

奥卡西平引起癫痫患儿癫痫性负性肌阵挛发作 1 例

傅征然, 孙欣, 胡井颖, 王晓玲, 陈春红 (国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045)

[中图分类号] R971+.6

[文献标识码] B

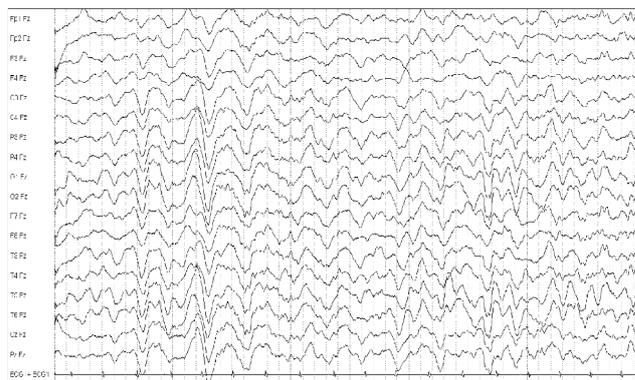
[文章编号] 1672-108X(2018)09-0065-02

1 病例资料

患儿男, 3 岁, 因“间断无热抽搐 3 月余”, 入住我院神经内科。入院前 3 个月余患儿玩耍时无明显诱因出现抽搐, 抽搐时表现为双眼左斜, 双手握拳, 双上肢屈曲、抖动, 双下肢僵直, 呼之不应, 伴口周发绀、口吐白沫, 有流涎及尿失禁, 约 4 min 后缓解。间隔 4~5 d 后患儿玩耍时再次发作, 发作表现和发作持续时间同前, 遂就诊于当地医院。脑电图检查示异常小儿睡眠脑电图, 背景节律中各导联掺杂高幅 1.5~2.5 c/s 棘慢、多棘慢及尖慢综合波发放, 并有多量多棘波、尖波发放, 诊断为癫痫。给予左乙拉西坦片 (UCB Pharma S. A., 规格 0.25 g, 批号 189768) 33 mg/(kg·d), 每日 2 次, 托吡酯片 (西安杨森制药有限公司, 规格 0.1 g, 批号 160922588) 3.3 mg/(kg·d), 每日 2 次抗癫痫治疗, 后发作逐渐消失。入院前 1 个月余于外院复诊, 复查脑电图提示较前次明显好转, 继续给予口服托吡酯片 3.3 mg/(kg·d), 每日 2 次, 并在 3 周内将左乙拉西坦片逐渐减停, 在减停第 10 天左右患儿再次出现抽搐, 加用丙戊酸钠片 (湖南省湘中制药有限公司, 规格 0.2 g, 批号 160126) 26 mg/(kg·d), 每日 2 次, 口服抗癫痫治疗, 患儿仍有间断发作, 疗效欠佳, 遂来我院就诊。

患儿既往体健, 无药物及食物过敏史。入院体格检查: 体温 37.1 °C, 脉搏 106 次/分, 呼吸 25 次/分, 血压 95/55 mm Hg, 余未见异常。实验室检查: 血乳酸、血氨、同型半胱氨酸 (HCY) 均正常, 尿代谢筛查未见异常; 头颅核磁共振成像 (MRI) 未见异常。入院诊断: 癫痫 (部分性发作泛化全身; 病因不明)。入院后给予口服丙戊酸钠片每次 0.2 g, 2 次/日, 间隔 12 h; 托吡酯片每次 25 mg, 2 次/日, 间隔 12 h 抗癫痫治疗。住院第 7 天, 将托吡酯加量至早上 7 点 25.0 mg, 晚上 7 点 37.5 mg, 并将丙戊酸钠片改为丙戊酸钠口服液 [赛诺菲 (杭州) 制药有限公司, 规格 300 mL: 12 g, 批号 6HG358] 5 mL, 2 次/日。入院第 6 天复查脑电图 (图 1), 可见左侧导联尖波、慢波活动, 左侧前头部著 (FP1、F7、F3)。患儿仍有癫痫发作。住院第 13 天, 加用奥卡西平 (意大利 Novartis Pharma S. P. A., 规格 300 mg, 批号 T1821) 5 mg/(kg·d), 2 次/日, 口服抗癫痫治疗。住院第 15 天, 服用奥卡西平 48 h 后,

患儿出现右上肢迅速下垂, 每天 50 余次。患儿手臂突然垂落瞬间脑电图为双侧或左侧导联广泛性中高波幅不规则棘波、棘慢波爆发, 同期肌电图 (EMG) 显示短暂电静息, 两者具有锁时关系, 癫痫性负性肌阵挛 (ENM) 诊断明确 (图 2)。停用奥卡西平, 次日伸臂时右上肢下垂症状明显好转, 一天之内发生 10 余次。停药 42 h 后, 症状消失。复查脑电图 (图 3), 可见左侧前头部慢波活动, (F3、C3、P3、F7、T3) 棘慢波。于住院第 16 天加用硝西泮 (江苏恩华药业股份有限公司, 规格 5 mg, 批号 20160401) 0.110 mg/(kg·d), 2 次/日, 复查丙戊酸钠血药浓度为 52.43 mg/L, 较前降低, 将丙戊酸钠口服液加量至 6 mL, 32 mg/(kg·d), 2 次/日, 后患儿发作次数逐渐减少, 7 d 内未再出现抽搐发作, 准予出院。



注: 可见左侧导联尖波、慢波活动, 左侧前头部著 (FP1、F7、F3); 参数: 灵敏度 200 μ V/cm, 高切 70 Hz, 低切 1.0 Hz。

图 1 服用奥卡西平前基线脑电图

2 讨论

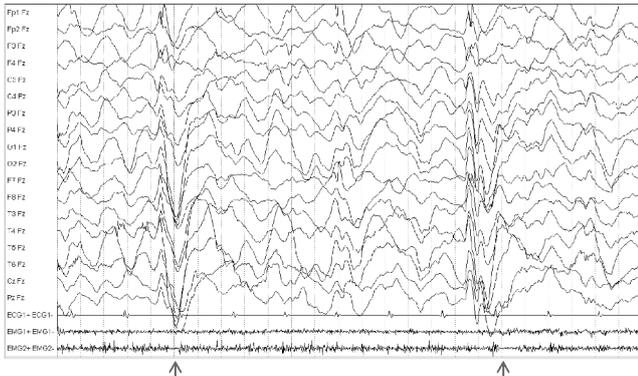
本例患儿为 3 岁男性儿童, 因癫痫予奥卡西平治疗, 在服用奥卡西平初始治疗 48 h 后出现负性肌阵挛, 表现为患儿直立伸臂时出现右上肢迅速下垂, 每天数十次。视频脑电图 (VEEG) 捕捉到明确的同期的 ENM 发作。停用奥卡西平, 次日右上肢下垂症状明显好转, 42 h 后负性肌阵挛消失。患儿负性肌阵挛的发生, 考虑为奥卡西平所致。

ENM 为短暂的肌电活动中止 (持续 50~400 ms), 与对侧皮层的棘波具有锁时关系, 并且之前的发作没有肌阵挛成分^[1]。ENM 发作可累及一侧或双侧肢体造成

作者简介: 傅征然 (1981.11-), 女, 硕士, 主管药师, 主要从事儿科临床药学工作, E-mail: fuzhengran@outlook.com。

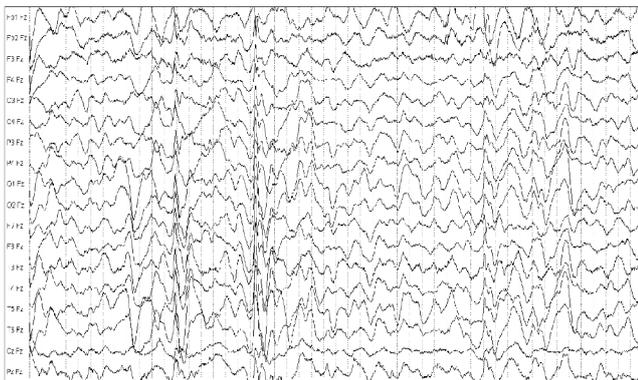
通讯作者: 陈春红 (1969.02-), 女, 硕士, 主任医师, 主要从事小儿神经内科疾病及小儿电生理研究, E-mail: sjkbch@sina.com。

短暂的肌张力丧失,导致动作不稳定或肢体抖动,严重时累及躯干及下肢甚至可以引起跌倒等症状。在肢体放松状态下难以察觉到轻微的 ENM 发作^[2]。尽管持续时间短,ENM 可以很频繁,导致手臂的运动障碍,直立伸臂试验可发现手臂突然垂落。VEEG 监测时行直立伸臂试验及同步 EMG 记录有助于确诊 ENM^[3]。



注:患儿双上肢平举时出现右上肢突然下垂,清醒期 EEG 左侧额、中央、顶导联棘慢波,箭头标记肌电图可见锁时的静息电位约 200 ms;参数:灵敏度 200 μ V/cm,高切 70 Hz,低切 1.0 Hz,EMG1、EMG2 分别为左侧三角肌和右侧三角肌。

图 2 服用奥卡西平后行直立伸臂试验



注:可见左侧前头部慢波活动(F3、C3、P3、F7、T3)棘慢波;参数:灵敏度 200 μ V/cm,高切 70 Hz,低切 1.0 Hz。

图 3 服用奥卡西平后间歇期脑电图

检索 CNKI、万方、PubMed 等数据库,查阅抗癫痫药物诱发 ENM 的报道发现,其中以卡马西平诱发 ENM 的报道最多^[4-5]。奥卡西平是一种化学结构与卡马西平相似的化合物,其作用机制也很可能相似。对于局灶性发作和继发性全面强直-阵挛发作,奥卡西平的疗效和卡马西平相当。然而,奥卡西平诱发 ENM 鲜有报道。Hahn A 等^[6]首次报道 1 例 4 岁症状性癫痫患儿服用奥卡西平后诱发癫痫性负性肌阵挛发作。奥卡西平初始剂量 5 mg/kg,每隔 4 d 增加 5 mg/kg,当剂量为 25 mg/kg 时,患儿出现频繁的跌倒发作。VEEG 监测显示,在患儿点头、手臂垂落时,有棘慢波发放,并且三角肌和颈肌肌电持续 100~150 ms 的电静息。两者具有锁时关系,证实为 ENM 发作。该例患儿在停用 36 h 后,负性

肌阵挛的症状消失。王菊莉等^[7]报道 1 例儿童良性癫痫伴中央颞区棘波(BECT)患儿服用奥卡西平 2 d 后出现右手发作性无力,直立伸臂试验可见右侧上肢突然下垂,考虑为负性肌阵挛,立即停用奥卡西平,2 d 后患儿右手无力症状消失。但该报道缺乏同期视频脑电监测来证实负性肌阵挛发作。本文为国内具有同期视频脑电监测证实的奥卡西平诱发癫痫性负性肌阵挛发作的首例报道。

奥卡西平诱发 ENM 的机制尚不明确,可能与奥卡西平激活局部或全导癫痫样放电短暂的干扰皮层,从而导致肌肉持续收缩中断有关^[6]。奥卡西平在肝脏中快速代谢为其活性代谢产物 10-单羟基代谢物(MHD),MHD 的半衰期为 8~15 h^[8],需要 5~7 个半衰期在体内清除。本例患儿负性肌阵挛症状消失的时间与文献报道一致^[8]。

奥卡西平是儿童常用的抗癫痫药物,除皮疹外,一般耐受性良好,但奥卡西平可诱发癫痫患儿负性肌阵挛发作应引起医务人员关注。

参考文献:

- [1] TASSINARI C A, RUBBOLI G, PARMEGGIANI L, et al. Epileptic negative myoclonus [J]. *Adv Neurol*, 1995, 67: 181-197.
- [2] 杨志仙, 刘晓燕, 秦炯, 等. 不典型儿童良性部分性癫痫患儿癫痫性负性肌阵挛的临床和神经电生理研究[J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(12): 885-890.
- [3] RUBBOLI G, TASSINARI C A. Negative myoclonus. An overview of its clinical features, pathophysiological mechanisms, and management [J]. *Neurophysiologie clinique*, 2006, 36 (5-6): 337-343. doi: 10.1016/j.neucli.2006.12.001.
- [4] NANBA Y, MAEGAKI Y. Epileptic negative myoclonus induced by carbamazepine in a child with BECTS [J]. *Pediatr Neurol*, 1999, 21(3): 664-667.
- [5] PARMEGGIANI L, SERI S, BONANNI P, et al. Electrophysiological characterization of spontaneous and carbamazepine-induced epileptic negative myoclonus in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes [J]. *Clinical neurophysiology*, 2004, 155 (1): 50-58. doi: 10.1016/S1388-2457(03)00327-4.
- [6] HAHN A, FISCHENBECK A, STEPHANI U. Induction of epileptic negative myoclonus by oxcarbazepine in symptomatic epilepsy [J]. *Epileptic disorder*, 2004, 6(4): 271-274.
- [7] 王菊莉, 曹洪涛, 曲华, 等. 奥卡西平诱发小儿良性癫痫伴中央-颞区棘波负性肌阵挛 1 例[J]. *医药导报*, 2011, 30(3): 399. DOI: 10.3870/yydb.2011.03.053.
- [8] PATSALOS P N, BOURGEOIS B F D. The epilepsy prescriber's guide to antiepileptic drugs [M]. 2ed. England: Cambridge University Press, 2010: 169.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2017-08-23 修回日期:2017-11-02)