

· 病例报告 ·

大剂量甲氨喋呤治疗引起暂时性视力丧失 1 例

万伍卿, 刘晓艳

(中南大学湘雅二医院儿科, 湖南 长沙 410011)

[中图分类号] R969 [文献标识码] E

患儿,男,9岁,体重32 kg,确诊为急性淋巴细胞性白血病 L_2 型,临床分型为高危型,经口服泼尼松1周后,接用VMLP(长春新碱、米托蒽醌、左旋门冬酰胺酶、泼尼松)诱导缓解及CAM(环磷酰胺、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤)巩固治疗及每周“三联”鞘内注射1次,已完全缓解2个月。为预防髓外白血病,住院做大剂量甲氨喋呤治疗。查血常规、肝肾功能正常后,给予进口甲氨喋呤 3 g/m^2 (法玛西亚-普强公司),首剂 0.5 g 于30 min静脉滴注完,余量静脉滴注23.5 h,首剂进入后1 h做“三联”鞘内注射,注入甲氨喋呤 12.5 mg ,阿糖胞苷 37.5 mg ,地塞米松 5 mg 。静脉滴注甲氨喋呤后第37 h开始甲酰四氢叶酸钙解救,首剂 30 mg/m^2 ,以后 15 mg/m^2 ,每隔6 h1次肌注,共8次,6-巯基嘌呤 50 mg ,每日1次,共5 d,水化碱化4 d。当天脑脊液常规生化检查均正常,用药44 h后测血中甲氨喋呤浓度为 $0.8\text{ }\mu\text{mol/L}$,第68 h低于 $0.1\text{ }\mu\text{mol/L}$,均低于毒性浓度。但患儿在48 h后开始双眼视力下降,恶心、呕吐明显,当时仅给予恩丹西酮止吐,第4天头痛、呕吐好转,但诉视物不清,无头昏及耳鸣。查双眼视力仅识眼前手指数,双侧瞳孔散大, $7\text{ mm}\times7\text{ mm}$,直接与间接对光反射减弱,晶体玻璃体无混浊,眼底检查双侧视乳头边界欠清,视乳头旁视网膜有小片状出血,黄斑中心反光弱,视网膜静脉迂曲,视网膜色淡。考虑双侧药物性视神经炎,或缺血性视神经病。头颅CT示左顶叶皮质区有一条状低密度影,无占位效应。复查血常规正常,出血时间与凝血时间正常,再给予甲酰四氢叶酸钙3次,甘露醇脱水,地巴唑、维生素 B_1 口服和维生素 B_{12} 肌注,并用氢化可的松 150 mg ,静脉滴注,每日2次,第7天,双眼视力开始恢复,第10天,停甘露醇,改氢化可的松为

泼尼松口服,第11天,查MRI示左顶叶后方皮层下脑白质内仍可见斑片状异常信号灶,直径约 2 cm ,T1像为低信号,T2像为高信号,周边未见明显水肿和占位效应。第12天双眼视物较清晰,第17天双眼视力完全恢复。因病情需要,在家长同意下,第17天与第27天先后再进行两次大剂量甲氨喋呤冲击治疗(方法同前),同时用氢化可的松静滴5 d,未再出现视力下降。以后的2年中,又进行大剂量甲氨喋呤治疗5次,均无不良反应。

讨论:大剂量甲氨喋呤冲击治疗用于预防急淋髓外复发的疗效已得到公认,大剂量甲氨喋呤的主要副作用有粘膜糜烂、皮疹、腹痛、腹浮、骨髓抑制、肝肾功能损害等。本病例在既往的疗程中已“三联”鞘注5次,均无异常反应,此次大剂量甲氨喋呤后44 h和68 h外周血甲氨喋呤浓度均在允许范围,且同期进行相同治疗的其他患儿无类似不良反应,说明此次毒性反应与药物纯度和剂量大小无关。此例患者在视力降低的同时有双侧视神经炎表现,CT与MRI均示左顶叶低密度灶,可能是大剂量甲氨喋呤静滴和“三联”鞘注共同作用导致中枢神经系统急性化学性炎症的结果,我们推测这种甲氨喋呤毒性可能与药物峰浓度太高或由于白血病损害了正常的血脑屏障,进入中枢神经系统的甲氨喋呤药物更多,直接或通过代谢作用后造成脑细胞毒性。本例患者用肾上腺皮质激素和神经营养药治疗后视力恢复完全,说明肾上腺皮质激素在这种化学性炎症的治疗中可起到重要作用。患者在以后7次同样的大剂量甲氨喋呤治疗中均无异常表现,说明如果病情需要,仍可继续使用甲氨喋呤冲击治疗。

(本文编辑:吉耕中)