

## 氨己烯酸治疗结节性硬化的病例报道及文献复习

王夏红,李瑞杰,杨春光,王艳阳,白永杰,姚远,王光炜,史继鑫,尹园园,李雪粉,孙世龙  
暨南大学附属郑州医院/郑州市第二人民医院,河南省郑州市 450000

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.02.013

结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC),是一种常染色体显性遗传的神经皮肤综合征,它影响细胞的分化、增殖和迁移,产生各种各样的错构瘤性病变,可以影响到身体的各个器官。1908年Vogt提出该病主要临床特征为面部皮脂腺瘤、难治性癫痫和精神发育迟滞。90%的患者可出现癫痫症状,TSC在婴幼儿阶段常见的癫痫发作形式是婴儿痉挛症。目前,在国外氨己烯酸已取代促肾上腺皮质激素成为婴儿痉挛症一线治疗药物<sup>[1]</sup>,但氨己烯酸尚未进入中国市场,国内对该药了解较少。本文通过观察1例应用氨己烯酸治疗TSC症并婴儿痉挛症患儿的治疗效果,并对文献进行了回顾性分析,以提高对氨己烯酸在婴儿痉挛症治疗作用中的认识。

### 1 病例资料

患者,男性,3岁,因“发作性点头2年半,加重2月”入院。患者2年半前出现发作性点头,口唇紫绀,双眼上视,每次持续数秒,每天发作10余次,在当地儿童医院住院治疗,诊断:“结节性硬化”。应用丙戊酸钠口服液,每次4 ml,每天两次口服,症状好转出院,6个月无发作。1年前患儿发烧,再次出现发作性点头,在上海某儿童医院治疗,诊断同前,加用左乙拉西坦片0.375 g,每天两次,托吡酯片50 mg 每天两次,病情无好转。3月前患者突然出现呼之不应,口唇发绀,双眼上翻,四肢抽搐,约8 min左右抽搐缓解,平均每月发作1次,共发作3次,2个月前患儿发作性点头症状加重,每天发作达10次。

查体:前额、左侧耳后、背部及其臀部可见5处皮肤脱失斑,平均2 cm × 1 cm,最大3 cm × 1 cm,

智力低下,只能说一些简单的称呼。

患儿足月剖腹产,出生时缺氧,体重3.2 kg,1岁7个月会走,2岁时会说单个词,智力低下。家族中无癫痫病史。

颅脑CT:两脑室旁可见结节样高密度,脑实质内均可见片状低密度影(图1、图2)。颅脑MRI:双侧额、颞、顶和枕叶内可见多发结节状、环状长 $T_1$ 长 $T_2$ 信号,FLAIR呈环状高信号,双侧侧脑室内可见多个结节状等 $T_1$ 长 $T_2$ 信号(图3、图4、图5)。



图1 患者颅脑CT示两脑室旁可见结节样高密度影。

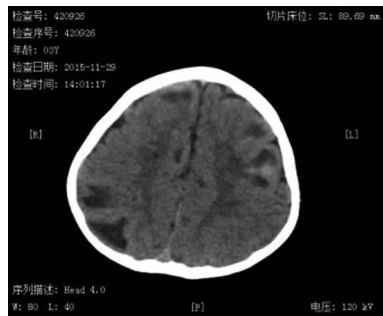


图2 患者颅脑CT示两脑实质内均可见片状低密度影

收稿日期:2017-11-13;修回日期:2018-02-23

作者简介:王夏红(1966-),女,主任医师,博士,主要从事癫痫及神经电生理的研究。E-mail:122486415@qq.com。

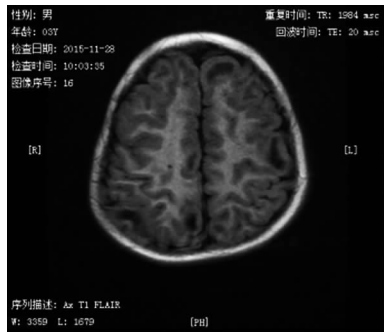


图3 患者颅脑MRI示双侧额、额、顶和枕叶内可见多发结节状和环状长T<sub>1</sub>信号。

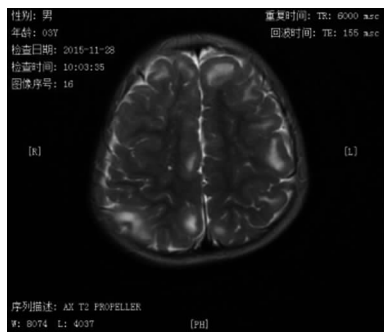


图4 患者颅脑MRI示双侧额、额、顶和枕叶内可见多发结节状和环状长T<sub>2</sub>信号。

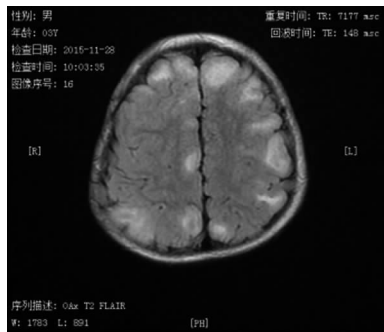


图5 患者颅脑MRI示双侧额、额、顶和枕叶FLAIR呈环状高信号。

24 h 视频脑电图监测: 发作间期的脑电图, 双侧散在额叶、顶叶、颞叶和枕区可见棘波、尖波、尖慢波及棘慢波(图6)。曾有3次临床发作, 临床表现为患者突然点头, 发作期背景活动以低幅快波为主, 各个导联爆发的中到高波幅的多棘慢波(图7)。

患儿临床诊断为结节性硬化, 应用氨己烯酸(早500 mg, 晚上625 mg)治疗后癫痫发作完全消失, 一年后复查脑电图并进行眼底检查。脑电图: 检测过程中无癫痫发作, 脑电图背景 $\theta$ 波为主, 偶

可见高波幅尖慢波发放(图8)。偶尔畏光, 眼底及视野检查正常。

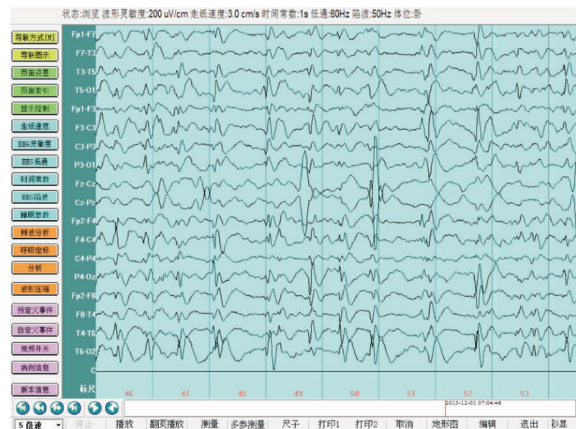


图6 治疗前发作间期的脑电图, 可见双侧散在额叶、顶叶、颞叶和枕区可见棘波、尖波、尖慢波及棘慢波。

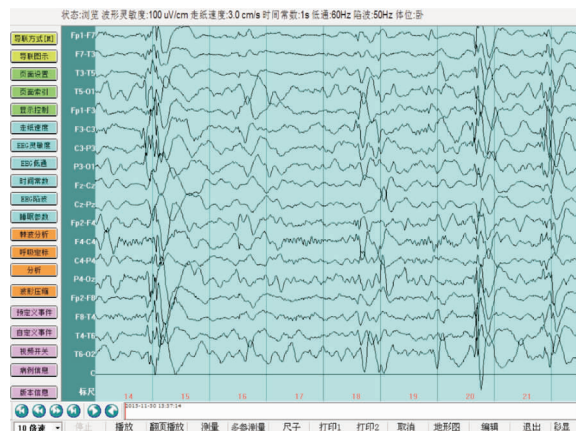


图7 治疗前发作期可见背景活动以低幅快波为主, 各个导联爆发的中到高波幅的多棘慢波。

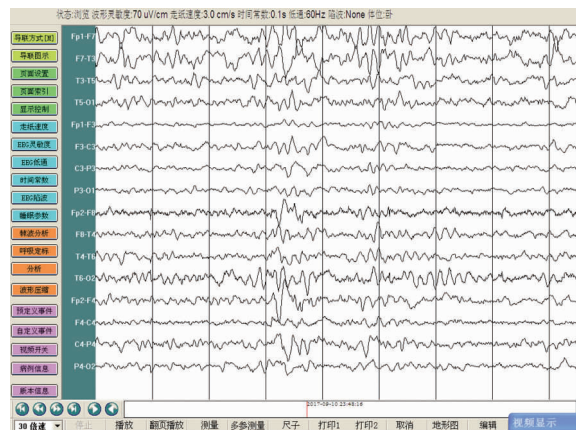


图8 治疗后脑电图背景 $\theta$ 波为主, 偶可见高波幅尖慢波发放。

## 2 讨论

TSC 可累及人体任何器官,色素脱失斑、智能障碍及癫痫发作是该病的三大临床特征,本例患者自幼智力发育迟滞,出现皮肤脱失斑,癫痫发作形式为婴儿痉挛症和失张力发作。

癫痫为该病的主要症状,多数在 2~3 岁即可出现癫痫,患儿癫痫发作可表现为多种发作形式,除婴儿痉挛症和部分性发作外,也可表现为全身强直-阵挛发作和失张力发作等,同一患儿可表现为一种或多种发作形式,甚至可出现癫痫持续状态<sup>[2]</sup>。

脑电图表现为两侧对称性痫样放电,局限性伴痫样放电,弥漫性异常伴痫样放电<sup>[3]</sup>。呈现弥散性或局限性  $\theta$  波或中高幅  $\delta$  波,伴有不规则的高幅棘波、尖波和棘慢波<sup>[4]</sup>。本例视频脑电图表现为发作期各个导联同步爆发的中-高波幅的多棘慢波。

氨己烯酸是  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 的一种结构类似物,通过不可逆的抑制 GABA 转氨酶来抑制 GABA 的分解代谢,从而提高大脑中 GABA 的浓度,达到抗癫痫的治疗作用<sup>[5]</sup>,氨己烯酸用于治疗婴儿痉挛症和难治性局灶性癫痫,特别是伴 TSC 的患者<sup>[6]</sup>。治疗的剂量为每日 30~50 mg/kg,氨己烯酸平均有效率为 74%<sup>[7]</sup>,氨己烯酸的不良反应是视网膜毒性,其发生率为 21%~44%。本例患儿

应用氨己烯酸癫痫发作完全控制,跟踪一年检查无视网膜损伤等不良反应,因此,本例用氨己烯酸治疗 TSC 并婴儿痉挛症患儿的疗效是肯定的。

## 参 考 文 献

- [1] Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a U. S. consensus report [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(10): 2175-2189.
- [2] Roach ES. Neurocutaneous syndromes [J]. *Pediatr Clin North Am*, 1992, 39(4): 591-620.
- [3] 吉晓春. 12 例结节性硬化脑电图与影像及临床对照分析 [J]. *中外健康文摘*, 2012, 9(1): 197-198.
- [4] 赵薛旭, 李作汉, 赵顺珍, 等. 结节性硬化症临床、电生理与影像学分析 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2007, 10(8): 1-4.
- [5] 林堃. mTOR 信号通路与癫痫 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(2): 168-172.
- [6] Go CY, Mackay MT, Weiss SK, et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society [J]. *Neurology*, 2012, 78(24): 1974-1980.
- [7] Riikonen R. The latest on infantile spasms [J]. *Curr Opin Neurol*, 2005, 18(2): 91-95.