

Pseudotumor cerebri en un paciente con enfermedad de Lyme e hipotiroidismo

J.M. García-Moreno^a, M.V. Borobio-Enciso^b, S. Angulo-Fraile^c, G. Izquierdo^a

PSEUDOTUMOUR CEREBRI IN A PATIENT WITH LYME DISEASE AND HYPOTHYROIDISM

Summary. Introduction. *Lyme disease is a complex infectious disease affecting multiple organic systems. The most frequent complications are of a dermatological, rheumatological, ophthalmological, cardiac and neurological nature. Among the neurological complications, pseudotumour cerebri is considered to be a rare manifestation of the disease. Hypothyroidism, however, is known to be only infrequently associated to pseudotumour cerebri. Papparone recently reported a case in which Lyme disease and primary hypothyroidism were concurrent, and Becker and Trock described the case of three patients with concurrent thyrotoxicosis and Lyme disease.* Case report. *We present the case of a 19-year-old female with pseudotumour cerebri and hypothyroidism secondary to autoimmune thyroiditis, which improved after treating her for concomitant Lyme.* Conclusions. *We suggest there is a common aetiopathogenic connection between the three processes through autoimmune thyroiditis triggered by Borrelia burgdorferi. Thus, in this patient, the pseudotumour cerebri could be due to either a direct mechanism, triggered by B. burgdorferi, or indirectly, through hypothyroidism secondary to thyroiditis induced by B. burgdorferi, or perhaps to both mechanisms. It might be wise to consider infection by B. burgdorferi in patients with pseudotumour cerebri or thyroiditis coming from areas in which Lyme disease is endemic.* [REV NEUROL 2003; 36: 727-9]

Key words. Benign intracranial hypertension. Hypothyroidism. Lyme disease. Pseudotumour cerebri. Thyroiditis.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Lyme es una compleja enfermedad infecciosa que afecta a múltiples sistemas orgánicos. Las complicaciones dermatológicas, reumatológicas, oftalmológicas, cardíacas y neurológicas son las más frecuentes [1,2]. Entre las complicaciones neurológicas, el *pseudotumor cerebri* (PC) se considera una manifestación rara de la enfermedad [3]. El hipotiroidismo, por otra parte, es referido como una asociación poco frecuente del PC [4]. Recientemente, Papparone describió un caso de concurrencia de enfermedad de Lyme e hipotiroidismo primario [5], y Becker y Trock describieron tres pacientes con tirotoxicosis y enfermedad de Lyme concurrente [6]. Presentamos un nuevo caso de concurrencia de enfermedad de Lyme e hipotiroidismo en una paciente con PC. Aunque dicha asociación puede ser casual, creemos que existen datos en la literatura que pueden sugerir una posible relación etiopatogénica entre estos tres procesos.

CASO CLÍNICO

Una mujer de 19 años acudió al hospital por cefalea occipital continua y retroorbitaria que aumentaba con los movimientos oculares, vómitos, diplopia y episodios autolimitados de visión oscura de dos meses de evolución. También refería astenia, anorexia, estreñimiento, artralgias y mialgias. No presentaba antecedentes familiares ni personales de interés, ni recordaba haber sufrido picaduras por garrapatas. La exploración general mostró a una paciente con la piel seca, uñas frágiles, pelo ralo y áspero y ninguna otra lesión dermatológica. En el examen neurológico se encontraba bradipsíquica y bradilálica, además de presentar un edema de papila bilateral y una paresia del VI par del ojo izquierdo.

Las distintas pruebas realizadas –hemograma, velocidad de sedimentación globular, pruebas de coagulación, bioquímica sérica elemental, lipidograma, proteinograma sérico, inmunidad humoral y celular, anticuerpos antinucleares (anti-ADN, anti-Ro, anti-Sm, anti-La y anti-RNP), anticardiolipinas, ANCA y bioquímica de orina– fueron normales. El electrocardiograma (ECG) mostró una bradicardia de 55 latidos por minuto, y la radiografía del tórax fue normal. El estudio hormonal de tiroides mostró una tasa de T₄ libre de 0,2 ng/mL (normal: 0,8-2) y de TSH de 9,7 μUI/mL (normal: 0,3-4); los anticuerpos antitiroglobulina fueron negativos, y los antimicrosomatos de 390 UI/mL (normal: 0-50). La ecografía de tiroides mostró un agrandamiento de ambos lóbulos tiroideos, con una ecoestructura irregular, y la gammagrafía mostró una glándula agrandada, desestructurada y con nodularidad difusa. El diagnóstico fue de hipotiroidismo secundario a tiroiditis crónica autoinmune. No se encontró ninguna otra disfunción endocrina.

Los títulos de anticuerpos IgG total en el suero y el líquido cefalorraquídeo (LCR) contra *Borrelia burgdorferi sensu lato* medidos mediante ELISA fueron positivos, con un valor de 1,640 y 1,8 mg/dL, respectivamente. Se descartaron reacciones cruzadas contra *Treponema pallidum* mediante las pruebas de RPR y FTA-abs, tanto en el suero como en el LCR. La inmunotransferencia IgG en el suero detectó bandas contra las proteínas de 75, 58, 41 y 34 kDa cuando se usó antígeno de *B. burgdorferi ss*, mientras que cuando se utilizó el antígeno *B. garini* fueron positivas las bandas MW de 60, 45 y 32 kDa. Según los criterios de Wilske et al, la presencia de la banda de 58 kDa era diagnóstico de infección por *B. burgdorferi ss* [7]. El estudio del LCR mostró una presión de 300 mmH₂O, y una producción intratecal específica de anticuerpos anti-*B. burgdorferi* con un título de 1,3, según el índice LCR/suero para IgG específica contra *B. burgdorferi* de Hofstad [8] (Figura). La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) del cráneo, con y sin gadolinio, mostraron unos ventrículos pequeños. La campimetría electrónica reveló un aumento bilateral de la mancha ciega y una disminución generalizada de la sensibilidad mayor en la periferia.

Se inició un tratamiento con ceftriaxona 2 g IV/24 horas durante 14 días, tras lo cual desapareció la sintomatología y se normalizaron los niveles hormonales y los anticuerpos antimicrosomales, sin que la paciente precisara ningún tratamiento hormonal sustitutivo. Las siguientes revisiones de la enferma a los seis y a los 12 meses no evidenciaron recurrencia de la cefalea ni del trastorno endocrinológico.

DISCUSIÓN

La causa del PC es desconocida y se ha relacionado con diversos procesos patológicos. Entre ellos, procesos infecciosos o postinfecciosos, como meningitis, otitis media y mastoiditis; obstrucción del

Recibido: 29.08.02. Recibido en versión revisada: 02.01.03. Aceptado: 13.01.03.

^a Unidad de Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología. ^b Servicio de Microbiología. ^c Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Correspondencia: Dr. José Manuel García-Moreno. Servicio de Neurología (Policlínico, 1.ª planta). Hospital Universitario Virgen Macarena. Avda. Dr. Fedriani, s/n. E-41009 Sevilla. Fax: +34955008021. E-mail: sinue@arrakis.es

© 2003, REVISTA DE NEUROLOGÍA

drenaje venoso, como trombosis del seno venoso e hiperviscosidad; trastornos endocrinos, como la enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo, hipotiroidismo o tratamiento hormonal tiroideo, obesidad y retirada de corticoides; desórdenes nutricionales, como hipervitaminosis A, y fármacos, como minociclina, isotretinoína, ácido nalidíxico, tetraciclina y varios otros. A pesar de la amplia lista de potenciales agentes causales, la única entidad con una asociación estadísticamente significativa con el PC es la obesidad [9]. El hipotiroidismo se considera una asociación poco frecuente de esta enfermedad [4]. Desde que Raucher et al [10] describieron por primera vez el PC como una complicación de la enfermedad de Lyme, al menos se han comunicado otros 16 casos [11-17]. Así pues, el PC puede ser una complicación tanto de la infección por *B. burgdorferi* como del hipotiroidismo. Nuestro caso de PC y enfermedad de Lyme tiene la particularidad de presentar asociado, además, un hipotiroidismo primario consecuencia de una tiroiditis de Hashimoto.

La etiopatogenia de la tiroiditis de Hashimoto es desconocida, pero se piensa que en el proceso autoinmune interviene, de alguna manera, una infección por patógenos bacterianos o víricos. En efecto, los agentes infecciosos podrían liberar autoantígenos, cambiar la expresión de moléculas de la superficie, afectar directamente el sistema inmune o contener secuencias inmunogénicas que remedan a los autoantígenos [18]. De la misma manera, tampoco se conoce la etiopatogenia del PC, y aún menos del PC de la enfermedad de Lyme, aunque se han postulado dos posibles mecanismos, apoyados en datos experimentales: un edema cerebral vasogénico extracelular y una baja conductancia del flujo del LCR por las vellosidades aracnoideas [16]. Por otra parte, existen datos que sugieren que la patogénesis de la neuroborreliosis puede ser secundaria a un proceso autoinmune [3], que podría afectar a la conductancia del flujo del LCR y causar un edema cerebral vasogénico. Dados todos estos hechos, y teniendo en cuenta el ubicuo tropismo de la *B. burgdorferi*, que ha sido aislada en muchas clases de tejidos diferentes [19,20], podría plantearse que en nuestro paciente la tiroiditis podría estar en relación con una infección

$$\text{Índice de Hofstad} = \frac{(\text{IgG específica}) \text{ LCR}}{(\text{IgG específica}) \text{ suero}} + \frac{(\text{IgG total}) \text{ LCR}}{(\text{IgG total}) \text{ suero}}$$

Figura. Índice de Hofstad o *SAR-index* (LCR/suero *specific antibody ratio index*). El índice de Hofstad es igual a 1 si la fracción de IgG específica frente a la IgG total es igual en el suero y en el LCR. El *SAR-index* se determinó analizando muestras de suero y LCR diluidas a idéntica concentración en titulación ELISA.

por *B. burgdorferi*. Si bien es cierto que la misma no se ha aislado nunca del tiroides, también lo es que la espiroqueta es difícil de aislar aun de lesiones dermatológicas patognomónicas [5].

Llegados a este punto, y dado que el PC está descrito en ambas circunstancias, esto es, en la enfermedad de Lyme y en el hipotiroidismo, nos planteamos la siguiente pregunta: ¿existe alguna conexión entre los tres fenómenos en esta paciente? No puede, desde luego, descartarse la posibilidad de la coexistencia de una borreliosis Lyme con un hipotiroidismo y un PC sin más, ni tampoco de que se tratase de una paciente seropositiva asintomática en la que concurren las otras dos entidades. Pero creemos que existen datos en la literatura que permiten pensar en una conexión fisiopatogénica entre la enfermedad de Lyme y el hipotiroidismo a través de una tiroiditis autoinmune inducida por *B. burgdorferi*. De esta manera, el PC en esta paciente podría deberse tanto a un mecanismo directo, desencadenado por la *B. burgdorferi*, como indirectamente, a través del hipotiroidismo secundario a una tiroiditis inducida por la *B. burgdorferi*, o a la concurrencia de ambas cosas. La rápida mejoría del PC y del trastorno endocrino y la disminución del título de anticuerpos antiborreliosis tras el tratamiento antibiótico así lo sugerirían. Quizá sería recomendable considerar la infección por *B. burgdorferi* en pacientes con PC o tiroiditis procedentes de áreas endémicas para la enfermedad de Lyme.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steere AC. Lyme disease. *N Eng J Med* 1989; 321: 586-96.
2. Reik L, Steere AC, Bartenhagen NH, Shope RE, Malawista SE. Neurologic abnormalities of Lyme disease. *Medicine* 1979; 58: 281-94.
3. García-Moncó JC, Benach JL. Lyme neuroborreliosis. *Ann Neurol* 1995; 37: 691-702.
4. Donaldson JO. Endocrinology of pseudotumor cerebri. *Neurol Clin* 1986; 4: 919-27.
5. Papparone PW. Hypothyroidism with concurrent Lyme disease. *J Am Osteopath Assoc* 1995; 95: 435-7.
6. Becker CB, Trock DH. Thyrotoxicosis resembles Lyme disease [letter]. *Ann Intern Med* 1991; 114: 914-5.
7. Wilske B, Fingerles V, Herzer P, Hofmann A, Lehnert G, Peters H, et al. Recombinant immunoblot in the serodiagnosis of Lyme borreliosis. *Med Mikrobiol Immunol* 1993; 182: 255-70.
8. Hofstad H, Matre R, Nyland H, Ulvestad E. Bannawarth's syndrome: serum and CSF IgG antibodies against *Borrelia burgdorferi* examined by ELISA. *Acta Neurol Scand* 1987; 75: 37-45.
9. Wall M. Idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Clin* 1991; 9: 73-95.
10. Raucher MS, Kauffman DM, Goldfarb J, Jacobson RI, Roseman B, Wolff RR. Pseudotumor cerebri and Lyme disease: a new association. *J Pediatr* 1985; 107: 931-3.
11. Wu G, Lincoff H, Ellsworth RM, Haik BG. Optic disc edema and Lyme disease. *Ann Ophthalmol* 1986; 18: 252-5.
12. Jacobson DM, Frens DB. Pseudotumor cerebri syndrome associated with Lyme disease [letter]. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 81-2.
13. Belman AL, Iyer M, Coyle PK, Dattwyler R. Neurologic manifestations in children with North American Lyme disease. *Neurology* 1993; 43: 2609-14.
14. Ellerman A, Hjelt K. Pseudotumor cerebri caused by Lyme borreliosis. *Ugeskr Laeger* 1995; 157: 901.
15. Jonsell G. Pseudotumor cerebri in children. Neuroborreliosis may be the cause. *Lakartidningen* 1996; 93: 1557-8.
16. Kan L, Sood SK, Maytal J. Pseudotumor cerebri in Lyme disease: a case report and literature review. *Pediatr Neurol* 1998; 18: 439-41.
17. Bachman DT, Srivastava G. Emergency department presentations of Lyme disease in children. *Pediatr Emerg Care* 1998; 14: 356-61.
18. Weetman AP. Chronic autoimmune thyroiditis. In Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's. The thyroid. A fundamental and clinical text*. 8 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 721-32.
19. Dupuis MJM. Les multiples manifestations neurologiques des infections a *Borrelia burgdorferi*. *Rev Neurol (Paris)* 1988; 144: 765-75.
20. Kawagishi N, Takahashi H, Hashimoto Y, Miyamoto K, Iizuka H. A case of Lyme disease with parotitis. *Dermatology* 1998; 197: 386-7.

PSEUDOTUMOR CEREBRI EN UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE LYME E HIPOTIROIDISMO

Resumen. Introducción. La enfermedad de Lyme es una compleja enfermedad infecciosa que afecta a múltiples sistemas orgánicos. Las complicaciones dermatológicas, reumatológicas, oftalmológicas, cardíacas y neurológicas son las más frecuentes. Entre las complicaciones

PSEUDOTUMOR CEREBRI NUM DOENTE COM DOENÇA DE LYME E HIPOTIROIDISMO

Resumo. Introdução. A doença de Lyme é uma doença infecciosa complexa que envolve múltiplos sistemas orgânicos. As complicações dermatológicas, reumatológicas, oftalmológicas, cardíacas e neurológicas são as mais frequentes. Entre as complicações neurológicas,

neurológicas, el pseudotumor cerebri se considera una manifestación rara de la enfermedad. Por otra parte, se sabe que el hipotiroidismo es una asociación poco frecuente del pseudotumor cerebri. Recientemente, Papparone describió un caso de concurrencia de enfermedad de Lyme e hipotiroidismo primario, y Becker y Trock describieron tres pacientes con tirotoxicosis y enfermedad de Lyme concurrente. Caso clínico. Presentamos el caso de una mujer de 19 años de edad con pseudotumor cerebri e hipotiroidismo secundario a tiroiditis autoinmune, que mejoró tras tratarla de una enfermedad de Lyme concomitante. Conclusiones. Planteamos una conexión etiopatogénica común a los tres procesos a través de una tiroiditis autoinmune desencadenada por *B. burgdorferi*. De esta manera, en esta paciente, el pseudotumor cerebri podría deberse tanto a un mecanismo directo, desencadenado por *B. burgdorferi*, como a uno indirecto, a través del hipotiroidismo secundario a una tiroiditis inducida por *B. burgdorferi*, o bien a ambos mecanismos. Quizá es recomendable considerar la infección por *B. burgdorferi* en pacientes con pseudotumor cerebri o tiroiditis procedentes de áreas endémicas para la enfermedad de Lyme. [REV NEUROL 2003; 36: 727-9]

Palabras clave. Enfermedad de Lyme. Hipertensión intracraneal benigna. Hipotiroidismo. Pseudotumor cerebri. Tiroiditis.

o pseudotumor cerebri é considerado como uma manifestação rara da doença. O hipotiroidismo, por outro lado, é conhecido como uma associação pouco frequente do pseudotumor cerebri. Recentemente, Papparone descreveu um caso de concurso de doença de Lyme e hipotiroidismo primário, e Becker e Trock descreveram três doentes com tirotoxicose e doença de Lyme concorrente. Caso clínico. Apresentamos o caso de uma mulher de 19 anos de idade com pseudotumor cerebri e hipotiroidismo secundário a tiroidite auto-imune, que melhorou após ter sido tratada por uma doença de Lyme concomitante. Conclusões. Consideramos uma conexão etiopatogénica comum aos três processos através de uma tiroidite auto-imune desencadeada pela *Borrelia burgdorferi*. Desta forma, nesta doente, o pseudotumor cerebri poderia dever-se tanto a um mecanismo directo, desencadeado pela *B. burgdorferi*, como indirectamente, através do hipotiroidismo secundário a uma tiroidite induzida por *B. burgdorferi*, ou mesmo a ambos os mecanismos. Talvez seja recomendável considerar a infecção por *B. burgdorferi* em doentes com pseudotumor cerebri ou tiroidite procedentes de áreas endémicas para a doença de Lyme. [REV NEUROL 2003; 36: 727-9]

Palavras chave. Doença de Lyme. Hipertensão intra-craniana benigna. Hipotiroidismo. Pseudotumor cerebri. Tiroidite.