

• 病例报告 •

异烟肼导致急性中毒性脑白质病变一例

李军霞 赵青 何红彦

治疗肺结核常用的一线药物是异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇,其中造成神经系统损伤的药物报道最多的是异烟肼^[1],其可引起中枢神经系统及周围神经系统双重损伤,如常见报道最多的是异烟肼的头痛、失眠、兴奋及周围神经炎等,但其导致急性中毒性脑白质病变的报道则很少。2015 年 8 月 20 日河北省胸科医院收治了 1 例因使用抗结核药物导致急性中毒性脑白质病变的患者,现报告如下,以期对临床上异烟肼所致神经系统损伤的诊断及治疗提供参考。

临床资料

患者,女,24 岁。汉族,学生。因间断咳嗽 3 个月,高热伴反应迟钝 2 d 于 2015 年 8 月 20 日入院。患者 3 个月前因“刺激性咳嗽 15 d”于当地传染病院行胸部 CT 扫描,显示右肺上叶结核伴空洞形成,痰涂片抗酸染色阳性(其他实验室检查结果不详),确诊为肺结核。给予异烟肼:0.3 g/次,1 次/d;利福平:0.45 g/次,1 次/d;吡嗪酰胺:0.5 g/次,3 次/d;乙胺丁醇:0.75 g/次,1 次/d;左氧氟沙星:0.2 g/次,2 次/d;均为口服的联合方案进行抗结核药物治疗。治疗 15 d 后患者咳嗽减轻,1 个月后进行胸部 CT 扫描复查,显示肺内结核病灶吸收良好。2 d 前患者无明显诱因出现发热,体温最高达 40.0℃,伴畏寒、寒颤、反应迟钝及记忆力下降而来我院就诊。患者结核病病史 3 个月,自述患病前身体健康,无其他慢性病及传染病病史,无食物、药物等过敏史,无毒性物质及化学物品接触史。

入院时体格检查:体温 39.8℃;脉搏 85 次/min;呼吸频率 22 次/min;血压 116/84 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。两肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音。神经系统检查(neural systemic physical examination, NSPE)显示:患者神志淡漠、反应迟钝,定向力、记忆力欠佳,计算力差,颅神经检查(-),四肢肌力 V 级,肌张力正常,四肢腱反射(++),双侧巴彬斯基(Babinski)征(-)。躯体感觉、四肢共济运动功能检查未见明显异常。颈抵抗(颈下两横指),克尼格(Kernig)征、布鲁金斯基(Brudzinski)征(-)。

实验室检查:入院后查血常规未见异常,红细胞沉降率(ESR)49 mm/1 h(女性正常值<20 mm/1 h),C 反应蛋白

(CRP) 21.41 mg/L(正常值<10 mg/L);免疫自身抗体序列及乙型肝炎、梅毒、丙型肝炎、HIV 抗体、甲状腺功能、类风湿因子、血清抗链球菌溶血素“O”(ASO)检测结果均为阴性。行胸部 CT 扫描,显示右肺上叶结核灶伴空洞,对比原片病灶较前吸收好转;头颅 MRI 显示双侧额顶枕叶脑白质及基底节区对称分布大片状异常信号(图 1)。腰椎穿刺术取脑脊液,显示颅压 240 mm H₂O(1 mm H₂O=0.01 kPa),正常值为 70~180 mm H₂O);脑脊液常规检查显示:无色透明,白细胞 1×10^6 /L[正常值(0~8) $\times 10^6$ /L],单核细胞百分比 100%,0.50(正常值 0.15~0.45),多核细胞百分比 0,0.50(正常值“0.00”);脑脊液生化检查显示:蛋白质 2.19 g/L(正常值:0.15~0.45 g/L),糖、氯化物含量正常;脑脊液抗酸染色、结核分枝杆菌聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)检测均为阴性。

初步诊断:中毒性脑白质病变;继发性肺结核右上中下涂(一)初治;空洞型肺结核。

治疗:考虑到可能导致中枢神经系统损伤的抗结核药物中异烟肼的可能性最大,故入院后给予停用异烟肼,继续抗结核药物治疗,辅以维生素 B₆(50 mg/次,1 次/d,肌肉注射)拮抗异烟肼以减轻神经系统毒性;维生素 B₁₂(0.5 mg/次,1 次/d,肌肉注射)营养神经;甘露醇(25 g/次,2 次/d,静脉滴注)脱水降颅压;脑保护剂依达拉奉(3-甲基-1-苯基-2-吡啶啉-5-酮)注射液(30 mg/次,2 次/d,30 min 内静脉滴注)清除自由基治疗。另外给予甲强龙(500 mg/次,1 次/d,静脉滴注)抗炎治疗,连用 5 d 后每 3 d 减至前用量的 1/2,逐渐减量至口服甲泼尼龙片 40 mg/次,1 次/d。2 d 后患者体温恢复正常,反应迟钝较前好转,记忆力好转。1 周后 NSPE 检查显示:患者神志清晰、反应正常,记忆力、定向力、计算力均正常;颈软、无抵抗,其他阳性体征均未引出。复查 ESR:5 mm/1 h,CRP:6.2 mg/L。腰椎穿刺术取脑脊液,显示颅压 220 mm H₂O(尚未恢复正常),脑脊液常规、生化检测均无异常。2 周后复查颅压 150 mm Hg。1 个月后复查头颅 MRI 显示脱髓鞘病变吸收良好(图 2)。

讨 论

中毒性脑白质病是由多种因素(如化学毒物、药物、毒品)引起的以脑白质发生结构性改变即神经脱髓鞘病变为主要特征的一组疾病^[2]。临床症状以大脑高级神经活动受损为主要表现,如注意力不集中、健忘、性格改变,重者痴呆、昏迷,甚至死亡^[3]。其诊断依据包括:(1)有引起中毒性脑白质病的化学毒物、药物、毒品或其他物质的接触史;(2)临床

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2016.10.023

作者单位:050041 石家庄,河北省胸科医院神经内科(李军霞、何红彦),急诊内科(赵青)

通信作者:李军霞,Email:lijunxia0705@163.com

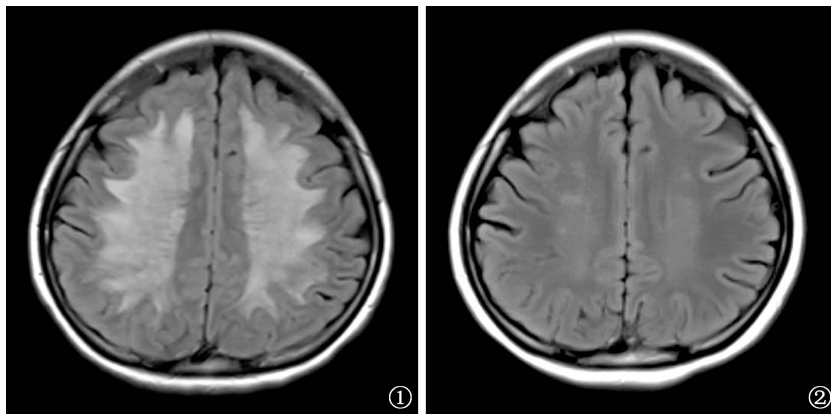


图 1,2 患者,女,24 岁。头颅 MRI 检查。图 1 为患者入院时的 MR 液体衰减反转恢复 (fluidattenuated inversion recovery, FLAIR) 序列成像,显示双侧半卵圆中心对称分布大片状异常高信号;图 2 为患者治疗 3 个月后复查 MR FLAIR 成像,示双侧半卵圆中心少许变性灶

表现以接触毒物(或药物或毒品)后发生精神状态改变(神经行为表现)为主;(3)头颅 CT 或 MRI 扫描显示弥漫性脑白质损伤,或有典型的神经病理结果;(4)排除其他引起脑白质损伤的原因,如急性播散性脑脊髓炎 (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM) 或结核性脑膜炎 (tuberculous meningitis, TBM) 等^[4]。治疗上需及时给予大量糖皮质激素、脱水剂、自由基清除剂、神经营养剂等,预后多良好。

本例患者有明确抗结核药物异烟肼的用药史,3 个月后突然出现高级智能损伤,反应迟钝,头颅 MRI 检查显示位于双侧额顶枕叶脑白质及基底节区对称分布的大片状异常信号,符合上述中毒性脑白质病的诊断标准^[4],但需与 TBM 和 ADEM 相鉴别。当罹患肺结核时,结核分枝杆菌可由肺血行播散入脑,引起 TBM,表现为发热、头痛、呕吐等症状,颅压及脑脊液蛋白升高,脑脊液糖、氯化物降低。但本例患者以反应迟钝及记忆力下降等高级智能损伤为主,无头痛、呕吐,入院时颅压及脑脊液蛋白升高;经入院对症治疗后,患者脑脊液检测上述指标于 1 周内迅速恢复正常,这种速度在 TBM 中少见,且 MRI 检查显示弥漫性脑白质脱髓鞘病变也不符合 TBM 影像学表现,故可除外 TBM。ADEM 多起病急,病情重,为白质内弥散性多灶性大片状脱髓鞘病变,多有前驱感染史或疫苗接种史;而本例患者于抗结核药物治疗过程中发病,病变位于双侧大脑半球,且弥漫对称分布,症状相对较轻,故不符合 ADEM 的诊断。

本例患者经过停用异烟肼、加用维生素 B₆、维生素 B₁₂、脱水剂、依达拉奉及糖皮质激素冲击等治疗后,患者脑白质病变吸收良好,提示异烟肼为其发病主要原因。异烟肼为抗结核药物中的一线杀菌药物,应用非常广泛。其对神经系统损伤的机制可归纳如下:(1)异烟肼在体内与菸草酸相互竞争,抑制了菸草酸的功能,导致由其参与构成的辅酶 I 及 II 不能辅助细胞完成氧化还原反应。(2)异烟肼与维生素 B₆ 结构相似,异烟肼通过竞争性抑制引起维生素 B₆ 缺乏。(3)其他如硫胺、核黄素等酶系统代谢过程中必须的物质,同样也会因异烟肼的影响而受到抑制^[5]。异烟肼对神经系统

损伤与用药时间及剂量有关,据报道,大剂量应用(>0.6 g/d)多于用药 1~2 周后出现^[6],常规剂量应用(0.3 g/d)多于 2 个月后才出现^[7],除常见的神经兴奋症状如头痛、失眠、兴奋及周围神经病外,异烟肼导致的癫痫样症状发作、中毒性脊髓病、药物性肌病也鲜有报道^[8]。异烟肼可以引起中毒性脑病,但相关文献报道很少。Peter 和 John^[9]曾报道 1 例异烟肼导致的小脑炎,为双侧小脑齿状核对称分布、FLAIR 图像上呈高信号的病变,与本例影像学表现相似。临床上,异烟肼引起神经兴奋、失眠等症状多被认为是患者心理因素或神经官能症引起,而忽略了影像学方面的检查,这可能是报道较少的原因之一。

治疗上,中毒性脑白质病需及时给予大剂量糖皮质激素冲击治疗,辅以脱水剂、自由基清除剂、神经营养剂等,条件允许时可采用高压氧疗法。对于抗结核药物异烟肼导致的中毒性脑白质病变,要注意大剂量糖皮质激素的应用可能导致结核病变加重,故临床上需注意观察患者有无发热、咳嗽、咯痰、乏力、盗汗等全身结核中毒性表现,动态观察病变影像学变化,定期复查头部和胸部 CT。

综上所述,临床上进行抗结核药物治疗时患者出现神经精神症状,要考虑到药物所致的不良反应可能,特别是异烟肼有引发中毒性脑白质病变的可能;要及时行影像学检查,特别是头颅 MRI 检查,对于诊断脑白质病变非常有帮助。一旦临床明确异烟肼所致中毒性脑白质病变,应立即停用异烟肼,加用维生素 B₆ 及大剂量糖皮质激素冲击治疗,预后良好。

参 考 文 献

- [1] 严碧涯,端木宏谨. 结核病学. 北京:北京出版社,2003:1283.
- [2] Rimkus Cde M, Andrade CS, Leite Cda C, et al. Toxic leukoencephalopathies, including drug, medication, environmental, and radiation-induced encephalopathic syndromes. Semin Ultrasound CT MR, 2014, 35(2):97-117.
- [3] 胡英华,冯克玉. 中毒性脑白质病的临床研究近况. 中国职业医学, 2007, 34(4):331-332.
- [4] Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK. Toxic leukoencephalopathy. N Engl J Med, 2001, 345(6):425-432.
- [5] 何家荣,赵礼刚. 异烟肼致神经精神障碍的药理分析. 河南预防医学杂志, 2011, 22(5):403-404.
- [6] 李瑞珍,陈飞苑,陈伟兰. 436 例异烟肼致不良反应文献分析. 中国药房, 2007, 18(8):620-622.
- [7] 李金泉. 异烟肼引起中枢神经系统损害 13 例分析. 临床肺科杂志, 2000, 5(1):58.
- [8] 宋仕玲,龚作炯. 异烟肼罕见不良反应病例分析. 解放军药学学报, 2013, 29(5):476-479.
- [9] Peter P, John M. Isoniazid-induced cerebellitis; a disguised presentation. Singapore Med J, 2014, 55(1):e17-19.

(收稿日期:2016-07-11)

(本文编辑:孟莉 范永德)