

Encefalopatía de Hashimoto posvacuna frente a coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave



Post-vaccine Hashimoto's encephalopathy against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

Sr. Editor:

La encefalopatía de Hashimoto (o encefalopatía sensible a esteroides asociada a tiroiditis autoinmune) es un raro trastorno caracterizado por síntomas de encefalopatía en un paciente con enfermedad tiroidea leve, sin neuroimagen específica, niveles elevados de anticuerpos antitiroideos en suero, ausencia de anticuerpos antineuronales en suero y LCR, y exclusión razonable de una causa alternativa. Dado que la fisiopatología subyacente no está aclarada, en especial la patogenicidad de los anticuerpos antitiroideos (presentes en hasta en el 13% de individuos sanos), debe clasificarse como probable encefalitis autoinmune¹.

Aunque las encefalitis autoinmunes se consideran generalmente enfermedades paraneoplásicas o postinfecciosas, se hipotetiza que determinadas vacunas puedan exacerbar enfermedades neurológicas inmunomediadas. En 1990-2010 se registraron en Estados Unidos 708 casos de encefalitis en las 2 semanas posvacunación, principalmente frente a hepatitis B, gripe, sarampión, parotiditis, rubéola y *Haemophilus influenzae* tipo B². A consecuencia de la reciente pandemia de SARS-CoV-2 (con más de 500 millones de infectados y más de 6 millones de muertes), se ha generalizado la vacunación bajo autorización de uso de emergencia sanitaria, con más de 11.000 millones de dosis administradas³.

Presentamos el caso de un hombre de 36 años, con antecedentes de hipotiroidismo autoinmune, sin antecedentes psiquiátricos. En julio de 2021 recibió la primera dosis de Spikevax (Moderna) frente a SARS-CoV-2, recibiendo 28 días después la segunda dosis; en las 24 horas posteriores a esta desarrolló un síndrome febril autolimitado y un leve temblor postural. Seis días después presentó, sin otros factores precipitantes, una primera crisis focal hemisférica izquierda con progresión bilateral tónico-clónica, alcanzando un estatus epiléptico convulsivo e ingresando en la UCI. Se realizó TC y angio-TC, descartando una etiología vascular o tumoral. El EEG mostró un enlentecimiento difuso de forma simétrica. En la RM cerebral se observó una hiperintensidad cortical en difusión en el polo temporal izquierdo, atribuida a una alteración de la señal poscrítica.

La punción lumbar demostró ausencia de pleocitosis y una leve hiperproteinorraquia (98 mg/dl), sin consumo de glucosa y con cultivos negativos; las PCR para virus neurotrópicos fueron negativas. Los anticuerpos antineuronales, inicialmente en suero (tabla 1), fueron negativos.

La PCR de SARS-CoV-2 fue negativa (así como las posteriores). El análisis de sangre con bioquímica, hemograma, funciones renal y hepática, vitamina B12 y ácido fólico, ceruloplasmina, amonio y autoinmunidad (VSG, ena, ANA, pANCA, cANCA, antiDNA, anticardiolipina e IgA) no mostraron hallazgos patológicos.

Tabla 1 Anticuerpos antineuronales solicitados

Intracelulares (LCR y suero)	De superficie (LCR y suero)
<i>Anti-</i>	<i>Anti-</i>
Hu	NMDAR
Yo	AMPA
Ri	GABA _B R
CV2/CRMP5	LG11
Ma2/Ta	CASPR2
Anfifisina	IgLON5
Recoverina	
SOX1	
Titina	
ZIC4	
GAD65	
Tr/DNER	

En suero (anti-): GABA_AR, mGluR1/5, DPPX, neurexina.
En LCR (anti-): GlyR, VGCC, VGKC.

Al alta presentaba dificultad a la nominación, progresiva afectación cognitiva mnésica y un temblor postural con leve inestabilidad de la marcha. En noviembre presentó una crisis generalizada tónico-clónica con evolución a estatus epiléptico convulsivo e ingreso en la UCI. El EEG objetivó grafoelementos agudos frontales izquierdos. Una nueva RM cerebral mostró sutiles hiperintensidades en T2/FLAIR, temporal medial bilateral y diencefálica. En el LCR el índice IgG y ADA estaban en rango y sin bandas oligoclonales. La serología de VIH, VHB, VHC, sífilis, *Borrelia* y *Brucella* fue negativa, positividad IgG para CMV y VEB. Los anticuerpos antineuronales en el LCR fueron negativos. Se administró una pauta corta de metilprednisolona.

Tras una mejoría parcial sufrió 2 nuevas crisis generalizadas tónico-clónicas y un aumento del temblor postural, mioclónico de alta frecuencia y con empeoramiento cinético, precisando de andador, con claro déficit de la memoria inmediata (MoCA 21/30). En suero mostraba niveles de TSH 4,4 mUI/l, T4 1,0 nmol/l y T3 2,7 nmol/l, antitiroglobulina (aTG) 986 UI/ml y antiperoxidasa (aTPO) 538 UI/ml. En el LCR aTG 4,2 UI/ml y aTPO 60,9 UI/ml. La ecografía evidenció una glándula tiroides morfológicamente normal, heterogénea e hipoeoica difusa compatible con una tiroiditis crónica. La TC toracoabdominopélvica no encontró hallazgos de malignidad; no mostró elevación de ningún marcador tumoral. Tras una segunda pauta de metilprednisolona, con disminución del temblor y posibilidad de marcha autónoma, se estableció al alta mantenimiento con prednisona. Seis meses después se encontraba libre de crisis, con leve temblor postural, marcha autónoma y mejoría cognitiva (MoCA 27/30). Se había reincorporado a su puesto de trabajo.

Describimos aquí uno de los primeros casos de encefalopatía de Hashimoto como probable complicación de la vacunación frente a SARS-CoV-2, cumpliendo los criterios de Graus (con anticuerpos antitiroideos en el LCR⁴) y con una presentación típica de dicha encefalopatía⁵; se excluyeron ampliamente causas alternativas. Afortunadamente, la corticoterapia permitió un excelente resultado.

Las encefalitis autoinmunes son infrecuentes, y su fisiopatología en gran parte desconocida. Su relación con las vacunas es controvertida y carece de una evidente rela-

ción causal. Atendiendo a las vacunas frente a SARS-CoV-2, se han descrito diversos casos de encefalitis posvacunación, tanto tras la vacuna de Pfizer/BioNTech⁶⁻⁸, como tras la de Moderna⁹⁻¹¹ o tras la de AstraZeneca^{12,13}. Se han identificado otros eventos neurológicos graves posvacunación como síndrome de Guillain-Barré, trombosis venosa cerebral, mielitis transversa o ADEM, siendo (respecto a las vacunas de RNAm) significativamente más frecuentes con las vacunas de adenovirus, tanto Janssen/Johnson & Johnson¹⁴ (advirtiendo los CDC sobre su elevada incidencia de síndrome de Guillain-Barré) como con AstraZeneca¹⁵ (advirtiendo la EMA sobre su incidencia de ADEM y encefalitis). Se ha sugerido un mecanismo subyacente de mimetismo molecular con la proteína de la espícula¹⁶; se hipotetiza que en las vacunas de adenovirus la pérdida de anclaje transmembrana de dicha proteína y su secreción iniciarían estos eventos adversos¹⁷.

No obstante, estos siguen siendo extremadamente escasos (menos de 1/1.000.000), con una incidencia hasta 617 veces menor que los generados con la infección vírica natural¹⁴, con lo que el beneficio de la vacunación sobrepasa claramente los potenciales riesgos.

Bibliografía

- 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).
- Al Qudah Z, Abukwaik W, Patel H, Souayah N. Encephalitis after vaccination in United States. A report from the CDC/FDA vaccine adverse event reporting system [1990-2010] (P03.151). *Neurology.* 2012;78. P03.151. doi: 10.1212/WNL.78.1.MeetingAbstracts.P03.151.
- Center for Systems Science and Engineering (CSSE). COVID-19 Dashboard [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; c2020-2022 [consultado 2 Agos 2022]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
- Ferracci F, Moretto G, Candeago RM, Cimini N, Conte F, Gentile M, et al. Antithyroid antibodies in the CSF: Their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. *Neurology.* 2003;60:712–4, <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000048660.71390.c6>.
- 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>.
- Kobayashi Y, Karasawa S, Ohashi N, Yamamoto K. A case of encephalitis following COVID-19 vaccine. *J Infect Chemother.* 2022;28:975–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2022.02.009>.
- Flannery P, Yang I, Keyvani M, Sakoulas G. Acute psychosis, due to anti-N-Methyl D-Aspartate receptor encephalitis following COVID-19 vaccination: A case report. *Front Neurol.* 2021;12:764197, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2021.7641.97>.
- Zlotnik Y, Gadoth A, Abu-Salameh I, Horev A, Novoa R, Ifergane G. Case Report: Anti-LGI1 encephalitis following COVID-19 vaccination. *Front Immunol.* 2022;12:813487, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.8134.87>.
- Torre-alba-Acosta G, Martin JC, Huttenbach Y, Garcia CR, Sohail MR, Agarwal SK, et al. Acute encephalitis, myoclonus and Sweet syndrome after mRNA-1273 vaccine. *BMJ Case Rep.* 2021;14:e243173, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2021-243173>.
- Gao JJ, Tseng HP, Lin CL, Hsu RF, Lee MH, Liu CH. Acute encephalitis after COVID-19 vaccination: A case report and literature review. *Hum Vaccin Immunother.* 2022, <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2022.2082206>, 2082206.
- Rastogi A, Bingeliene A, Strafella AP, Tang-Wai DF, Wu PE, Mandell DM. Reversible neurological and brain MRI changes following COVID-19 vaccination: A case report. *J Neuro-radiol.* 2022, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurad.2022.03.011>. S0150-9861(22)00107-9.
- Zuhorn F, Graf T, Klingebiel R, Schäbitz WR, Rogalewski A. Postvaccinal encephalitis after ChAdOx1 nCoV-19. *Ann Neurol.* 2021;90:506–11, <http://dx.doi.org/10.1002/ana.26182>.
- Takata J, Durkin SM, Wong S, Zandi MS, Swanton JK, Corrah TW. A case report of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-associated encephalitis. *BMC Neurol.* 2021;21:485, <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-021-02517-w>.
- Frontera JA, Tamborska AA, Doheim MF, Garcia-Azorin D, Gezezen H, Guekht A, et al. Neurological events reported after COVID-19 vaccines: An analysis of VAERS. *Ann Neurol.* 2022;91:756–71, <http://dx.doi.org/10.1002/ana.26339>.
- Patone M, Handunnetthi L, Saatci D, Pan J, Katikireddi SV, Razvi S, et al. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2021;27:2144–53, <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01556-7>.
- Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol.* 2020;217:108480, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2020.108480>.
- Kowarz E, Krutzke L, Külp M, Streb P, Larghero P, Reis J, et al. Vaccine-induced COVID-19 mimicry syndrome. *Elife.* 2022;11:e74974, <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.74974>.

M. Viscasillas Sancho*, C. Moreno Loscertales, S. García Rubio y D. Sagarra Mur

Servicio de Neurología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marcosvisca@gmail.com (M. Viscasillas Sancho).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.09.006>

0213-4853/ © 2022 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).