临床研究 文章编号:0253-3626(2011)02-0228-02

儿童抗癫痫药高敏综合症 20 例临床分析

汤春辉,田云粉
(云南省第一人民医院儿科,昆明 650032)

【摘 要】目的:总结我院 20 例诊断为抗癫痫药高敏综合征(Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome,AHS)患儿的临床特征、治疗方法及所用抗癫痫药,提高对本病的认识,为临床救治工作提供参考。方法:回顾性分析我院 2000 年 1 月至 2010 年 4 月诊断为 AHS 患儿的临床资料。结果:20 例患儿中其中 19 例服用的是含芳香环抗癫痫药物,仅 1 例服用非芳香族抗癫痫药,所有患儿均有皮疹和发热。结论:AHS 的临床表现各异,极易引起误诊,对儿童危害更大,故有必要充分认识 AHS。芳香族抗癫痫药由于均含有苯环结构,易致 AHS,且同类药存在高频率的交叉反应。

【关键词】儿童;抗癫痫药;高敏综合征
【中国图书分类法分类号】R725.9 【文献标志码】A 【收稿日期】2010-07-20

Clinical analysis of antiepileptic drug hypersensitivity syndrome on 20 children

TANG Chun-hui, et al
(*Department of Pediatrics, the First Hospital of Yunnan Province*)

【Abstract】*Objective*: The clinical features, therapeutic method and antiepileptics of antiepileptic drug hypersensitivity syndrome(AHS) on 20 children were analyzed, it's good for recognition and remedy of this kind of disease. *Methods*: The retrospective analysis was carried out on the clinical data of the children treated in our hospital from Jan 2000 to Apr 2010 who were diagnosed as AHS. *Results*: 19 of 20 children were treated with aromatic antiepileptic drugs and the other 1 was treated with non-aromatic antiepileptic drugs. All children suffered skin rash and fever. *Conclusion*: The clinical situation of AHS was different and it was easy to cause diagnostic errors. So it was necessary to recognize AHS fully to prevent further harm to the suffered children. The benzene ring in the molecular structure of aromatic antiepileptic drug was believed to be a cause of AHS, and altofrequent cross reaction was observed in congener drugs.

【Key words】children; antiepileptic drug; hypersensitivity syndrome

小儿癫痫(Epilepsies of childhood)是发生在儿童时期的一种慢性脑部疾病,是儿科常见的临床综合征之一。其特征是脑内神经元群的反复过度的异常放电,引起反复发作性的脑功能障碍。服用抗癫痫药物是临床上治疗癫痫的主要方法。苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平同属含芳香环抗癫痫药,是治疗儿童癫痫最常用的药物。近年来,随着人们认识的提高,已发现了多例儿童在使用此类药物治疗过程中发生了以发热、全身皮疹和内脏损害等三联症为特征的严重全身性过敏反应,称其为抗癫痫药高敏综合征(Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome,AHS)[1]。本病的发生率仍不确切,估计在服用者中为 1/1 000 ~ 1/10 000,且由于 AHS 的临床表现各异,极易引起误诊,对儿童危害更大,故有必要充分认识 AHS。我院自 2000 年 1 月至 2010 年 4 月共收治了 AHS 患儿 20 例现报道如下。

作者介绍:汤春辉(1966-),男,副主任医师,
研究方向:小儿神经系统疾病。

1 临床资料

1.1 一般资料

本组 20 例,男 9 例,女 11 例,年龄最小 3 岁,最大 14 岁,平均年龄 8.65 岁;全部病例均具有典型癫痫发作病史,并经脑电图检查证实,诊断符合国际抗癫痫联盟 1981 年和 1989 年公布的癫痫发作分类、癫痫和癫痫综合征分类标准,服用单一抗癫痫药(Antiepileptic drug,AED)治疗,发作类型为全身强直-阵挛性发作 8 例,局灶性发作 11 例,强直性发作 1 例,19 例有服用含芳香环抗癫痫药物史,其中鲁米那(PB)5 例(25%),卡马西平(CBZ)12 例(60%),苯妥英钠(PHT)2 例(10%),1 例服用非芳香族抗癫痫药丙戊酸(VPA)(5%)。

1.2 临床表现

①服药后出现 AHS 症状时间为 2 ~ 60 d,平均 16 d。②首发症状中,发热 9 例(45%),发热和皮疹同时出现 6 例(30%),皮疹 4 例(20%),淋巴结肿大 1 例(12%)。所有患儿均有发热,发热出现时间:1 ~ 3 d,体温 37.3℃ ~ 38℃ 4 例(20%),38.1℃ ~ 39℃ 10 例(50%),39.1℃ ~ 41℃ 6 例(30%)。均伴有

皮疹,9 例斑丘疹(45%),麻疹样皮疹 5 例(25%),猩红热样皮疹 3 例(15%),剥脱性皮炎 1 例(5%);重型多形性红斑 2 例(10%);19 例均有不同程度的眼角膜、结合膜、口腔、肛周粘膜损伤。③内脏损害:20 例 AHS 患儿中,12 例(60%)有肝脏损害表现,表现为肝酶学增高、黄疸、肝大;5 例(25%)有血液系统改变,表现为血小板减少、中性粒细胞减少或增高;2 例(10%)有呼吸系统症状,表现为呼吸困难、咳嗽、肺部啰音;1 例(5%)有肾脏损害,表现为血尿、蛋白尿。

1.3 *治疗及预后*

临床诊断 AHS 后立即停用致 AHS 药物,19 例确诊后均暂停芳香族抗癫痫药物治疗,改用丙戊酸钠抗癫痫治疗。另一例暂停丙戊酸,改为托吡酯治疗。所有患儿均应用糖皮质激素治疗。6 例严重者还静脉内应用大剂量丙种球蛋白(Intravenous immune globulin,IVIG)治疗,IVIG 疗效确切作用机理可能是阻止了角化细胞表面受体 CD95 (Fac)介导的角化细胞凋亡[2]。同时给予保护脏器功能和对症治疗,20 例患儿症状完全缓解,癫痫发作均得到有效控制。换用新的 AED 后,经 6 个月门诊随访所有病例亦未再出现新的 AHS。

2 讨 论

癫痫是一种临床综合征,其发作的表现形式多种多样,常有短暂性和类似症状重复发作的特点。它是大脑神经细胞病态的过度放电而引起的一过性大脑功能紊乱。反复发作会引起脑功能障碍,故诊断明确后需尽快用药物控制发作。常用抗癫痫一线药物中,有含芳香苯环的药物(卡马西平、苯妥英、苯巴比妥、扑痫酮、拉莫三嗪等)及非芳香族药物(丙戊酸、奥卡西平等)2 类。AHS 是一种特异质反应,与药物剂量、患者年龄及性别无关,不同人种统计发病率稍有差别,但大约在 1/1 000 ~ 1/10 000 间,死亡率约 10%左右[3]。目前关于 AHS 的诊断标准至今未见报告 AHS 临床及实验室检查的明确诊断依据。但一般均有以下特点:①有明确的服用芳香族抗癫痫药物史;②全部病例均有发热、皮疹及内脏损害为主,实验室检查有 ALT 及 GGT 升高,部分病例有多系统损害;③糖皮质激素及 IVIG 治疗有效;④排除风湿类疾病、败血症等所致发疹性疾病。本组病例均符合以上诊断标准。在本组病例中有 4 例以皮疹作为首发症状,在尚无其他症状时,皮疹为普通药疹还是 AHS 的表现有时也颇难鉴别,AHS 病死率高,故此时先行停用可能相关的抗癫痫药物是必要的。然后完善相关检查,观察其他症状。AHS 的发生多在用药后 2 ~ 8 周内发病,但是有短到 1 周、长至 3 月甚至更长时间的报道[4]。本文的病例大多于服药后 1 ~ 3 周发病,短至 2 d,长至 60 d。

AHS 的发病机理目前还不完全清楚,主要有中毒代谢理论、迟发性高敏综合征、抗癫痫药的循环抗体理论、移植物对抗宿主反应理论等几种学说[5]。高敏综合征的发生可能与病人的个体素质有关是中毒代谢理论的主要观点。有人通过体外淋巴细胞毒性测定发现细胞暴露于抗癫痫药物环境中可增加其死亡率,可能机制是由于环氧化物水解酶缺陷,解毒能力丧失,导致氧苯肿毒性氧化代谢产物堆积,诱导免疫反应的结果[6]。Holland 等人的研究发现苯妥英钠可在致敏 10 个月后仍有刺激淋巴细胞反应的作用,因此认为可能有迟发性高敏综合征存在。循环抗体理论源于抗苯妥英钠抗体的存在。药物循环抗体复合物可引起 AHS 的血清样反应。有报道在高敏综合征病人的肾、皮肤分离出了免疫球蛋白 C3、C4 沉积物。Gleichmann 研究了 T 细胞依赖性腋窝淋巴结对注入小鼠后趾的苯妥英钠的反应,发现苯妥英钠可引起腋窝淋巴结的肿大,其免疫排斥反应与高敏综合征相似。认为应用苯妥英钠后可通过疏水基与淋巴细胞结合,引起自身结构改变,从而引起免疫排斥反应。近来有研究提出,为了预测 AHS 的发病率及后果,需要确定其易感因素,因而关注的焦点聚集在了人疱疹病毒 6(Humanherpes virus 6,HHV-6)的再激活上。Kano 等人对 1997 ~ 2002 年日本京都医学院诊断为 AHS 的病人进行了对照研究。其结果显示,仅在 IgG 水平及 B 细胞计数减少的 AHS 病人中检测到 HHV-6 的增加,而同时 HHV-6 IgG 的效价也增高了 4 倍。因而得出结论:在免疫抑制状态下(免疫球蛋白和 B 细胞水平均降低) HHV-6 被再激活,随后触发 AHS。这些免疫学上的改变即是 AHS 发生的预警信号[7]。

芳香族抗癫痫药由于均含有苯环结构,所以存在高频率(40% ~ 80%)的交叉反应[8]。非芳香族类药物虽也能致AHS,但发生频率相对较低,且交叉反应机会少。因而在必须控制痫性发作而重新选择抗癫痫药时,应尽量选择非芳香族类。如果家族中有芳香族抗癫痫药过敏反应存在,则其他家庭成员如果服用芳香族抗癫痫药,其发生率会增加,在选药过程中应考虑此因素。本组病例中只有 1 例是使用非芳香族类药物,发生 AHS,换为托吡酯(Topiramate)后未在发生 AHS,托吡酯是氨基磺酸酯替代的单糖,作用机制包括阻断钠通道,加强 GABA 的作用和拮抗谷氨酸受体。虽然在新的抗癫痫不断问世的今天,但传统的抗癫痫药作为一线药因疗效显著、耐受性好、价格便宜及在临床上已积累了多年的经验,故目前仍是临床医生首选的药物。对于应用抗癫痫药物的患儿应密切观察。如患儿出现发热和(或)皮疹,应引起重视,早期诊断并且及时停药是本病治疗和降低死亡率的关键。新型抗癫痫的出现为难治性癫痫及常规抗癫痫药不能耐受的患儿有可更广阔的选择余地。

参 考 文 献

[1] Chinen J,Piecuch S.Anticonvulsant hypersensitivity syndrome vskawasaki disease:A challenging clinical diagnosis with therapeutic implications[J].Clin Pediatr,2000,39:109-111.

[2] Mostella J,Pieron I R,Jones R,et al.Anticonvulsant hypersensitivity syndrome:treatmentwith corticosteroids and intravenous immunoglobulin[J].South Med J,2004,97(3):319-321.

[3] Papp Z,Torok L.Anticonvulsant hypersensitivity syndrome[J].Orv Hetil,2004,145(32):1665-1668.

[4] Mohamed R,Nadeem H.Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome From Addition of Lamotrigine to Divalp roex[J].Am J Psychiatry,2005,162(9):1021-1024.

[5] 陈阳美.癫痫治疗学[M].第 1 版,成都:四川科学技术出版社,2004.204-207.

[6] Bavdekar S B,Muranjan M N,Gogtay N J,et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: lymphocyte toxicity assay for the confirmation of diagnosis and risk assessment[J].Ann Parmacother,2004,38(10):1648-1650.

[7] Kano Y,Inaoka M,Shiohara T. Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia [J]. Arch Dermatol,2004,140(2):183-188.

[8] Allende B M,Izuel R M,Urbieta S E,et al. Cross- hypersensitivity syndrome between antiepileptic drugs:report of a case[J].FarmHosp,2004,28(1):56-58.

(责任编辑:张学颖)