

# Encefalopatia de Hashimoto

## *Hashimoto's encephalopathy*

Alexandra Vieira<sup>1</sup>, Francisco Carrilho<sup>2</sup>, Manuela Carvalheiro<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Interna do Internato Complementar de Endocrinologia

<sup>2</sup> Chefe de Serviço de Endocrinologia,

<sup>3</sup> Directora do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospitais da Universidade de Coimbra, e Professora da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

**Correspondência:** Alexandra Vieira · Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo · Hospitais da Universidade de Coimbra · Praceta Mota Pinto · 3000-175 COIMBRA · alexandravieiracastro@hotmail.com

**Aceitação:** Artigo recebido em 20/10/2010, revisto em 22/11/2010 e aceite para publicação em 30/12/2010.

### RESUMO

A encefalopatia de Hashimoto (EH), também denominada por encefalopatia respondedora aos corticóides associada a tiroidite auto-imune, é uma síndrome rara.

O mecanismo etiopatogénico é desconhecido mas a maior parte das evidências aponta para uma vasculite auto-imune ou outro processo inflamatório, talvez associado com deposição de imuno-complexos e, possivelmente, desarranjando a microvasculatura cerebral.

A apresentação é heterogénea com um curso fulminante, subagudo ou mais crónico de declínio do estado mental, frequentemente acompanhado por convulsões e mioclonias.

Uma característica essencial para o diagnóstico de EH é a presença de títulos elevados de anticorpos anti-tiroideus, independentemente da presença ou não de disfunção tiroideia. Não existe uma relação clara entre a severidade dos sintomas neurológicos e o tipo ou título dos anticorpos.

Não existem dados clínicos, laboratoriais ou neurorradiológicos específicos que definam a EH, pelo que o seu diagnóstico requer a exclusão de outras patologias de natureza metabólica, tóxica, vascular, inflamatória ou paraneoplásica. O LCR é anormal em cerca de 80% dos doentes sendo a anomalia mais frequente uma concentração elevada de proteínas. Na maioria dos doentes estão presentes anomalias electroencefalográficas inespecíficas mas a RMN é geralmente normal.

O tratamento de eleição consiste na administração de corticóides e tratamento da disfunção tiroideia, se presente.

O prognóstico geralmente é bom, mas uma minoria apresenta défices cognitivos persistentes, particularmente os casos em que houve atraso no diagnóstico.

### PALAVRAS-CHAVE

Encefalopatia; Tiroidite; Hashimoto.

### SUMMARY

*Hashimoto's encephalopathy (HE), also referred as a steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis, is a rare syndrome.*

*The etiopathogenic mechanism is unknown. Most evidence points to an autoimmune vasculitis or other inflammatory process perhaps associated with deposition of immune complexes and possibly seriously disturb the cerebral microvasculature.*

*The presentation is heterogeneous with a fulminant, subacute or more chronic decline in mental status, often accompanied by seizures and myoclonus.*

*An essential feature for the diagnosis of HE is the presence of high levels of anti-thyroid antibodies,*

*regardless of the presence or absence of thyroid dysfunction. There isn't a clear relationship between severity of neurological symptoms and the type or title of the antibodies.*

*The clinical, laboratory and neuroradiological data are not specific of HE, so its diagnosis requires the exclusion of metabolic, toxic, vascular, paraneoplastic or inflammatory diseases. The CSF is abnormal in about 80% of patients being the most common abnormality a high concentration of proteins. In most patients nonspecific electroencephalographic abnormalities are present, but MRI is usually normal.*

*The treatment of choice is administration of corticosteroids and treatment of thyroid dysfunction, if present.*

*The prognosis is generally good, but a minority of patients shows persistent cognitive deficits, particularly those where the diagnosis has been delayed.*

#### KEYWORDS

*Encephalopathy; Thyroiditis; Hashimoto.*

## INTRODUÇÃO

A encefalopatia de Hashimoto (EH), descrita pela primeira vez em 1966<sup>1-7</sup>, é uma síndrome rara associada à tiroidite de Hashimoto.

Contrariamente à disfunção cognitiva associada ao hipo/hipertiroidismo, a EH é uma doença imuno-mediada mais do que um efeito directo de alterações da função tiroideia sobre o SNC.

A EH também é designada por encefalopatia respondedora aos corticóides associada com tiroidite auto-imune (SREAT – steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis) e por meningoencefalite auto-imune não vasculítica<sup>8</sup>.

É uma doença potencialmente fatal associada à presença de mioclonias, alteração do estado de consciência, declínio cognitivo rápido e sintomas neuropsiquiátricos (psicose e alucinações)<sup>1</sup>. É uma importante causa de demência potencialmente reversível, uma vez que os sintomas podem ser completamente resolvidos com o tratamento rápido e adequado<sup>1</sup>.

## PATOFISIOLOGIA

O mecanismo patofisiológico da EH é desconhecido<sup>9,10</sup>. Esta doença não parece

estar directamente relacionada com alteração da função tiroideia, uma vez que a maioria dos doentes estão em eutiroidismo na altura do diagnóstico.

Têm sido propostos vários mecanismos para explicar a encefalopatia associada à tiroidite de Hashimoto como o edema cerebral, a vasculite cerebral auto-imune<sup>9,10-12</sup>, a existência de um antigénio comum ainda não identificado entre o SNC e a tiróide<sup>1,2,11</sup> e o excesso de TRH a nível central<sup>9</sup>. Tem sido proposto um efeito tóxico do aumento da TRH no SNC, visto que alguns doentes melhoram com a administração de levotiroxina apesar de estarem em eutiroidismo<sup>7,13,14</sup>.

A maior parte das evidências aponta para uma vasculite auto-imune ou outro processo inflamatório, talvez associado com deposição de imuno-complexos e, possivelmente, desarranjando a microvasculatura cerebral. Os dados que apoiam uma etiologia auto-imune são os seguintes<sup>9</sup>:

1. Maior prevalência em indivíduos do sexo feminino, à semelhança do que acontece com muitas doenças auto-imunes<sup>7,11,14</sup>;
2. Associação com outras doenças auto-imunes, como a *miastenia gravis*, anemia perniciosa, atrofia esplénica, cirrose biliar primária, acidose

- tubular renal distal ou glomerulonefrites<sup>15-17</sup>;
3. Prevalência elevada do haplótipo HLA B8 DRw3<sup>18</sup>, perfil comum a outras doenças auto-imunes;
  4. Curso flutuante com remissões e exacerbações em muitos casos;
  5. Dados laboratoriais que indicam autoimunidade tiroideia (anticorpos anti-tiroideus elevados)<sup>19</sup>;
  6. Análise do LCR compatível com processo inflamatório;
  7. Melhoria com corticoterapia ou outras terapêuticas imunossupressoras<sup>9,20,21</sup>.

A natureza da relação entre tiroidite de Hashimoto e EH não é clara. Alguns autores defendem que a associação entre a presença de anticorpos anti-tiroideus e a EH é apenas uma coincidência: a EH é rara embora a prevalência destes anticorpos seja elevada (2-10% dos adultos jovens e 5-20% dos adultos mais velhos apresentam títulos elevados)<sup>13,22</sup>.

A tiroidite de Hashimoto, por si só, está associada com doenças auto-imunes neurológicas e sistémicas, nomeadamente *miastenia gravis*<sup>23</sup>, lúpus eritematoso sistémico e DM tipo 1<sup>13</sup>.

Os sintomas da EH não aparecem paralelamente com os sintomas da tiroidite. Para além disso, as alterações nos níveis de anticorpos anti-tiroideus não correspondem de forma consistente com os sintomas neurológicos nem melhoram com o tratamento. Estes achados levaram a que alguns autores defendessem a designação encefalopatia respondedora aos corticóides associada com tiroidite auto-imune como a mais adequada.

A natureza da resposta auto-imune não é bem conhecida. A EH pode resultar de uma lesão neuronal directa mediada por anticorpos<sup>11</sup>. A EH pode representar uma vasculite que resulta de uma inflamação endotelial ou de deposição de imuno-complexos. Os resultados obtidos com o SPECT (*single photon emission computed tomography*) sugerem envolvimento vascular<sup>12,13,18</sup>. Um

potencial marcador específico poderá ser um anticorpo expresso contra a parte amina terminal da enzima  $\alpha$ -enolase. Ainda não foi encontrado um papel patogénico para este anticorpo, contudo como a  $\alpha$ -enolase é expressa nas células endoteliais, pode mediar a vasculite.

A EH pode representar uma doença de imunocomplexos, uma vez que estes foram encontrados no LCR de alguns doentes<sup>24</sup>. Assim, na ausência de disrupção da barreira hemato-encefálica, sugere possível síntese intra-tecal destes anticorpos. Outros autores não encontraram estes anticorpos no LCR de doentes com EH<sup>25</sup>.

A EH pode ser um processo desmielinizante primário relacionado com a encefalomielite aguda disseminada<sup>9</sup>, visto alguns doentes apresentarem alterações semelhantes em exames anatomopatológicos e imagiológicos<sup>13</sup>.

A principal evidência a favor da teoria que a elevação da TRH tem um efeito tóxico sobre o SNC relaciona-se com a melhoria clínica após a administração de levotiroxina mesmo em doentes em eutiroidia<sup>9</sup>. O tratamento com levotiroxina reduziria a secreção de TRH<sup>9</sup>. Os defensores desta teoria defendem que a TRH é um neurotransmissor que apresenta uma acção facilitadora sobre os neurónios motores os quais podem ser responsáveis pelo aparecimento de estados confusoriais, crises convulsivas e mioclonias<sup>9</sup>; está descrito o aparecimento de mioclonias e tremor após a administração de TRH, o que apoia esta teoria<sup>26</sup>. Contudo, se a elevação de TRH fosse crucial para o aparecimento da encefalopatia, deveríamos encontrar casos semelhantes entre doentes hipotiroideus, independentemente da sua causa<sup>9</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA

Uma revisão publicada em 2006 documentou apenas 121 casos de EH publicados<sup>27</sup>. Contudo, a síndrome pode estar subdiagnosticada. Num estudo epidemiológico intra-hospitalar em que todos os doentes

com sintomas neurológicos inexplicados consistentes com EH foram rastreados, a prevalência estimada foi de 2,1 por 100000<sup>28</sup>.

Os doentes têm em média 41-44 anos na altura em que iniciam os sintomas (9-78)<sup>16,29,34</sup>. As mulheres são cerca de 4 vezes mais afectadas que os homens.

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA

As manifestações clínicas da EH incluem um início subagudo a agudo de confusão com alteração do estado de consciência<sup>25</sup>. Têm sido descritos 2 padrões de apresentação<sup>3,4,9</sup>: vasculítico e difuso-progressivo.

Padrão de tipo vasculítico<sup>9</sup> – caracteriza-se por episódios AVC-like, com défices neurológicos focais transitórios, acompanhados ou não de alterações cognitivas, confusão e convulsões<sup>9</sup>. Os doentes podem apresentar alteração do estado de consciência, (de apresentação aguda ou subaguda) que oscila entre a sonolência transitória e o coma<sup>9</sup>. Ocasionalmente pode ocorrer febre<sup>9,32</sup>. O exame neurológico mostra défices neurológicos focais transitórios ou residuais assim como alterações cognitivas ligeiras<sup>9</sup>. O curso clínico é flutuante com períodos de remissão e de exacerbação; em muitos casos as exacerbações associam-se ao período menstrual<sup>9</sup>. O prognóstico normalmente é favorável, embora alguns doentes refiram falta de concentração persistente entre os episódios<sup>9</sup>.

Padrão difuso-progressivo – caracteriza-se por um início insidioso, com uma deterioração cognitiva progressiva, acompanhada de confusão, psicose, sonolência e coma<sup>9</sup>. Frequentemente existem crises focais ou generalizadas, mioclonias<sup>9</sup>, tremor<sup>33</sup> ou ataxia<sup>34,35</sup>. Não existem défices focais ao exame neurológico mas os testes neuropsicológicos revelam défices cognitivos severos<sup>9</sup>. O curso clínico pode ser flutuante e o prognóstico é igualmente favorável<sup>9</sup>.

Estes padrões clínicos podem sobrepor-se. Para além da confusão e alteração do estado

de consciência, outros sinais neurológicos são frequentes em ambos os grupos: cerca de dois terços dos doentes apresentam crises convulsivas tónico-clónicas focais ou generalizadas<sup>13,36-38</sup>. Em cerca de 12% dos casos verifica-se o estado de mal epilético. Mioclonias ou tremor estão presentes em até 38% dos casos; as mioclonias podem ser focais ou multifocais. Cerca de 85% dos doentes apresenta hiperreflexia difusa e outros sinais piramidais. Psicoses, especialmente alucinações visuais, mas também delírios paranóides estão presentes em 25-36% dos doentes<sup>13,36</sup>. O diagnóstico pode ser difícil porque a variedade de sintomas implica abordagens por diferentes profissionais: endocrinologistas, neurologistas e psiquiatras<sup>39</sup>.

A doença pode ser auto-limitada, evoluir através de surtos e remissões ou progressiva.

Síndromes raras associadas a EH incluem cerebelopatia com ou sem encefalopatia, mielopatia isolada e coreia<sup>36,40-42</sup>. Em alguns casos ocorre envolvimento do sistema nervoso periférico com ganglionopatia cerebral, polineuropatia desmielinizante e/ou amiotrofia<sup>4,43,44</sup>.

Os sintomas sistémicos, como a febre, são raros<sup>18</sup>. Os sintomas neurológicos podem ocorrer em doentes com tiroidite de Hashimoto conhecida ou não. O desenvolvimento de tiroidite de Hashimoto clínica pode ocorrer em até 3 anos após a apresentação de EH<sup>14</sup>.

## EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

Uma característica essencial para o diagnóstico de EH é a presença de títulos elevados de anticorpos anti-tiroideus (anti-TPO e/ou anti-Tg). Os anticorpos anti-peroxidase (anti-TPO) estão presentes em quase todos os doentes e os anti-tiroglobulina (anti-Tg) estão presentes em cerca de 40%. Não existe uma relação clara entre a severidade dos sintomas neurológicos e o tipo ou concentra-



ção de anticorpos<sup>9</sup>. Para além disso, os níveis dos anticorpos podem ou não diminuir com o tratamento<sup>13,18,36,45</sup>. Dada a prevalência destes anticorpos na população geral (2-20%), estes não podem ser considerados um marcador específico da EH.

Os anticorpos anti-tiroideus são raramente medidos no LCR. A sensibilidade e especificidade destes anticorpos no LCR não são claras: enquanto alguns autores os encontram nos seus doentes, outros não.

Cerca de 23-35% dos doentes com EH apresentam hipotiroidismo subclínico, 17-20% apresentam hipotiroidismo<sup>13,36</sup>. Cerca de 7% são hipertiroideus e os restantes estão em eutiroidia.

O LCR é anormal em cerca de 80% dos doentes com EH<sup>9</sup>. A anomalia mais frequente é uma concentração elevada de proteínas (48-298mg/dL)<sup>4,8,9,39</sup>, que está presente em cerca de 75% dos casos; valores superiores a 100mg/dL são raros, ocorrendo em cerca de 20% dos casos. Uma pleocitose linfocítica está presente em 10-25% dos casos<sup>9</sup>. A concentração de glicose é normal. As bandas oligoclonais podem ou não estar presentes<sup>9</sup>. Tem sido descrito o aumento da proteína 14-3-3 (associada à doença de Creutzfeldt-Jakob), mas este nem sempre se verifica<sup>9,46</sup>.

Em 2 casos detectaram-se anticorpos antitiroideus no LCR<sup>9,47,48</sup>.

Em cerca de 90-98% dos doentes estão presentes anomalias electroencefalográficas inespecíficas<sup>9</sup>. Podem estar presentes alterações com recorrência periódica de complexos trifásicos semelhantes aos da doença de Creutzfeldt-Jakob<sup>3</sup>.

O EEG frequentemente mostra uma lentificação difusa, mas também lentificações focais, ondas trifásicas e actividade delta focal intermitente.

O EEG tende a normalizar de forma persistente com a corticoterapia<sup>9</sup>. Alguns autores defendem que as alterações electroencefalográficas revertem rapidamente com a administração de esteróides, enquanto outros

notam que a melhoria electroencefalográfica é mais demorada que a melhoria clínica.

A RMN geralmente é normal. Podem aparecer lesões focais na EH que podem simular tumores cerebrais, granulomas, infecções, AVC ou até processos degenerativos<sup>49</sup>. A RMN pode demonstrar atrofia cerebral<sup>9,49</sup> ou anomalias inespecíficas em T2 na substância branca subcortical<sup>9,49</sup>. Isto pode ser um achado incidental, contudo existem relatos de resolução ou regressão destas alterações com o tratamento.

Em raros casos, a RMN mostram alterações na substância branca focais ou difusas sugerindo desmielinização primária. Outras alterações por vezes presentes são o reforço das meninges e anomalias em T2 em ambos os hipocampos<sup>9</sup>. As lesões podem persistir ou desaparecer após o tratamento<sup>9</sup>.

A angiografia cerebral é normal<sup>9</sup>. A SPECT pode mostrar hipoperfusão global, focal ou multifocal<sup>9</sup>.

A PCR e a VS estão elevadas em alguns doentes<sup>9</sup>. Foram descritas alterações ligeiras das enzimas hepáticas em 12-20% dos doentes.

## DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico de EH é necessário a presença de anticorpos antitiroideus (anti-TPO e/ou anti-Tg) elevados em doentes com uma apresentação clínica compatível e resposta à corticoterapia.

Os exames complementares de diagnóstico essenciais para excluir outras patologias são: punção lombar (realização de exames microbiológicos), EEG, RMN com administração de gadolínio.

Uma vez que o tratamento da EH consiste em terapêutica imunossupressora, é importante excluir um quadro infeccioso.

Qualquer doença associada com uma síndrome de delírio ou demência rapida-

mente progressiva pode ser confundida com a encefalopatia de Hashimoto. Estas incluem a doença de Creutzfeldt-Jakob<sup>8,9,19</sup>, a encefalomielite disseminada aguda, as encefalopatias metabólicas tóxicas, a meningoencefalite viral, as doenças psiquiátricas (depressão, ansiedade, psicose), a meningite carcinomatosa, a encefalite para-neoplásica, a demência degenerativa (demência de Alzheimer), a demência de corpos de Lewy, a demência frontotemporal<sup>3,19</sup>, o AVC ou AIT e a vasculite cerebral.

Não existem dados clínicos, laboratoriais ou neurorradiológicos específicos que definam a EH, pelo que o seu diagnóstico requer a exclusão de outras patologias de natureza metabólica, tóxica, vascular, inflamatória ou paraneoplásica<sup>9</sup>.

## TRATAMENTO

Existem vários casos descritos de evolução favorável de modo espontâneo<sup>9</sup> ou após a administração de levotiroxina<sup>9,29,46</sup>.

O tratamento de eleição consiste na administração de corticóides e tratamento da disfunção tiroideia, se presente. Dada a raridade da doença, não está definida uma dose óptima de corticóide. A dose oral de prednisona varia entre 50-150mg/kg/dia<sup>7,19</sup>. Têm sido administradas altas doses de metilprednisolona endovenosa num pequeno número de doentes<sup>9</sup> mas o benefício é desconhecido.

A maioria dos doentes (90-98%) responde ao tratamento com corticóides. Em média, pode-se esperar uma melhoria significativa ao fim de 6 semanas após o início do tratamento<sup>19</sup>. Os sintomas geralmente melhoram ou resolvem ao fim de alguns meses. A duração do tratamento e a rapidez do desmame geralmente é efectuado tendo em conta a resposta clínica. Em alguns doentes, o tratamento pode chegar a 2 anos.

A maioria dos doentes apresenta uma diminuição do título de anticorpos com a corticoterapia, contudo só excepcionalmen-

te desaparecem definitivamente<sup>9</sup>.

Alguns doentes têm sido tratados com outros fármacos imunossuppressores, nomeadamente a azatioprina e a ciclofosfamida<sup>9</sup>. Estes fármacos normalmente são reservados para os doentes que não toleram, não respondem ou respondem parcialmente à corticoterapia. Foi descrita a melhoria clínica com imunoglobulina endovenosa e plasmaférese em alguns casos<sup>50-53</sup>. Nos casos resistentes ao tratamento com esteróides e imunossuppressores, tem-se proposto como alternativa a plasmáfereze<sup>9</sup>, embora a experiência seja escassa.

O tratamento das crises convulsivas com anticonvulsivantes tais como a fenitoína pode ser necessário temporariamente. Em alguns doentes, as convulsões não respondem a fármacos anti-epilépticos mas podem responder à corticoterapia<sup>18</sup>.

Em 90% dos casos ocorre uma resposta excelente a longo prazo, mesmo após suspensão do tratamento; em alguns doentes ocorrem recidivas<sup>9</sup>. O tempo médio entre o início do tratamento e uma melhoria clínica significativa é de 4-6 semanas, embora nos doentes com deterioração do estado de consciência de instalação aguda ou subaguda podem ocorrer melhorias em 1-3 dias<sup>9</sup>. Não parece haver uma relação clara entre a duração dos sintomas antes de iniciar o tratamento e a resposta à terapêutica, embora em casos de demência de larga evolução possa existir um dano neurológico irreversível<sup>9</sup>.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico geralmente é bom. O atraso no diagnóstico e, portanto, no tratamento está associado a menor taxa de remissão, contudo estes doentes podem melhorar com o tratamento mesmo após alguns anos de sintomas. Contudo, disfunção cognitiva residual ocorre em cerca de 25% dos doentes com doença não tratada durante muito tempo<sup>8,18,54</sup>.

Pode ocorrer recuperação espontânea<sup>45,54</sup>. Muitos doentes permanecem em remissão durante anos mesmo após interrupção de corticóides. Numa série de 20 doentes, 8 continuaram em remissão mesmo após interrupção do tratamento, em 3 verificou-se recorrência da doença com necessidade de novo curso de corticoterapia, 9 precisaram de tratamento contínuo com esteróides ou outra terapêutica imunomoduladora para manter a remissão<sup>8</sup>.

## CONCLUSÕES

A EH é uma síndrome caracterizada por uma encefalopatia aguda ou subaguda, associada a títulos elevados de anticorpos anti-tiroideus.

A EH parece ser uma síndrome rara, provavelmente por estar sub-diagnosticada. Tal como acontece com a tiroidite de Hashimoto, as mulheres são mais afectadas.

A apresentação é heterogénea com um curso fulminante, subagudo ou mais crónico de declínio do estado mental, frequentemente acompanhado por convulsões e mioclonias. A presença de títulos elevados de anticorpos anti-tiroideus e a exclusão de outras causas de encefalopatia suportam o diagnóstico.

A RMN, EEG, a análise do LCR são essenciais para excluir outras causas de encefalopatia. Num doente com encefalopatia e anticorpos anti-tiroideus elevados em que outras causas de encefalopatia foram excluídas, recomenda-se terapêutica com corticóides.

Muitos doentes têm um bom prognóstico, mas uma minoria apresenta défices cognitivos persistentes, particularmente aqueles em que houve atraso no diagnóstico. Quando existem recorrências pode ser necessário tratamento imunossupressor prolongado.

## BIBLIOGRAFIA

1. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 1966; 2: 512-4.
2. Broadtmann A. Hashimoto encephalopathy and Down syndrome. *Arch Neurol* 2009; 66 (5): 663-6.
3. Cerqueira A, Bezerra J, Magalhães G, Rozenthal M, Nardi A. Hashimoto's encephalopathy with clinical features similar to those of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66(4): 903-05.
4. Kastrup O, Maschke M, Schlamann K, Diener H. Hashimoto encephalopathy and neuralgic amyotrophy – casual link or chance association? *Eur Neurol* 2005; 53: 98-9.
5. Alink J, Vries T. Unexplained seizures, confusion or hallucinations: think Hashimoto encephalopathy. *Acta Paediatrica* 2008; 97: 451-3.
6. Janes S, Santosh B, Thomas D, Vyas H. Hashimoto's encephalopathy: an unusual cause of seizures in the intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5: 578-81.
7. Korthbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, Baumgartner R, Hess C. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol* 1996; 243: 585-93.
8. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, Vernino S, Lucchinetti C, Swanson J et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 2006; 63: 197-202.
9. Luque A, Pomar B, Echebarria H. Encefalopatía de Hashimoto. *Neurología* 2002; 17(10): 628-32.
10. Striano P, Pagliuca M, Andreone V, Zara F, Coppola A, Striano S. Unfavourable outcome of Hashimoto encephalopathy due to status epilepticus. *J Neurol* 2006; 253: 249-9.
11. Oide T, Tokuda T, Yazaki M, Watarai M, Mitsuhashi S, Kaneko K. Anti-neuronal autoantibody in Hashimoto's encephalopathy: neuropathological, immunohistochemical and biochemical analysis of two patients. *J Neurol Sci* 2004; 217: 7-12.
12. Forchetti C, Katsamakis G, Garron D. Autoimmune thyroiditis and a rapidly progressive dementia: global hypoperfusion on SPECT scanning suggests a possible mechanism. *Neurology* 1997; 49: 623-6.
13. Chong J, Rowland L, Utiger R. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch*

- Neurol 2003; 60:164-71.
14. Peschen-Rosin R, Schabet M, Dichgans J. Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease. *Eur Neurol* 1999; 41:79.
  15. Jellinek E, Ball K. Hashimoto's disease, encephalopathy and splenic atrophy. *Lancet* 1976; 1:1248
  16. Suzuki N, Mitamura R, Ohmi H, Itoh Y, Yano K, Okuno A et al. Hashimoto thyroiditis, distal renal tubular acidosis, pernicious anemia and encephalopathy: a rare combination of autoimmune disorders in a 12 year old girl. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 78-9.
  17. Takahashi S, Mitamura R, Itoh Y, Yano K, Okuno A. Hashimoto encephalopathy: etiologic considerations. *Pediatr Neurol* 1994; 11: 328-31.
  18. Chaudhuri A, Behan P. The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and treatment of Hashimoto's encephalopathy (recurrent acute disseminated encephalomyelitis). *Curr Med Chem* 2003; 10:1945.
  19. Creutzfeld C, Haberl R. Hashimoto encephalopathy: a do-not-miss in the differential diagnosis of dementia. *J Neurol* 2005; 252: 1285-7.
  20. Shein M, Apter A, Dickerman Z, Tyano S, Gadoth N. Encephalopathy in compensated Hashimoto thyroiditis: a clinical expression of autoimmune cerebral vasculitis. *Brain Dev* 1986; 8: 60-4.
  21. Desai J, Wadia N. Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Sci* 1999; 163: 202-3
  22. Vanderpump M, Tunbridge W, French J, Appleton D, Bates D, Clark F et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55-68.
  23. Thorlacius S, Aarli J, Riise T, Matre R, Johnsen H. Associated disorders in myasthenia gravis: autoimmune diseases and their relation to thymectomy. *Acta Neurol Scand* 1989; 80: 290-5.
  24. Ferracci F, Moretto G, Candeago R, Cimini N, Conte F, Gentile M et al. Antithyroid antibodies in the CSF: their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2003; 60:712.
  25. Shaw P, Walls T, Newman P, Cleland P, Cartledge N. Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers--report of 5 cases. *Neurology* 1991; 41:228.
  26. Ishii K, Hayashi A, Tamaoka A, Usuki S, Mizusawa H, Shoji S. Case report: thyrotropin-releasing hormone-induced myoclonus and tremor in a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Am J Med Sci* 1995; 310: 202-5.
  27. Ferraci F, Carnevale A. The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity. *J Neurol* 2006; 253:975.
  28. Ferraci F, Bertiato G, Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci* 2004; 217:165.
  29. Balestri P, Grosso S, Garibaldi G. Alternating hemiplegia of childhood or Hashimoto's encephalopathy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 548-9.
  30. Vasconcellos E, Pina-Garza J, Fakhoury T, Fenichel G. Pediatric manifestations of Hashimoto's encephalopathy. *Pediatric manifestations of Hashimoto's encephalopathy. Pediatr Neurol* 1999; 20: 394-8.
  31. Waternberg N, Willis D, Pellock J. Encephalopathy as the presenting symptom of Hashimoto's thyroiditis. *J Child Neurol* 2000; 15: 66-9.
  32. Pascual M, Sánchez J, Mata M, Jiménez C, Herrera M, Dorrego F. Encefalitis de Hashimoto: un nuevo caso con remisión espontánea. *Neurologia* 2000; 15: 313-6.
  33. Gucuyener K, Serdaroglu A, Bideci A, Yazman Y, Soysal A, Cinaz P. Tremor and myoclonus heralding Hashimoto's encephalopathy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 1137-41.
  34. Byrne O, Zuberi S, Madigan C, King M. Hashimoto's thyroiditis - a rare but treatable cause of encephalopathy in children. *Europ J Paediatr Neurol* 2000; 4: 279-82.
  35. Selim M, Drachman D. Ataxia associated with Hashimoto's disease: progressive non-familial adult onset cerebellar degeneration with autoimmune thyroiditis. *J neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 81-7.
  36. Ferraci C, Carnevale A. The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity. *J Neurol* 2006; 253: 975.
  37. Ferlazzo E, Raffaele M, Mazzu I, Pisani F. Recurrent status epilepticus as the main feature of Hashimoto's encephalopathy. *Epilepsy Behav* 2006; 8:328.
  38. McKeon A, McNamara B, Sweeney B. Hashimoto's



- encephalopathy presenting with psychosis and generalized absence status. *J Neurol* 2004; 251:1025.
39. Archambeaud F, Galinat S, Regouby Y, Magy L, Rebeyrotte I, Vallat J et al. Hashimoto encephalopathy. Analysis of four case reports. *Rev Med Interne* 2001; 22: 653-9.
  40. Passarella B, Negro C, Nozzoli C, De Marco V, Rini A. Cerebellar subacute syndrome due to corticosteroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (also called "Hashimoto's encephalopathy"). *Clin Ter* 2005; 156:13.
  41. Taurin G, Golfier V, Pinel JF, Deburghgraeve V, Poirier J, Edan G et al. Choreic syndrome due to Hashimoto's encephalopathy. *Mov Disord* 2002; 17:1091.
  42. Nakagawa H, Yoneda M, Fujii A, Kinomoto K, Kuriyama N. Hashimoto's encephalopathy presenting with progressive cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:196.
  43. Cao N, Tselis A, Li J, Gorman M. A case of Hashimoto's encephalopathy: association with sensory ganglionopathy. *J Neurol Sci* 2005; 238:105
  44. Sheng B, Lau K, Li L, Cheng L. A case of Hashimoto's encephalopathy with demyelinating peripheral neuropathy. *Eur Neurol* 2005; 53:84.
  45. Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci* 2004; 217:165.
  46. Echebarría L, Sáiz A, Graus F, Tejada J, Garcia J, Clavera B et al. Detection of 14-3-3 protein in the CSF of a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2000; 54: 1539-40.
  47. Shaw P, Walls T, Newman P, Cleland P, Cartledge N. Hashimoto's encephalopathy; a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers-report of 5 cases. *Neurology* 1991; 41: 228-33.
  48. Azuma T, Uemichi T, Funauchi M, Doi S, Matsubara T. Myelopathy associated with Hashimoto's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 681-2.
  49. Song Y, Seo D, Chang G. MR findings in Hashimoto encephalopathy. *AJNR* 2004; 25: 807-8.
  50. Jacob S, Rajabally Y. Hashimoto's encephalopathy: steroid resistance and response to intravenous immunoglobulins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:455.
  51. Nieuwenhuis L, Santens P, Vanwalleghem P, Boon, P. Subacute Hashimoto's encephalopathy, treated with plasmapheresis. *Acta Neurol Belg* 2004; 104:80.
  52. Nagpal T, Pande S. Hashimoto's encephalopathy: response to plasma exchange. *Neurol India* 2004; 52:245.
  53. Boers P, Colebatch J. Hashimoto's encephalopathy responding to plasmapheresis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:132.
  54. Gayatri N, Whitehouse W. Pilot survey of Hashimoto's encephalopathy in children. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47:556.