

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2019.09.1050

· 病例报告 ·

以癫痫、高热首发儿童桥本脑病伴心律失常 1 例报告

赵清, 逯军*, 陈小建, 崔清洋

中南大学湘雅医学院附属海口医院儿科, 海口 570208

[关键词] 桥本脑病; 心律失常; 癫痫; 甲状腺球蛋白抗体; 甲状腺过氧化物酶抗体

[中图分类号] R 742

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2019)09-1050-04

Hashimoto's encephalopathy accompanied by arrhythmia in child starting with epilepsy and high fever: a case report

ZHAO Qing, LU Jun*, CHEN Xiao-jian, CUI Qing-yang

Department of Pediatrics, Central South University Xiangya School of Medicine Affiliated Haikou Hospital, Haikou 570208, Hainan, China

[Key words] Hashimoto's encephalopathy; arrhythmia epilepsy; thyroglobulin antibody; thyroid peroxidase antibody

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(9): 1050-1052, inside back cover]

1 病例资料 患儿男, 3岁, 因“发热伴咳嗽4d, 抽搐2次”于2019年1月18日入住我院儿科。患儿于入院前4d出现发热, 体温最高39.8℃, 伴咳嗽, 高热时出现抽搐, 表现为双眼凝视, 口唇发绀, 牙关紧闭, 四肢强直抖动, 呼之不应, 持续约10min后自行缓解, 抽搐后精神疲倦, 有口吐白沫, 无呕吐, 无大小便失禁, 未就诊。在家中仍有发热, 伴咳嗽, 偶有精神恍惚, 注意力不集中, 故来我院门诊就诊, 就诊过程中再次出现抽搐, 性质同前, 门诊以“抽搐查因”收入院。否认既往抽搐病史、外伤手术输血史、食物及药物过敏史。患儿母亲孕2产2, 均为足月顺产, 出生时均无窒息史。生长发育史无特殊, 按时接种疫苗。无癫痫病史及甲状腺疾病家族史。

体格检查: 体温38.0℃, 脉搏172次/min, 呼吸42次/min, 血压119/73 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 体质量14.0 kg, 血氧浓度76% (吸入氧流量低于1 L/min)。营养中等, 呈抽搐状态, 呼之不应, 精神反应差, 呼吸急促, 三凹征阴性, 双侧瞳孔等大等圆, 直径2.0 mm, 对光反射存在。咽部充血, 颈无抵抗, 心率172次/min, 律齐, 未闻及心脏杂音, 腹部查体未见异常。抽搐缓解后四肢肌张力正常。双侧膝跳反射未引出, 病理反射未引出。

入院血气分析: 乳酸1.6 mmol/L, 离子钙0.96 mmol/L,

提示电解质紊乱。双眼底未见异常。入院后患儿体温波动于37.0~38.0℃, 予补液退热、镇静止痉、吸氧、甘露醇降颅压、头孢曲松钠抗感染、地塞米松抗炎等对症治疗。头颅磁共振成像平扫检查示双侧大脑皮质弥漫性对称性肿胀。入院24h行第1次腰椎穿刺测脑脊液压力为180 mmH₂O (1 mmH₂O=9.8 Pa), 查脑脊液常规、生物化学未见异常。病毒性脑炎不能除外, 加用阿昔洛韦抗病毒治疗。完善头颅磁共振弥散加权成像检查示脑内多发细胞毒性水肿。入院第2天患儿体温降至正常, 无抽搐, 神志呈嗜睡状态, 予丙种球蛋白2 g/kg输注。促肾上腺皮质激素及皮质醇检测正常。心肌酶标志物正常。查心电图示窦性心率不齐。心脏彩色多普勒超声检查示: (1) 心律不齐; (2) 心内结构及血流动力学未见异常; (3) 左心功能未见异常。入院第4天患儿意识清醒, 但不能言语。血免疫球蛋白、抗核抗体、抗双链DNA抗体、补体C3、补体C4、类风湿因子、抗链球菌溶血素、抗中性粒细胞胞质抗体, 抗肾小球基底膜抗体均呈阴性。入院第5天查甲状腺功能示: 第三代促甲状腺素0.13 μU/mL, 甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TPO-Ab) 647.60 U/mL, 甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibody, TGAb) >500.0 U/mL。

[收稿日期] 2019-03-05

[接受日期] 2019-06-06

[作者简介] 赵清, 硕士生, 住院医师。E-mail: 624061450@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 0898-66151188, E-mail: lu139762@163.com

甲状腺彩色多普勒超声检查未见异常。第 1 次腰椎穿刺脑脊液外送深圳华大基因股份有限公司检测脑脊液病原体宏基因高通量测序回报正常。脑脊液和血中自身免疫性脑炎的相关抗体 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 抗体、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR) 抗体、富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白 (leucine-rich glioma inactivated 1, LGI1) 抗体、 γ -氨基丁酸 B 受体 (γ -aminobutyric acid B receptor, GABABR) 抗体、二肽基肽酶样蛋白 X (dipeptidylpeptidase X, DPPX) 抗体均呈阴性。血串联质谱及尿有机酸分析未见异常, 血乳酸和血氨均呈阴性。24 h 脑电图示后头部 δ 活动并非典型尖慢波放电, 初步诊断桥本脑病。改用大剂量甲泼尼龙 ($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 冲击治疗 5 d, 继而泼尼松序贯治疗 (20 mg 2 次/d)。入院第 8 天行第 2 次腰椎穿刺测脑脊液压力为 $90 \text{ mmH}_2\text{O}$, 脑脊液常规、生物化学及细菌培养均阴性。动态心电图示: (1) 窦性心律不齐; (2) 频发房性早搏; (3) 阵发性房性心动过速。全腹及双侧肾上腺彩色多普勒超声检查未见异常。予索他洛尔 40 mg 2 次/d 口服, 稳心颗粒 1.25 g 3 次/d 口服, 服药期间每天复查心电图, 未发现明显 QTc 间期延长和致心律失常作用。入院第 13 天复查甲状腺功能示: TPO-Ab 270.40 U/mL , 第三代促甲状腺素 $0.90 \mu\text{U/mL}$, TGAb 174.80 U/mL , 均较前明显改善。患儿出院时无发热, 无抽搐, 能认识亲人, 会喊爸妈, 但吐字不清, 能扶走, 经口进食好。体格检查: 神志清, 指脉氧、血压波动正常。双肺听诊无啰音。睡眠时心率波动在 $75 \sim 98$ 次/min, 清醒时心率波动在 $90 \sim 120$ 次/min, 房性早搏消失, 窦性心率与房性心动过速交替出现, 无明显 QTc 间期延长等心律失常事件。

2 讨论 桥本脑病是一类自身免疫性甲状腺炎相关的糖皮质激素敏感性脑病, 1966 年 Brain 等^[1]首次报道了本病, 至今已有 200 多例患者被报道, 尽管大多数病例预后良好, 但死亡和癫痫持续状态病例仍有报道^[2]。桥本脑病患病率约 $2.1/10$ 万^[3], 男女比例 1:4, 儿童与成人比例 1:4^[4], 患者年龄从 2 岁 10 个月至 86 岁不等^[5]。其临床表现多样, 易漏诊和误诊, 常以精神行为异常、进行性认知功能下降为首发症状, 包括短暂性失语、构音障碍、震颤、肌阵

挛、共济失调、癫痫发作、睡眠障碍和偏头痛等。多数患儿血清 TPO-Ab 显著升高, 该抗体与脑血管和脑细胞发生自身免疫反应而导致血管炎或脑细胞损伤有关^[6-7], 对糖皮质激素治疗敏感^[8]。近年来随着国家对罕见病及少见病的重视, 对桥本脑病的认识也不断深入, 国内报道桥本脑病患者的最小年龄为 5 岁^[9]。本例患儿发病年龄更小, 且伴有严重心律失常, 国内尚未见类似报道。

桥本脑病有 2 种临床亚型。第一种亚型是血管炎型, 表现为中风样症状, 间歇发作, 伴血管炎改变, 并有复发缓解过程; 第二种亚型是弥漫进展型, 起病隐匿, 进展缓慢, 伴认知功能和记忆力显著下降^[6]。本例患儿以反复癫痫发作起病, 伴认知功能下降, 属于弥漫进展型。目前桥本脑病的发病机制尚未明确, 可能与自身免疫血管炎、免疫复合物沉积或大脑微血管功能紊乱有关。桥本脑病尚无统一诊断标准, 目前多数学者认可的诊断标准包括^[10]: (1) 具有认知损害、精神症状、惊厥、局灶性神经功能缺损、意识改变、肌张力障碍等表现; (2) 血清甲状腺抗体滴度增高; (3) 甲状腺功能正常或轻度减低且无法解释其脑病; (4) 除外中枢神经系统感染、中毒、代谢性疾病、肿瘤及副肿瘤综合征等其他自身免疫性疾病; (5) 无影像学可见的血管、肿瘤或其他结构性病变; (6) 糖皮质激素治疗后其神经功能可恢复至基线水平。本例患儿符合上述诊断标准中的 1~5 条, 且糖皮质激素治疗效果良好, 故临床确诊为桥本脑病。

桥本脑病患者的甲状腺功能可以正常、亢进或低下。而甲状腺抗体包括 TGAb 或 TPO-Ab 的异常升高是诊断桥本脑病的关键, 但甲状腺抗体不是导致桥本脑病的病因, 抗体的效价也与病情的严重程度无关^[11]。本例患儿既往无甲状腺疾病史, 发病后 TGAb、TPO-Ab 明显增高, 与文献报道一致。在一项对 105 例诊断为桥本脑病患者资料的回顾性研究中, 所有患者 (100%) 的血清 TPO-Ab 水平均升高; TGAb 的升高率为 48%; 促甲状腺激素抗体也可被检测到^[6]。 α -烯醇化酶抗体也是在桥本脑病患者脑组织中可被检测到的抗体, 68%~83% 的桥本脑病患者的抗 α -烯醇化酶抗体升高, 故 α -烯醇化酶抗体有望成为诊断桥本脑病的生物学标志物^[12]。部分患者会合并听觉损害或构音障碍^[13], 纯音测听、鼓室测量、耳声发射、脑干听觉诱发电位等检查有助于评估桥本脑病对听觉器官的

影响^[14]。桥本脑病是自身免疫性脑炎中的一个类型,故鉴别诊断尤为重要,患者可能存在其他自身免疫性脑炎的受体抗体,如 AMPAR、GABABR 抗体、代谢型谷氨酸受体 (metabotropic glutamate receptor, mGluR) 5 抗体、DPPX 抗体、mGluR1 抗体或 NMDAR 抗体^[15-16]。部分桥本脑病患者脑脊液中总蛋白质水平升高,需与不可逆转的朊蛋白病相鉴别^[17]。

脑电图异常见于 85%~98% 的桥本脑病患者,常见表现为背景活动呈弥漫性慢波或多个局灶性慢波节律,或为癫痫样放电^[18]。本例患儿急性期脑电图异常,表现为后头部 δ 活动并非典型尖慢波放电。类似脑电图也可见于病毒性脑炎、自身免疫性脑炎、代谢性脑病等,无特异性诊断价值,但与临床表现严重程度呈相关性。

桥本脑病头颅磁共振成像或计算机断层扫描检查可正常或异常,可能有脑萎缩、局灶性皮质异常、弥漫性皮质下异常及非特异性皮质下脑白质异常等改变^[19]。本例患儿头颅磁共振成像检查提示弥漫性对称性肿胀,与文献报道一致。有学者研究分析了 5 例桥本脑病患者的磁共振成像特征,发现大脑深部白质非对称性点片状异常多发信号,无大脑皮质萎缩改变,否则需与急性脑病伴双向发作及后期弥散减低相鉴别,后者在疾病后期头颅磁共振成像可表现为弥散性脑萎缩^[20]。

桥本脑病的治疗首选大剂量甲泼尼龙 ($20 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 连用 3~5 d,再改为泼尼松 ($1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 维持治疗,临床症状缓解后逐渐减量,疗程多为 3~6 个月,同时给予营养神经等对症治疗。本例患儿确诊后予大剂量甲泼尼龙 ($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 冲击治疗 5 d,同时予丙种球蛋白 2 g/kg 静滴,病情明显好转,之后改为泼尼松 20 mg 2 次/d 口服维持治疗。因入院第 8 天行动态心电图检查提示窦性心律不齐、频发房性早搏、阵发性房性心动过速,故予索他洛尔 40 mg 2 次/d 口服、稳心颗粒 1.25 g 3 次/d 口服治疗,出院时房性早搏消失,窦性心率与房性心动过速仍交替出现。桥本脑病患儿的甲状腺功能可正常或异常,对于甲状腺功能异常的患儿可给予抗甲状腺药物治疗。对于出现抽搐及运动障碍的患儿,可予康复训练及左乙拉西坦等抗癫痫药物治疗。由于桥本脑病缺乏统一的诊断测试方法和血清学标志物,认知障碍的改善是评估疗效的重要标志,计算机神经心理测试或成为追踪认知功能和评

估桥本脑病对糖皮质激素治疗反应的工具有效^[21]。若治疗效果欠佳或病情复发,可联合静脉注射免疫球蛋白、血浆置换、免疫抑制剂或联用抗癫痫药控制病情进展^[22]。免疫抑制剂部分有效,国外报道了 2 例接受利妥昔单抗克隆抗体治疗的桥本脑病患儿,但由于免疫球蛋白水平低,产生的不良反应需要定期监测^[23]。尽管多数桥本脑病患者对糖皮质激素治疗反应良好,但也有文献报道,极少数患者对糖皮质激素及免疫球蛋白治疗效果不佳,最终因难治性癫痫持续状态、多脏器衰竭而死亡^[24]。

本例患儿既往无心律失常病史,入院时心电图仅提示窦性心率不齐,确诊桥本脑病予甲泼尼龙冲击治疗 3 d 后出现窦性心律不齐、频发房性早搏伴阵发性房性心动过速。笔者推测病程中出现心律失常一方面是因为与桥本脑病相关自身免疫性血管炎致心肌缺血、缺氧有关,另一方面可能与大剂量糖皮质激素冲击治疗致心律失常、循环性虚脱及心脏停搏有关。该原因有待进一步研究探讨。口服索他洛尔期间每天复查心电图,未发现明显 QTc 间期延长等心律失常事件。Knudson 等^[25]回顾性分析儿童难治性室上性快速型心律失常病例,发现大剂量索他洛尔 ($150 \sim 200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$) 疗效显著,无明显 QTc 间期延长和致心律失常作用,未出现尖端扭转性室性心动过速等不良事件。

综上所述,桥本脑病是一种免疫介导的糖皮质激素敏感性脑病,为临床少见病,但累及年龄范围较广,临床特征为抽搐发作、精神行为异常、意识障碍、构音障碍、认知损害、头痛、幻觉、共济失调、震颤等。血清甲状腺抗体明显增高是其诊断的必要条件,早期诊断与治疗有助于改善预后。

[参考文献]

- [1] BRAIN L, JELLINEK E H, BALL K. Hashimoto's disease and encephalopathy[J]. *Lancet*, 1966, 2: 512-514.
- [2] CHAIGNE B, BEAUFILS E, JOUAN Y, MAGNANT J, MAILLOT F, CONSTANS T, et al. [Hashimoto's encephalopathy][J]. *Rev Med Interne*, 2012, 33: 390-395.
- [3] SADAN O, SEYMAN E, ASH E L, KIPERVASSER S, NEUFELD M Y. Adult-onset temporal lobe epilepsy, cognitive decline, multi-antiepileptic drug hypersensitivity, and Hashimoto's encephalopathy: two case studies[J]. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2013, 1: 132-135.
- [4] NANDI-MUNSHI D, TAPLIN C E. Thyroid-related neurological disorders and complications in children[J].

- Pediatr Neurol, 2015, 52: 373-382.
- [5] YU H J, LEE J, SEO D W, LEE M. Clinical manifestations and treatment response of steroid in pediatric Hashimoto encephalopathy[J]. J Child Neurol, 2014, 29: 938-942.
- [6] LEE S W, DONLON S, CAPLAN J P. Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT) or Hashimoto's encephalopathy: a case and review[J]. Psychosomatics, 2011, 52: 99-108.
- [7] SALPIETRO V, MANKAD K, POLIZZI A, SUGAWARA Y, GRANATA F, DAVID E, et al. Pediatric Hashimoto's encephalopathy with peripheral nervous system involvement[J]. Pediatr Int, 2014, 56: 413-416.
- [8] ZHU Y, YANG H, XIAO F. Hashimoto's encephalopathy: a report of three cases and relevant literature reviews[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8: 16817-16826.
- [9] 宋丽芳,陈国洪,王莉,马燕丽,刘凯. 15例儿童桥本脑病临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2017,20:77-79.
- [10] CASTILLO P, WOODRUFF B, CASELLI R, VERNINO S, LUCCHINETTI C, SWANSON J, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis[J]. Arch Neurol, 2006, 63: 197-202.
- [11] LEE J, YU H J, LEE J. Hashimoto encephalopathy in pediatric patients: Homogeneity in clinical presentation and heterogeneity in antibody titers[J]. Brain Dev, 2018, 40: 42-48.
- [12] MAMOUDJY N, KORFF C, MAUREY H, BLANCHARD G, STESHENKO D, LOISEAU-CORVEZ M N, et al. Hashimoto's encephalopathy: identification and long-term outcome in children[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2013, 17: 280-287.
- [13] 赵玫,李颖,肖亚平. 以构音障碍为临床表现的桥本脑病1例报告[J]. 第二军医大学学报,2012,33:462-463.
- ZHAO M, LI Y, XIAO Y P. Hashimoto's encephalopathy manifested as dysarthria: a case report[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33: 462-463.
- [14] GAWRON W, POŚPIECH L, NOCZYŃSKA A, ORENDORZ-FRACZKOWSKA K. Electrophysiological tests of the hearing organ in Hashimoto's disease[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2004, 17: 27-32.
- [15] LEYPOLDT F, ARMANGUE T, DALMAU J. Autoimmune encephalopathies[J]. Ann N Y Acad Sci, 2015, 1338: 94-114.
- [16] GRAUS F, TITULAER M J, BALU R, BENSELER S, BIEN C G, CELLUCCI T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. Lancet Neurol, 2016, 15: 391-404.
- [17] ZHOU J Y, XU B, LOPES J, BLAMOUN J, LI L. Hashimoto encephalopathy: literature review[J]. Acta Neurol Scand, 2017, 135: 285-290.
- [18] MONTAGNA G, IMPERIALI M, AGAZZI P, D'AURIZIO F, TOZZOLI R, FELDT-RASMUSSEN U, et al. Hashimoto's encephalopathy: a rare proteiform disorder[J]. Autoimmun Rev, 2016, 15: 466-476.
- [19] CANELO-AYBAR C, LOJA-OROPEZA D, CUADRA-URTEAGA J, ROMANI-ROMANI F. Hashimoto's encephalopathy presenting with neurocognitive symptoms: a case report[J/OL]. J Med Case Rep, 2010, 4: 337. doi: 10.1186/1752-1947-4-337.
- [20] 陈楠,秦文,齐志刚,刘佳宾,李坤成. 桥本脑病的MRI特点[J]. 中华放射学杂志,2010,44:789-793.
- [21] BROOKS B L, BARLOW K M. A methodology for assessing treatment response in Hashimoto's encephalopathy: a case study demonstrating repeated computerized neuropsychological testing[J]. J Child Neurol, 2011, 26: 786-791.
- [22] BERGER I, CASTIEL Y, DOR T. Paediatric Hashimoto encephalopathy, refractory epilepsy and immunoglobulin treatment—unusual case report and review of the literature[J]. Acta Paediatr, 2010, 99: 1903-1905.
- [23] MAAS A, BRAUN K P, GELEIJNS K, JANSEN F E, VAN ROYEN-KERKHOF A. Risks and benefits of rituximab in the treatment of Hashimoto encephalopathy in children: two case reports and a mini review[J]. Pediatr Neurol, 2017, 66: 28-31.
- [24] AL-BUSAIDI M, BURAD J, AL-BELUSHI A, GUJJAR A. Super refractory status epilepticus in Hashimoto's encephalopathy[J]. Oman Med J, 2017, 32: 247-250.
- [25] KNUDSON J D, CANNON B C, KIM J J, MOFFETT B S. High-dose sotalol is safe and effective in neonates and infants with refractory supraventricular tachyarrhythmias[J]. Pediatr Cardiol, 2011, 32: 896-903.

[本文编辑] 杨亚红