

ENCEFALOPATIA DE HASHIMOTO: UMA CAUSA DE DEMÊNCIA REVERSÍVEL

HASHIMOTO'S ENCEPHALOPATHY: A POTENTIALLY REVERSIBLE DEMENTIA

Inês Ferraz de Oliveira¹; Joana Urzal¹; Iuri Correia²; Fernando Aldomiro³

RESUMO

A Encefalopatia de Hashimoto (EH) é caracterizada pelo desenvolvimento de sintomas neuropsiquiátricos, tipicamente com alteração cognitiva de instalação rápida sendo por isso diagnóstico diferencial de demências rapidamente progressivas (DRP).

Reportamos o caso de uma mulher de 72 anos que recorre por confusão mental, desorientação temporo-espacial e tremor simétrico dos membros superiores, associado a hipertonía e hiperreflexia. Neste contexto postulou-se a hipótese de DRP. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética crânio-encefálica mostraram alterações inespecíficas. O eletroencefalograma mostrou lentificação difusa ligeira. A avaliação do líquido cefalorraquidiano (LCR) revelou hiperproteíno-ráquia. Foram excluídas causas infecciosas, metabólicas, medicamentosas, neoplásicas e paraneoplásicas. Identificou-se um hipotiroidismo com aumento sérico dos anticorpos anti-tiroglobulina 3000 UI/mL e anti-peroxidase 760 UI/mL. Foi assumida a hipótese de EH e foi iniciada corticoterapia sistémica, com regressão sintomática. Discutimos a importância do diagnóstico diferencial das demências de aparecimento recente, nomeadamente em idosos, por existirem múltiplas causas reversíveis quando identificadas e tratadas atempadamente.

Palavras-chave: Doença de Hashimoto; Demência

ABSTRACT

Hashimoto's Encephalopathy (HE) is characterized by the development of neuropsychiatric symptoms, typically with rapid onset cognitive impairment being therefore a differential diagnosis of rapidly progressive dementias (RPD).

We report a 72-year-old woman who resorts for mental confusion, temporal and spatial disorientation and symmetrical upper limbs tremor with hypertonia and hyperreflexia. In this context the hypothesis of RPD was postulated. Head computed tomography and magnetic resonance showed nonspecific changes. Electroencephalogram showed mild diffuse slowing. There was an elevated level of protein on cerebrospinal fluid examination. Infection, metabolic, drug-related, neoplastic and paraneoplastic causes were excluded. Hypothyroidism with serum elevation of anti-thyroglobulin (3000 IU/mL) and anti-peroxidase antibodies (760 IU/mL) was identified. The hypothesis of HE was assumed and systemic corticosteroid therapy was started, with symptomatic regression. We discuss the importance of differential diagnosis of recent-onset potentially reversible dementia, particularly in elderly, when diagnosed and treated in early stages.

Keywords: Hashimoto disease; Dementia.

INTRODUÇÃO

Encefalopatia de Hashimoto (EH) foi descrita pela primeira vez em 1966 por *Brain et al.*¹ como uma patologia cerebral com eventual componente vascular e presença de anticorpos anti-tiroideus podendo estar em relação com a Tiroidite de Hashimoto (TH). Apesar desta associação inicialmente estabelecida o mecanismo da doença não está até hoje clarificado e alguns grupos defendem que estas duas patologias não estão obrigatoriamente associadas.² Por esta razão a EH é também conhecida como Encefalopatia respondedora a corticoides associada a tiroidite auto-imune e meningoencefalite auto-imune não vasculítica.

CASO CLÍNICO

Reportamos o caso de uma mulher de 73 anos de idade foi levada ao serviço de urgência por queixas de confusão mental, gaguez, verborreia, tremor dos membros superiores, períodos de desorientação temporo-espacial, heteroagressividade e alucinações visuais com cerca de dois meses de evolução. Condicionado por este quadro verificava-se perda de autonomia para as atividades de vida diária e exaustão do cuidador o que levou a família a entrar em contacto com o serviço social. Como história progressiva a doente tinha apenas um internamento coincidente com o início da sintomatologia durante o qual foi identificado um hipotiroidismo e alteração

¹Interna de Formação Específica em Medicina Interna Serviço de Medicina 2, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal.

²Assistente em Medicina Interna, Serviço de Medicina 2, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal.

³Diretor de Serviço de Medicina Interna, Serviço de Medicina 2, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal.

✉ ines.ferrazdeoliveira@gmail.com

da enzimologia hepática tendo tido alta após regressão da sintomatologia simultânea a normalização da enzimologia hepática tendo por isso sido assumido quadro confusional em contexto de disfunção hepática. À observação objetivou-se discurso acelerado com períodos de gaguez, dificuldade na captação de atenção, alteração das funções neurológicas superiores com teste de mini-mental de 11, tremor generalizado (ausente em repouso), hipertonicidade em roda dentada dos membros superiores e amplitude aumentada dos reflexos bicipitais bilateralmente, sem outras alterações.

Perante a história e o exame objetivo foi colocada a hipótese diagnóstica de uma demência rapidamente progressiva e foi iniciada pesquisa etiológica. A punção lombar (PL) revelou apenas 2 células com hiperproteíno-ráquia 155,3 mg/dL, hiperalbuminorráquia 143 mg/dL e índice de Tibbling 0,31. A tomografia computadorizada (TC) crânio-encefálica (CE) confirmou atrofia cerebral. A ressonância magnética (RM) CE demonstrou redução da dimensão dos corpos mamilares e depósitos paramagnéticos nos núcleos lenticulares. O electroencefalograma (EEG) confirmou lentificação difusa ligeira, sem atividade paroxística. Da avaliação analítica destacavam-se: alteração da função tiroideia [hormona estimulante da tiroide (TSH) 13,84 mUI/L; triiodotironina livre (FT3) 2,54 pg/mL; tiroxina livre (FT4) 0,93 ng/dL] com aumento do anticorpo anti-tiroglobulina (ac anti-TGB) > 3000 UI/mL e anticorpo anti-tireoperoxidase (ac anti-TPO) 760 UI/mL e hiperbilirrubinemia 1,77 mg/dL com normalização pós-prandial.

Perante estes resultados assumiu-se diagnóstico de encefalopatia de Hashimoto (EH) e foi iniciada prednisolona na dose de 1mg/kg/dia com progressiva diminuição da dose administrada. Assumiu-se também o diagnóstico de síndrome de Gilbert com hiperbilirrubinemia em jejum que resolvia espontaneamente após alimentação. Teve alta com melhoria franca da sintomatologia que se manteve nas reavaliações feitas em ambulatório. Na reavaliação após 12 meses de terapêutica a senhora está assintomática medicada com 5 mg/dia de prednisolona, tendo recuperado a autonomia prévia ao aparecimento dos sintomas.

DISCUSSÃO

Encefalopatia de Hashimoto é uma síndrome rara, com prevalência estimada de 2,1/100000 habitantes.² Está descrito o seu aparecimento desde a adolescência até a terceira idade, no entanto a média de idade do diagnóstico é na quarta década de vida e, à semelhança de outras patologias auto-imunes, tem uma maior incidência no sexo feminino (homem 1:4 mulheres).

Desde a sua primeira descrição tem sido estudada com objetivo de ter um melhor entendimento do seu mecanismo fisiopatológico, no entanto este permanece um ponto de discordância. Existem, no entanto, alguns pontos consensuais na fisiopatologia desta doença: (1) EH não parece ser dependente da função tiroideia uma vez que a maioria dos doentes está eutiroideu na altura do diagnóstico, dividindo-se os restantes com distribuição semelhante entre hiper e hipotiroidismo,³ (2) o facto de esta patologia responder a corticoterapia ou outros imunossuppressores, ter a presença de anticorpos anti-tiroideus e ser mais frequente em mulheres suporta a hipótese de se tratar de uma doença com mecanismo auto-imune. Apesar da presença de anticorpos anti-tiroideus ser característica e necessária para o diagnóstico, continua a não ser claro que esta encefalopatia esteja relacionada com a tiroidite de Hashimoto uma vez que esta tem uma prevalência estimada de 0,3-2% enquanto a presença de anti-corpos anti-tiroideus sobe até uma prevalência de 10% na população saudável.⁴

A sua apresentação clínica é muito variável. Caracteriza-se pelo aparecimento de sintomas neuro-psicológicos não havendo, no entanto, um desenvolvimento temporal típico desta doença. Existem, na bibliografia, diversas apresentações como retenção urinária,⁵ cefaleia crónica⁴ ou alterações de memória e ataxia.⁶ No entanto, segundo a revisão sistemática feita por *Holanda et al*³ na qual foram incluídos 130 doentes de 52 estudos, em 44,6% dos casos a apresentação é aguda sendo a apresentação mais comum (65%) o aparecimento de défices cognitivos. Assim, torna-se fulcral incluir esta patologia do diagnóstico diferencial do aparecimento de quadros demenciais, nomeadamente quando na presença de uma demência

Tabela 1: Causas de demências rapidamente progressivas.

| Degenerativa | Vascular | Infeciosa | Imunomediada | Tumoral | Tóxico-metabólica | Psicogénica |
|---|--|--|---|--|---|---|
| Doença por priões D. Creutzfeldt-Jakob | Doença cerebrovascular | Encefalites VHS-1 VIH Poliomavírus Panencefalita esclerosante Subaguda | Não Paraneoplásicas Esclerose Múltipla Encefalomielite disseminada Aguda Encefalopatia Hashimoto | Neoplasias Primárias Secundárias | Tóxicas Metais Fármacos Radioterapia Quimioterapia | Pseudodemência depressiva |
| Clássicas Alzheimer Corpos Lewy Degeneração lobar frontotemporal Parkinson Paralisia Supranuclear Progressiva Degeneração Corticobasal | Angiopatia amilóide cerebral Trombose microangiopática Vasculites Centrais primárias Secundárias | Meningo-encefalites Fungos Tuberculose Neurossifilis | Lúpus Sjogren Sarcoidose Encefalopatia límbica | Linfomas primários Não Hodgkin células B Intra-vascular | Metabólicas Desiquilíbrio electrolítico Disfunção paratiroideia Défice vitamínico Disfunção hepática Disfunção renal | Outra patologia psiquiátrica Perturbação de personalidade Psicose Patologia conversiva Simulação |
| | | | Paraneoplásicas Encefalopatia límbica paraneoplásica Encefalopatia anti-receptor NMDA | Não neoplásica Hematoma subdural | | |

rapidamente progressiva. Assumindo um quadro de demência rapidamente progressiva o diagnóstico diferencial inclui patologias de etiologias diferentes⁷ (degenerativa, vascular, infecciosa, imunomediada, tumoral, tóxica, metabólica e psicogénica) conforme observado na Tabela 1. Para tal é necessário recorrer a múltiplos exames complementares de diagnóstico que permitam a distinção entre as múltiplas etiologias.

A abordagem inicial de um quadro de demência rapidamente progressiva deve incluir avaliação analítica sérica, punção lombar, tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC CE), eletroencefalograma (EEG) e ressonância magnética crânio-encefálica (RM CE). Na avaliação analítica é típico existir um aumento dos anticorpos anti-peroxidase (ac antiTPO) e anti-tiroglobulina (ac antiTg), sendo o primeiro o mais frequentemente encontrado^{3,5,8} no entanto não existe relação nenhuma descrita entre o título encontrado e a atividade da doença. Paralelamente estão descritas ligeiras alterações hepáticas coincidente com o início da sintomatologia, tal como aconteceu no caso que apresentamos.⁸ A avaliação do líquido cefalorraquidiano colhido por punção lombar está alterada em até 80% dos casos sendo a alteração mais frequente o aumento das proteínas. Pode existir uma pleocitose linfocítica e ocasionalmente é descrita a presença de bandas oligoclonais, proteína 14-3-3, ac antiTPO e ac antiTg, no entanto nenhuma destas alterações é considerada específica da EH.^{3-5,7,8} O eletroencefalograma embora não específico, encontra-se frequentemente alterado sendo as alterações mais frequentes lentificação difusa ou focal, atividade focal delta intermitente e raramente ondas trifásicas e atividade epileptiforme.^{3,4,7,8} Os exames de imagem são frequentemente normais no entanto podem apresentar alterações inespecíficas como atrofia e isquémia cerebral, visíveis na TC e RM CE ou hiperintensidades da substância branca, edema e inflamação na RM CE.^{3,4,7,8} Embora nenhuma das alterações nos exames de imagem ou do EEG sejam específicas, todas elas parecem regredir quando

instituída precocemente terapêutica com corticoides. Em alguns estudos foi realizada tomografia computadorizada por emissão de próton único (SPECT) tendo sido descritos casos pontuais de hipoperfusão focal ou difusa ligeira.^{3,8} Apesar das alterações descritas anteriormente o diagnóstico da EH depende apenas da presença de anticorpos antitiroideus, da exclusão de outras causas para as alterações clínicas encontradas e da resposta terapêutica à corticoterapia.

Assim, é perceptível que a terapêutica se baseie em corticoterapia. Apesar de não existir um esquema terapêutico de corticoterapia consensual é comum a todos os autores que a corticoterapia deve ser iniciada assim que possível, em doses elevadas (pulsos de metilprednisolona 0,5-1g/dia 3-5 dias ou prednisolona 1-2 mg/kg/dia) e com uma redução lenta que pode chegar até 2 anos. Nos casos em que existe uma recidiva durante a redução da dose de corticoterapia por ser aumentada a dose para redução mais lenta ou iniciada terapêutica com imunossuppressores (azatioprina, metotrexato e ciclofosfamida), imunoglobulina humana ou plasmaférese, no entanto é escassa a experiência com estes últimos esquemas terapêuticos.^{3-5,8} Em alguns casos, dependendo da alteração da tiroide e da presença de convulsões pode ser necessário iniciar terapêutica dirigida a cada uma destas alterações. O prognóstico depende da instituição precoce da terapêutica adequada e da velocidade de regressão dos sintomas após início de terapêutica.

A Encefalopatia de Hashimoto é assim uma das causas que não deve ser esquecida no diagnóstico diferencial dos quadros de demência, independentemente da idade do doente, do tempo de progressão de doença e da presença de alterações sugestivas de patologia neuro-degenerativa como atrofia cerebral nos exames de imagem uma vez que se trata de uma patologia com muito bom prognóstico, quando identificada e tratada precocemente.

Não existem conflitos de interesse.

Não existe financiamento para este trabalho.

BIBLIOGRAFIA

1. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet*. 1966;2:512.
2. Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *Journal of the Neurological Sciences*. 2004;217:165-8.
3. Holanda NC, Lima DD, Cavalcanti TB, Lucena CS, Bandeira F. Hashimoto's Encephalopathy: Systematic Review of the Literature and an Additional Case. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2011;23:384-90
4. Correia I, Marques IB, Ferreira R, Sousa L. Encephalopathy Associated with Autoimmune Thyroid Disease: A Potentially Reversible Condition. *Case Reports in Medicine*. 2016; 2016: 9183979.
5. Cooper BL, Appel SE, Ammar HM. A young female with urinary retention – Hashimoto's Encephalopathy; *American Journal of Emergency Medicine*. 2017; 35:943.e1-943.e2.
6. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto Encephalopathy: Syndrome or Myth? *Arch Neurol*. 2003;60:164-71
7. Engelhardt E. Demências rapidamente progressivas. Uma revisão breve. *Rev Bras Neurol*. 2010;46: 5-15.
8. Vieira A, Carrilho F, Carvalheiro M. Encefalopatia de Hashimoto. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2010;02:83-91.