

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.038

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.038>

桥本脑病合并巨幼细胞性贫血 1 例报道并文献复习

高鹏, 张韶君

(山西医科大学附属人民医院内分泌科, 太原 030001)

[摘要] 随着近年对罕见病的重视、自身免疫性脑病诊疗水平的提高, 桥本脑病的相关报道日益增多, 但目前对于HE的诊疗多关注于局部脑病症状, 对其作为自身免疫性疾病可能引起其他器官系统损害的关注较少。本文报告对1例合并有巨幼细胞性贫血的桥本脑病患者的病例资料, 并结合文献进行总结及讨论。

[关键词] 桥本脑病; 桥本甲状腺炎; 抗甲状腺过氧化物酶抗体; 激素; 巨幼细胞性贫血

Hashimoto's encephalopathy complicated with megaloblastic anemia: A case report and literature review

GAO Peng, ZHANG Shaojun

(Department of Endocrinology, Shanxi Provincial People's Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract With the attention to rare diseases and the improvement of the diagnosis and treatment of autoimmune encephalopathy in recent years, there have been increasing reports on Hashimoto's encephalopathy (HE), but at present, the diagnosis and treatment of HE mostly focuses on local encephalopathy symptoms, and less attention has been paid to its possible damage to other organ systems as an autoimmune disease. In this case, the case data of a patient with Hashimoto's encephalopathy complicated with megaloblastic anemia are reported as follows, and summarized and discussed in combination with the literature.

Keywords Hashimoto's encephalopathy; Hashimoto's thyroiditis; antithyroid peroxidase antibody; hormone; megaloblastic anemia

收稿日期 (Date of reception): 2021-03-28

通信作者 (Corresponding author): 张韶君, Email: slzh2008@sina.com

基金项目 (Foundation item): 甲状腺中青年医生研究项目。This work was supported by the Thyroid Research Program of Young and Middle-aged Physicians.

桥本脑病(Hashimoto's encephalopathy, HE)是以非特异性脑病症状为特征的罕见病, 临床表现缺乏特异性, 多与甲状腺功能减退相关, 伴有甲状腺相关抗体(尤其是抗甲状腺过氧化物酶抗体)升高, 目前发病机制尚不完全明确。

1 临床资料

患者, 女性, 38岁, 因“乏力6个月加重10 d”于2019年3月14日收住山西医科大学附属人民医院急诊科。患者6个月前因乏力、精神欠佳, 于当地医院检查甲状腺功能提示“甲状腺功能减退”, 开始口服“左甲状腺素钠片, 100 $\mu\text{g}/\text{d}$ ”, 上述症状稍有好转, 期间未复查甲状腺功能。近半月自行停药, 近10 d感乏力较前加重, 逐渐出现记忆力下降, 对答不切题, 无畏寒、手足肿胀感、体重增减等, 未诊治。1 d前患者如厕时出现双下肢无力, 瘫倒在地, 卧床休息后稍有好转, 无意识障碍、大小便失禁等症状, 为进一步诊治就诊于山西医科大学附属人民医院急诊。既往有贫血病史, 具体时间不详, 曾有输血史, 目前未用药。否认其他病

史。个人史、家族史无特殊。

甲状腺功能: 促甲状腺素30.66 $\mu\text{IU}/\text{mL}$, 游离甲状腺素13.98 pmol/L , 游离三碘甲状腺原氨酸2.61 pmol/L , 促甲状腺素受体抗体(thyrotropin receptor antibody, TR-Ab) <0.3 IU/L , 甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TG-Ab) $>4\,000$ IU/mL , 抗甲状腺过氧化物酶抗体(antithyroid peroxidase antibody, TPO-Ab) >600 IU/mL 。血常规: 白细胞计数 $3.26\times 10^9/\text{L}$, 红细胞计数(red blood cell count, RBC) $1.97\times 10^{12}/\text{L}$, 血红蛋白(hemoglobin, HGB)84 g/L , 红细胞平均容积(mean corpuscular volume, MCV)120.3 fL 。谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, ALT)65.69 IU/L , 谷草转氨酶(glutamic oxaloacetic transaminase, AST)81.25 IU/L 。肾功能、血电解质等未见明显异常。头颅CT及颅脑MR均考虑脑萎缩(图1, 2); 胸部CT未见明显感染征象; 甲状腺超声提示弥漫性病变。予以口服“左甲状腺素钠片, 50 $\mu\text{g}/\text{d}$ ”及其他对症支持治疗。3月15日出现发热, 体温波动于38.0~40.0 $^{\circ}\text{C}$, 神志淡漠, 言语欠流利、对答不能切题, 定向力、计算力明显下降, 给予抗感染、退热及对症治疗仍间断发热。



图1 3月14日头颅CT见各脑池、沟、裂增宽、加深, 考虑脑萎缩

Figure 1 Head CT on March 14 showed widening and deepening of brain cistern, sulcus, and fissure, which was considered to be brain atrophy

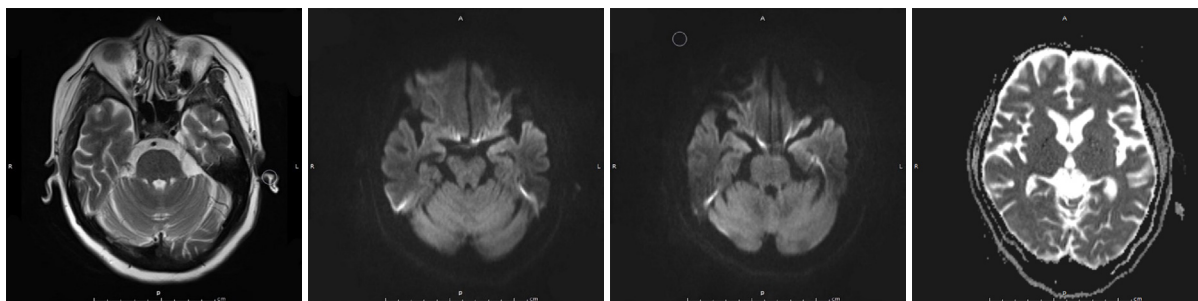


图2 3月14日颅脑MR见脑沟、裂、池增宽, 考虑脑萎缩

Figure 2 Brain MRI on March 14 showed widened brain sulci, fissures, and cisterns, considering brain atrophy

3月18日收住山西医科大学附属人民医院内分泌科,入院查体:体温 38.5 ℃,脉搏82 min⁻¹,呼吸 20 min⁻¹,血压112/71 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),心、肺、腹、甲状腺查体未见异常。急性病容,神志淡漠,言语欠流利,对答不能切题,定向力、计算力下降,双侧瞳孔等大等圆,对光反射存在。颈抵抗(颈下3横指),双侧肢体肌力3级,搀扶下可行走,肌张力尚正常,生理反射存在,病理反射未引出。入院后查血常规提示血红蛋白进行性下降(最低至70 g/L),完善骨髓穿刺提示巨幼细胞性贫血(详见图3),肝功能较前恶化:ALT 219.79 IU/L,AST 110.36 IU/L,痰培养、血培养、炎性指标、自身免疫相关抗体、脑脊液常规及生化、视神经脊髓炎相关抗体、病毒相关检查均未见明显异常,颅脑MR提示双侧小脑半球可见新发病灶(图4)。因感染性疾病证据不足,于3月22日停止抗感染治疗。神经内科会诊考虑“桥本脑病”可能性大,建议激素冲击治疗,因大剂量激素冲击治疗可出现消化道溃疡出血等情况,与家属沟通后采用激素阶梯治疗方案甲泼尼龙(40 mg/d, 1 d; 200 mg/d, 2 d; 500 mg/d, 5 d)、丙种球蛋白(20 g/d, 5 d),同时予左甲状腺素钠片50 μg/日、纠正贫血、及其他对症治疗。

因患者仍高热不退,四肢肌力0级,复查颅脑MR提示双侧小脑半球出现新发病灶(图5),于3月27日转入山西医科大学附属人民医院神经内科重症监护室。再次完善脑脊液相关检

查,未见明显异常,同时结合患者临床表现、体征、检查结果、甲状腺抗体明显增高,考虑“桥本脑病”,给予甲泼尼龙冲击治疗(静脉输注500 mg/d, 2 d; 250 mg/d, 6 d; 120 mg/d, 7 d)、丙种球蛋白(20 g/d, 1 d)、甲钴胺治疗(0.5 mg/d, 13 d),余治疗同前。后患者体温逐渐恢复正常,神志清楚,可回答简单问题,颈抵抗好转(颈下2横指),双上肢肌力恢复为5级,双下肢肌力1级,双上肢指鼻试验稳准,RBC回升至 $2.67 \times 10^{12}/L$ 、HGB回升至107 g/L、MCV降至118.7 fL,复查甲状腺功能各项指标均较前好转,TG-Ab 1 067.9 IU/mL、TPO-Ab 11.05 IU/mL,于4月16日转回当地医院继续住院治疗。

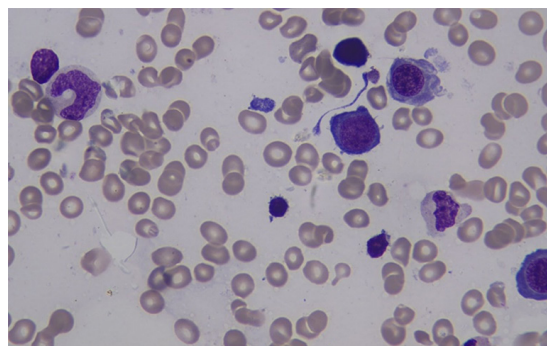


图3 骨髓涂片提示巨幼细胞性贫血(瑞吉染色, ×400)

Figure 3 Bone marrow smear showed megaloblastic anemia (Ruiji stain, ×400)

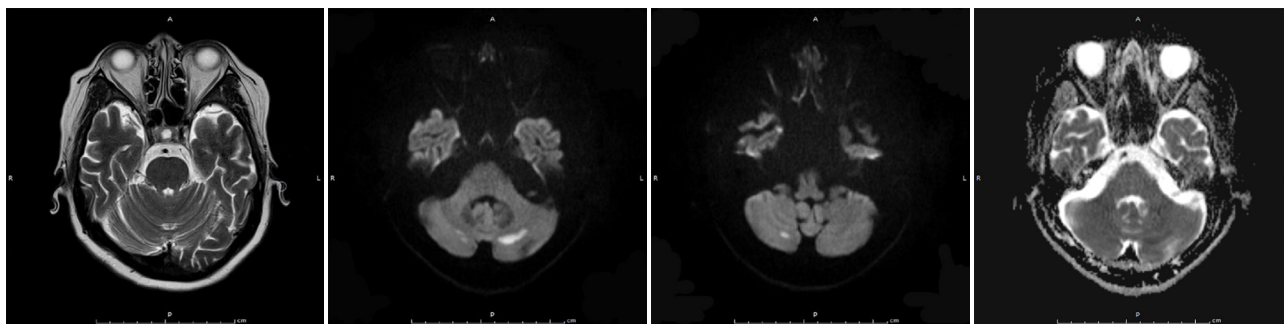


图4 3月20日颅脑MR双侧小脑半球可见斑片状轻度长T2高信号影,轮廓模糊;扩散加权像上上述病灶呈异常高信号影

Figure 4 On March 20, patchy mild long T2 hyperintensity shadow was observed in the cerebellar hemisphere on cranial MRI, with blurred contour; the above lesions showed abnormal hyperintensity shadow on diffusion-weighted images

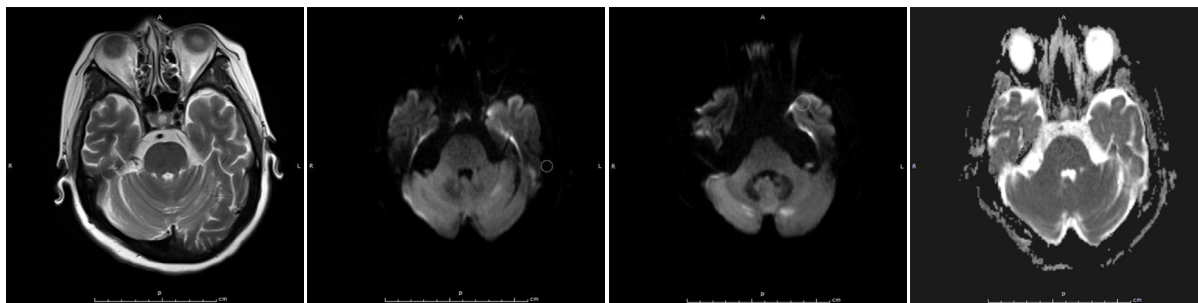


图5 3月23日颅脑MR示双侧小脑半球可见多数斑片状轻度长T1低信号、长T2高信号影,轮廓模糊;扩散加权像上上述病灶呈异常高信号影

Figure 5 On March 23, most patchy mild long T1 hypointensity and long T2 hyperintensity shadows were observed in the cerebellar hemispheres on brain MRI, with blurred contour; the above lesions showed abnormal hyperintensity shadows on diffusion-weighted images

3 讨论

HE是一种罕见的累及神经精神系统的疾病,1966年由Brain首次报道^[1],其发病率极低约为2.1/100 000,以女性多见^[2-4]。

HE主要有进行性加重和复发-缓解两种类型^[5],临床症状各异,可有精神症状、类卒中样发作、四肢无力、癫痫发作、意识障碍、记忆力减退、幻觉、头痛等。目前HE的诊断多采用Lancet Neurology于2016年发布的诊断标准:1)脑病症状,同时伴有癫痫发作、肌阵挛、幻觉或卒中样发作等;2)亚临床或轻度临床甲状腺功能异常,通常为甲状腺功能减退;3)血清甲状腺相关抗体阳性,如TPO-Ab、TG-Ab;4)颅脑MR正常或呈非特异性改变;5)血清和脑脊液中特异性神经元抗体阴性;6)除外其他原因可能导致的疾病,如中枢神经系统血管炎、病毒性脑炎、中枢神经系统感染、代谢性脑病、抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎、抗γ-氨基丁酸受体脑炎、克雅氏病和神经退行性疾病等^[6]。本例患者属于进行性加重型,临床表现以意识障碍、四肢无力、记忆力减退、高热为主,甲状腺功能减退且血清TPO-Ab、TG-Ab、抗甲状腺微粒体抗体明显增高,颅脑MR无特异性表现,除外中枢神经系统感染、病毒性脑炎等其他原因后诊断为HE。

尽管近年来对此病的研究日益增多,但其发病机制尚不完全清楚。目前多数研究认为HE是一种自身免疫机制介导的疾病,常伴甲状腺相关抗体增高,尤其是甲状腺过氧化物酶抗体^[7],已知的可能发病机制有:1)一项尸检报告^[8]中发现促甲状腺激素抗体可定位于大神经元的胞体和轴突,甲

状腺球蛋白抗体可定位于脑血管平滑肌细胞,这表明甲状腺及中枢神经系统可能共同表达某些抗原,或存在相似的抗原表位。感染等诱因引起自身免疫应答产生的抗体(如抗α-烯醇化酶抗体)与这些抗原结合,可造成甲状腺及脑组织破坏^[9-10]。2)既往有神经病理学研究支持自身免疫机制导致的血管炎假说,如Nolte等^[11]、Duffey等^[12]均在脑部血管周围发现T淋巴细胞浸润。已有研究^[13]表明T淋巴细胞可通过高表达诱导性T细胞共刺激受体等因子辅助B淋巴细胞过度活化并产生自身抗体参与自身免疫性疾病的发生。3)该病对免疫抑制剂、血浆置换等治疗有效^[14],与其他自身免疫性疾病相一致,这间接表明可能有多种免疫抑制途径在病情发展过程中发挥重要作用。

本例患者早期TPO-Ab、TG-Ab均明显增高,随着病情好转,TG-Ab、TPO-Ab均较前明显降低,这与既往研究^[15]相符。与此相反,有研究^[16]认为高水平的甲状腺相关抗体是该病诊断的必备条件,但抗体水平的演变与疾病的预后、病情严重程度无明显相关性,且甲状腺相关抗体亦可在甲状腺功能正常、健康人群及其他自身免疫性疾病中升高。这些研究更倾向于认为甲状腺抗体是HE病情发展过程中的免疫附带现象^[17-18]。综合这两种观点,虽然一些病例报告表明甲状腺相关抗体在诊疗过程中未出现明显变化,但不能除外抗体演变可能落后于病情改善。因HE的发病率极低,目前缺乏系统性研究,故仍存在争议。

与HE诊断难度较大不同,该病对免疫抑制治疗较敏感,多数患者在接受激素治疗后病情均部分或完全好转,且预后较好。有研究^[3]表明单用激素治疗有效率为98%,激素联合左甲状腺素钠片

有效率为92%，单用左甲状腺素钠片治疗有效率为67%。若糖皮质激素单药治疗效果欠佳或患者病情较重，可联合免疫球蛋白治疗^[19]。此外，虽有报道^[20]表明血浆置换同样有较好疗效，但因病情严重程度、预后与抗体水平无明显相关性，此种疗法的适用范围仍待进一步验证。若患者合并有甲状腺功能异常可给予甲状腺激素替代治疗或抗甲状腺治疗。本例患者初始采用激素阶梯治疗效果欠佳，改为激素冲击治疗后症状明显好转，这表明糖皮质激素冲击疗法在自身免疫性疾病治疗中仍然具有其优越性，但仍需注意到大剂量糖皮质激素可能带来的消化性溃疡、感染、高血压、高血糖等问题，需密切观察患者的激素治疗反应并及时预防。

本例患者合并有巨幼细胞性贫血，入院后血红蛋白进行性下降，针对HE给予激素、丙种球蛋白等治疗，同时予以补充铁、叶酸等治疗后较前明显改善。既往HE的相关研究及病例报道多关注中枢神经系统及甲状腺，而忽视了HE作为自身免疫性疾病具有全身性的特点，同样可累及其他系统，如血液系统。目前对于自身免疫性疾病引起巨幼细胞性贫血的途径缺乏系统性研究，具体机制尚不完全明确，已有研究表明其可能通过以下途径：1)自身免疫性疾病患者体内的甲状腺相关抗体外，可对甲状腺造成损伤引起甲状腺功能减退，而甲状腺激素通过增加红细胞生成素促进红细胞生成。一项共纳入14 580例不同甲状腺功能患者的研究^[21]显示甲状腺功能减退患者的巨幼细胞性贫血患病率高于甲状腺功能正常人群，甲状腺功能减退组的RBC、HGB低于正常组，甲状腺功能减退患者游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素与RBC、HGB正相关，TSH与RBC、HGB呈负相关。有动物研究^[22]表明补充甲状腺激素后，甲状腺功能减退小鼠的贫血得到纠正。2)自身免疫性疾病有对胃壁细胞、内因子的抗体，使维生素B12不能在胃酸性环境中与蛋白载体解离后产生的内因子结合，以致不能在回肠末端被吸收，从而引起维生素B12的摄取不足出现贫血^[23]。3)自身免疫性疾病患者体内亦有针对红细胞的抗体，使红细胞寿命缩短引发贫血^[24]。这提示包括HE在内的自身免疫性疾病是一种全身性疾病，虽然可能某一系统的症状更为突出，仍不能忽略可能对其他系统造成的损害，需对其他器官功能进行评估。对病因治疗的同时，需对受到损害的器官给予支持治疗，以便尽早改善病情。

综上所述，HE作为一种罕见病，目前确诊主

要依靠排除性诊断，神经功能缺损症状的患者，尤其为非特异性脑病症状的患者均应详细询问甲状腺病史，并建议常规筛查甲状腺功能。一旦确诊及时给予激素冲击治疗大多可明显改善患者症状，根据患者个体差异给予个性化治疗，多能获得较好疗效。因自身免疫病可累及全身，引起多系统、多脏器功能障碍，此类患者除中枢神经系统及甲状腺外，尚需评估其他系统有无异常。

参考文献

1. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy[J]. *Lancet*, 1966, 2(7462): 512-514.
2. Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations[J]. *J Neurol Sci*, 2004, 217(2): 165-168.
3. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth?[J]. *Arch Neurol*, 2003, 60(2): 164-171.
4. Cook MK, Malkin M, Karafin MS. The use of plasma exchange in Hashimoto's encephalopathy: A case report and review of the literature[J]. *J Clin Apher*, 2015, 30(3): 188-192.
5. Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, et al. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment[J]. *J Neurol*, 1996, 243(8): 585-593.
6. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404.
7. Graham BR, Shiff N, Nour M, et al. Hashimoto Encephalopathy Presenting With Stroke-Like Episodes in an Adolescent Female: A Case Report and Literature Review[J]. *Pediatr Neurol*, 2016, 59: 62-70.
8. Moodley K, Botha J, Raidoo DM, et al. Immuno-localisation of anti-thyroid antibodies in adult human cerebral cortex[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 302(1-2): 114-117.
9. 杜静, 唐黎黎, 高宗良, 等. 抗LGI1抗体相关脑炎合并免疫性甲状腺病一例报道[J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(9): 957-959.
10. DU Jing, TANG Lili, GAO Zongliang, et al. Anti-leucine-rich glioma inactivated-1 protein limbic encephalitis associated with autoimmune thyroid disease: one case report[J]. *Chinese Journal of Neuromedicine*, 2018, 17(9): 957-959.
11. Montagna G, Imperiali M, Agazzi P, et al. Hashimoto's encephalopathy: A rare proteiform disorder[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(5): 466-476.
12. Nolte KW, Unbehaun A, Sieker H, et al. Hashimoto encephalopathy: a brainstem vasculitis?[J]. *Neurology*, 2000, 54(3): 769-770.
13. Duffey P, Yee S, Reid IN, et al. Hashimoto's encephalopathy: postmortem findings after fatal status epilepticus[J]. *Neurology*, 2003, 61(8): 1124-1126.

13. 刘婷婷, 杜芳, 孙元杰, 等. 自身免疫性脑炎患者外周血Tfh细胞的检测及其临床意义[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(11): 1678-1681.
LIU Tingting, DU Fang, SUN Yuanjie, et al. Detection and clinical significance of peripheral blood follicular helper T cells in autoimmune encephalitis patients[J]. Chinese Journal of Immunology, 2017, 33(11): 1678-1681.
14. Hilberath JM, Schmidt H, Wolf GK. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): case report of reversible coma and status epilepticus in an adolescent patient and review of the literature[J]. Eur J Pediatr, 2014, 173(10): 1263-1273.
15. Fatemi S, Bedri J, Nicoloff JT. Encephalopathy associated with Hashimoto's thyroiditis: use of serum immunoglobulin G as a marker of disease activity[J]. Thyroid, 2003, 13(2): 227-228.
16. Lee J, Yu HJ, Lee J. Hashimoto encephalopathy in pediatric patients: Homogeneity in clinical presentation and heterogeneity in antibody titers[J]. Brain Dev, 2018, 40(1): 42-48.
17. Schott JM, Warren JD, Rossor MN. The uncertain nosology of Hashimoto encephalopathy[J]. Arch Neurol, 2003, 60(12): 1812; author reply 1812.
18. Long Y, Zheng Y, Chen M, et al. Serum thyroid-stimulating hormone and anti-thyroglobulin antibody are independently associated with lesions in spinal cord in central nervous system demyelinating diseases[J]. PLoS One, 2014, 9(8): e100672.
19. 陈毅锋, 刘铁榜. 儿童桥本脑病: 病例报道及文献综述[J]. 临床精神医学杂志, 2020, 3(30): 205-207.
CHEN Yifeng, LIU Tiebang. Hashimoto's encephalopathy in children: case report and literature review[J]. Journal of Clinical Psychiatry, 2020, 3(30): 205-207.
20. Mamoudjy N, Korff C, Maurey H, et al. Hashimoto's encephalopathy: identification and long-term outcome in children[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2013, 17(3): 280-287.
21. 吴丹. 甲状腺疾病与贫血的相关性分析[D]. 广州: 南方医科大学, 2017.
WU Dan. The correlation between thyroid disease and anemia[D]. Guangzhou: In: Southern Medical University, 2017.
22. Evans ES, Rosenberg LL, Simpson ME. Erythropoietic response to calorigenic hormones[J]. Endocrinology, 1961, 68: 517-32.
23. Marks PW, Zukerberg LR. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 30-2004. A 37-year-old woman with paresthesias of the arms and legs[J]. N Engl J Med, 2004, 351(13): 1333-1341.
24. 史轶繁. 协和内分泌和代谢学[M]. 北京: 科学出版社, 1999.
SHI Yifan. Union endocrinology and Metabolism[M]. Beijing: Science Press, 1999.

本文引用: 高鹏, 张韶君. 桥本脑病合并巨幼细胞性贫血1例报道并文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(4): 1007-1012. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.038

Cite this article as: GAO Peng, ZHANG Shaojun. Hashimoto's encephalopathy complicated with megaloblastic anemia: A case report and literature review[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(4): 1007-1012. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.038