

丙戊酸钠联合托吡酯治疗引起丙戊酸钠相关性 高血氨脑病 1 例

罗国君^a, 季业^b, 刘振^a

关键词 丙戊酸钠;托吡酯;高血氨脑病

中图分类号 R741;R742.1 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.05.019

作者单位

上海市第六人民医院
金山分院 a.神经
内科 b.内分泌科
上海 201500

收稿日期

2017-08-10

通讯作者

罗国君

junlgsy@aliyun.com

丙戊酸钠(valproate, VPA)是治疗癫痫的常用药物,通常具有很好的耐受性。VPA 脑病却是一种少见又严重但可逆的不良反应,通常伴有血氨升高而伴或不伴有肝功能损害^[1],被称为 VPA 相关的高血氨脑病(valproate induced hyperammonemic encephalopathy, VHE),更常发生于和其他抗癫痫药物合用时,如苯妥因钠、苯巴比妥、托吡酯、卡马西平、安定等。伴随 VPA 的减量或停药,临床症状可迅速恢复正常,但其早期临床表现特异性不强,很难与原发疾病相区别^[1,2],容易导致误诊及漏诊,若处理不当可导致死亡,应该引起重视。本科收治 1 例,现报道如下。

1 病例资料

患者,男,30岁,体重 28.5 kg,身高 124 cm,因“发热,进食少,精神倦怠 3 d”入院。既往史:3岁半时在上海某三级医院行左侧脑顶枕部星形细胞瘤手术(家属叙述,未见病历资料),术后出现腺垂体功能减退,致靶腺激素水平低下,长期可的松 15 mg,优甲乐 50 μg/d 替代治疗,至 12 岁时出现继发性癫痫发作,发作类型为全面性强直-阵挛发作,在上海某三级医院诊断并且给予 VPA 治疗,早 0.75 g,中 0.25 g,晚 0.25 g,症状控制一般,每年有数次发作,在此次入院前 3 个月添加托吡酯治疗,早 75 mg,晚 75 mg,癫痫未再发作,3 年前出现类固醇性糖尿病,目前胰岛素治疗,诺和灵 30R 早 10 单位,晚 6 单位,并且有尿酸升高,服用利加利仙和小苏打治疗,近 3 年来肝功能:谷氨酰转氨酶维持在 300 ~ 500 U/L,肾功能轻度下降,并且维持在相对稳定状态。入院时查体:T 37.4 ℃,P 90 次/min, R 20 次/min, Bp 125/70 mmHg,神志清楚,体型瘦小,发育不良,满月脸,四肢短小,营养一般,认知功能基本正常,神经系统查体无局灶定位体征。内科系统检查:右侧牙龈肿胀,牙齿叩痛,右侧面部肿胀,心肺肝脾检查未见异常;血常规、大小便常规正常,血糖、电解质正常,肝功能检查:谷丙转氨酶 14 U/L,谷草转氨酶 23.0 U/L,谷氨酰转氨酶 345 U/L,肾功能:BUN 13.5 mmol/L, Cr 188 μmol/L,血清总蛋白 81.7 g/L,白蛋白 47.7 g/L,球蛋白 30.1 g/L,尿酸 631 μmol/L,甲状腺功能正常,性激素 6 项,其中促黄体生成素

19.24 mIU/mL (1.5 ~ 9.3 mIU/mL),凝血功能、D-二聚体、心肌酶谱、血气分析均正常,肺部 CT 未见异常,脑 CT 示左侧顶枕叶软化灶,符合术后改变,轻度脑积水,脑萎缩。入院后除维持既往的基础治疗外给予青霉素抗感染治疗,第 1 天后体温恢复正常,至第 3 天逐渐出现昏睡,第 4 天患者出现昏迷并且阵发性肢体抽搐。复查肝功能、肾功能与入院时无明显变化、电解质及血糖均正常,血 VPA 浓度为 61.2 mg/L (50 ~ 100 mg/L),血氨 215 μmol/L (18 ~ 72 μmol/L)。EEG (Neurofax, EEG-1200C) 示全程高幅慢波失律,左侧中央、顶区持续发放高幅尖波、尖慢波。治疗上给予停用 VPA 改用左乙拉西坦,鼻饲饮食,补液,乳果糖口服液导泻,3 d 后意识开始转清,但仍有偶发肢体抽搐,复查血氨 110 μmol/L (18 ~ 72 μmol/L),并且复查脑电图提示脑电背景活动仍不规则慢化,慢波波幅较 3 d 前有所降低,左侧顶、中央区散在尖慢波发放,较 3 d 前明显减少,5 d 后患者恢复正常,意识清醒,能自主进食,无抽搐发作及瘫痪,复查血氨 80 μmol/L (18 ~ 72 μmol/L),血 VPA 浓度 1.69 mg/L,脑电图提示右侧枕、顶区规律且稳定的 α 活动,节律性好,左侧顶、中央区不规则低-中幅慢波,未见典型癫痫波发放,10 d 后患者出院,随访中。

2 讨论

本例患者因发热,进食少,精神倦怠等非特异性表现而入院,治疗过程中逐渐出现意识障碍,结合既往基础病史拟诊断肾上腺皮质功能相对不全,但入院后通过实验室检查未发现低血糖、低血钠、高血钾,血浆皮质醇水平不低反高,排除垂体功能不全恶化所致,同时患者在发病初有发热,且有长期服用强的松病史,有颅内感染的可能,拟行腰穿检查,因家属拒绝而取消,后查血氨明显升高而肝功能轻度异常,EEG 全程高幅慢波失律,左侧中央、顶区持续发放高幅尖波、尖慢波,脑 CT 显示左侧顶枕叶软化灶,轻度脑积水,脑萎缩,停用 VPA 改用左乙拉西坦及降血氨治疗后,血氨逐渐下降且症状完全缓解。根据患者的临床特点、实验室及影像学检查结果均支持 VPA 相关性高血氨脑病的诊断。

VPA 相关性脑病临床比较少见,16% ~ 52% 的

患者表现为高氨血症,其中 20%的患者无任何临床症状,只有 5% 左右的患者有症状,表现为不同程度意识障碍^[1,2]。VPA 血药浓度正常或偏高(正常 50 ~ 100 μg/L),血氨浓度也有不同程度升高,但个体差异很大;各年龄段都可以发生,可发生在开始应用 VPA 后数天或数周,VPA 的剂量可以是过量、正常剂量、甚至亚治疗剂量^[3],联用抗癫痫药物(如托吡酯、苯妥英钠、苯巴比妥、利培酮,尤其是托吡酯)时更易发生^[2],结合此患者有服用 VPA 病史 18 年,但没有出现类似表现,联用托吡酯后,尤其是在合并轻度肝肾功能不全的状态下,血氨进一步升高,因为托吡酯抑制鸟氨酸循环及谷氨酰胺合成酶,可促发 VPA 所致的无症状性高氨血症患者发生 VHE^[2],提示在临床工作中两种药物联用时定期复查血氨是必要的,当然并不是所有血氨升高者都会发生 VHE,轻度一过性血氨升高无症状者,无需停药;一般认为血氨水平增高至少在正常 4 倍以上可出现 VHE^[4],VHE 典型表现多为急性发生的意识受损及昏睡、癫痫发作频率增加且发作形式改变,早期可能仅表现为胃肠道症状如纳差、恶心呕吐等。此患者在早期就是因为胃肠道表现而被忽略,同样癫痫发作频率增加或在外科手术应用 VPA 后出现意识障碍往往也会被认为是其他原因所致^[5]。

有报道称脑电图表现可作为 VHE 患者病情严重的征象,进行性临床症状与脑电图呈正相关^[6]。本例患者 3 次行脑电图检查,随着血氨降低,临床表现与脑电图同步趋于好转,说明脑电图对 VHE 具有一定诊断价值。脑电图可表现为弥漫性慢波和癫痫样放电增加;持续性广泛慢波,θ波和δ波占优势,间或额叶间歇性规律δ波活动,三相波,但并没有特异性,仅作为判断病

情程度的指标之一,如能作为 VPA 治疗过程中监测血氨增高亚临床的一个指标的话,对于指导判断 VPA 的疗效和副反应可能有一定价值。提示我们在应用 VPA 治疗癫痫时,发现血氨升高尽管没有达到 VHE 的标准,适当的降血氨可能有利于癫痫的控制。

本例患者在停用 VPA 后经降氨、补液等治疗血氨逐步下降,最终预后良好,与文献报道相似^[5,6]。从文献报道来看,决定预后的不仅仅是治疗措施,更重要的是早期识别和诊断,所以在应用 VPA 的患者,尤其是联用其他抗癫痫药物时出现相关症状时,及时查血氨及脑电图以排除 VHE 可能,以免延误病情,对患者造成严重损害。

参考文献

[1] Deutsch SI, Burket JA, Rosse RB. Valproate induced hyperammonemic encephalopathy and normal liver functions: Possible synergism with topiramate[J]. Clin Neuropharmacol, 2009, 32: 350-352.
[2] Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, et al. Risk factors for hyperammonemia in pediatric patients with epilepsy[J]. Epilepsia, 2013, 54: 983-989.
[3] Pegg EJ, Zaman F. Sodium valproate-related hyperammonemic encephalopathy[J]. BMJ Case Rep, 2014, 2014: 1-2.
[4] Sharma S, Gulati S, Kabra M, et al. Blood ammonia levels in epileptic children on 2 dose ranges of valproic acid monotherapy: A cross-sectional study[J]. J Child Neurol, 2011, 26: 109-112.
[5] 朱丹化,苏志鹏,叶盛,等.丙戊酸钠脑病的临床误诊分析[J].中华医学杂志, 2014, 94: 2610-2612.
[6] Mehndiratta MM, Mehndiratta P, Phul P, et al. Valproate induced non hepatic hyperammonemic encephalopathy(VNHE) ——A study from tertiary care referral university hospital, north India[J]. J Pak Med Assoc, 2008, 58: 627-631.

(本文编辑:雷琪)

·消息·

更正

本刊第 13 卷第 4 期作者牛文勇发布的论文一般资料观察组和对照组 GCS 评分 9 ~ 12 分例数分别更正为 8 例和 9 例;结果观察组和对照组并发症发生率分别更正为 18.2%(8/44)和 27.3%(12/44),对照组便秘例数更正为 10 例。作者李建军的论文一般资料最后 3 句更正为“2 组患者一般资料比较差异无统计学意义(P>0.05)。2 组患者均签署知情同意书。”。作者刘正清的论文目录作者顺序更正为“刘正清,买买提艾力·吐尔逊,罗琴”。作者刘锋的论文观察指标“术后 72 h 手术切除程度”的参考文献标示为“[7] 施铭岗,佟晓光.不同手术刀路切除岩斜区脑膜瘤疗效[J].中华神经外科杂志, 2016, 32: 30-34。”。

特此声明。