



13^{ème}

Congrès de la Fédération Nationale des Associations Régionales
d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme

Saint-Petersbourg
2-5 juin 2011



L'encéphalopathie corticosensible associée au dysthyroïdies

Professeur Françoise Archambeaud
Mouveroux
Limoges

> **Encéphalopathie de Hashimoto**

Brain 1966

> **Stéroid-responsive encephalopathy
associated with auto immune
thyroïdites = SREAT**

Castillo 2006

Controverses ++

Première observation d'encéphalopathie de Hashimoto en 1966 (Brain)

> Manifestations cliniques variées (Chong , 2003)

Sexe féminin (90 %) - Age : 40 - 50 ans-

Cas pédiatriques

- **Le + souvent** : crises convulsives + (66 %)
Sd confusionnel + altération de la conscience (38 %)
- **Parfois** : Myoclonies, tremblements, épisodes psychotiques, Sd déficitaire, Sd pyramidal, Sd cérébelleux focal + rare

> Statut thyroïdien

- Hypothyroïdie modérée le + souvent
- Mais fréquente euthyroïdie
- Exceptionnelle hyperthyroïdie

Encéphalopathie de Hashimoto

Manifestations cliniques regroupées

- > **Type vascularite : pseudo accident ischémique (27 % Chong , 2003)**
 - Déficits focaux ± tr.cognitifs – confusion, crises comitiales
 - D'évolution résolutive mais pouvant récidiver

- > **Type diffus progressif :**
 - Début insidieux, détérioration progressive des fonctions mentales → démence
 - Confusion, psychose, coma, crises convulsives, myoclonies, tremblements

Encéphalopathie de Hashimoto

Examens complémentaires

- > **AC anti-TPO** : toujours très positifs sans relation avec gravité clinique
- > **E.E.G.** : anomalies diffuses ,ondes lentes +++
- > **LCR** : Hyperprotéinorachie ++ sans pleiocytose 98 % des cas (Chong 2003)
parfois Ac anti-TPO +
Immuns complexes = production intrathecale

Encéphalopathie de Hashimoto

Examens complémentaires

- > **IRM cérébrale** : normale (50 %)
- > parfois hypointensité T1, ou hypersignal diffus de la substance blanche régressive sous corticothérapie
= lésion réversible ou lacune

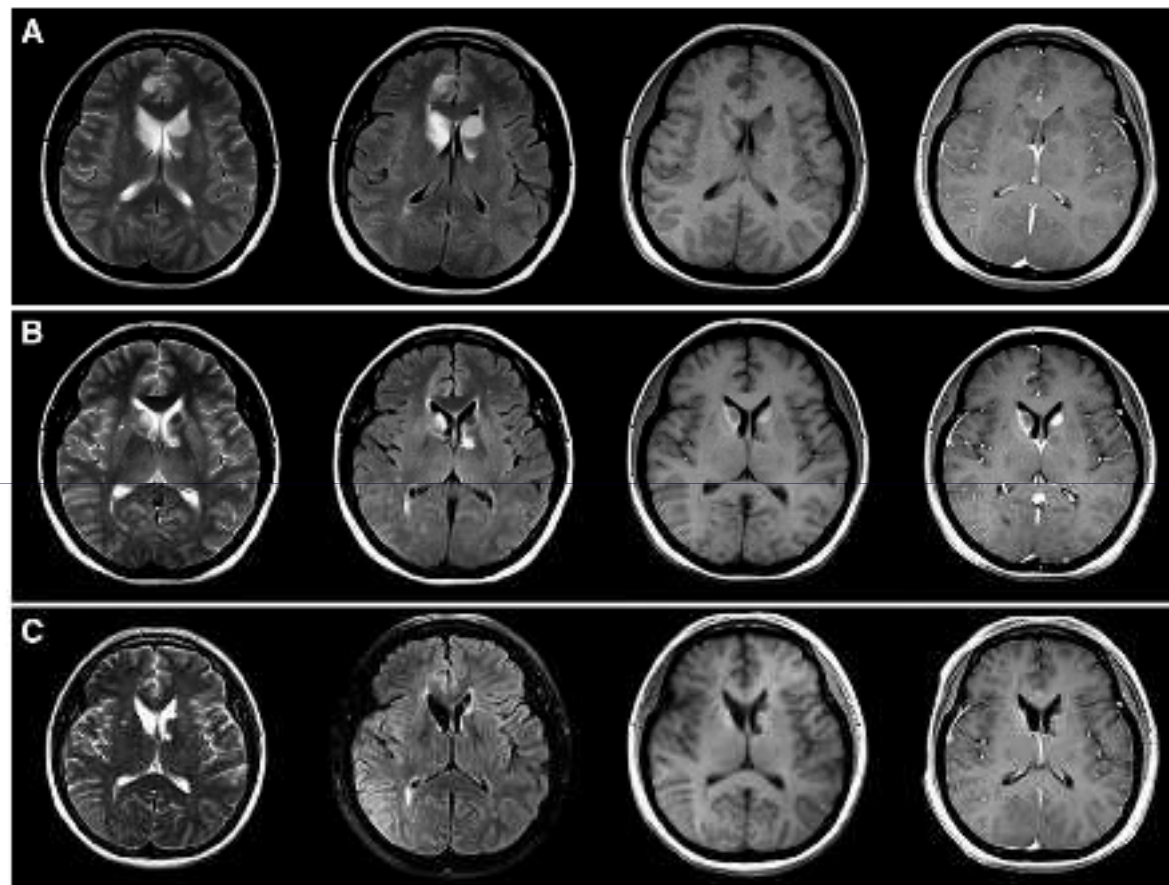


Fig. 1. MRI scans 3 days (row A), 20 days (row B), and 9 months (row C) after onset in case one. The panel in each row represented T2WI, FLAIR, plain T1WI and contrast enhanced T1WI, respectively.

Time course of Hashimoto's encephalopathy revealed by MRI: Report of two cases

Nan Chen^a, Wen Qin^b, CuiBai Wei^c, Xing Wang^d, KunCheng Li^{a,*} *Journal of the Neurological Sciences* 300 (2011) 169–172

Encéphalopathie de Hashimoto

Examens complémentaires

- > **IRM cérébrale** : normale (50 %) parfois hypointensité T1, ou hypersignal diffus de la substance blanche régressive sous corticothérapie
= lésion réversible ou lacune
- > **SpeCT**
 - Hypoperfusion frontotemporopariétale un cas (Forchetti 2001)
 - 41 patients euthyroïdiens Anti-TPO+ = anomalies de la perfusion cérébrale, cortex, substance blanche (Zettinig 2003)

Encéphalopathie de Hashimoto

- > **Revue de la littérature (Chong, Arch Neurol 2003)**
- > **85 cas: 69 F/16H**
- > **Troubles de la conscience+ cognitifs**
- > **Crises comitiales 66%**
- > **TR psychotiques 38%**
- > **Pseudo-accident vasculaire 27%**
- > **Hyperproteïnorrhachie 78%**
- > **Hypothyroïdie modérée (hyper possible)**
- > **Corticostabilité 96%+++**

(Azathioprine, méthotrexate, cyclophosphamide, hydroxychloroquine, plasmaphère, immunoglobuline IV)

- > **Rechutes possibles**

ENCEPHALOPATHIE DE HASHIMOTO

Principaux diagnostics différentiels

- > Creutzfeld Jacob (protéine 14-3-3 + dans 90 %)
- > Encéphalite herpétique
- > Encéphalite limbique
- > Neuro -lupus
- > Alzheimer

ENCEPHALOPATHIE DE HASHIMOTO

Table 2. Initial Clinical Diagnoses in 20 Patients With Steroid-Responsive Encephalopathy Associated With Autoimmune Thyroiditis

Initial Clinical Diagnosis	No. (%) of Patients
Viral encephalitis	5 (25)
Creutzfeldt-Jakob disease	3 (15)
Stroke or transient ischemic attack	3 (15)
Alzheimer disease	3 (15)
Migraine	2 (10)
Lewy body dementia	1 (5)
Psychosis	1 (5)
Metabolic encephalopathy	1 (5)
Delirium	1 (5)

Pablo Castillo,

ARCH NEUROL/VOL 63, FEB 2006

Encéphalopathie de Hashimoto

Evolution

> **Très favorable sous corticothérapie (96 % Chong)**

bolus de methyl-prednisolone ou prednisone 1 à 2 mg/kg

> Azathioprine, méthotrexate, cyclophosphamide, hydroxychloroquine, plasmaphérese, immunoglobulines IV

> **Rechutes possibles**

Encéphalopathie de Hashimoto

Données autopsiques

Peu nombreuses, hétérogènes

- > **Shibata 1992** : infiltration des parois des petits vaisseaux par des cellules mononucléées
- > **Nolte 2000** : infiltration lymphocytaire des veinules leptoméningées du tronc cérébral et gliose réactionnelle
- > **Becker 2002** : vascularite des veinules des leptoméninges
- > **Perrot 2002** : gliose astrocytaire modérée diffuse, signes d'activation microgliale, avec expression de $TNF\alpha$ et infiltrat péri-capillaire de lymphocytes et macrophages
- > **Doherty 2002** : infiltration lymphocytaire perivasculaire
- > **Duffey 2003** : discrets infiltrats lymphocytaires veinules et artérioles cérébrales = lymphocytes T
- > **Oide 2004**: pas de vascularite, ni infiltrats (corticoïdes)
- > **Mohad 2005** : discrets foyers de démyélinisation avec infiltrats périvasculaires

Encéphalopathie de Hashimoto

Données autopsiques

Peu nombreuses, hétérogènes

> Conclusion :

Gliose réactionnelle

Infiltrats péri vasculaires inflammatoires

5/7

Encéphalopathie de Hashimoto

Physiopathologie ?

- Auto-immune car

- Indépendant du statut thyroïdien
- Auto-anticorps
- Récurrence
- Corticosensibilité

Rôle pathogène des Ac anti-TPO ? incertain

- Effet direct : lésion parenchymateuse liée à une antigénicité croisée thyroïde/SNC ?
Pas de structure similaire
- Effet indirect sur angiopathie responsable d'une hypo-perfusion cérébrale ?

Encéphalopathie de Hashimoto

Physiopathologie : Données *in-vitro*

➤ Rôle pathogène direct des Ac anti-TPO

1/ Ac anti-TPO isolés à partir de sérum et LCR des patients atteints d'EH :
forte fixation sur astrocytes de singe
(*Coffin SFE Tours 2002*)

2/ Fixation des Ac anti-TPO provenant d'EH sur astrocytes cérébelleux → dysfonction neuronale
(*Blanchin 2007*)

Encéphalopathie de Hashimoto

Physiopathologie

Vascularite auto immune

- > **Spect** : hypoperfusion focale ou généralisée
- > **Ac anti- α enolase** dans le sérum des patients atteints d'HE (Occhi 2002), **α enolase** exprimée dans les cellules endothéliales (idem autres vascularites ex Maladie de Kawasaki)
 - 83 % des HE (Yonnedo 2007)
 - 44 % des HE (Matzugga 2009)
- > **IgG auto antigène** anti neural dans LCR d'HE (Gini 2008)

Encéphalopathie de Hashimoto

Physiopathologie

– **TRH : effet pathogène**

➤ **TRH** : effet modulateur sur les cellules immunitaires

➤ **Lésions d'encéphalopathie** (myoclonies, ataxie) seraient imputées à l'augmentation du TRH cérébral

ISHI 1979 = effet de l'infusion de TRH

Amélioration dans quelques cas par levothyroxine même si euthyroïdie

Le concept d'encéphalopathie de Hashimoto : Réalité ? Pertinence ?

- > Absence de tableau syndromique caractéristique sur le versant neurologique**
 - manifestations cliniques très variables
 - évolutions diverses
 - réversibilité imprévisible
 - critères para-cliniques (neuro-radiologiques, EEG, chimie du LCR) incertains et non spécifiques

- > Seul élément commun : la présence d'anticorps anti-thyroïde et d'une dysfonction thyroïdienne d'intensité variable...**

- > Absence de lien de causalité démontré entre les deux types de manifestations**
 - association fortuite...de pathologies auto-immunes ?

**Encephalopathie d'Hashimoto : entité réelle
mauvaise terminologie**

Encéphalopathie de Hashimoto

- > **ou Steroid Responsive Encephalopathy Associated with Autoimmune Thyroiditis = SREAT** (*Castillo , Sawka 2002*)
- > **Encephalopathie:** *troubles cognitifs+hallucinations ,delire, paranoia,myoclonies,comitialité,deficit focal*
- > **Ac TPO +, Ac anti- α enolase?**
- > **Etiologies** (*infectieuses,toxiques,vasculaires, inflammatoires, metaboliques,neoplasiques*) **éliminées**
- > **Corticosenibilité** (*taux igG sérique ?*)

Conclusion

- > Réalité de l'association d'encéphalopathie et de thyroïdite auto-immune**
- > Absence de lien de causalité entre la thyroïdite et l'encéphalopathie**
- > Dans les cas où la recherche étiologique reste négative (diagnostic d'exclusion), la corticothérapie est indiquée avec une efficacité significative**

Conclusion

- > **Plutôt qu'Encéphalopathie de Hashimoto, préférer le terme d'Encéphalopathie auto-immune associée à une thyroéopathie auto-immune**
- > **Diagnostic d'exclusion mais à évoquer devant tout tableau neuro-psychiatrique sans étiologie évidente Doser les Ac anti TPO**
- > **Intérêt de la corticothérapie++**