

INTOXICAȚIA ACUTĂ CU TUBERCULOSTATICE: RECUNOAȘTERE ȘI TRATAMENT

Dr. Dora Andreea Boghițoiu, Prof. Dr. Coriolan Emil Ulmeanu

*Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, București
Catedra de Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București*

REZUMAT

Introducere. Deși frecvența intoxicațiilor cu izoniazidă nu este una foarte mare, reprezintă condiții amenințătoare de viață care necesită recunoaștere și instituire promptă a tratamentului.

Material și metodă. Autorii prezintă cazul unei paciente în vârstă de 15 ani care se internează în clinica noastră prin transfer dintr-o altă unitate medicală pentru convulsii tonico-clinice generalizate, urmate de vărsături și comă. Pacienta este primită în Unitatea Primiri Urgențe a spitalului nostru în comă, Glasgow 8, intubată oro-traheal. Nu răspunde la stimuli verbali, dar răspunde prin agitație marcată la stimuli dureroși profunzi. Are sondă nazogastrică pe care se exteriorizează lichid portocaliu, iar pe sonda urinară – urini de culoare portocalie. Pupilele sunt egale, intermediare, reactive. Reflexe osteotendinoase sunt prezente bilateral. Nu are semne de iritație meningeală și nici semne neurologice de focar. Din istoricul medical al pacientei, obținut de la mamă, am reținut că pacienta se afla de 4 luni în tratament cu medicamente tuberculostatice (izoniazidă, rifampicină și vitamina B6). Pacienta își administrea singură medicamentele.

Rezultate. Pe baza manifestărilor clinice: convulsii tonico-clonice generalizate, vărsături incoercibile și comă, a aspectului roșu-portocaliu al lichidului gastric și al urinei la mai mult de 6 ore de la debut, a istoricului medical al pacientei și al analizelor paraclinice care decelează acidoză metabolică se ridică suspiciunea de intoxicație acută cu tuberculostatice. S-a început administrarea de tratament antidotic cu vitamina B6 cu evoluție favorabilă.

Concluzii. Intoxicația acută cu izoniazidă trebuie suspectată la orice pacient care prezintă triada clasică: convulsii refractare, acidoză metabolică severă și comă, iar tratamentul antidotic cu piridoxină trebuie să fie disponibil în orice serviciu de urgențe.

Cuvinte cheie: izoniazidă, acidoză metabolică, convulsii generalizate, intoxicație, vitamina B6

INTRODUCERE

Conform Centrului European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (ECDC), România continuă să ocupe primul loc între statele Uniunii Europene cu cele mai multe cazuri de tuberculoză.

Isoniazida, hidrazida acidului nicotinic, reprezintă prima linie terapeutică în tratamentul și profilaxia tuberculozei atât la adult, cât și la copil. Rifampicina este un alt medicament tuberculostatic, cu acțiune sinergică cu a izoniazidei, cu care se asociază în cadrul schemelor terapeutice.

PREZENTARE CAZ

Pacientă, în vârstă de 15 ani, se internează în clinica noastră prin transfer dintr-o altă unitate medi-

cală pentru convulsii tonico-clinice generalizate, urmate de vărsături și comă. Debutul manifestărilor a fost brusc, în plină stare de sănătate, cu un episod de convulsii tonico-clonice generalizate, cu durată de aproximativ 4-5 minute, urmate de vărsături incoercibile. Familia solicită ambulanța care o transportă la cea mai apropiată unitate medicală, unde pacienta prezintă un nou episod de convulsii tonico-clonice generalizate. Este intubată oro-traheal, se montează sonda nazogastrică și urinară, se stabilește abord venos și se instituie tratament cu diazepam, perfuzie de reechilibrare hidro-electrolitică și este transferată în clinica noastră, unde ajunge la aproximativ 6 ore de la debut.

Pacienta este primită în Unitatea Primiri Urgențe a spitalului nostru în comă, Glasgow 8, intubată oro-traheal. Nu răspunde la stimuli verbali, dar răs-

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Dora Andreea Boghițoiu, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, B-dul Iancu de Hunedoara nr. 30-32, sector 1, București

E-mail: doraboghitoiu@yahoo.com

punde prin agitație marcată la stimuli dureroși profunzi. Saturație în oxigen în aerul atmosferic 97-98%, murmur vezicular prezent bilateral fără raluri. AV = 80 bpm, TA = 148/96 mmHg. Are sondă nazogastrică pe care se exteriorizează lichid portocaliu, iar pe sonda urinară – urini de culoare portocalie. Pupilele sunt egale, intermediare, reactive. Reflexele osteotendinoase sunt prezente bilateral. Nu are semne de iritație meningeană și nici semne neurologice de focar. Nu a repetat convulsiile pe durata transportului.

Din istoricul medical al pacientei, obținut de la mamă, am reținut că pacienta se afla de 4 luni în tratament cu medicamente tuberculostatice (izoniazidă, rifampicină și vitamina B6). Pacienta își administrea singură medicamentele.

Pe baza manifestărilor clinice: convulsiile tonico-clonice generalizate, vărsături incoercibile și comă, a aspectului roșu-portocaliu al lichidului gastric și al urinei la mai mult de 6 ore de la debut și a istoricului medical al pacientei, se ridică suspiciunea de intoxicație acută cu tuberculostatice. Primele analize de laborator, recoltate în Unitatea Primiri Urgențe, au detectat prezența acidozei metabolice pH 7,24, BE -8,2 mmol/l, lactat seric 4,6 mmol/l,

HCO₃ 17,1 mmol/l. Probele funcționale hepatice au identificat hiperbilirubinemie cu predominanța bilirubinei directe, dar cu valori normale ale transaminazelor. De asemenea, creatinfosfokinaza și glicemia au avut valori peste limita superioară a normalului. Restul analizelor: hemoleucogramă, probe renale, coagulogramă au fost în limite normale, iar examenul toxicologic rapid din urină a fost pozitiv doar pentru benzodiazepine, utilizate pentru cuparea convulsiilor.

Pacienta a fost internată în secția ATI unde a fost detubată și s-a instituit tratament cu cărbune activat administrat pe sonda nazogastrică, doze seriate la interval de 6 ore, perfuzie endovenoasă cu glucoză și electroliți și tratament antidotic cu vitamina B6 intravenos. La 6 ore de la internarea pe secția de ATI, deoarece starea pacientei s-a ameliorat, nu a mai repetat convulsiile, coma s-a superficializat, iar parametrii hemodinamici erau în limite normale, așa că s-a decis transferul în Departamentul de Toxicologie.

Analizele paraclinice repetate la 8 ore de la internare au arătat dispariția acidozei pH 7,41, BE -4 mmo/l, HCO₃ 21,1 mmol/l, dar creșterea valorilor bilirubinei, creatinfosfokinazei precum și creșterea transaminazelor (Tabelul 1), fără modificarea enzi-

TABELUL 1. Date paraclinice în evoluție corelate cu manifestările clinice

	Interval de referință	Internare	8 ore	48 ore	72 ore	Ziua 4	Ziua 5	Ziua 6	Ziua 7	Ziua 8 – externare
pH	7,35-7,45	7,24	7,41	7,40	7,41	-	-	-	-	-
Exces de baze mmol/l	- 3 - +3	- 8,2	-4,9	-1,6	-3,1	-	-	-	-	-
Bicarbonat mmol/l	18-23	17	21,1	23	21,6	-	-	-	-	-
ALT U/L	0-34	18	19	91	148	228	295	318	231	189
AST U/L	0-31	31	60	362	487	742	747	551	237	111
Bilirubina totală mg/dl	0,3-1,1	1,21	1,72	0,65	0,44	0,29	0,37	0,39	0,47	0,51
Bilirubina directă mg/dl	0-0,30	0,79	0,81	0,28	0,19	0,16	0,18	0,18	0,39	0,17
Bilirubină indirectă mg/dl	0-0,85	0,42	0,91	0,37	0,25	0,13	0,19	0,21	0,08	0,34
FAL U/L	74-390	-	85	80	71	64	59	64	59	65
GGT U/L	0-32	-	12	11	12	11	12	15	12	10
CPK U/L	0-145	395	3152	1275	1046	533	1280	5076	3175	1061
Uree mg/dl	17-43	21	18	5	10	21	16	14	15	19
Creatinină mg/dl	0,65-1,1	1,31	1,02	0,9	0,81	0,84	0,87	0,86	0,82	0,87
Manifestări clinice		Comatoasă, neresponsivă la stimuli verbali și dureroși; IOT; Urini roșii portocalii pe sondă urinară; Conținut gastric roșu portocaliu exteriorizat pe sondă nazogastrică.	Somnolență alternând cu perioade de agitație; Respirație spontană; Urini roșii portocalii pe sondă urinară.	Obnubilată; Stabilă cardio-respirator; Urini normocrome.	Orientată temporo-spațial; Stabilă hemodinamic.	Ficat palpabil, cu marginea inferioară la 6 cm sub rebordul costal.	Mialgii la nivelul musculaturii membrilor superioare și inferioare.		Stabilă clinic.	Conștientă; Cooperantă; Echilibrată cardio-respirator; Fără acuze; Ficat cu marginea inferioară la 1 cm sub rebordul costal.

melor de colestază: GGT și fosfatază alcalină. Examenul sumar de urină a evidențiat prezența glucozei, a corpiilor cetonic și a bilirubinei. Ulterior probele paraclinice s-au recoltat zilnic evidențind instalarea afectării hepatice toxice și a rabdomiolizei toxice, valorile maxime înregistrându-se în a 5 zi de la ingestie: AST 747 U/L, ALT 295U/L, creatinfosfokinază 5067U/L (Tabelul 1). Ecografia abdominală a decelat un ficat cu dimensiuni normale, dar cu structură difuz modificată, cu aspect micronodular al parenchimului, fără dezorganizare de arhitectonică, restul structurilor examinate având aspect ecografic normal.

În Departamentul de Toxicologie s-a continuat tratamentul cu perfuzie endovenoasă cu glucoză și electroliți, vitamina B6, 500 mg/zi și s-a adăugat silimarina și arginina odată cu apariția semnelor de afectare hepatică. Evoluția clinică a fost lent favorabilă. Începând cu ziua a doua se suprimă sonda nazogastrică și urinară, pacienta devenind conștientă, cooperantă, orientată temporo-spațial, având însă asociat dureri musculare la nivelul membrelor superioare și inferioare, care s-au remis începând cu ziua a șasea de la internare.

Pe parcursul internării pacienta a fost evaluată psihologic și inițial a negat ingestia voluntară, dar examinarea psihiatrică stabilește natura autoagresivă a actului recomandându-se la externarea din departamentul de toxicologie transferul către un serviciu de psihiatrie pediatrică.

În ziua a opta de internare, deoarece starea pacientei era net ameliorată și probele paraclinice arătau o îmbunătățire a funcției hepatice și o scădere semnificativă a valorilor creatinfosfokinazei, se decide transferul către departamentul de psihiatrie, dar părinții refuză solicitând externarea pacientei.

DISCUȚII

Izoniazida, hidrazida acidului izonicotinic, a fost introdusă în tratamentul tuberculozei în anul 1952 și până în prezent este în continuare prima linie terapeutică utilizată pentru tratamentul, dar și pentru profilaxia infecției TBC. Are o bună absorbție digestivă și nivelurile plasmatic optime se ating la 1-2 ore de la ingestia unei doze terapeutice. Străbate bariera hematoencefalică și atinge, la nivelul lichidului cefalorahidian, concentrații similare celor plasmatic. Eliminarea se face pe cale renală în proporție de 75-90%, mai ales sub formă de metaboliți rezultați în urma biotransformării hepatice prin acetilare și hidroliză.

Rifampicina este un antibacterian cu spectru larg, derivat din rifampicina B extrasă din *Strepto-*

myces mediterranei. Ea este utilizată în tratamentul infecțiilor cu germeni gram pozitivi sau negativi, dar mai ales în infecția micobacteriană în asociere cu izoniazida. Absorbția digestivă este bună și difuzează rapid în toate țesuturile și fluidele organismului, inclusiv în lichidul cefalorahidian (1). Eliminarea se face pe cale biliară preponderent, dar și renală, în formă activă sau ca metabolit activ (dezacetil-rifamicină) sau inactiv (formil-rifamicină). Urinile emise la 3-6 ore de la administrarea de rifampicină sunt colorate în roșu cărămiziu (1).

Principalele organe afectate de ingestia accidentală sau voluntară a unei doze toxice de izoniazidă sunt ficatul și sistemului nervos, prin intermediul metaboliților hepatotoxici sau prin interacțiunea cu piridoxină. Semnele de toxicitate apar de la doze de 1.500 mg. Dozele mai mari de 30 mg/kgcorp sau un nivel seric peste 10 ug/ml determină apariția convulsiilor, în timp ce doze de 80-150 mg/kgcorp sunt asociate cu prognostic rezervat și deces (2). În cazul pacientei prezentate, doza ingerată nu a fost cunoscută și nu a fost posibilă nici determinarea nivelurilor serice de izoniazidă sau rifampicină.

Piridoxina (vitamina B6), prin metabolitul său activ – piridoxalfosfatul, este un cofactor esențial în generarea acidului gamaaminobutiric (GABA), principalul neurotransmițător cu rol inhibitor al sistemului nervos. IHN produce un deficit de piridoxină și de piridoxalfosfat prin creșterea eliminării renale a acesteia, dar și prin inhibiția piridoxinkinazei implicată în generarea metabolitului activ și, în consecință, scăderea nivelurilor de acid gamaaminobutiric.

Manifestări clinice pot să apară într-un interval de 30 de minute până la 2 ore de la ingestie și sunt reprezentate de triada clasică: convulsiile recurente, acidoză metabolică și comă (3). Pacienta noastră a prezentat 2 episoade de convulsiile tonico-clonice generalizate urmate de comă, iar probele paraclinice recoltate la internare au evidențiat prezența acidozei metabolice și acumularea de acid lactic, tipice intoxicației cu IHN.

Afectarea hepatică apare secundar producerii și acumulării la acest nivel a unui metabolit activ, acetilhidrazina. Deoarece producerea acestor metaboliți hepatotoxici este stimulată de către rifampicină, incidența și severitatea afectării hepatice cresc atunci când cele două substanțe sunt asociate (4). Rifampicina determină caracteristic creșteri ale bilirubinei și ale fosfatazei alcaline, iar creșteri ale transaminazelor pot fi determinate atât de rifampicină, cât și de izoniazidă, dar mai ales de asocierea lor (5). Hepatotoxicitatea rifampicinei a fost des-

crisă prima dată de către Scheuer în 1974 într-un studiu care a urmărit 11 pacienți aflați în tratament cu rifampicină. (6)

În cazul pacientei am constatat creșterea transaminazelor cu maximum în a 5 a zi de la ingestie ALT 318 U/L, AST 747 U/L, precum și creșteri ale bilirubinei totale (1,72 mg/dl) și conjugate (0,81 mg/dl), dar fără modificarea enzimelor de colestază. Alte efecte toxice ale rifampicinei descrise în literatură: trombocitopenie, afectarea funcției renale sau sindromul omului roșu, nu au fost constatate la pacienta prezentată.

Rar, în tabloul clinic al intoxicației cu izoniazidă apare rabdomioliza, secundar toxicității directe a izoniazidei sau a metaboliților, dar mai ales ca o consecință a convulsiilor (7). Pacienta a avut valori crescute ale creatinfosfokinazei, dar care au înregistrat o evoluție ondulantă: la 8 ore de la internare CPK= 3152 U/L, după care valorile au început să scadă ajungând în ziua a 3-a la 533 U/L, pentru ca ulterior, odată cu instalarea durerilor musculare la nivelul membrelor superioare și inferioare, valorile să atingă un maximum de 5067 U/L în ziua 6. Această evoluție este similară cu cea a altor cazuri descrise în literatură, în care CPK atinge valorile maxime în zilele 5-6. Deși există corelații semnificative statistic între valorile CPK și cantitatea de izoniazidă (peste 2,4 grame) precum și durata crizelor convulsive (8), în cazul pacientei noastre nu am putut stabili o corelație deoarece nu a fost cunoscută cantitatea de izoniazidă și nici durata exactă a convulsiilor.

Hiperglicemia, glicozuria, cetonuria sunt, de asemenea, modificări care pot să apară în cazul intoxicației cu izoniazidă și care, împreună cu acidoza metabolică, pot conduce la confuzia cu cetoacidoza diabetică (3). Toate aceste modificări au apărut în cazul prezentat, dar valorile s-au normalizat în primele 48 de ore de la internare.

În cazul unei intoxicații cu izoniazidă, piridoxina (vitamina B6) este antidotul specific, deoarece manifestările clinice – convulsiile, acidoza metabolică și alterarea stării de conștiență, sunt secundare deficitului de piridoxină și de piridoxalfosfat- metabolitul său activ. Necesarul de piridoxină depinde de cantitatea de izoniazidă ingerată. Dacă doza este cunoscută, atunci pentru fiecare gram de izoniazidă se administrează 1 gram de piridoxină. Se preferă administrarea intravenoasă dacă preparatul este disponibil, dar se poate administra și vitamina B6 formă orală pe sondă nazogastrică. În situația în care nu se cunoaște cantitatea de izoniazidă ingerată, se administrează o primă doză de vitamina B6 de 5 grame intravenos (70 mg/kgcorp la copil),

doză care poate fi repetată la nevoie la interval de 5-20 de minute până la cuparea convulsiilor (9). În cazul prezentat nu au fost cunoscute dozele de izoniazidă, rifampicină și vitamină B6 pe care pacienta le-a ingerat, convulsiile au fost de scurtă durată și au fost cupate de administrarea de benzodiazepine înainte de a ajunge în clinica noastră, unde pacienta nu a mai repetat convulsiile, motiv pentru care dozele de vitamină B6 au fost administrate într-un regim de 250 mg intravenos la 12 ore.

În afara tratamentului antidotic, restul măsurilor suportive sunt similare celor folosite în cazul oricărei intoxicații acute: securizarea căilor aeriene, obținerea unei linii venoase și monitorizarea semnelor vitale.

Administrarea de cărbune activat în doze de 1-2 g/kgcorp este recomandată, deoarece acesta adsorbe eficient izoniazida limitând absorbția acesteia. Pacienta a primit doze seriate de cărbune activat, administrat pe sondă nazogastrică la interval de 6 ore în primele 48 de ore. Creșterea eliminării toxicului prin hemodializă poate fi eficientă deoarece izoniazida se leagă slab de proteinele plasmatice și are un volum redus de distribuție. Totuși este rareori necesară deoarece menținerea unei diureze adecvate este suficientă pentru eliminarea toxicului (10).

Pentru corectarea acidozei metabolice severe, consecință a convulsiilor, dar și a inhibării de către izoniazidă a lactatdehidrogenazei, este necesară administrarea intravenoasă de bicarbonat de sodiu 1-2 mmol/kgc, dar mai ales cuparea rapidă a convulsiilor prin administrarea de piridoxină și anti-convulsivante.

Benzodiazepinele sunt de primă intenție administrate intravenos, deoarece acționează la nivelul receptorilor GABA potențând efectul piridoxinei. Se folosește diazepam în doze de 0,25-0,5 mg/kg corp până la maximum 10 mg/doză. Fenitoina, acționând prin intermediul canalelor de sodiu și nu asupra receptorilor GABA are o eficiență limitată în tratarea convulsiilor declanșate de izoniazidă (3). Pacienta a primit 2 doze de diazepam de 10 mg intravenos înainte de internarea în clinica noastră, care au fost suficiente pentru cuparea convulsiilor și nu a mai necesitat ulterior tratament anticonvulsivant.

Alterarea funcției hepatice, descrisă în intoxicațiile cu izoniazidă sau rifampicină, a apărut și în cazul pacientei prezentate. Severitatea variază putând evolua către insuficiența hepatică acută care necesită transplant hepatic sau poate produce deces în 20% dintre cazuri (11). În cazul afectărilor mai

puțin severe, evoluția este una favorabilă, fără sechele. Pacienta noastră a prezentat o formă moderată de afectare hepatică, cu creșterea transaminazelor și a bilirubinei, dar fără alterarea funcției de sinteză hepatice. A primit tratament cu silimarină 210 mg/zi în 3 prize pe perioada spitalizării și s-a recomandat continuarea la domiciliu a tratamentului încă 14 zile.

CONCLUZII

Deoarece tuberculoza reprezintă, atât la nivel mondial cât și național, o problemă de sănătate pu-

blică, medicamentele tuberculostatice și mai ales izoniazida, sunt folosite pe scară largă. Deși frecvența intoxicațiilor cu izoniazidă nu este una foarte mare, reprezintă condiții amenințătoare de viață care necesită recunoaștere și instituire promptă a tratamentului. Intoxicația acută cu izoniazidă trebuie suspectată la orice pacient care prezintă triada clasică: convulsii refractare, acidoză metabolică severă și comă. Tratamentul acestor intoxicații presupune decontaminare gastrointestinală, controlul convulsiilor, corectarea acidozei și administrarea tratamentului antidotic cu piridoxină, care trebuie să fie disponibil în orice serviciu de urgențe.