

个 案

小剂量泼尼松治疗腺垂体功能低下患者
引发精神症状 1 例诊治体会

北部战区总医院 李萍 陈若然 梁琳琅*, 沈阳 110016

关键词 小剂量糖皮质激素; 腺垂体功能减退症; 精神症状; 代谢性脑病; 维生素 B1

中图分类号 R584 文献标识码 D DOI 10.11768/nkjwzzzz20190525

糖皮质激素大剂量应用可造成不良神经精神后果,初始治疗剂量越大时,躁狂、抑郁、惊恐、谵妄、意识混乱等状况发生的风险越高。本文报道 1 例小剂量糖皮质激素治疗腺垂体功能低下患者引发精神症状的诊治体会。

病历资料

患者女,46 岁,主诉“垂体瘤术后、怕冷 6 年余,头痛 3 个月,胸闷、气短 3d”于 2018 年 1 月 22 日入院。患者 2011 年 6 月无明显诱因出现头晕、头痛、视物不清,于当地医院检查头颅 CT 提示“垂体瘤”,并检测血泌乳素、生长激素增高(具体数值不详),行垂体瘤切除术,术后视物模糊症状较前好转,未系统复查垂体激素水平,未应用激素替代治疗,术后自觉怕冷,乏力,近 1 年来患者自觉记忆力减退、兴趣寡淡。3 个月前无明显诱因出现头晕、头痛,2 个月前加重,伴左眼、左耳疼痛,无视物模糊,当地医院检查垂体磁共振提示“垂体瘤术后改变,考虑垂体瘤复发”。3 d 前受凉后发热, T 38.2℃, 自服“速效感冒胶囊”出汗后体温下降,但出现胸闷、气短,伴恶心,呕吐胃内容物数次,无腹痛、腹泻。近 2 个月精神萎靡,食欲差,睡眠不佳,小便量少色深,便秘,近半年体重下降 5 kg。既往史:贫血病史 20 余年,2011 年 6 月行经蝶窦垂体瘤切除术。无特殊用药史。月经周期规律,经量正常。育有 1 子 1 女,无生产过程大出血史。无精神疾病史。否认精神疾病家族史。体格检查: T 36.2℃, P 57 次/min, R 16 次/min, Bp 115/78 mmHg。发育正常,贫血貌,慢性病容,自动体位,轮椅推入病房,神志清楚,精神萎靡,语言流畅,声音低微,对答切题,查体合作。皮肤干燥,眉毛、腋毛、阴毛正常分布,颜面部无粘液性水肿。心率 57 次/min,心肺未闻及异常,腹部查体未

见异常。双下肢无浮肿。双膝腱反射减弱,未引出病理征。入院当日在我院急诊室查血 Na^+ 122 mmol/L, K^+ 3.71 mmol/L, ACTH 0.401 pmol/L; FT_3 2.13 pg/mL, FT_4 0.15 ng/dL, TSH 0.89 $\mu\text{IU/mL}$ 。入院后辅助检查:甲状腺球蛋白自身抗体、甲状腺过氧化物酶自身抗体均阴性。ACTH (pmol/L) 8 am 3.43, 4 pm 4.29, 12 pm 4.09, 皮质醇测量值均显著低于正常范围(nmol/L) 8 am 21.1, 4 pm 26.5, 12 pm 22.66。促卵泡生成素、黄体生成素、雌二醇、泌乳素、生长激素均在正常范围。血常规 RBC $3.97 \times 10^{12}/\text{L}$; Hb 83 g/L, WBC 和 PLT 均在正常范围。肝肾功能、心肌酶谱、c-TNI、血淀粉酶、血脂肪酶、血脂、血 Ca^{2+} 、 P^{5+} 、 Mg^{2+} 、血尿酸均正常。血清总蛋白 74.3 g/L, 白蛋白 37.9 g/L; 血清铁 4.73 $\mu\text{mol/L}$, 总铁结合力 54.9 $\mu\text{mol/L}$, 转铁蛋白饱和度 8.6%。血肿瘤抗原未见异常。头磁共振:垂体瘤术后改变。心电图示窦性心律, T 波低平, Q-T 间期延长。肺 CT、心脏超声、腹部超声未见明显异常。初步诊断:腺垂体功能减退症(垂体-肾上腺轴皮质功能减退、垂体-甲状腺轴功能减退)、垂体瘤术后、中度贫血。给予静脉补钠(9 g/d), 口服泼尼松 8 am 10 mg, 4 pm 5 mg, 左甲状腺素钠替代从 12.5 $\mu\text{g/d}$, 晨起空腹服用开始。1 月 23 日患者服药后很快出现欣快感, 食欲旺盛, 精神亢奋, 失眠, 复查血 Na^+ 127.0 mmol/L。次日晨起复查血 Na^+ 131.0 mmol/L, 8 pm 患者出现情绪不稳、躁动、对答不切题。急请神经内科会诊, 认为患者入院前头部 MRI 平扫可见丘脑、第三脑室和中脑导水管周围对称性 T2 WI 像高信号, 见图 1, 考虑代谢性脑病可能性大, 给予维生素 B1 注射液 100 mg 肌肉注射、甲钴胺注射液 500 μg 肌肉注射; 10% 水合氯醛溶液 15 mL 口服改善睡眠。患者逐渐平复入睡。凌晨 1:00 患者惊醒, 自诉周身不适, 吸氧后不适稍有好转, 间断入睡。为明确出现精神症状原因, 鉴于血钠水平暂时稳定, 停用糖皮质激素。检查脑

* 通信作者: 梁琳琅, E-mail: Lianglllj@163.com

电图提示广泛轻度异常脑电图(低幅慢活动增多);脑电地形图提示各导 δ 功率值轻度升高,排除癫痫和脑炎可能,符合代谢性脑病改变。患者停药当日精神萎靡,进食差、饮水少。患者次日逐渐出现淡漠、缄默不语、问话不答,不能自主进食,不能自行排尿,肌肉僵硬抵抗状态。查体不配合,双眼视反射灵敏,双上肢肌张力正常,颈抵抗,双下肢屈曲张力增高,双侧腱反射略减低,双侧病理反射未引出。血 Na^+ 134.0 mmol/L,血 K^+ 3.66 mmol/L;血糖 5.82 mmol/L;血压 110 ~ 120/65 ~ 70 mmHg。全院大会诊,神经外科医生查看患者精神萎靡、淡漠,问话不语,眼球运动尚可。结合阅片,考虑垂体瘤存在,但现无垂体卒中表现,暂无手术指征。患者术后未接受正规激素替代治疗,存在诱因可加重垂体功能低下症状,可给予小剂量糖皮质激素治疗。神经内科医生认为,患者呈无动性缄默,查体不配合,疼痛刺激无反应,双眼视反射灵敏,双上肢肌张力正常,颈抵抗,双下肢屈曲张力增高,双侧腱反射略减低,病理反射阴性,垂体瘤手术病史明确,存在垂体功能低下表现,结合其近 2 月进食不佳等情况,补充诊断代谢性脑病,建议适当加用 B 族维生素;同时应给予糖皮质激素补充替代治疗,宜从小剂量应用,观察患者病情变化,逐渐加至合适剂量,若上述症状仍未缓解,可复查头磁共振及 DWI。心理科医生通过与患者家属交流,了解患者平素性格要强;工作性质为手工制造业工人,夜间工作时间较长,休息欠佳;发病前半月家里装修,较为忙碌;家庭成员负性暗示较多;入院前出现的胸闷、气短等症状受急诊留观期间的邻床病情变化影响,有恐惧心理,考虑为惊恐发作,考虑可能为癔症出现的突发转化障碍,此类患者受外界因素暗示性较为明显,建议积极正性引导治疗,必要时可应用针灸治疗。临床药师认为患者应用 10% 水合氯醛溶液 15 mL 口服后出现淡漠,但水合氯醛的半衰期较短,其代谢产物半衰期为 4 ~ 6 h,药物代谢约 5 个周期可经体内完全代谢,考虑现症状与应用该药物无关。建议应用小剂量糖皮质激素治疗,治疗以加强营养为主,可经鼻饲喂食,保证正常生理需要量,防止进一步代谢紊乱。大会诊后予插管鼻饲饮食,予泼尼松 8am 5 mg, 4pm 2.5 mg 口服。患者夜里可间断入睡,次日精神状态由缄默不语变为持续重复简单词语,可对外界应答,但答非所问。1 月 28 日患者神志清楚,懒言少语,可正确对答,认知定向力正常,对近日发生的事情均不知晓,能自主少量饮水,进半流食,可自行排尿。次日

患者精神状态较前明显好转,能正确对答,可自行进食、饮水,无呛咳,进食量明显增多。予早餐前 30 min 口服左甲状腺素钠片 12.5 μg , 1 次/d,无明显不适感。复查血 Na^+ 134.0 mmol/L, K^+ 正常。患者于 2 月 1 日出院,口服泼尼松片 8am 5mg, 4 pm 2.5 mg;左甲状腺素片 25 μg , 1 次/d,1 周后调整为 50 μg , 1 次/d;口服维生素 B1 片 20 mg, 3 次/d,甲钴胺片 0.5 mg, 3 次/d。患者 2 周时复查血 Na^+ 141 mmol/L,血糖 5.2 mmol/L,Hb 90g/L。精神状态好,神志清楚,语言流利,无明显乏力,睡眠佳,无头晕头痛症状。甲状腺激素正常低值。

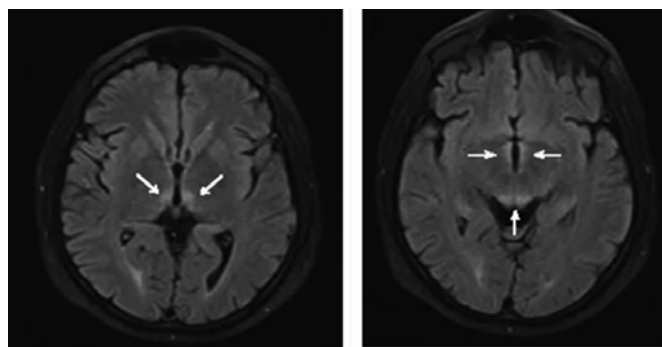


图 1 头部 MRI 平扫可见丘脑、第三脑室和中脑导水管周围对称性 T2WI 像高信号

讨 论

糖皮质激素使用不当或大剂量应用可造成许多不良反应,不良神经精神后果包括躁狂、抑郁、惊恐、谵妄、意识混乱、定向力障碍、自杀、精神病等。初始治疗剂量越大时,上述各种临床状况发生的风险越高。腺垂体功能减退的患者可发生一种垂体激素缺乏,也可多种垂体激素缺乏,临床症状有轻有重。确诊垂体前叶功能减退的患者需补充相应靶腺激素,且需终生替代治疗。为了防止诱发肾上腺皮质危象,一般认为先补糖皮质激素,后补甲状腺激素^[1]。

吴向梅等^[2]报告 17.4% 的希恩综合征患者治疗过程中出现了严重精神障碍,对这种在治疗过程中突然出现精神异常考虑是药物引起的。王艳等^[3]观察 72 例垂体前叶功能减退的患者,单一激素缺乏者均未出现精神异常,15 例出现精神异常的,均是存在肾上腺轴、甲状腺轴、性腺轴同时受累者。其中有 5 例患者在治疗前即出现精神症状,在治疗过程中出现精神症状者 10 例。其精神症状的出现明显与血钠、甲状腺激素水平以及病程有关,而与糖皮质激素剂量无关。病程长的伴有较严重甲减的垂体前叶功能减退患者在使用常规量的糖皮质激素时更易诱发精神异常^[3]。

小剂量糖皮质激素治疗腺垂体功能减退症患者引发精神症状的病理机制可能有:①存在继发性甲状腺功能减退,大脑的药物反应阈值降低,对替代剂量的糖皮质激素也异常敏感,表现出明显的中枢神经系统兴奋性,甚至引起精神障碍^[4~6]。②低血钠、低血糖等多种因素参与,使得患者对外源性糖皮质激素更为敏感。精神症状的严重程度主要与患者本身的性格特点、既往精神病史和躯体功能状态等个体差异有关,而与药物剂量和应用时间关系不大。本例患者血糖一直不低,低钠血症纠正过程也逐步缓慢进行,个人无精神病史,也无精神病家族史,虽然有明显的接受暗示性人格特点,但是神志清楚后对所发生的事情并不知晓。经过多学科会诊讨论,认为患者长期甲减,饮食欠佳,维生素 B1(硫胺素)摄入明显减少,引起代谢性脑病-Wernicke 脑病,均参与发生精神症状的病理机制。在硫胺或焦磷酸硫胺素缺乏的情况下,大脑细胞代谢就会发生障碍,并引起脑组织中乳酸堆积和酸中毒,干扰神经递质的合成、释放和摄取,导致中枢神经系统功能障碍^[7]。Wernicke 脑病患者临床症状多样、不典型,个体差异很大,可出现精神意识异常、共济失调、眼肌麻痹、周围神经病变、头晕、头痛、瞳孔不等大、对光反应迟钝等表现,临床医师对该病的认识不足,及辅助检查局限性、无特异性,临床漏诊及误诊率极高^[8]。本例患者入院前表现为头晕、头痛,表情淡漠,注意力不集中,误以为甲减和垂体瘤复发所致,但这些表现也可作为代谢性脑病的早期症状,且在补充 B 族维生素和激素替代治疗后症状缓解,否定了垂体瘤复发所致。未能在治疗前检测维生素 B1 的水平,有所遗憾。头部 MRI 表现的第三脑室及中脑导水管周围对称性 T1WI 低信号、T2WI 及 T2WIFlair 高信号及乳头体增强等,具有较高的糖代谢及维生素 B1 代谢的特点,敏感度 53%,特异度 93%^[9]。

既往报道^[4]认为精神障碍症状发生后及时调整皮质激素用量,运用小剂量安定等镇静剂,可很快缓解。经历了本病例诊治过程并复习相关文献,认为:①面对腺垂体功能减退症患者,首先要充分评估

病情。鉴于在体内硫胺贮备不足时,补充大量碳水化合物液体或者糖皮质激素有可能耗尽体内的硫胺,影响丙酮酸氧化,可能诱发急性 Wernicke 脑病。对伴有长期甲减、长期营养不良的垂体前叶功能减退患者,在静脉输入含糖液体和使用常规量的糖皮质激素前,都应通过非肠道补充维生素 B1。②针对多个腺体功能减退的患者,糖皮质激素的起始剂量应低于常规治疗剂量^[10],并根据患者的血压、血糖、电解质水平来调整。③只要没有垂体危象,尽早加用小剂量甲状腺激素,可将两种激素同时应用。④此类患者有发生肾上腺皮质危象可能,治疗原则上是应慎用或不用镇静剂。如果必须应用,与患者家属充分沟通,交代风险。

参考文献

- 1 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:700.
- 2 吴向梅,汪四虎,吴盛如. 23 例希恩综合征治疗体会[J]. 安徽医学,2005,26(4):320-321.
- 3 王艳,罗娜,刘彦,等. 垂体前叶功能减退患者治疗中出现精神症状因素分析[J]. 医学理论与实践,2016,29(17):3037-3039.
- 4 Kristjansdottir HL, Bodvarsdottir HL, Sigurjonsdottir HA. Sheehan's syndrome in modern times: a nationwide retrospective study in Iceland [J]. Euro J Endo, 2011, 164(3):349-354.
- 5 Neary N, Nieman L. Adrenal insufficiency: etiology, diagnosis and treatment [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2010, 17(3):217-223.
- 6 Laway BA, Bhat JR, Mir SA. Sheehan's syndrome with pancytopenia-complete recovery after hormone replacement (case series with review) [J]. Ann Hematol, 2010, 89(3):305-308.
- 7 Scalzo SJ, Bowden SC, Ambrose MI, et al. Wernicke-Korsakoff syndrome not related to alcohol use: a systematic review [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 2015, 86(12):1362-1368.
- 8 高雁楠,杨文明,李祥. Wernicke 脑病的临床表现及影像学特点(附 1 例报告) [J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34(5):451-452.
- 9 Elefante A, Puoti G, Senese R, et al. Non-alcoholic acute Wernicke's encephalopathy: role of MRI in nontypical cases [J]. Eur J Radiol, 2012, 81(12):4099-4104.
- 10 梁愿,杨娜,王先令,等. 氢化可的松治疗垂体前叶功能减退症诱发精神障碍 3 例 [J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14(2):113-115.

(2018-03-07 收稿 2019-08-15 修回)