

· 论著 ·

抗结核药物蓄积所致中毒性脑病的临床特征及影像学分析

罗 翰* 曹雄彬 刘祥玉 赵增霞 符鹏程

深圳市龙华区中心医院神经内科 (广东 深圳 518110)

【摘要】目的 分析抗结核药物蓄积所致中毒性脑病的临床特征及影像学表现, 提高对该病的认识。方法 通过询问病史、体格检查、头颅核磁检查, 并结合文献复习, 对该病的临床特征和影像学进行分析。结果 抗结核药物蓄积所致中毒性脑病, 临床表现为言语不清、行走不稳。该病可累及双侧内囊后肢, 头颅核磁检查有助于早期诊断。此病若诊断及时, 其临床表现和影像学改变均具有可逆性, 数周至数月内可以完全恢复正常。结论 抗结核药物蓄积所致中毒性脑病的临床特征和影像学分析对其早期诊断具有重要价值。

【关键词】抗结核药物; 中毒; 对称性病灶; 内囊后肢; 小脑齿状核

【中图分类号】R964; R595.4

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2021.01.004

Clinical Characteristics and Medical Imaging Analysis of Toxic Encephalopathy Caused by Accumulation of Anti-tuberculosis Drugs

LUO Han*, CAO Xiong-bin, LIU Xiang-yu, ZHAO Zeng-xia, FU Peng-cheng.

Department of Neurology, Longhua District Centre Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518110, Guangdong Province, China

Abstract: *Objective* To analyze the clinical features and imaging findings of toxic encephalopathy caused by anti-tuberculosis drug accumulation and improve the understanding of the disease. *Methods* The clinical features and imaging findings of the disease were analyzed by history, physical examination, cranial MRI, and literature review. *Results* The clinical manifestations of toxic encephalopathy caused by the accumulation of anti-tuberculosis drugs were slurred speech and unstable walking. The disease can involve the posterior limb of the internal capsule, and cranial MRI is helpful for early diagnosis. If the condition is diagnosed promptly, its clinical manifestations and imaging changes are reversible and can ultimately return to normal within weeks to months. *Conclusion* The clinical features and imaging analysis of toxic encephalopathy caused by anti-tuberculosis drug accumulation are of great value in its early diagnosis.

Keywords: Anti-tuberculosis Drugs; Poisoning; Symmetrical Lesions; Posterior Limb of Internal Capsule; Cerebellar Dentate Nucleus

抗结核药物在结核人群中具有良好的耐受性, 但也存在着一定的药物毒性, 当发生毒性时, 最常见为肝损害。而出现神经毒性时, 以累及周围神经多见, 通常表现轻微, 具有可逆性。国内的病例报道中多以肝毒性、周围神经病变为主, 影响中枢神经系统的甚为少见。本研究诊断1例抗结核药物蓄积所致中毒性脑病的患者, 现结合文献复习, 分析其临床表现及影像学特征, 旨在加强对该病的认识, 减少对该病的误诊。

1 资料与方法

患者, 男, 28岁。因行走不稳1d, 加重伴言语不清5h, 于2018年10月6日入院。患者于1h前出现行走不稳, 症状逐渐加重。入院5h前出现言语不清, 伴有一过性口角左斜、伸舌右偏。经询问其既往有肺结核病史, 曾治疗一年, 后自行停药; 10d前出现胸痛, 自行至网上购买药物服用, 异烟肼0.2g (每天三次), 利福喷丁0.3g(每天三次), 乙胺丁醇0.5g(每天三次), 吡嗪酰胺0.5g(每天三次), 拉米夫定0.1g(每晚一次), Vit B6 10mg(每天三次)。无其他药物和毒物接触史, 有慢性乙型肝炎病史, 家族中无类似病史。对该患者进行体格检查, 完善常规实验室检查、腰椎穿刺术、神经电生理等检查, 头部进行CT以及MRI检查。检查结论均由2位经验丰富的专家独立完成, 如有分歧, 协商解决。

2 结果

2.1 临床特征 患者意识清楚, 吟诗样语言, 记忆力、计算力、定向力正常, 双眼各向运动正常, 双侧瞳孔等大等圆, 左: 右=3:3, 对光反射灵敏。双侧鼻唇沟对称, 显示齿不歪, 伸舌居中。脑膜刺激征阴性, 四肢肌力5级, 肌张力正常, 病理征(-)。双侧指鼻试验、跟膝胫试验不稳准, Romberg征不能完成。入院后实验室检查: 血常规、凝血功能、肾功、电解质、超敏CRP均正常。肝功能: 丙氨酸氨基转移酶80U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶75U/L。尿常规: 深黄色。乙肝两对半示小三阳。腰穿脑脊液压力: 120mmH₂O。脑脊液常规: 潘氏试验阴性, 有核细胞计数 1×10^6 个/L。脑脊液生化: 葡萄糖4.02mmol/L, 氯化物128.7mmol/L, 总蛋白229.00mg/L。肌电图大致正常。胸部CT: 双肺陈旧性肺结核。头颅CT: 大致正常。临床确诊: 中毒性脑病。

2.2 核磁检查方法 采用1.5T西门子MR扫描仪, 8通道头线圈采集数据。采集颅脑横断位T₁WI、T₂WI、DWI等常规序列。T₁WI: 重复时间(TR)为560ms, 回波时间(TE)为11ms, 翻转角(FA)为90°, 视野(FOV)为230mm×230mm, 层厚为5mm, 层距为1mm, 矩阵为256×256, 激励次数(NEX)为2.00。T₂WI: 重复时间(TR)为2330ms, 回波时间(TE)为93ms, 翻转角(FA)为90°, FOV为230mm×230mm, 层厚为5mm, 层距为1mm, 矩阵为256×256, 激励次数(NEX)为

【第一作者】罗 翰, 男, 主治医师, 主要研究方向: 神经变性疾病。E-mail: luohan944765855@163.com

【通讯作者】罗 翰

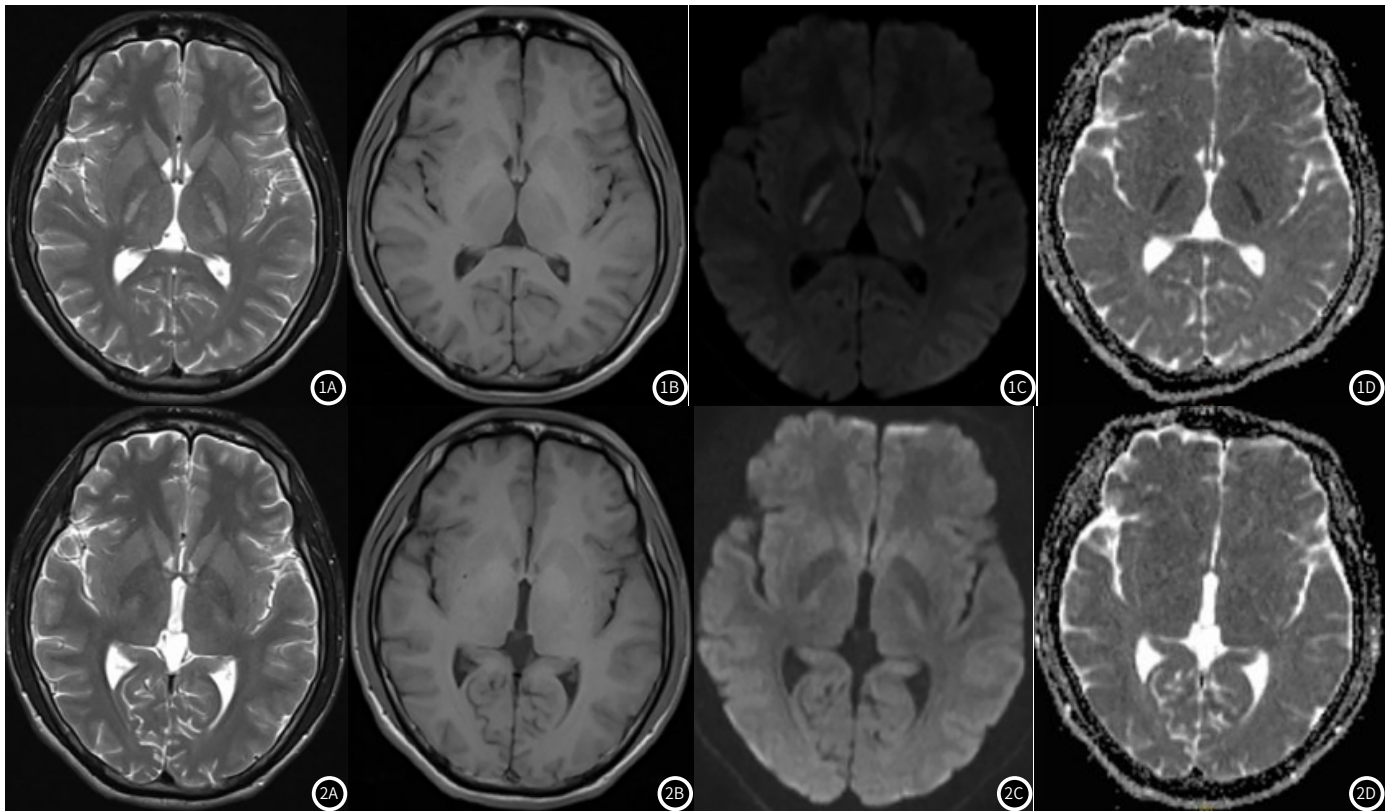


图1 2018年10月8日头颅MRI, 图1A-1D分别为T₂WI、T₁WI、DWI及ADC图, 示双侧内囊后肢见条状稍长T₁稍长T₂异常信号影, DWI呈高信号, ADC呈低信号, 扩散受限。
图2 2018年10月15日复查头颅MRI, 图2A-2D T₂WI、T₁WI、DWI及ADC图示双侧内囊后肢异常信号影范围明显缩小。

2.00。DWI: 采用SE序列T₂加权的单次激发平面回波成像(EPI), 与颅底平行的横轴位, 回波时间(TE)为93ms, 视野(FOV)为230mm×230mm, 层厚5mm, 层距为1mm, 矩阵256×256, 在层面选择、相位编码和读出梯度方向上加弥散敏感梯度b值均为1000s/mm², 激励3次, 测量ADC值, 描绘ADC图。

2.3 头颅核磁影像学特征 2018年10月8日头颅MRI示双侧内囊后肢见条状异常信号, T₂WI呈高信号, T₁WI呈低信号, DWI呈高信号影, ADC呈低信号(图1)。2018年10月15日复查头颅MRI示双侧内囊后肢见条状异常信号, T₂WI呈高信号, T₁WI呈稍低信号, DWI呈高信号影, ADC呈稍低信号, 病灶范围较前缩小(图2)。半年后复查各项指标基本正常。

3 讨论

3.1 抗结核药物蓄积所致中毒性脑病的临床特征 急性药物中毒是内科急诊之一, 病死率、致残率较高, 医务人员必须熟练掌握其临床特征。抗结核药物具有良好的安全性, 单次服用很少蓄积, 肾功能障碍者, 长期服用可能出现药物蓄积中毒^[1]。抗结核药物蓄积所致中毒性脑病的共同临床特征为: (1)发病前有服用抗结核药物, 多在服药后数天至数周内发生, 肝、肾功能不全者为高危人群; (2)临床表现为吟诗样语言, 共济失调, 认知功能改变, 肌张力障碍等; (3)头颅核磁可见双侧内囊后肢、小脑齿状核和/或皮层下白质对称性长T₁、长T₂信号改变; (4)排除其他中毒性疾病: 神经毒性药物: 抗癫痫药物、蛇毒、巴比妥类药物、环孢菌素、甲氨蝶呤、N₂O、类固醇和维生素A等; 酒精中毒: Wernicke 脑病、Marchiafava-Bignami 综合征和肝性脑病等; 毒品: 海

洛因、可卡因、大麻、冰毒等; 有机溶剂: 甲醇、乙二醇、甲苯等; 有毒气体: 一氧化碳、氰化物等。目前国内很少有文献报道抗结核药物蓄积所致中毒性脑病, 究其原因可能有以下几个方面: (1)症状轻微, 多数患者未及时就诊; (2)病程具有可逆性, 症状可能在数周或数月内缓解; (3)患者头颅CT检查正常, 未再复查头颅核磁进一步明确; (4)由于周围神经系统和中枢神经系统病变部分症状重叠, 而抗结核药物累及周围神经更多见, 从而忽略中枢神经系统受累。

3.2 抗结核药物蓄积所致中毒性脑病的影像学特征 以往文献报道, 抗结核药物中毒可以表现为小脑齿状核受累^[1], 笔者发现, 抗结核药物中毒的另一特征性表现为双侧内囊后肢受累, 这与曾报道过的山豆根、甲硝唑、海洛因等^[2-4]药物中毒具有相似性。中毒性脑病的影像学共同特征表现为双侧基底节区和/或小脑齿状核受累, 病灶具有对称性; 也有部分影像学可表现为可逆性白质脑病综合征, 后者多见于化疗药物、免疫抑制剂等^[5], 不同的患者或不同药物中毒累及部位的先后顺序可能有所差异。与脑其他部位相比, 基底节和小脑齿状核富含线粒体、神经递质和多种微量元素, 穿支和脉络膜支双重血供, 而且代谢活跃, 对葡萄糖及氧需求旺盛, 在中毒、代谢性疾病时常出现对称性异常表现^[6]。由此分析最初抗结核药物中毒可能表现为血管源性水肿, 由于药物毒性导致血管痉挛, 此时DWI为等或高信号、ADC为高信号, 这种血管源性水肿只造成神经细胞功能的暂时紊乱, 而并未引起严重的神经细胞的变性或死亡, 病程具有可逆性, 此时极易被误诊或漏诊。若病情继续进展, 则细胞缺血缺氧, 由血管源性水肿向细胞毒性水肿转化, 此时DWI为高信号、ADC为低信号, 提示病情加重, 若不及时停药, 可能出现不可逆损

害。有学者提出假说,其病理生理机制为高灌注导致血脑屏障破坏和血管源性水肿;另一些学者认为,低灌注导致缺血缺氧损害和血管源性水肿在其致病中扮演重要角色^[7]。该患者无头痛,腰穿压力正常,脑脊液常规与生化正常,提示血脑屏障无明显破坏,这说明尽管血脑屏障无明显破坏,但仍然存在细胞毒性水肿,更支持后者。该患者一周后复查头颅核磁示DWI呈高信号影,ADC呈稍低信号,半年后复查头颅核磁示DWI病灶基本消失,说明早期细胞毒性水肿较轻微,尽管有巨噬细胞浸润和星形胶质细胞反应性增生,但无神经元损害,病程仍具有可逆性。因此,早期诊断有助于减少药物蓄积中毒所致永久性神经功能损害。

3.3 抗结核药物蓄积所致中毒性脑病的治疗以及预后 根据临床表现以及特征性影像学改变发现抗结核药物中毒时,应及时停药或根据情况减量,增加补液量促进药物排泄,伴有肝脏损害者给予保肝治疗,可适量补充B族维生素,待病情缓解后再评估是否可以继续使用。中毒性脑病具有可逆性,若早期诊断,预后良好,多数患者可以完全康复而不遗留神经系统症状体征,但若延误病情,则病灶周围星形胶质细胞反应性增生,巨噬细胞浸润,神经元被破坏,逐渐出现不可逆损害。由于抗结核药物疗程长,且替代药物较少,早期毒性损

害的诊断和鉴别诊断尤为重要。必须正确认识该病,通过详实的病史,体格检查和颅脑影像学的综合分析才能得出正确的结论。

参考文献

- [1] Pathania D, Phanish M K, Vishal J, et al. Ataxia in a chronic kidney disease patient on anti-tubercular therapy [J]. Indian J Nephrol, 2016, 26 (1): 52-54.
- [2] 张劲松, 宦怡, 孙立军. 山豆根中毒的脑MRI表现[J]. 中华放射学杂志, 2007, 41 (2): 140-142.
- [3] Deenadayalu V P, Orinion E J, Chalasani N P, et al. Abnormal enhancing lesion of dentate nuclei causing neurologic symptoms induced by metronidazole toxicity [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005, 3 (3): A29.
- [4] Lefaucheur R, Lebas A, Gérardin E, et al. Leucoencephalopathy following abuse of sniffed heroin [J]. J Clinical Neurosci, 2017, 35: 70-72.
- [5] Tormoehlen L M. Toxic leukoencephalopathies [J]. Psychiatr Clin North Am, 2013, 36 (2): 277-292.
- [6] Chokshi F H, Aygun N, Mullins M E, et al. Imaging of acquired metabolic and toxic disorders of the basal ganglia [J]. Semin Ultrasound CT MR, 2014, 35 (2): 75-84.
- [7] Manto M, Perrotta G. Toxic-induced cerebellar syndrome: from the fetal period to the elderly [J]. Handb Clin Neurol, 2018, 155: 333-352.