

· 临床经验 ·

儿童抗癫痫药高敏综合征6例临床报告及文献复习

杨斌, 李汉广, 王守星, 王成月, 张志明

(安徽省立儿童医院神经内科, 安徽 合肥 230051)

[中图分类号] R971+.6 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2006)02-0160-02

抗癫痫药高敏综合征(antiepileptic drug hypersensitivity syndrome, AHS)是一种由抗癫痫药物所致的与药物剂量无关的严重不良反应综合征。多见于芳香族抗癫痫药物(苯妥英钠、苯巴比妥及卡马西平),其发病率为1~4.5/万,儿童比成人多见,且更容易出现严重症状^[1]。临床以发热、皮疹及内脏损害为主要特点。现将我科收治的6例AHS患儿并复习国内外文献^[2~8]共65例,总结如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选取2001年7月至2005年7月其间我科明确诊断的6例AHS患者,男4例,女2例,年龄1~12岁。卡马西平和苯巴比妥致AHS分别为1例和5例。服药后7~21 d出现发热、皮疹及内脏损害。其中1例出现严重的Stevens-Johnson综合征(SJS),4例出现严重肝损害,2例出现严重骨髓抑制致粒细胞缺乏、血小板减少及中重度贫血,2例尿蛋白阳性。所有6例患者均及时停用致AHS药物,加用糖皮质激素治疗,其中2例应用甲基泼尼松龙冲击治疗,1例应用大剂量丙种球蛋白治疗,6例患儿均换用丙戊酸抗癫痫治疗后痊愈出院。其中1例随访3个月留有轻微四肢震颤,其余5例未见明显异常。

1.2 文献资料

复习国内外文献明确诊断AHS的患者59例,结合本文报告6例,共65例。男32例,女33例,年龄6个月~19岁。苯妥英钠、卡马西平及苯巴比妥致AHS分别为25、19及21例,服药至发病时间为

4~25 d。

1.3 典型病例

张某,男,12岁。因发热、皮疹3 d入院。患儿反复发作性抽搐6个月,当地医院诊断“癫痫”,予苯巴比妥每日3 mg/kg口服,19 d后出现发热、皮疹,发热,体温在38~39℃之间。入院体查:神志清楚,急性病容,全身可触及绿豆、黄豆大小淋巴结,活动可,触痛明显。全身皮肤呈猩红热样皮疹,心肺(-),肝肋下4 cm,剑突下5 cm,脾肋下未及。住院期间,皮疹逐渐成大疱状,中心坏死。实验室检查:白细胞 $2.4 \times 10^9/L$,中性粒细胞0.25,淋巴细胞0.65。血小板 $25 \times 10^9/L$,尿常规示尿蛋白阳性。血生化:丙氨酸转氨酶(ALT)1 045~635 U/L, γ -谷氨酸转氨酶(GGT)266~136 U/L。腹部B超示:肝脏大。入院后予抗感染、护肝、丙种球蛋白(2 g/kg)及糖皮质激素治疗。患儿入院后10 d发热止,皮肤大片脱皮,有色素沉着。改用丙戊酸钠每日20 mg/kg抗癫痫治疗,未见发热、皮疹及内脏损害等类似症状出现及癫痫发作。出院后3个月随访留有轻微四肢震颤。

2 结果

65例AHS患者临床特点及实验室检查结果见表1。65例患者均及时停用致AHS的抗癫痫药物,换用托吡酯或丙戊酸类抗癫痫药物治疗后,未见发热、皮疹及内脏损害等临床症状出现。AHS患者急性期多数使用糖皮质激素治疗,少部分使用丙种球蛋白(IVIG)及甲基强的松龙冲击治疗(MPPT)。

[收稿日期]2005-08-28;[修回日期]2005-10-24

[作者简介]杨斌,男,硕士,主治医师。主攻方向:小儿神经病。

表 1 65 例 AHS 患者临床特点及实验室检查结果

临床及实验室检查	例数	(%)
发热	65	(100)
淋巴结肿大	56	(86.2)
皮肤损害		
斑丘疹	50	(77.0)
Stevens-Johnson 综合征	7	(10.8)
中毒性表皮剥脱症	8	(12.3)
瘙痒	65	(100)
肝脏损害		
肝脏大	52	(80.0)
肝功能异常	52	(80.0)
肾脏损害		
尿蛋白异常	10	(15.4)
肾功能衰竭	1	(1.5)
血液系统损害		
嗜酸粒细胞增多	3	(4.6)
白细胞增多	20	(30.8)
白细胞减少	4	(6.1)
血小板减少	3	(4.6)
中重度贫血	3	(4.6)
粒细胞缺乏	1	(1.5)

3 讨论

至今未见报告 AHS 临床及实验室检查的明确诊断依据。通过对 65 例 AHS 患者的临床资料及实验室检查,总结 AHS 诊断依据如下: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,实验室检查有 ALT 及 GGT 升高,部分病例有多系统损害,部分患者的皮疹表现为 SJS 及中毒性表皮剥脱症(TEN);③糖皮质激素及 IVIG 治疗有效,部分使用 MPPT;④排除风湿类疾病、败血症等所致发疹性疾病。

芳香族抗癫痫药物所致的 AHS 机制不详。最新研究发现,芳香族抗癫痫药物通过肝脏线粒体 P-450 酶转变为中间代谢产物,这些中间代谢产物再通过肝酶及环氧化物水解酶转变成溶于水的代谢产物通过肾脏排出体外。AHS 患者肝脏中可能缺乏环氧化物水解酶或此酶功能不全,致解毒过程缺陷,造成细胞死亡或形成半抗原而发生免疫反应。也有

报告颅脑外伤及外科手术亦可使此酶活性降低,此观点已在小鼠体内被证实^[9]。因苯巴比妥、卡马西平及苯妥英钠三药之间化学结构中均含有苯环,其中间代谢产物相似,故三药之间可能存在交叉过敏反应。

一旦证实为 AHS,应立即停用致 AHS 药物,我科 6 例患者均应用糖皮质激素治疗。严重者可应用 MPPT 及 IVIG,IVIG 可封闭抗原,疗效确切^[9]。丙戊酸及托吡酯被认为是治疗该类癫痫患儿的安全替代药物。应用丙戊酸及托吡酯后未见 AHS 发生,因丙戊酸和致 AHS 的药物之间未见报告有交叉过敏现象。

芳香族抗癫痫药物是目前治疗癫痫中常用的药物,虽然高敏现象发生率低,但在使用此类药物时,出现发热、皮疹、肝肾损害、骨髓抑制时,应注意 AHS 的可能。

[参 考 文 献]

[1] 林庆,实用小儿癫痫病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2004, 508.

[2] 吕娟芬,周柏林,水泉祥. 芳香族抗癫痫药物过敏反应的特点[J]. 临床儿科杂志,1998,36(8):494.

[3] 孙婧,余素明,李良. 卡马西平过敏综合征 1 例[J]. 实用儿科临床杂志,2004,19(4):273.

[4] 张立明,高迎香,李桂芝. 抗癫痫药过敏综合征误诊六例[J]. 中华全科医师杂志,2004,3(1):41.

[5] 程明,任永平. 抗癫痫药物高敏综合征的临床与治疗[J]. 儿科药理学杂志,2003,3(5):61-64.

[6] Baba M, Karakas M, Aksungur VL, Homan S, Yucel A, Acar MA, et al. The anticonvulsant hypersensitivity syndrome[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2003,17(4):399-401.

[7] Duran-Ferreras E, Mir-Mercader J, Morales-Martinez MD, Martinez-Parra C. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome with severe repercussions in the skin and kidneys due to carbamazepine[J]. Rev Neurol, 2004,38(12):1136-1138.

[8] Gomez-Criado MS, Ayani I, Leon-Colombo T, Ramos ML, Reneses MJ. Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and phenytoin. Factors linked to a higher risk[J]. Rev Neurol, 2004, 38(11):1056-1060.

[9] Mostella J, Pieroni R, Jones R, Finch CK. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome:treatment with corticosteroids and intravenous immunoglobulin[J]. South Med J, 2004,97(3):319-321.

(本文编辑:吉耕中)