

抗癫痫药高敏综合征 3 例临床分析

冯梅, 芦惠, 王洁华(浙江省杭州市第一人民医院儿科, 杭州 310006)

摘要:目的 探讨儿童抗癫痫药高敏综合征(antiepileptic drug hypersensitivity syndrome, AHS)的临床特点。方法 通过对 3 例 AHS 临床资料回顾及复习国内外文献, 总结 AHS 的临床特点。**结果** AHS 患儿均有发热、皮疹及内脏损害, 有的患儿的皮疹表现为中毒性表皮松解症。**结论** 确诊 AHS 后立即停用致敏抗癫痫药及应用糖皮质激素和丙种球蛋白是治疗的关键。

关键词:抗癫痫药高敏综合征; 儿童

中图分类号: R994.11; R971.6

文献标识码: B

文章编号: 1007-7693(2009)01-0082-03

The Clinical Report of 3 Cases of Antiepileptic Drug Hypersensitive Syndrome of Children

FENG Mei, LU Hui, WANG Jiehua(Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the clinical characteristics of antiepileptic drug hypersensitive syndrome (AHS) of children. **METHODS** To report 3 cases of AHS and review literature. **RESULTS** AHS is characterized by fever, skin rashes and involvement of the internal organs. Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) were observed in some patients. **CONCLUSION** It is important to make a correct diagnosis, stop hypersensitive antiepileptic drugs, and give treatment with corticosteroids and intravenous immune globulin.

KEY WORDS: antiepileptic drug hypersensitive syndrome; children

抗癫痫药高敏反应综合征(antiepileptic drug hypersensitivity syndrome, AHS)是由抗癫痫药物所致的不良反应综合征,为迟发性变态反应,其临床表现个体差异大,缺乏特异性,极易引起误诊误治。本院自 1998 年至今收治 AHS 3 例,现总结如下。

1 资料

例 1, 女, 2 岁, 因“反复抽搐 1 年半, 全身皮疹 15 d”入院。1 年半前有反复抽搐发作, 确诊为癫痫(全身强直-阵挛发作)伴精神发育迟滞, 经丙戊酸钠、硝西泮(硝基安定)、托吡酯治疗, 效果不佳。入院前 1 个月起加服拉莫三嗪(利必通, 葛兰素史克公司生产, 批号 ZJ0045)12.5 mg, qd。15 d 前出现皮疹, 渐增多, 遍及全身。体检: 神清, 心肺听诊无殊, 腹软, 肝脾无肿大, 头面部、躯干、双上肢散在水肿性红斑, 口腔、外阴大量水疱, 黏膜糜烂, 双唇脱屑, 张口困难。入院后予阿昔洛韦、阿莫西林/克拉维酸钾、甲硝唑抗感染无效, 第四天时全身泛发红斑, 最大直径 10 cm, 为松弛性大疱, 皮肤损害面积达体表面积 80% 以上, 尼氏征(+), 出现发热, 体温波动于 37℃~40.5℃, 并伴癫痫大发作。辅助检查: 血常规 WBC $15.8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,

N52.8%, L46.6%; 大便常规示隐血(+++)~(+++); 血生化总蛋白 $55.5 g \cdot L^{-1}$, 白蛋白 $34.6 g \cdot L^{-1}$, ALT(GPT) $13 U \cdot L^{-1}$, AST(GOT) $63 U \cdot L^{-1}$, CK321 $U \cdot L^{-1}$, CKMB83 $U \cdot L^{-1}$, CKMB/CK 26%, 肾功能正常。考虑拉莫三嗪引起 AHS, 皮疹为中毒性表皮松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN), 即停拉莫三嗪、丙戊酸钠, 加大硝基安定、托吡酯治疗剂量, 阿奇霉素、复达欣加强抗感染, 静脉用丙种球蛋白 $2 g \cdot kg^{-1}$, ivgtt st, 地塞米松 $0.5 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$, iv。1 周后水疱干涸, 红斑消退, 癫痫控制良好。地塞米松渐减量后出院。随访 4 年余, 癫痫控制良好。

例 2, 男, 16 月, 因“反复双眼凝视 2 个月, 发热 3 d, 皮疹 2 d”入院。2 个月前反复双眼凝视, 呼之不应, 持续数秒, 确诊为癫痫(典型失神)。25 d 前当地医院予服苯巴比妥(南通精华制药有限公司生产, 批号 070402)15 mg, bid, 癫痫未再发作。3 d 前发热, 体温波动于 38℃~40.3℃, 次日全身出现散在红疹, 渐增多, 色泽加深, 伴瘙痒。体检: 神志清, 面色潮红, 咽部充血, 浅表淋巴结未及肿大, 全身可见散在红色点状皮疹, 部分融合成片, 疹间皮肤正常。心肺听诊无

殊,腹平软,无压痛,肝肋下 3 cm,质软,边锐,脾肋下未及,神经系统检查无殊。辅助检查:血常规示 $WBC 3.6 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, $N78\%$, $L12\%$, $E5\%$;血肝功能正常。血免疫球蛋白 $IgG 3140 mg \cdot L^{-1}$, $IgM 319 mg \cdot L^{-1}$, $IgA 66.7 mg \cdot L^{-1}$ 。入院后予利巴韦林(病毒唑)、葡萄糖酸钙、地塞米松静滴无效,考虑 AHS,遂停用苯巴比妥,3 d 后热退,肝回缩至肋下 1.5 cm,4 d 后停地塞米松,停地塞米松 2 d 后又出现发热、皮疹,继用地塞米松 4 d 症状体征消失。

例 3,男,16 月,因“反复抽搐 2 月,皮疹半月,发热 1 d”入院。8 个月前有 1 次热性惊厥史。2 月来反复无热抽搐,当地医院诊断“癫痫”,予苯巴比妥片 15 mg,bid。服药期间癫痫无发作,但患儿较兴奋,有时咬人。1 月前家长自行将苯巴比妥减量,20 d 前停药。停药次日即出现癫痫发作,半月前改服丙戊酸钠(德巴金糖浆,杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司生产,批号 081)2 mL,tid。服药次日患儿面部出现小红疹,3 d 前扩散至全身,为紫红色斑丘疹,部分融合成片,伴瘙痒,1 d 前发热,体温波动于 $37.4\text{ }^{\circ}\text{C} \sim 40\text{ }^{\circ}\text{C}$,癫痫发作更频繁。体检:发作间歇期意识清,咽红,柯氏斑阴性,心肺听诊无殊,腹软,肝肋下 3 cm,质软,边锐,无压痛,脾肋下未及,四肢温,神经系统检查无殊。辅助检查:血常规: $WBC 4.0 \sim 4.8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, $N28.6 \sim 32.7\%$, $L58.9 \sim 63.2\%$, $HB 115 \sim 122 g \cdot L^{-1}$, $PLT 257 \sim 280 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, $CRP < 1 mg \cdot L^{-1}$,异型淋巴细胞未检出, $ESR 6 mm \cdot h^{-1}$,凝血功能基本正常。肝功能 ALT (GPT) $1145 U \cdot L^{-1}$,AST(GOT) $2994 U \cdot L^{-1}$,GGT $33 U \cdot L^{-1}$,肾功能、心肌酶谱均正常范围,血丙戊酸钠浓度 $68.38 mg \cdot L^{-1}$,脑脊液常规、生化无殊,血免疫球蛋白 $IgG 2980 mg \cdot L^{-1}$, $IgM 325 mg \cdot L^{-1}$, $IgA 125 mg \cdot L^{-1}$, $IgE 4.4 U \cdot mL^{-1}$,CD4 28%,CD8 48%,CD4/CD8 0.59,咽拭子 EB 病毒、支原体 PCR 检测阴性,艾滋病、梅毒、肝炎、EB 病毒、麻疹病毒、呼吸道病毒、支原体抗体、TORCH 检测均阴性。入院后初予抗病毒、抗炎治疗,2 d 后复查肝功能 GPT $2080 U \cdot L^{-1}$,GOT $3600 U \cdot L^{-1}$,GGT $72 U \cdot L^{-1}$,考虑丙戊酸钠所致 AHS,停之,予甘力欣护肝,苯巴比妥口服抗癫痫,小剂量地塞米松静脉注射 3 d,大剂量丙种球蛋白静脉滴注 1 次。3 d 后热退,皮疹渐隐退,无色素沉着,肝功能值明显下降,癫痫发作控制,10 d 后肝脏回缩,肝功能接近正常出院。出院继服苯巴比妥抗癫痫。

2 讨论

AHS 是一种特异体质反应,其主要临床表现为发热、皮疹和内脏损害三联征,本组患儿均符合,且可排除其它临床表现类似的疾病。AHS 多在服药 2~8 周出现症状^[1]。本组患儿均在服药后 2~3 周左右出现症状,与文献相符。

发热几乎见于所有 AHS 患儿,可以为低至高热,常在皮疹前数日出现,也可与皮疹同时出现,停药后可持续数周^[2]。

皮疹发生率为 87%^[3],形态多样,常见有斑丘疹、充血性皮疹、麻疹样皮疹,重症皮损表现为多形性红斑、Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮松解症,发生率 9~13%^[1]。中毒性表皮松解症表皮剥脱面积 $>30\%$,死亡率很高。苯巴比妥半衰期可达 84~108 h,所致皮疹可持续 2~4 周,例 2 患儿停激素 2 d 后症状出现反复可能与之有关。

AHS 患儿多伴内脏功能损害,肝脏损害最常见,发生率 34~94%^[1],表现为肝功能异常、肝肿大甚至坏死。例 2、例 3 均有肝肿大,例 3 转氨酶显著升高,停致敏药后较快接近正常。

AHS 病因不明。中毒代谢理论认为,芳香族抗癫痫药物在代谢时会产生氧苯肿毒性氧化代谢产物,环氧化物水解酶(HYL1)可使之降解,当该酶发生缺陷时,毒性产物堆积,诱导免疫反应,会增加 AHS 发生的危险性^[3]。但 Victoria 等研究了 10 名卡马西平致 AHS 患者的 HYL1 基因片段,结果显示患者组基因突变率虽高于对照组,但突变模式并无统一性,且并未发现点突变可导致酶活性的改变^[4]。这表明 HYL1 基因突变不能解释 AHS 的发生。本组例 3 因服非芳香族抗癫痫药物丙戊酸钠出现 AHS,改服芳香族抗癫痫药物苯巴比妥,未出现 AHS,也是中毒代谢理论不能解释的一个实例。

新近研究表明 T 细胞在皮肤超敏反应中起重要作用。药物进入机体后与组织蛋白结合为完全抗原,被抗原提呈细胞识别、摄取,提呈给主要组织相容性复合体后进一步提呈给 T 细胞。当抗原持续存在时,T 细胞增殖成为一组特异性 T 细胞并转移到皮肤,皮肤组织分泌一些组织因子和化学因子,这些因子和活化 T 细胞共同决定细胞免疫反应的性质及组织损坏程度^[5]。另有报道 AHS 病人皮疹免疫组化检查可见免疫复合物、颗粒状 IgM 和补体 C3 沉积,因此体液免疫在 AHS 的过程中也发挥一定作用。总之,机体发生 AHS 是一个多因素过程,与个体的免疫功能有很大关系。本文中例 2、例 3 均有血免疫球蛋白低下,与文献相符。

临床诊断 AHS 后应立即停用致 AHS 药物,应用糖皮质激素治疗。严重者还可静脉内应用大剂量丙种球蛋白(intravenous immune globulin, IVIG)治疗,封闭抗原,疗效确切^[6],可能是 IVIG 阻止了角化细胞表面受体 CD95(Fac)介导的角化细胞凋亡^[7]。本文例 1、例 3 症状较例 2 严重,联用糖皮质激素和 IVIG 效果佳,而例 2 症状较轻,单用糖皮质激素,停药 2 d 症状出现反复,考虑单用糖皮质激素疗效可能较差,因例数少无法做对照。

抗癫痫药引起 AHS 有个体差异性。在初选药物控制癫痫发作效果较好、无严重副作用时,换药需谨慎。新药起始剂量从小剂量起,缓慢加量,用新药后 1~2 个月内需严密监测体温、皮疹,以期及早发现 AHS。而及时停用致敏抗癫痫药及应用糖皮质激素和丙种球蛋白是治疗 AHS 的关键。

REFERENCES

[1] SCHIENGER R G, SHEAR N H. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome[J]. Epilepsia, 1998, 39(S7): S3-S7.

- [2] MOSS D M, RUDIS M, HENDERSON S O. Cross-sensitivity and the anticonvulsant hypersensitivity syndrome[J]. Emerg Med, 1999, 17(3): 503-506.
- [3] BAVDEKAR S B, MURANJAN M N, GOYTAY N J, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: lymphocyte toxicity assay for the confirmation of diagnosis and risk assessment[J]. Ann Pharmacother, 2004, 38(10): 1648-1650.
- [4] GREEN V J, POR, PJA, ED M, KILLERINHAM N R, et al. Genetic analysis of microsomal epoxide hydrolase in patient with carbamazepine hypersensitivity[J]. Biochem Pharmacol, 1995, 50(9): 1353-1359.
- [5] DEAN J. Drug hypersensitivity reactions in skin: Understanding mechanisms and the development diagnostic and predictive tests[J]. Toxicol, 2004, 194(3): 179-196.
- [6] MOSTELLA J, PIERONI R, JONES R, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: treatment with corticosteroids and intravenous immunoglobulin[J]. South Med J, 2004, 97(3): 319-321.
- [7] SCHEUERMAN O, NOFECH-MOSES Y, RACHEMEL A, et al. Successful treatment of antiepileptic drug hypersensitive syndrome with intravenous immune globulin[J]. Pediatrics, 2001, 107(1): E14.

收稿日期: 2008-01-02