-5,5 mU/l)	7	2,5	10,8	5	8,35	0,02	0,02	11,17	8,9
T4 (vn: 0,9-1,8 pmol/l)	1,2	1,1	1,2	1,3	1,3	1,6	1,6	1,53	3,13
T3 (vn: 2,6-5,1 pmol/l)								3,6	
Anticuerpos antimicrosomales (vn: < 60 IU/l)	1.972	2.512	2.896					66	46

vn: valor normal.

y gritos. No se observó bocio, ni afectación de pares craneales. La fuerza muscular era normal y simétrica en las cuatro extremidades. Asimismo se pudo evidenciar una discreta hipotonía axial e hiporreflexia. No se observaron signos de espasticidad; la marcha autónoma era estable y no se encontraron signos cerebelosos.

Los estudios complementarios fueron normales (estudio metabólico, resonancia magnética [RM] craneal y electroencefalograma), descartándose otras posibles patologías. Por otra parte, el estudio de la función tiroidea confirmó la presencia de anticuerpos tiroideos elevados (anti TPO: 1.972 UI/ml [normal <60]), TSH elevada y T4 normal que, asociados a la clínica neuropsiquiátrica y a la nula respuesta al tratamiento farmacológico habitual, orientaron el diagnóstico hacia una encefalitis de Hashimoto.

Se inició tratamiento con esteroides (metilprednisolona intravenosa [1 g/ día durante 5 días] seguido de prednisona por vía oral [1 mg/ kg/ día] de forma descendente durante 4 semanas) y se dobló la dosis de tiroxina. Las crisis de agitación psicomotriz y agresividad disminuyeron en cuanto a duración e intensidad, pero no en frecuencia. El ritmo del sueño se normalizó completamente y el paciente recuperó de forma parcial su nivel de funcionalidad diaria, era capaz de seguir las rutinas previamente establecidas y permitía a los cuidadores un mejor control de su conducta. Actualmente ha recibido un segundo ciclo de corticoides para intentar alcanzar la respuesta inicial a ellos, sin modificación de las dosis de tiroxina, olanzapina (5 mg/ 8 h) y risperidona (1 mg/ 12 h).

Discusión

Al analizar el caso presentado encontramos una clínica compatible con una presentación subaguda de trastornos neuropsiquiátricos que, asociada a una tiroiditis con función tiroidea controlada con medicación y a una respuesta parcialmente positiva a tratamiento corticoideo, sería compatible con encefalitis de Hashimoto. Sin embargo, no se debe despreciar que la patología de base del paciente —SD con autismo y retraso mental profundo— hace muy difícil la caracterización de los síntomas referidos. Podría considerarse que las crisis de agitación psicomotriz responden a un agravamiento de su comportamiento autista al inicio de la adolescencia. Por otro lado, no resulta tan sencillo precisar por qué hay una respuesta a los corticoides y no a la medicación antipsicótica y moduladora del humor que se estaba ensayando previamente.

Las exploraciones complementarias no aportan datos concluyentes y sólo son necesarias para descartar otras etiologías. Los hallazgos más característicos en el análisis del líquido cefalorraquídeo (LRC) han sido una proteinorraquia (no mayor de 100 mg/ dl) sin pleocitosis ni bandas oligoclonales (estas últimas presentes sólo en algunos casos). Los estudios de imagen, tanto tomografía como resonancia cerebral, son normales en el 75% de los pacientes y se describe una variedad de anormalidades inespecíficas como atrofia cerebral, lesiones de sustancia blanca, irregularidades corticales y cambios vasculíticos. En el caso presentado la RM craneal fue normal y no se realizó el estudio del LCR por ausencia de clínica infecciosa y el curso subagudo y fluctuante de las manifestaciones neuropsiquiátricas.

El uso de otras técnicas—como la tomografía por emisión de positrones (SPECT)—ha dado lugar tanto a estudios normales como a casos de hipoperfusión global o focal (en ocasiones con mayor compromiso de los lóbulos frontales). En cuanto al electroencefalograma, puede ser normal o mostrar un patrón anormal inespecífico lento generalizado (lo más común), anomalías epileptiformes o respuestas fotoparoxísticas.

Cabe destacar que a pesar de la gran prevalencia de tiroiditis de Hashimoto descrita en la población con SD, sólo se han publicado 2 casos de EH⁶. Esto podría deberse a la dificultad—anteriormente citada—para reconocer una clínica mayoritariamente psiquiátrica en un paciente que previamente ha presentado alteraciones cognitivo-conductuales. Adicionalmente, en los pacientes con función tiroidea normal no suelen solicitarse anticuerpos de manera sistemática.

En comparación con otros trastornos neurológicos autoinmunes, como la miastenia grave o síndromes paraneoplásicos, en los que los anticuerpos están envueltos en mecanismos patogénicos como el bloqueo de la función de neurotransmisión o la disrupción de mecanismos de señalización celular, el rol de los anticuerpos antitiroideos en la patogénesis de la encefalopatía de Hashimoto resulta incierto.

La aparición de una tiroiditis de Hashimoto, con elevación de los anticuerpos anti-TPO y/ o antitiroglobulina, caracteriza la enfermedad sin que se haya encontrado relación entre la titulación de anticuerpos y la gravedad del cuadro, así como tampoco es determinante el estado de la función tiroidea. La existencia de otros anticuerpos positivos (como anti-NMDA, anti-tiroglobulina, antinucleares) y la presencia de anticuerpos anti-TPO hasta en el 10% de la población general sin tener sintomatología de tiroiditis han planteado si este último es sólo un marcador o la causa fisiopatológica.

Esta encefalitis suele describirse como “de buena respuesta” a los corticoides, aunque sólo el 40% experimenta un efecto completo y regresa al estado de base. La falta de respuesta al tratamiento esteroideo pone en duda el diagnóstico de la entidad, puesto que la hipótesis causal se considera autoinmune. Varios estudios destacan y recomiendan el uso de esteroides como opción terapéutica, dado que el cuadro se considera potencialmente reversible.

Las dosis sugeridas consisten en 2-3 mg/ kg/ día de prednisona durante el primer mes, seguida de 1 mg/ kg/ día por 2 a 4 meses hasta la mejoría total y finalmente su disminución gradual. El uso de otros fármacos inmunosupresores podría ser implementado como alternativa en casos en los que aparezcan efectos secundarios por esteroides, en especial a largo plazo¹⁰. En el caso en estudio, el primer ciclo de corticoides fue relativamente corto (4 semanas) a pesar de haberse detectado una mejoría parcial, y es por esto que se decidió repetir un segundo ciclo por un período mayor.

La dificultad diagnóstica y terapéutica de la encefalopatía de Hashimoto se sustenta en la variedad de manifestaciones clínicas, el curso clínico no uniforme (recaída-remisión o continuo progresivo), diferentes estructuras del sistema nervioso central afectadas en diferentes estadios de la enfermedad, poca evidencia de relación directa entre el estado de la función tiroidea y el desarrollo de los sínto-

mas, así como la existencia de múltiples procesos fisiopatológicos involucrados como posible causa. Todo ello determina que exista todavía un escaso reconocimiento de la enfermedad¹¹.

Se hace mención de este cuadro clínico con la finalidad de incluirlo dentro del diagnóstico diferencial en pacientes con clínica neuropsiquiátrica de aparición subaguda o fluctuante, que no responden a la medicación habitual y en los que se hayan excluido otras causas más comunes. Esto adquiere mayor relevancia si hay patología asociada de carácter autoinmune, como ocurre con mayor frecuencia en los niños con SD. Los argumentos que sustentan esta sugerencia son:

- La encefalitis de Hashimoto es una enfermedad neurológica infrecuente y, por tanto, poco conocida. Puede pasar desapercibida, especialmente en la población infantil, ya que su diagnóstico depende en un alto grado de su sospecha clínica.
- Aunque se asocia a tiroiditis, no es preciso que la función hormonal esté alterada, e incluso los anticuerpos pueden positivizarse a lo largo de la evolución de la enfermedad, por lo que se recomienda hacer controles rutinarios de anticuerpos en los casos que se sospeche esta entidad.
- Existe una dificultad añadida para el médico a la hora de valorar e identificar los síntomas de esta enfermedad en pacientes con SD, debido al perfil conductual muchas veces difícil de interpretar. Todo esto nos hace pensar que es posible que esté infradiagnosticada en el grupo de pacientes con SD.
- A pesar de la inexistencia de una etiopatogenia clara, el tratamiento con esteroides o inmunomoduladores es efectivo, por lo que debe ser considerado ante la sospecha diagnóstica para intentar beneficiar al mayor número de niños.

Lo más relevante de esta entidad, a pesar de ser poco frecuente, es que dispone de tratamiento con un porcentaje de respuesta significativo. Por esta razón es importante que ante su sospecha se realice la prueba terapéutica, dado que los síntomas neuropsiquiátricos generan una disfunción a escala familiar y social muy importante y la mejoría, aunque sea parcial, es de gran valor para los familiares y el entorno de este tipo de pacientes.

Bibliografía

1. Tüysüz D, Beker DB. Thyroid dysfunction in children with Down's Syndrome. *Acta Paediatr.* 2001;90:1389-93.
2. Savage GH. Myxoedema and its nervous symptoms. *J Ment Sci.* 1880;25:417.
3. Brain L, Jellinck EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet.* 1966;2:512-4.
4. Waternberg N, Greenstein D, Levine A. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: Pediatric perspective. *J Child Neurol.* 2006;21:1-5.
5. Castro-Gago M, Gómez-Lado C, Maneiro-Freire M. Hashimoto encephalopathy in a preschool girl. *Pediatr Neurol.* 2010;42:143-6.
6. Brodtmann A. Hashimoto encephalopathy and Down syndrome. *Arch Neurol.* 2009;66:663-6.
7. Schiess N, Pardo CA. Hashimoto's encephalopathy. *Ann NY Acad Sci.* 2008;1142:254-65.
8. Arrojo M, Pérez-Rodríguez MM, Mota M. Psychiatric presentation of Hashimoto's encephalopathy. *Psychosom Med.* 2007; 69:200-1.
9. Alink J, De Vries TW. Unexplained seizures, confusion or hallucinations: think Hashimoto encephalopathy. *Acta Paediatr.* 2008;97:451-3.
10. Castillo P, Woodruff B, Caselli R. Steroid-Responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol.* 2006;63:197-202.
11. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy. Syndrome or myth? *Arch Neurol.* 2003;60:164-71.