

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181174

# 双重滤过血浆置换治疗对糖皮质激素无反应性桥本脑病的初步尝试

毛晓薇<sup>1</sup>, 秧杰<sup>2</sup>, 吴帅<sup>3\*</sup>

1. 海军军医大学附属长海医院神经内科, 上海 200433

2. 同济大学附属东方医院神经内科, 上海 200120

3. 复旦大学附属中山医院神经内科, 上海 200032

**[摘要]** **目的:**总结桥本脑病(Hashimoto's encephalopathy, HE)的临床特征,并探讨糖皮质激素治疗无反应性桥本脑病的临床诊治经验。**方法:**收集海军军医大学附属长海医院2012年12月至2018年1月确诊的HE患者6例,观察其临床特征,每例患者确诊后均给予糖皮质激素治疗,观察临床疗效。首次尝试采用双重滤过血浆置换(double filtration plasmapheresis, DFPP)治疗激素无反应性HE,观察临床疗效。**结果:**HE临床表现以认知功能障碍最为常见(6/6),所有患者均存在血清抗甲状腺抗体增高。6例患者接受正规糖皮质激素治疗,4例有效,2例无效。1例糖皮质激素治疗无效患者为59岁男性,表现为记忆力减退、癫痫发作,经激素冲击治疗无效,病情继续进展,头颅MRI增强示双侧丘脑、大脑脚至小脑上脚异常信号;经3次DFPP治疗,患者临床症状迅速改善,影像学病灶消失,取得显著临床疗效,随访1年未再复发。**结论:**HE患者大部分对糖皮质激素治疗有效,一般预后良好;部分对糖皮质激素治疗不敏感或存在禁忌患者,DFPP可作为一种替代治疗手段。

**[关键词]** 桥本脑病;双重滤过血浆置换;抗甲状腺抗体**[中图分类号]** R 737.11 **[文献标志码]** A

## Preliminary application of double filtration plasmapheresis in treating glucocorticoid unresponsive Hashimoto's encephalopathy

MAO Xiao-wei<sup>1</sup>, YANG Jie<sup>2</sup>, WU Shuai<sup>3\*</sup>

1. Department of Neurology, Changhai Hospital, Navy Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Neurology, East Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200120, China

3. Department of Neurology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the clinical characteristics of Hashimoto's encephalopathy (HE) and explore the treatment of glucocorticoid unresponsive HE. **Methods:** Six cases with HE were collected in Changhai Hospital, Navy Military Medical University from December 2012 to January 2018. The clinical characteristics were observed, and each patient was given glucocorticoid therapy after diagnosis. This was the first attempt to treat HE with double filtration plasmapheresis (DFPP) in patient presenting unresponsive to methylprednisolone therapy. **Results:** Cognitive dysfunction was the most common clinical manifestation (6/6). All cases had increased serum antithyroid antibodies. All patients were treated with regular methylprednisolone therapy. Among these patients, 2 cases were ineffective. A 59-year-old male patient manifested cognitive dysfunction, seizure attacks, who was unresponsive to methylprednisolone therapy, and the disease continues to progress. Brain MRI scan showed significant diffused abnormal signals on bilateral thalamus, cerebral peduncles, and superior cerebellar peduncles. After 3 sessions of DFPP, his clinical symptoms improved rapidly and significantly, and MRI results showed that his brain lesions disappeared finally. In one-year follow-up visiting, it did not show recurrence and his neurological function kept good. **Conclusions:** Although most HE cases have been highly responsive to glucocorticoid treatment, a few patients are resistant to the therapy. For those who are resistant or contraindicated to steroids treatment, DFPP may be an alternative choice.

**[Key Words]** Hashimoto's encephalopathy; double filtration plasmapheresis; antithyroid antibodies

桥本脑病(Hashimoto's encephalopathy, HE) 是临床少见的与自身免疫性甲状腺疾病相关的脑

**[收稿日期]** 2018-10-23 **[接受日期]** 2018-12-27**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81671597)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81671597)。**[作者简介]** 毛晓薇, 硕士, 主治医师。E-mail: 631154539@qq.com

\* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-64041990; E-mail: wushuai917777@hotmail.com

病,临床表现为非特异性脑病,可表现为认知障碍、精神异常、癫痫发作、卒中样发作以及肌阵挛、头痛、共济失调、轻偏瘫等多种临床症状<sup>[1]</sup>,影像学 and 脑电图(EEG)多有异常,但均无特异性改变。该病于1966年由Brain等<sup>[2]</sup>首次报道,发病率约2/10万,好发于中年女性,男女患病率约为1:4。1999年,Peschen-Rosin等<sup>[3]</sup>首次提出HE的诊断原则,但目前有多种不同的诊断标准。其中,Castillo等<sup>[4]</sup>提出的诊断标准认可度相对较高。2016年,Graus等<sup>[5]</sup>发表了HE最新的诊断标准,删除了第7条标准,即“糖皮质激素治疗有效”。尽管大部分HE患者对糖皮质激素治疗敏感<sup>[6]</sup>,但仍有部分患者对激素治疗无效<sup>[7]</sup>。对于这部分患者的临床治疗比较棘手。因此,本研究对HE患者的临床特征进行总结,并对糖皮质激素治疗无效的HE患者治疗方案进行初步尝试和探讨,为后续研究奠定基础。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集海军军医大学附属长海医院神经内科2012年12月至2018年1月确诊HE患者的临床资料。入组标准:依据2016年Graus等<sup>[5]</sup>提出的诊断标准,符合以下6条:(1)临床表现为癫痫、肌阵挛、幻觉或卒中样发作的脑病;(2)亚临床或轻度的甲状腺疾病(通常为甲状腺功能低下);(3)头颅MRI正常或无特异性改变;(4)血清抗甲状腺抗体(抗TPO抗体、抗TG抗体)阳性;(5)血清和脑脊液中无特征性神经元抗体;(6)排除其他可能的病因。6例HE患者中男性4例、女性2例,起病年龄为42~74岁;首诊到确诊时间38d~4年;5例呈缓慢进展病程。神经系统症状主要表现为:认知功能障碍6例,痫样发作3例,精神症状2例,反复卒中样发作1例。

1.2 观察指标及治疗方案 收集6例患者的一般临床资料。所有患者均接受正规的糖皮质激素治疗(甲基泼尼松龙120~500mg/d,6~10d),逐步减量至停药;利用影像学及实验室检查技术对患者治疗前

后的甲状腺、头颅及腰穿脑脊液进行系统检查。

### 1.3 实验室及影像学检查

1.3.1 甲状腺检查 1例因“甲减”病史长期口服左旋甲状腺素钠片,本次入院甲状腺功能正常;1例甲状腺ECT示亚急性甲状腺炎;1例入院甲状腺功能减退;余3例患者甲状腺功能均正常。所有患者甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体(TGAb)均升高。3例行甲状腺超声检查,分别提示为甲状腺弥漫性非均质性肿大及多发甲状腺结节。

1.3.2 脑电图检查 4例患者行脑电图检查,仅2例提示出现少量慢波。

1.3.3 头颅影像学检查 所有患者均行头颅CT及磁共振扫描,1例显示重度脑萎缩,其母亲患有阿尔茨海默病;1例头颅MRI提示一侧顶叶及对侧额叶斑片状异常信号;1例MRI平扫+增强示两侧丘脑、大脑脚至小脑上脚异常信号;1例MRI示两侧额顶颞叶、脑干多发异常信号;余患者可见不同部位的多发腔梗灶。

1.3.4 其他实验室检查 6例患者均行腰穿脑脊液检查。脑脊液压力及白细胞计数均正常。其中5例患者蛋白有轻度增高(0.54~0.90g/L),2例IgG增高(116~206mg/L),1例寡克隆带阳性;4例行自身免疫抗体全套检测均未见异常。

## 2 结果

2.1 患者基线资料及疗效 该组患者一般临床特点及相关实验室、影像学检查,治疗前和随访有明显差别(表1、表2)。6例均予正规糖皮质激素治疗,4例患者症状均有不同程度的改善,2例患者糖皮质激素治疗无效。

2.2 DFPP对糖皮质激素治疗无效患者的效果 2例对糖皮质激素治疗无效患者中,1例呈进行性加重趋势(例3);46岁男性,存在认知障碍,MMSE 19分,经2次甲基泼尼松龙冲击治疗后症状仍无改善,严重影响日常生活,家属放弃治疗自动出院。

表1 HE患者基本临床特征

No.	性别	发病年龄/岁	首诊至确诊时间/月	发病时的症状				甲状腺功能	甲状腺超声	脑电图	头颅影像
				认知障碍	精神症状	痫样发作	卒中样发作				
1	男	59	1	+	+	+	-	+	+	-	+
2	女	52	24	+	+	+	-	-	+	+	+
3	男	46	48	+	-	-	-	+	+	-	+
4	女	50	7	+	-	-	-	+	-	-	+
5	男	74	3	+	-	+	-	-	-	+	-
6	男	42	6	+	-	-	+	-	-	-	-

表2 HE 患者的治疗结果

No.	治疗方法	治疗前				治疗后				治疗效果
		MMSE	TPOAb (U/mL)	TGAb (U/mL)	影像学表现	MMSE	TPOAb (U/mL)	TGAb (U/mL)	影像学表现	
1	激素+DFPP	23	24.2	593.8	两侧丘脑、大脑脚至小脑上脚异常信号	28	5	193.2	正常	随访1年症状消失
2	激素	21	209.8	157.2	重度脑萎缩、多发腔隙性梗死灶	26	41.9	34.9	重度脑萎缩、多发腔隙性梗死灶	随访1年症状基本消失
3	激素	19	342	11.7	两侧额顶颞叶、脑干多发异常信号	19			两侧额顶颞叶、脑室旁及脑干多发异常信号	自动出院
4	激素	26	>1 300	28.19	一侧顶叶及对侧额叶斑片状异常信号	30			双侧半卵圆中心缺血灶	随访1年症状消失
5	激素	24	>340	25.22	颅内多发腔梗灶	26			颅内多发腔梗灶	随访1年症状消失
6	激素	26	657.8	46.7	颅内多发腔梗灶	28			颅内多发腔梗灶	随访1年症状消失

另1例59岁男性(例1),记忆力减退,癫痫发作,MMSE 23分,抗甲状腺抗体增高,头颅MRI示右侧丘脑、两侧大脑脚至小脑上脚异常信号,经激素冲击治疗无效,病情继续进展,头颅MRI平扫+增强示两侧丘脑、大脑脚至小脑上脚异常信号。通过3次DFPP治疗,患者临床症状迅速改善(癫痫控制无发作,MMSE 28分),抗甲状腺抗体水平下降(表3),影像学病灶消失(图1),取得显著临床疗效,随访1年未再发。

表3 DFPP 治疗前后患者抗甲状腺抗体水平的变化

检查节点	TGAb(U/mL)	TPOAb(U/mL)
入院检查	593.8	24.2
1次DFPP后	503.7	13
2次DFPP后	437.4	6.5
3次DFPP后	193.2	5

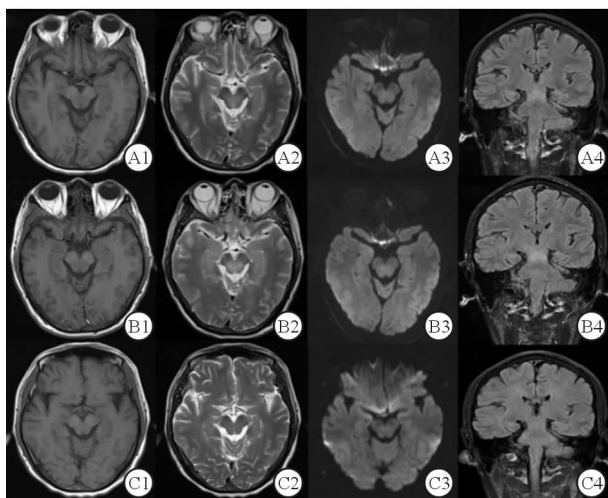


图1 糖皮质激素治疗无效患者

## DFPP 治疗前后头颅 MRI 影像学改变

患者59岁,男性。A1~A4: 使用激素冲击治疗前;B1~B4: 予激素冲击治疗后;C1~C4: 经3次DFPP治疗后。激素治疗前中脑T<sub>2</sub>(A2)、Flair(A4)高信号;激素冲击治疗后中脑T<sub>2</sub>(B2)、Flair(B4)高信号;经3次DFPP治疗后,T<sub>2</sub>(C2)、Flair(C4)示病灶消失

## 3 讨论

HE是临床少见的自身免疫性疾病,可急性起病,也可慢性起病、缓慢进展,本组资料显示认知功能障碍最为常见。因其临床表现多样、缺乏特异性,导致漏诊率及误诊率升高,若患者出现不能解释的神经症状,如认知功能受损、癫痫发作,应进行抗甲状腺抗体检测。

HE的发病机制仍不明确,尽管大部分患者对糖皮质激素治疗疗效明显,但仍有部分患者存在糖皮质激素治疗抵抗或无效,或存在糖皮质激素使用禁忌。Tang等<sup>[8]</sup>研究中国HE患者13例,8例经糖皮质激素治疗(62.5%完全恢复,12.5%症状有部分改善,12.5%有反复复发,12.5%无效),认为糖皮质激素治疗的疗效尚不确定。这可能与患者对糖皮质激素治疗的特异性相关,即与患者的糖皮质激素受体的遗传变异相关<sup>[9]</sup>。而本研究的6例桥本脑病患者中2例经糖皮质激素治疗无效。

很多研究支持对于糖皮质激素治疗失败的病例,免疫球蛋白、免疫抑制剂、血浆置换可作为二线治疗方案。检索PubMed、the Cochrane Library、EMBASE发现,2000年1月至2016年10月报道共有9例HE患者(6例成人+3例儿童),通过血浆置换(plasma exchange, PE)得以治愈。DFPP是在膜式血浆分离技术上发展起来的新技术,通过对一级分离后的致病血浆进行二级分离,可以选择性地清除血浆中的致病大分子物质<sup>[10]</sup>,无需补充血浆,避免了变态反应、病毒感染和不规则抗体的产生,每次治疗血浆处理量可达PE血浆处理剂量的2倍左右,可清除更多的大分子致病物质<sup>[11]</sup>,相对PE疗效更显著而风险较小。与普通血浆置换相比,



DFPP可节省大量外源性血浆,早在1980年,日本专家就提出用DFPP来代替PE<sup>[12]</sup>。临床上对DFPP治疗重症自身免疫性疾病(severe autoimmune disease, SAID)已有较多尝试,Chen等<sup>[13]</sup>、Yeh等<sup>[14]</sup>、Liu等<sup>[15]</sup>分别报道了DFPP治疗吉兰巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS)、重症肌无力、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病的疗效。2013年美国血液净化学会的血浆置换治疗指南推荐78种疾病可以用分离式的血液净化方法来治疗,至2016年又新增了14种<sup>[16-17]</sup>。2017年Sierra等<sup>[18]</sup>对2例HE患者进行治疗性血浆置换(therapeutic plasma exchange, TPE),症状改善。本研究首次尝试对1例激素治疗无效的HE患者,进行3次DFPP治疗,病情迅速改善,取得显著临床疗效。

既往观察发现老年患者更易出现病情进展,而头颅MRI、EEG有异常,脑脊液(CSF)蛋白升高的患者激素治疗的不敏感或复发比例亦越高<sup>[5]</sup>。因而有研究主张将CSF IgG水平作为疾病活动性的指标<sup>[19]</sup>。本组6例病例均行CSF检查,2例CSF IgG水平增高(此2例对激素治疗无效),由于观察病例数少,尚需更大样本进一步验证。

综上所述,对于糖皮质激素治疗不敏感或存在禁忌的HE患者,由于预后差,目前没有更多的有效治疗方法,而DFPP可作为一种替代的选择手段,不受血浆资源的限制,可及时用于治疗。

## 参考文献

- [1] PINEDO-TORRES I, PAZ-IBARRA J L. Current knowledge on Hashimoto's encephalopathy: a literature review [J]. *Medwave*, 2018, 18(6): e7298.
- [2] BRAIN L, JELLINEK E H, BALL K. Hashimoto's disease and encephalopathy[J]. *Lancet*, 1966, 2(7462): 512-514.
- [3] PESCHEN-ROSLIN R, SCHABET M, DICHGANS J. Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease[J]. *Eur Neurol*, 1999, 41(2): 79-84.
- [4] CASTILLO P, WOODRUFF B, CASELLI R, et al. Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis[J]. *Arch Neurol*, 2006, 63(2): 197-202.
- [5] GRAUS F, TITULAER M J, BALU R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404.
- [6] CHONG J Y, ROWLAND L P, UTIGER R D. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? [J]. *Arch Neurol*, Feb 2003, 60(2): 164-171.
- [7] EMEKSIZ S, KUTLU N O, ALAÇAKIR N, et al. A case of steroid-resistance Hashimoto's encephalopathy presenting with sensorimotor polyneuropathy[J]. *Turk J Pediatr*, 2018, 60(3): 310-314.
- [8] TANG Y, XING Y, LIN M T, et al. Hashimoto's encephalopathy cases: Chinese experience[J]. *BMC Neurol*, 2012, 12: 60.
- [9] NICOLAIDES N C, CHARMANDARI E, CHROUSOS G P, et al. Recent advances in the molecular mechanisms determining tissue sensitivity to glucocorticoids: novel mutations, circadian rhythm and ligand-induced repression of the human glucocorticoid receptor[J]. *BMC Endocr Disord*, 2014, 14: 71.
- [10] YU X, MA J, TIAN J, et al. A controlled study of double filtration plasmapheresis in the treatment of active rheumatoid arthritis[J]. *J Clin Rheumatol*, 2007, 13(4): 193-198.
- [11] HIGGINS R, LOWE D, HATHAWAY M, et al. Double filtration plasmapheresis in antibody-incompatible kidney transplantation[J]. *Ther Apher Dial*, 2010, 14(4): 392-399.
- [12] AGISHI T, KANEKO I, HASUO Y, et al. Double filtration plasmapheresis[J]. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1980, 26: 406-411.
- [13] CHEN W H, YEH J H, CHIU H C. Experience of double filtration plasmapheresis in the treatment of Guillain-Barré syndrome[J]. *J Clin Apher*, 1999, 14(3): 126-129.
- [14] YEH J H, LIN C M, CHEN W H, et al. Effects of double filtration plasmapheresis on nocturnal respiratory function in myasthenic patients [J]. *Artif Organs*, 2013, 37(12): 1076-1079.
- [15] LIU L L, LI X L, WANG L N, et al. Successful treatment of patients with systemic lupus erythematosus complicated with autoimmune thyroid disease using double-filtration plasmapheresis: A retrospective study [J]. *J Clin Apher*, 2011, 26(4): 174-180.
- [16] SCHWARTZ J, WINTERS J L, PADMANABHAN A, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue [J]. *J Clin Apher*, 2013, 28(3): 145-284.
- [17] SCHWARTZ J, PADMANABHAN A, AQUI N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for apheresis: the seventh special issue[J]. *J Clin Apher*, 2016, 31(3): 149-162.
- [18] SIMMONS S C, STALEY E M, DORN D P, et al. Therapeutic plasma exchange for hashimoto's encephalopathy [J]. *J Clin Apher*, 2018, 33(3): 444-446.
- [19] GINI B, LOVATO L, CIANTI R, et al. Novel autoantigens recognized by CSF IgG for Hashimoto's encephalitis revealed by a proteomic approach[J]. *J Neuroimmunol*, 2008, 196(1-2): 153-158.