

## L'ENCEFALOPATIA DI HASHIMOTO

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

### Definizione ed epidemiologia

L'encefalopatia di Hashimoto (HE) è una rara forma di encefalopatia associata agli anticorpi anti-tiroide, anche conosciuta come "encefalopatia steroide-responsiva".

Ne sono stati descritti circa 200 casi: la prevalenza stimata è di circa 2/1.000.000, colpisce maggiormente il sesso femminile (rapporto M/F = 1/4), prevalentemente nella 5°-6° decade di vita.

### Patogenesi

È sconosciuta, ma si presume sia di tipo autoimmune, con questi meccanismi ipotizzati:

- vasculite autoimmune del sistema nervoso centrale (SNC);
- cross-reattività auto-anticorpale tra tiroide e SNC;
- effetto tossico del TRH nel SNC.

### Clinica

La **presentazione** della malattia è molto insidiosa: nella maggior parte dei casi esordisce con le caratteristiche di un'encefalopatia aspecifica, con alterazioni dello stato di coscienza (da confusione mentale fino al coma) e decadimento dello stato cognitivo.

L'HE conclamata si suddivide in due **tipologie**:

- tipo vasculitico, caratterizzato da opsoclono, atassia della marcia, sintomi neurologici che simulano l'*ictus* (afasia, deficit focali, emiparesi), è più tipico dei giovani e ha andamento *relapsing-remitting*;
- tipo demenza, caratterizzato da progressivo decadimento cognitivo, alterazioni comportamentali, con sintomi psichiatrici che simulano la schizofrenia (mania, psicosi, allucinazioni visive/uditive, depressione), è più tipico degli anziani e ha andamento insidioso-progressivo.

In entrambe le tipologie, le manifestazioni più frequenti sono di tipo epilettico, con crisi parziali/generalizzate (52-66%), oppure tremori e mioclono (60-66%). A queste caratteristiche si aggiungono eventualmente quelle associate alla tireopatia sottostante, che talvolta confondono la diagnosi di HE.

In **età pediatrica** le manifestazioni più frequenti sono quelle epilettiche, resistenti ai farmaci, oppure alterazioni dello stato di coscienza o progressivo calo della *performance* scolastica.

La maggior parte dei pazienti con HE presenta tiroidite di Hashimoto; tuttavia, solo in casi sporadici i pazienti con **tireopatia** sviluppano l'HE. Nel 65-75% dei casi è presente eutiroidismo o ipotiroidismo subclinico, nel 16-20% ipotiroidismo e nel 5-7% ipertiroidismo.

### Diagnosi

La malattia si associa all'aumento di **anticorpi** anti-Tg (73%), anti-TPO (86-100%), anti-recettore del TSH (10-20%). Il titolo anticorpale tende a essere più elevato nei pazienti con HE rispetto a quelli con tiroidite di Hashimoto, ma non correla con la gravità di malattia.

**RM**: può essere normale (50% dei casi), oppure presentare alterazioni aspecifiche (36-49%), come demielinizzazione, edema, atrofia o lesioni ischemiche.

**SPECT**: può essere normale (18%) o presentare ipoperfusione globale/focale (9-18%).

**<sup>18</sup>F-FDG-PET**: può mostrare ipometabolismo profondo a livello di lobo temporale, insula, giunzione temporo-occipitale.

In alcuni casi si è osservata la normalizzazione del quadro radiologico dopo il trattamento dell'HE.

**EEG**: rallentamento generalizzato dell'attività corticale nell'85-98% dei casi.

Nel **liquor** si possono rilevare: iperproteinorachia (85%), bande oligoclonali (8-33%), elevata sintesi di IgG (14%), linfocitosi (62%), auto-anticorpi (anti-TPO, anti-Tg, anti-TSH-R, 62-75%), con glicorachia normale. Nel 68-83% dei casi sono presenti gli anticorpi anti-NAE (porzione amino-terminale dell'alfa-enolasi, antigene rinvenuto nel tessuto cerebrale di pazienti con HE) dotati di alta specificità, ma bassa sensibilità.

La **diagnosi è clinica e di esclusione**, mediante **criteri diagnostici**, che tuttavia non sono universalmente accettati e sui quali non esiste attualmente una *consensus*. I più utilizzati sono i criteri di Zhou (2016) e quelli di Castillo (2006), illustrati nella tabella.



Criteria diagnostici (riadattati da 1 e 6)
Encefalopatia manifesta con decadimento cognitivo, più almeno uno tra: disordini neuro-psichiatrici (allucinazioni-paranoia), mioclono, distonia, scosse tonico-cloniche generalizzate o crisi parziali, deficit neurologici focali, alterazioni dello stato di coscienza.
Laboratorio: presenza di alti titoli di Ab anti-TPO.
Esclusione (esami ematochimici, urinari, liquorali o radiologici) di malattie infettive, tossiche, metaboliche, neoplastiche, vascolari, neurologiche o strutturali.
Risposta completa o quasi completa al trattamento steroideo, con ritorno ai livelli basali dello stato neurologico.
Eutiroidismo o ipotiroidismo subclinico (TSH < 20.0 mIU/L), che non spiegherebbero l'encefalopatia.
Esclusione della presenza di auto-anticorpi anti-canale neuronale del calcio o del potassio voltaggio-dipendenti o paraneoplastici, che orientino verso diagnosi alternative.

### Diagnosi differenziale

È necessario escludere altre forme di encefalopatia (autoimmuni, metaboliche, tossiche, encefalo-mielite acuta disseminata), malattie da prioni, infezioni (encefaliti, meningo-encefaliti), malattie infiammatorie (LES, vasculiti) e neuro-degenerative, demenze, neoplasie, *ictus*.

### Terapia, prognosi e follow-up

Come **prima linea** sono indicati i **corticosteroidi** somministrati per 5 giorni a dose immuno-soppressiva (prednisone 1-2 mg/kg/die per *os* oppure metilprednisolone 500-1000 mg/die ev) e poi scalati gradualmente.

Nei pazienti resistenti alla terapia steroidea, come **seconda linea**, si possono associare farmaci **immuno-modulatori** (rituximab, azatioprina, ciclofosfamide o methotrexate).

Nei **casi refrattari** sono stati descritti interventi terapeutici con immunoglobuline (2 g/kg/die ev per 5 giorni) o plasmferesi.

A questi vanno aggiunti il trattamento della tireopatia di base e della sindrome epilettica associata (è stato suggerito il levetiracetam per le possibili proprietà anti-infiammatorie associate).

La **prognosi** non è ben definita: il 12.5% dei pazienti va incontro a remissione completa, il 12.5% è resistente alle terapie disponibili e il 60% ha un andamento del tipo *relapsing-remitting*. Nei restanti casi la risposta è parziale, con lieve compromissione neurologica residua (tremori, atassia, amnesia). Sembra che alti titoli anticorpali iniziali siano associati a migliore risposta terapeutica.

Per **monitorare** l'andamento della malattia sono stati consigliati EEG seriati, test neuro-psicologici e, in alcuni casi, analisi seriate del liquor.

### Conclusione

L'HE è da **sospettare** nei pazienti che manifestino sintomi neuro-psichiatrici (soprattutto con presentazione atipica) o demenza rapida e progressiva in associazione a tireopatia autoimmune (o in presenza di titoli anticorpali serici), resistenti alla terapia, con sintomatologia recidivante, particolarmente se di sesso femminile e con familiarità per malattie autoimmuni. Nei bambini sono suggestivi i casi di epilessia di nuova insorgenza resistente alla terapia anti-comiziale.

### Bibliografia

1. Zhou JY, Xu B, Lopes J, et al. Hashimoto encephalopathy: literature review. Acta Neurol Scand [2017, 135: 285-90](#).
2. Montagna G, Imperiali M, Agazzi P, et al. Hashimoto's encephalopathy: a rare proteiform disorder. Autoimmun Rev [2016, 15: 466-76](#).
3. Kirshner HS. Hashimoto's encephalopathy: a brief review. Curr Neurol Neurosci Rep [2014, 14: 476](#).
4. Menon V, Subramanian K, Thamizh JS. Psychiatric presentations heralding Hashimoto's encephalopathy: a systematic review and analysis of cases reported in literature. J Neurosci Rural Pract [2017, 8: 261-7](#).
5. Sawka AM, Fatourechi V, Boeve BF, Mokri B. Rarity of encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis: a case series from Mayo Clinic from 1950 to 1996. Thyroid [2002, 12: 393-8](#).
6. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. Arch Neurol [2006, 63: 197-202](#).