维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2006)02-0259-03

抗癫痫药高敏综合征临床及病理分析

郑丽华,许 静,陈阳美

(重庆医科大学附属第二医院神经内科,重庆 400010)

【摘 要】目的:探讨抗癫痫药高敏综合征(AHS)的临床特点、诊断、发病机理及治疗。方法:回顾性分析 1 例经临床诊断的 AHS 患者的临床资料。结果:该例患者服用卡马西平后 6w 以发热起病,表现为典型的发热、皮疹、淋巴结病三联征,并合并肝、肺受累。血清免疫学、淋巴结活检及骨髓涂片结果提示该病例为免疫反应性增生,排除了其他类似表现的炎症性疾病及肿瘤。及时停用卡马西平,应用皮质激素治疗后病情迅速缓解。结论:AHS 是一种特异质反应,与免疫状态密切相关,其发病机理尚未明确。临床表现和实验室检查是诊断及鉴别诊断的重要依据。即早认识并停用致敏药物是治疗的关键。

【关键词】抗癫痫药;药物过敏

【中国图书分类法分类号】R971+.6 【文献标识码】B 【收稿日期】2005-10-13

Clinical and pathological analysis in one case of antiepileptic drug hypersensitivity syndrome

ZHENG Lihua, et al

(*Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To discuss the clinical features, diagnosis, pathogenesis and treatment of antiepileptic drug hypersensitivity syndrome (AHS). ***Methods***: A retrospective analysis of one case of AHS was focused on his clinical data. ***Results***: About six weeks after carbamazepine treatment the patient presented fever firstly.The highest temperature is up to 39.6℃. Subsequently he developed diffusible red maculopapular rash and swollen superficial lymph nodes. Physical examination found internal organs involvement (mainly liver and lung). Laboratory examinations showed that the leucocyte increased to 54.21×10^9/L, and the percentage and absolute count of eosinophil rose, while IgG and IgM decreased. The CT of thoracic part showed the lymph nodes of hilum of lung and mediastina swelled together with pleural effusion. A biopsy study of lymph node suggested the reactive hyperplasia which was not equal to lymphoma. The bone marrow smear showed granulocytic cell line hyperplasia and abnormal lymphocyte were observed. After discontinuing carbamazepine in time and applying corticosteroids, the temperature descended rapidly and the swollen lymph nodes recovered soon. ***Conclusion***: AHS is an idiosyncratic reaction. It usually occurs within 2 to 8 weeks after initiation of antiepileptic drug therapy, and typically manifests itself as fever, eruption and internal organ involvements. Pathogenesis is still not definite.Important basis for diagnosis and differential diagnosis depends on clinical manifestations and laboratory examinations. Early recognition of AHS and timely discontinuing of the suspected drugs are the essential therapy.

【Key words】Antiepileptic;Drug hypersensitivity

抗癫痫药高敏综合征(antiepileptic drug hypersensitivity syndrome,AHS)是一种由抗癫痫药诱发的以发热、皮疹、淋巴结病三联征为主要特点,并伴随多脏器受损的副反应综合征,其发病与遗传背景和免疫状态有关。AHS 的发病率很低,且病初临床表现变化大,易被误诊而延误病情。因此早期发现,及时停用可疑药物是治疗的关键。现将我科收治的 1 例 AHS 报告并分析如下。

1 临床资料

1.1 病史

患者男,64 岁,因“发热,言语行为异常数日”入院。入院后渐出现意识障碍,并有全身强直-阵挛发作。经脑电图、MRI、腰穿检查,诊断为单纯疱疹病毒性脑炎。为控制痫性发作,给予卡马西平 0.1g,3 次/日口服。同时积极抗病毒,抗感染治疗,体温逐渐降至正常,痫性发作得到控制,意识行为渐

作者介绍:郑丽华(1979-),女,硕士,
主要研究方向:难治性癫痫发病机理的研究。

维普资讯 http://www.cqvip.com

趋正常，脑夹进入恢复期。入院第 7w（口服卡马西平约 6w），患者开始出现发热，体温最高达 39.6℃。随后由面、颈部向躯干、四肢、手掌、足部发展，逐渐出现弥漫性红色斑丘疹伴瘙痒，压之褪色，并可扪及全身浅表淋巴结肿大，肿大淋巴结呈长梭形，直径约 2~3cm，质韧，边界清楚，可推动，有压痛。查体还发现双下肺湿啰音，腹胀，移动性浊音阳性及双下肢水肿。

1.2 实验室检查

反复多次查外周血白细胞均增高，最高达 54.21×10^9/L，嗜酸性粒细胞百分比（8.2%）和绝对计数（1.9×10^9/L）均增高；免疫球蛋白 IgG、IgM 降低；血 T 细胞亚群 CD_4^+ 减少，CD_8^+ 增多；血 EBV 的 IgG 阳性，IgM 阴性；抗 HIV 阴性；肝功示总蛋白 51.98g/L，白蛋白 27.18g/L；胸部 CT 示双肺门及纵隔淋巴结肿大，叶间积液增多，双侧胸腔积液；左腹股沟淋巴结活检示淋巴结反应性增生（图 1~3）；骨髓涂片示粒系增生活跃，有异型淋巴细胞（图 4A、B）。

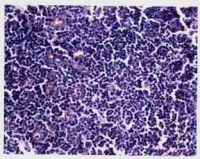


图 1 HE 染色示淋巴结增生，结构不消，见较多异形单核细胞增生

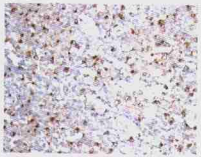


图 2 免疫组化法检测 CD68(+++)，示反应性组织细胞增生。

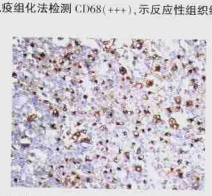


图 3 免疫组化法检测 L_y50(+++)，示反应性组织细胞增生。

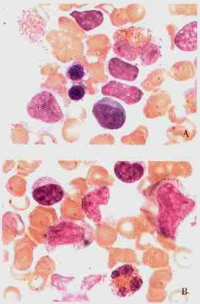


图 4 示粒系增生显著，可见异形淋巴细胞。

1.3 治疗及转归

及时停用卡马西平，以甲基强的松龙 40mg 静脉缓滴 2 次/日治疗，3 天后直接停药。外周血白细胞在用药后第 3 天即降至正常。以后多次输注丙种球蛋白以增强免疫力。半月内体温回复至 37℃左右，全身浅表淋巴结也回缩，复查胸片肺门块影消失，双肺啰音、移动性浊音及双下肢水肿也消失。病人病情明显好转。

2 讨 论

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 1/1000~1/10000 间，死亡率约 10%左右[1]。抗癫痫药物中，除含芳香族环的药物（卡马西平、苯妥英、苯巴比妥、扑痫酮、拉莫三嗪等）外，非芳香族药物（丙戊酸、奥卡西平）也曾报道导致 AHS 的发生[2]。研究者统计了 1996~2003 年国内公开报道的抗癫痫药物不良反应病例 210 例，发现卡马西平所致不良反应几乎涉及全身各个器官系统，其次是苯妥英、苯巴比妥及丙戊酸[3]。

AHS 多在用药 2~8w 后以发热起病，但也可在 3 月后才发生。随后出现伴或不伴瘙痒的全身皮疹，轻则为红色斑丘疹，严重的皮肤损害包括如大疱性混合性药疹（bFDE）、伴嗜酸性粒细胞增多和系统损害的药疹（DRESS）、史-约综合征（SJS）、中毒性表皮坏死（TEN）等。另一个最重要的特征就是局部和全身淋巴结肿大。起病后第 1w 血象显示不典

维普资讯 http://www.cqvip.com

型的淋巴细胞增生，随后就有嗜酸性淋巴细胞的增多。Games 将抗癫痫药引起的淋巴结病分为 4 种：①良性淋巴样过度增生；②假性淋巴瘤病；③假性假性淋巴瘤病；④淋巴瘤病。①类和②类是可逆的，④类初期可逆，但以后可发展成真正的淋巴瘤[4]。接受苯妥英治疗的患者可出现假性淋巴瘤，罕有恶性淋巴瘤及类蕈样肉芽肿损害。卡马西平也可引起假性淋巴瘤综合征，其颈部淋巴结活检示淋巴组织结构基本被保留，皮质有大量免疫母细胞、组织细胞与毛细血管增生，同时有少量嗜酸性浆细胞浸润，符合免疫母细胞增生型淋巴结病[5]。肝脏是 AHS 最常累及的器官，可表现为肝肿大，肝功能异常，低蛋白血症，活检显示从血管周围炎性细胞浸润到脂肪变性或坏死都有，也有报道过肝性肉芽肿发生的病例。血液系统受累主要表现为嗜酸性粒细胞增多症。其他伴随症状包括不典型淋巴细胞病，血小板减少，粒缺，溶血性贫血，还有报道卡马西平高敏综合征病人有类白血病反应。呼吸系统损害典型症状为间质性肺炎，引起严重呼吸窘迫症的病例罕见。患者还可有蛋白尿、血尿、多尿、少尿、血尿素氮升高等间质性肾炎的表现[2]。心脏损害相对较少，但卡马西平、苯妥英可致心律失常。

AHS 病初临床表现多样，可类似于炎症，需与风疹链球菌病、传染性单核细胞增多症、肝炎、淋球菌性败血症、恶性病、中毒性休克、皮肤粘膜淋巴结综合征等疾病相鉴别。本例患者由于表现全身浅表淋巴结及肺门、纵隔淋巴结肿大，最初考虑可能为淋巴瘤，但经腹股沟淋巴结活检，根据 Games 对抗癫痫药物所致淋巴结病的分类，从病理学上分析该患者淋巴结增生介于③类和④类之间，因此还未发展为淋巴瘤病。此外，患者以发热起病，外周血白细胞反复增高，最高达 54.21×10^9/L，似类白血病表现，而骨髓涂片检查仅示粒系增生显著，可见异形淋巴细胞。因此结合血清病毒学、免疫学检测结果，发热、皮疹、淋巴结病三联征以及伴随的肝、肺多系统受累，诊断该例为 AHS。此后立即停用卡马西平，给予皮质激素治疗。用药后第 3 天，外周血白细胞降至正常，半月内体温回复至 37℃左右，全身浅表淋巴结肿大消失。停药后病情缓解支持 AHS 的诊断。

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[4]。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，引起自身结构的改变，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（human herpesvirus 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]。

AHS 的治疗关键在于早期认识，并及时停用可疑药物。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。目前在治疗上，绝大多数临床医生选择皮质激素，也有人使用静脉内免疫球蛋白（Intravenous immune globulin，IVIG）联合治疗。Scheuerman 等人在治疗 1 例 6 岁儿童 AHS 患者时，使用 IVIG，1 g/kg/ 天的剂量连续两天，症状在用药后 24h 即开始好转，体温 3 天内恢复正常，其他体征也很快恢复。分析 IVIG 对严重皮肤副反应（severe cutaneous adverse reaction，SCAR）的作用机理时提出，IVIG 可阻滞角化细胞表面受体 CD_{95}（Fas），后者对凋亡的触发起重要作用。体外实验显示，IVIG 阻止了 Fas 介导的角化细胞死亡。这说明 IVIG 治疗 SCAR （下转第 279 页）

维普资讯 http://www.cqvip.com

长，纵隔粘连、胸腔粘连均已形成，经原切口进胸较为困难，可以考虑由健侧进胸。右侧开胸手术者，术后乳糜胸多在同侧，可从右侧开胸；左侧胸腔手术者漏口在弓上者，乳糜液容易流入左侧胸腔；漏口在弓下者，乳糜液可流入左侧或右侧胸腔，以左侧较为多见，可从左侧进胸寻找胸导管。

由于胸导管解剖结构的特殊性，手术中肉眼确定胸导管有一定难度，在奇静脉和降主动脉之间、脊柱前方一定要小心谨慎，术前经胃管注入含脂肪营养液，乳糜液呈乳白色，有助于术中寻找胸导管及其破口，在漏口上下方各用粗丝线反复缝扎，缝扎后，可用临近的胸膜组织覆盖，以造成组织粘连，防止再发生漏。如胸导管破口无法找到，低位胸导管多为单支，可于膈肌主动脉裂孔上方 5cm 处，在胸椎和胸主动脉之间缝扎胸导管总干，同样可达到治疗效果。当找到管状结构后，在其上、下用粗线双重结扎缝扎，观察纵隔漏口创面无淡黄色透明液或乳白色液体流出，可初步认为胸导管已被结扎。也切除一小段结扎线中间部分的导管，送病理检查，经冰冻切片确诊为胸导管后，可认为胸导管已可靠结扎[5]。近几年来胸腔镜手术应用于乳糜胸的治疗已取得了良好的临床效果。随着胸腔镜技术和胸腔镜设备的不断进步，胸腔镜手术将以其创伤小、并发症及死亡率低的优越性，更广泛的应用于乳糜胸的治疗。

参 考 文 献

[1] 王德元，主编. 胸部肿瘤学[M]. 第 1 版.天津：天津科学技术出版社，1994；263-264.

[2] 周福有，陈克能，马金山，等。食管癌术后乳糜胸的相关因素及其治疗[J]. 中国癌症杂志，1999；9：103-104,114.

[3] Fagimi H, Casselman FP, Mariani MA, et al. Current management of postoperative chylothorax [J]. Ann Thorac Surg, 2001；71：448-450.

[4] 佟宏峰，甄文俊，吴清俊，等. 食管癌术后乳糜胸的原因及其治疗 [J]. 北京医学，2003；3：176-178.

（上接第 261 页） 的机理可能就源于此[9]。Mostella 也报道停用抗癫痫药物后，以皮质激素及静脉内免疫球蛋白成功治愈了 AHS。但也有病例报道类固醇本身就能导致 SCAR。有人用类固醇治疗败血症过程中出现的中毒性表皮坏死溶解症时加重了疾病死亡率，所以有学者推荐类固醇仅用于史－约综合征而不要用于 SCAR[9]。因此目前对皮质激素的使用与否及使用的对象选择仍存在争议，临床医生在救治过程中即便使用，也应谨慎。

参 考 文 献

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

[2] Pastor ME, Rubert GM, Vazquez GF, et al. Oxcarbazepine induced interstitial nephritis in a patient with drug hypersensitivity syndrome [J]. Rev Neurol, 2003;37(10):948-950.

[3] 张志华，何周康，蒋南平. 210 例抗癫痫药物不良反应病例文献分析[J]. Chin J Pharmacoepidemiol,2004;13(6):328-329.

[4] 陈阳美，主编. 癫痫治疗学[M]. 第 1 版，成都：四川科学技术出版社，2004;204-207.

[5] 曲绍传，姚 笠，张 驰，等.卡马西平致假性淋巴瘤综合征 1 例 [J]. Chin J Pediatr，2001;39(6):378.

[6] Bavdekar SB, Muranjan MN, Gogtay NJ,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 BM, Izuel RM, Urbieta SE, et al. Cross-hypersensitivity syndrome between antiepileptic drugs: report of a case [J]. Farm Hosp, 2004;28(1):56-58.

[9] Scheuerman O, Nofech-Moses Y, Rachmel A,et al. Seccessful treatment of antiepileptic drug hypersensitivity syndrome with intravenous immune globulin [J]. Pediatrics, 2001;107(1):E14.