

2014

# 每週案例選粹

## -201419

四十八歲女性出現憂鬱情緒合併幻聽約  
兩週

臺大醫院急診醫學部/NTUH-ED



【主訴】

四十八歲女性出現憂鬱情緒合併幻聽約兩週。

【現病史】

四十八歲女性，有糖尿病、高血壓、紅斑性狼瘡合併狼瘡性腎炎之病史，曾因末期腎病變於 2005 接受異體腎臟移植，並於外科移植門診接受規則追蹤並接受接受類固醇及免疫抑制劑藥物控制。十一個月前曾因泌尿道感染合併嚴重酸血症，於本院接受氣管插管及加護病房治療，出院後仍持續規則於門診追蹤。此外，病患曾於 2012 年接受右腕關節人工關節置換術，最近半年開始出現右腕關節疼痛，因此也同時接受骨科門診追蹤。

此次病患於 2014 年 5 月 10 日由家屬帶至本院急診，主訴從約兩週前開始出現情緒低落的表現，另外家屬發現病患這兩週來也變得比較虛弱無力，甚至導致病患無法到廚房烹煮食物(之前可以行動自如自己煮東西吃)，另外似乎也有食物吞嚥困難的情形。約從兩天前開始，病患出現口齒不清帶有胡言亂語的情形，同時出現幻聽的現象。由於上述的情形，因此病患被家屬帶到本院急診尋求醫療協助。

回顧病患的病史，病患並沒有出現發燒或寒顫的情形。除此之外，病患一年內並沒有出國旅遊史，最近也沒有接觸其他發燒病患的情形。

【門診用藥】

20140501(Surgery OPD)

Ateol 100 mg/tab 1 tab QD 28 28 tab  
Diovan FC 160 mg/tab 1 tab BID 28 56 tab  
Norvasc 5 mg/tab 1 tab BID 28 56 tab  
Recormon 2000 IU/0.3 mL /syrng 2000 IU QW 28 4 syrg  
Ferrum Hausmann Chewable 100 mg/tab 1 tab QD 28 28 tab  
脂 Lopid 300 mg/cap 1 cap BID 28 56 cap  
Predonine 5 mg/tab 1 tab QD 28 28 tab  
CellCept 250 mg/cap 2 cap QD 28 56 cap  
Rapamune 1 mg/tab 1 tab Q3D 28 10 tab

20140423(Orthopedics OPD)

Prolia 60 mg/1 mL /syrng 60 mg Q6M 1 1 syrg  
Inteban Cream 1% 25 g/tube 1 XX QD 28 1 tube

20140407(Orthopedics OPD)

Naprosin 250 mg/tab 1 tab BIDPC 7 14 tab

【生命徵象及理學檢查】

Consciousness: Clear , E: 4, V: 5, M: 6

Vital signs: BP: 140/74mmHg, T/P/R: 36.8°C /73/18

Head: Scalp: Normal; Alopecia: (-)

Pupils: Isocoric

Conjunctiva: Not Pale Sclera: Anicteric

Malar rash: (-); Photosensitivity: (-); Oral ulcer: (-);

Neck: Supple, JVE: (-), LAP: (-)

Chest: Symmetric expansion, Breath sounds: Clear

Heart: Regular Heart Beat, Murmur: (-)

Abdomen: Soft

Bowel sound: Hypoactive

Extremities: Normal. Joint swelling: (-).



【急診檢驗報告】

CBC/DC:

CBC+PLT BLOOD

CBC+PLT(1/2)	WBC(K/ $\mu$ L)	RBC(M/ $\mu$ L)	HB(g/dL)	HCT(%)	MCV(fL)	MCH(pg)	MCHC(g/dL)	PLT(K/ $\mu$ L)
2014/05/08 15:01	7.85	2.52	7.7	23.6	93.7	30.6	32.6	225

WBC Classification BLOOD

WBC Classification(1/2)	Blast(%)	Promyl.(%)	Myelo.(%)	Meta(%)	Band(%)	Seg(%)	Eos.(%)	Baso.(%)
2014/05/08 15:01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	80.3	0.4	0.3

BCS+e<sup>-</sup>:

Biochemistry BLOOD

Biochemistry(1/2)	BUN(mg/dL)	CRE(mg/dL)	Na(mmol/L)	K(mmol/L)	Cl(mmol/L)	Ammonia N ( $\mu$ mol/L)	T-BIL(mg/dL)
2014/05/08 15:01	54.1	4.4	136	3.9			0.22
2014/05/08 15:04						25	

General BioChemistry (1/1)	ALB(g/dL)	ALT(U/L)
2014/05/08 15:01		3
2014/05/10 05:04	3.9	

(1/1)	Blood Ketone (mmole/L)	C-Reactive Protein (mg/dL)
2014/05/08 15:01		2.16
2014/05/08 23:33	0.0	

Coagulation profile:

Coagulation(1/1)	PT(sec)	PTT(sec)	PT INR0
2014/05/08 15:01	10.7	42.6	1.00

Venous gas:

Blood pH/Gas(1/1)	PH(*)	PCO2(mmHg)	PO2(mmHg)	HCO3 (mmol/L)	BaseExcess (mmol/L)
2014/05/08 15:01	7.211	29.6	41.0	12.0	-16.1

One touch sugar:

(1/1)	Sugar(One touch)(*)
2014/05/08 14:54	148

Urinalysis:

MULTISTIX RANDOM URINE

MULTISTIX(1/2)	Sp. Gr.(C)(*)	pH(C)(*)	Protein(C) (mg/dL)	Glu.(C) (mg/dL)	Ketones(C)(*)	O.B.(C) (mg/dL)	Urobil.(C) (mg/dL)	Bil.(C)(mg/dL)
2014/05/08 17:53	1.010	5.5	100 (2+)	-	-	2+	$\leq$ 1.5	-
MULTISTIX(2/2)	Nitrite(C)(*)	WBC(C)(*)	Color(*)	Turbidity(*)				
2014/05/08 17:53	1+	3+	Yellow	+				

SEDIMENT RANDOM URINE

SEDIMENT(1/1)	RBC(S)/(HPF)	WBC(S)/(HPF)	EpithCell(S) (/HPF)	Cast(S)/(LPF)	Crystal(S)(*)	Others(S)(*)	Bacteria(*)
2014/05/08 17:53	0-2	>100	0-2	-	-	-	4+

Stool occult blood:

STOOL STOOL

STOOL(1/1)	Occult Blood (*)
2014/05/11 09:53	Negative



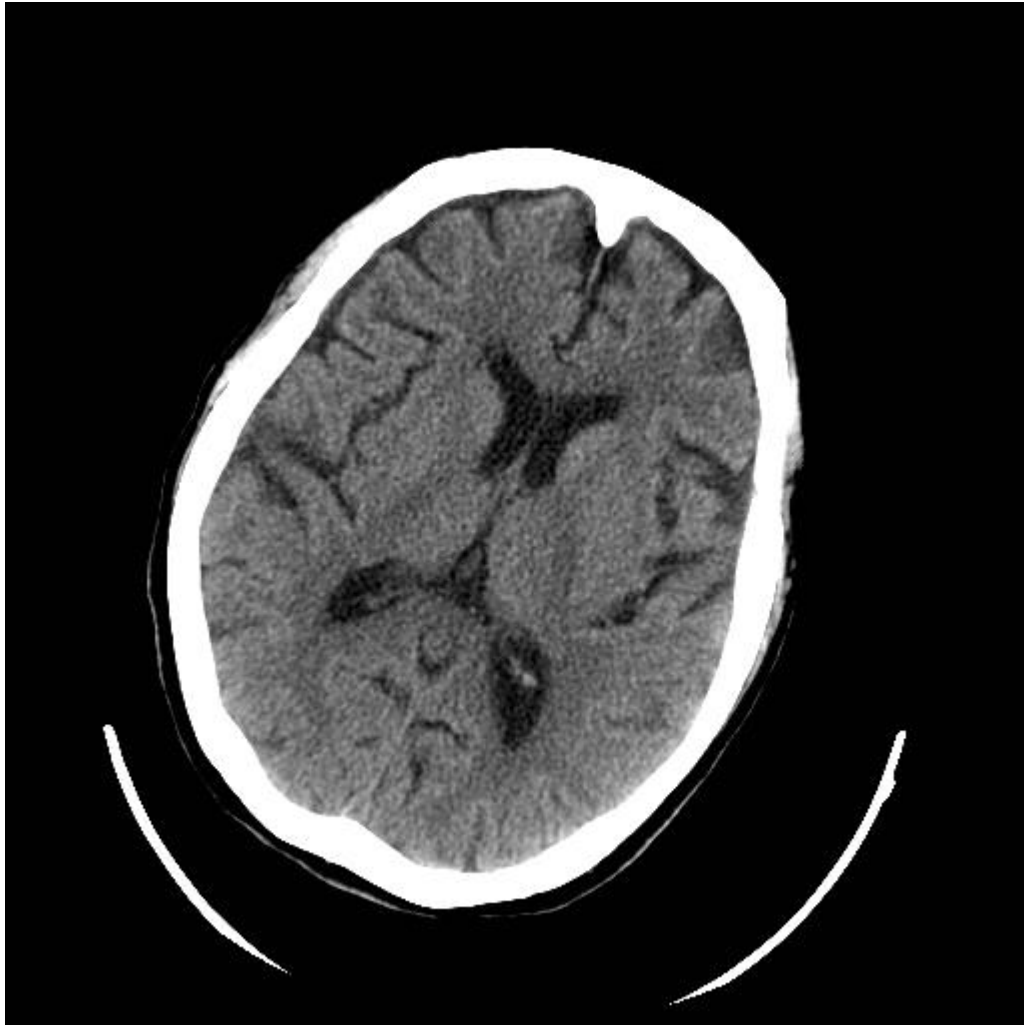
【影像學檢查】

胸部 X 光片檢查:



頭部電腦斷層檢查:

1. Dilated ventricles and sulci.
2. Old insult at left basal ganglion and right frontal periventricular white matter.
3. Low density at bilateral periventricular white matter, indicative of leukoaraiosis.
4. No hemorrhage or space-occupying lesion.



【心電圖】

48年  
女  
室位  
置:10

55kg

室率  
PR間期  
QRS持續時間  
QT/QTc  
P-R-T軸

77  
204  
86  
442/500  
41 -8

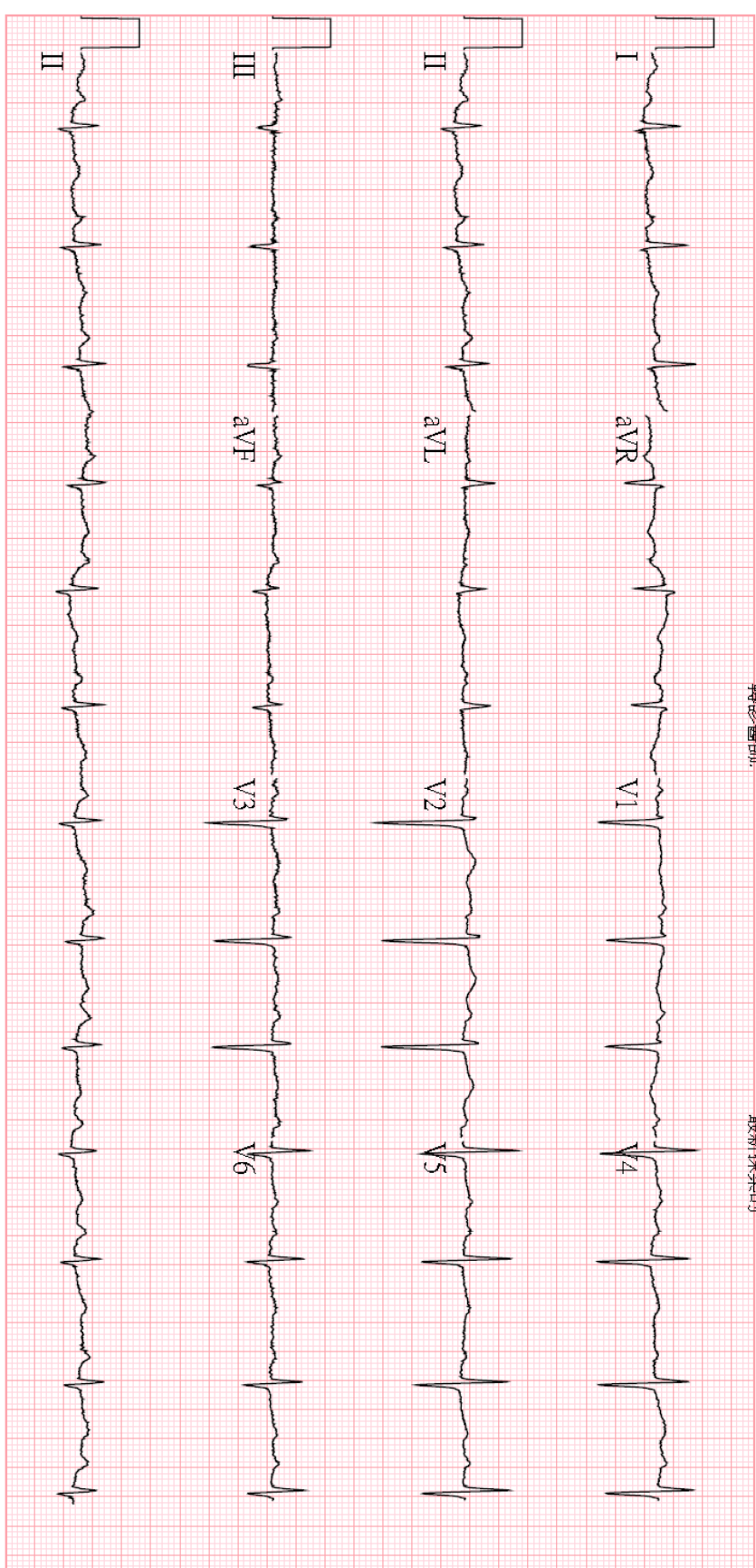
BPM  
ms  
ms  
ms  
ms

Normal sinus rhythm  
Prolonged QT  
Abnormal ECG

技術員:  
檢查原因:

轉診醫師:

最新採集的





【臨床問題釐清】

1. 依據上述病史、理學檢查、初步實驗室檢驗、及影像學檢查的結果，請問您第一時間的鑑別診斷為何？

就精神意識上的評估而言，這位病患的臨床表現符合急性譫妄(delirium, or acute confusional states)的表現，亦即除了對人事時地物出現定向障礙(disorientation)及思考表達上的不連貫(incoherent)外，甚至合併幻聽(halluciation)的情況。急性譫妄許多的鑑別診斷，基本上可以分成下列幾大類：

Main category	Sub-classification	Etiology
Neurological	Non-infectious causes	Stroke or TIA
		Intracranial hemorrhage
		Subarachnoid hemorrhage
		Subdural hematoma
		Seizure or postictal
		Mass lesion
		Vasculitis
	Infectious causes	Encephalitis
		Meningitis
Systemic disease	Infection	Pneumonia
		Urinary tract infection
		Sepsis
	Metabolic	Hypoglycemia
		Hepatic encephalopathy
		Thyroid disorders (hyper- or hypo-)
		Electrolyte abnormalities
		Thiamine deficiency
	Cardiopulmonary	Hypoxia
		Hypercapnia (CO <sub>2</sub> narcosis)
		Congestive heart failure
		Myocardial infarction
		Pulmonary embolism
Drug or toxin-related	Alcohol	Alcohol intoxication
		Alcohol withdrawal/delirium tremens
	Drug	Sedative-hypnotics
		Narcotic analgesics
		Antipsychotics
		Antiparkinsonian agents
		Tricyclic antidepressants

	Antispasmodics
	Antiemetics
	Antihistamines
	Muscle relaxants
	Digoxin

也由於急性譫妄的鑑別診斷非常的廣泛，因此對於急性譫妄病患的診斷，還是必須回到病患的病史及理學檢查的表現。除了急性譫妄的表現之外，這個病患在病史上還有幾點有別於單純譫妄的臨床表現：

1. 憂鬱表現。
2. 肌肉無力虛弱無法起身。
3. 吞嚥困難。

最後，回顧病患的過去病史及用藥史，該病患並無飲酒或使用成癮性藥物的習慣，平時的飲食習慣正常並無明顯營養不足的臨床表現。就門診用藥而言，類固醇雖然被報告有急性譫妄的併發症，但多是發生在高劑量脈衝治療(pulse therapy)的情況下，但在此病患最近並沒有接受類固醇脈衝治療的病史，而類固醇的劑量也維持在一天 5mg 的情況下沒有調整。另外，Cellcept 雖然被報告有頭痛、頭暈、失眠、憂鬱、焦慮等中樞神經副作用，但卻沒有發生急性譫妄的相關報告。而 Rapamune 則除了免疫抑制外，雖然有過敏、血管水腫、液體累積(fluid retention)、高血脂、橫紋肌溶解、腎功能下降或蛋白尿等副作用外，並無明顯中樞神經副作用的報告。且病患上述兩種免疫抑制劑(Cellcept & Rapamune)的劑量在門診均維持穩定並沒有調整。

比較特別的一點，在於病患因骨質疏鬆，而在此次急診就診前 17 天於門診接受一劑 60mg 的 Denosumab (Prolia)，用以減緩骨鈣的流失，然而 Denosumab 已知被報告有低血鈣的副作用，特別好發在腎功能不足的病患身上。雖然高血鈣導致意識障礙或嗜睡是被臨床醫師所熟知的致病原因，但是低血鈣被熟知的臨床表現卻是以神經及肌肉的過度興奮如腕足痙攣(carpopedal spasm)或沃斯特克式徵象(Chvostek's sign)，但嚴重的低血鈣則可能有更嚴重的併發症：

低血鈣臨床表件	
症狀	徵候
肌肉痙攣 (muscle spasm)	沃斯特克式徵候 (Chvostek's sign)
腕足痙攣 (carpopedal spasm)	特羅索氏徵候 (Trousseau's sign)
憂鬱 (depression)	QTc 延長 (Long QTc)
易怒 (irritability)	腦壓增加 (increased ICP)*
倦怠 (lethargy)	
混亂 (confusion)	
喉痙攣 (laryngeal spasm)	

全身痙攣 (convulsion)

\*出現於慢性低血鈣病患。

綜合上述的分析及初步的檢驗結果，除了泌尿道感染之外，造成這位病患急性瞻妄的進一步鑑別診斷包括：

1. 中樞神經感染 (viral encephalitis)
2. 中樞神經血管炎 (CNS vasculitis)
3. 甲狀腺功能低下 (hypothyroidism)
4. 低血鈣 (hypocalcemia)

2. 請問您接下來會考慮安排那些檢查或檢驗來證實您的診斷？

接下來的血液檢驗包括血鈣及甲狀腺功能，如果有進一步的需要，則可以考慮安排自體免疫疾病活性相關的血清學檢驗。除了血液檢查之外，執行腰椎穿刺 (lumbar puncture) 進行腦脊髓液檢驗 (CSF study) 以排除中樞神經感染是初期必要的檢驗。最後，如果臨床上經過上述檢驗後仍高度懷疑中樞神經感染如腦炎，或中樞神經血管炎時，腦部磁振造影是最後必須考慮的重要檢查。

後續的血液檢驗結果，顯示病患有嚴重的低血鈣 <1.00 mmol/L (normal range: 2.15-2.58 mmol/L)，血清白蛋白 albumin 值正常 3.9 g/dL (normal range: 3.5-5.7 g/dL)，而病患的血清副甲狀腺素濃度上升為 221 pg/mL (normal range: 12-65 pg/mL)。雖然急診當時無法測量血清 25-hydroxyvitamin D 或 1,25(OH)<sub>2</sub>D 加以排除營養性維生素 D 缺乏或因為腎功能不足所產生的維生素 D 抗阻 (vitamin D resistance) 的可能性，但由於病患過去並無相同低血鈣的病史，加上文獻上已經有相當多 Denosumab 導致低血鈣的案例報告，因此時序上我們這個病患可以合理診斷為 Denosumab 引發之低血鈣。

Biochemistry BLOOD

Biochemistry(1/2)	BUN(mg/dL)	CRE(mg/dL)	Na(mmol/L)	K(mmol/L)	Cl(mmol/L)	Ammonia N (μmol/L)	T-BIL(mg/dL)	Ca(mmol/L)
2014/05/08 15:01	54.1	4.4	136	3.9			0.22	<1.00

生化檢驗組SF

Hormones BLOOD

Hormones(1/1)	iPTH(pg/mL)
2014/05/12 10:02	221

病患同時也安排頭部磁振造影，以排除中樞神經感染或血管炎的可能性，結果顯示並無前述兩種的變化。

3. 請問您接下來會幫病患進行怎樣的治療?

接下來臨床的治療必須依照上述初步檢查的結果來決定，如確定有低血鈣時，必須補充鈣離子；如果是甲狀腺功能低下造成的黏液水腫性昏迷時，則必須補充甲狀腺素；若診斷為腦炎時，則可以考慮經驗性的給予 **acyclovir** 治療；最後若影像學或血清學高度懷疑為紅斑性狼瘡活性所造成的中樞神經腦炎時，則必須盡快住院給予高劑量類固醇或其他的免疫療法。

當病患確定有低血鈣之後，由於屬於嚴重有症狀的低血鈣，因此必須給予靜脈滴注的鈣離子補充，嚴重的低血鈣甚至需要一天 **22 mEq** 的鈣離子連續滴注。除了鈣離子的補充之外，病患同時必須矯正可能合併的低血鎂(該病患為 **0.6 mmol/L**, normal range: 0.78-1.11 mmol/L)。



【後續病程】

病患於急診治療的六天過程中，總共接受了 18 amp 的 Vitacal 靜脈滴注的鈣離子補充治療(總共 5.4 mEq/amp x 18 amp = 97.2 mEq (Ca<sup>++</sup>))，同時補充鎂離子 MgSO4 前後共 32 mEq 的治療。在補充鈣離子的過程中，一個有趣的現象是，由於病患同時有腎功能的不足導致的代謝性酸血症，於是急診給予靜脈及口服碳酸氫鈉(sodium bicarbonate)以矯正酸血症，病患在接受了碳酸氫鈉治療之後，反而出現肌肉痙攣的現象，推測可能在鹼血症 (該病患為矯正酸血症)的情況下，讓鈣離子與白蛋白結合的比率上昇，因而導致臨床周邊肌肉神經症狀的加劇。這些肌肉痙攣的現在，在停止碳酸氫鈉的補充及持續矯正低血鈣之後即逐漸獲得改善。

**Biochemistry BLOOD**

Biochemistry(1/2)	BUN(mg/dL)	CRE(mg/dL)	Na(mmol/L)	K(mmol/L)	Cl(mmol/L)	Ammonia N (μmol/L)	T-BIL(mg/dL)	Ca(mmol/L)
2014/05/08 15:01	54.1	4.4	136	3.9			0.22	<1.00
2014/05/08 15:04						25		
2014/05/08 23:33								
2014/05/08 23:33			140		114			1.02
2014/05/10 05:04						17		
2014/05/10 05:04								1.17
2014/05/12 04:55	38.0	3.6	141	3.1				1.24
2014/05/13 04:57			143	3.5	114			1.40
2014/05/14 05:09								1.66

Biochemistry(2/2)	Mg(mmol/L)	P(mg/dL)	LacticAcid (mmole/L)
2014/05/08 15:01			
2014/05/08 15:04			
2014/05/08 23:33			1.24
2014/05/08 23:33			
2014/05/10 05:04			0.53
2014/05/10 05:04	0.60	2.9	
2014/05/12 04:55	0.75	2.1	
2014/05/13 04:57	0.69	2.6	
2014/05/14 05:09	0.93		

病患最後在經過急診六天的治療後順利出院返家於門診追蹤，出院前最後的血鈣值為 1.66 mmol/L。兩週後因懷疑紅斑性狼瘡活性復發，由門診收住院進一步的檢查，住院當日檢驗的血鈣值為 1.44 mmol/L。

**General BioChemistry BLOOD**

General BioChemistry (1/2)	Alb(g/dL)	ALT(U/L)	LDH(U/L)	UN(mg/dL)	CRE(mg/dL)	UA(mg/dL)	CK(U/L)	Na(mmol/L)
2014/05/29 11:27	4.7	4	493	66.5	3.8	6.3	210	138

General BioChemistry (2/2)	K(mmol/L)	Ca(mmol/L)	P(mg/dL)	Mg(mmol/L)	CRP(mg/dL)
2014/05/29 11:27	4.5	1.42	6.7	0.82	0.43

【最後診斷】

1. 低血鈣，疑 Denosumab (Prolia)導致。
  2. 泌尿道感染。
1. Hypocalcemia, suspected denosumab-induced.  
2. Urinary tract infection.

【本週案例學習重點】

1. 低血鈣臨床上除了造成常見的週邊神經過度敏感及肌肉痙攣之症狀外，嚴重的低血鈣也可以影響中樞神經導致憂鬱甚至急性譫妄的表現<sup>1</sup>。因此，低血鈣必須列入急診醫師對急性譫妄病患的鑑別診斷考慮之中。

2. Denosumab (Prolia)是一種臨床上用於治療骨質疏鬆的皮下注射藥物，其作用機制不同於過去的雙磷酸鹽(bisphosphonate)，Denosumab為人類的單株抗體，可結合一種可以刺激蝕骨細胞(osteoclast)分化的RANKL分子，在與RANKL結合後，讓蝕骨細胞無法分化、作用、及存活，進而達到減少骨質疏鬆進展的目的<sup>2</sup>。

3. Denosumab (Prolia)的副作用包括低血鈣，特別在腎功能不足的病患身上最常被觀察到<sup>3-5</sup>，甚至造成危及生命的併發症<sup>5</sup>。其他的副作用包括免疫抑制感染風險增加、皮疹、嚴重顎骨壞死(osteonecrosis of jaw, ONJ)、及大腿骨骨折等。由於Denosumab作用時間極長(平均排除半衰期為28天)，因此一旦發生低血鈣的併發症時，其治療時間可能需時超過一個月以上<sup>6</sup>。

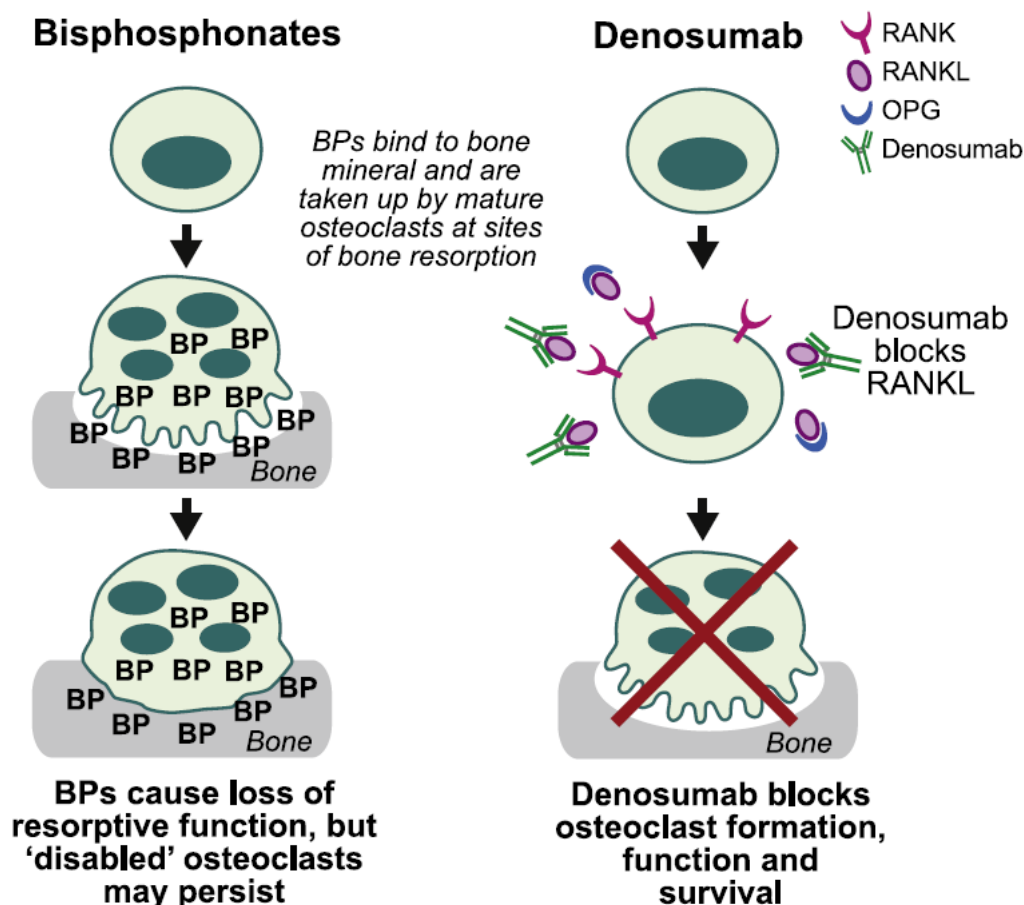


Fig. 4. Osteoclast inhibition with denosumab vs bisphosphonates (BPs).

【參考文獻】

1. The Washington Manual of Medical Therapeutics. 30<sup>th</sup> Edition. Shubhada N. Ahya, Kellie Flood, Subramanian Paranjothi. Chapter 3, Page 65.
2. Baron R, et al. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone*. 2011; 48:677-92.
3. McCormick BB, et al. Severe hypocalcemia following denosumab injection in a hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60:626-8.
4. Farinola N, et al. Denosumab-induced hypocalcaemia in high bone turnover states of malignancy and secondary hyperparathyroidism from renal failure. *Intern Med J*. 2013; 43:1243-6.
5. Ungprasert P, et al. Life-threatening hypocalcemia associated with denosumab in a patient with moderate renal insufficiency. *Am J Emerg Med*. 2013; 31:756.e1-2.
6. Milat F, et al. Prolonged hypocalcemia following denosumab therapy in metastatic hormone refractory prostate cancer. *Bone*. 2013; 55:305-8.

