

青少年肌阵挛癫痫15例临床特点分析

郑铮,张其梅,夏杰

摘要 目的:探讨青少年肌阵挛癫痫(JME)的临床特点。**方法:**总结15例JME患者的临床表现、脑电图特点及药物治疗预后。**结果:**15例均有肌阵挛发作(MS);合并失神发作(AS)3例;合并全面强直阵挛发作(GTCS)12例;三种发作类型均有2例;单独以肌阵挛为表现不伴有其他发作类型2例。脑电图特征是发作间期双侧导联的3~6 Hz棘慢波或多棘慢波,以前头部为主。应用丙戊酸钠、左乙拉西坦、拉莫三嗪治疗,发作完全控制10例,发作明显减少5例。**结论:**JME是一种较常见的特发性全面性癫痫综合征,详细询问病史结合规范的脑电图检查可尽早明确诊断。选择合适的抗癫痫药物治疗预后较好。

关键词 青少年肌阵挛癫痫;临床特点;治疗效果

中图分类号 R741;R742.1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.03.013

郑铮,张其梅,夏杰.青少年肌阵挛癫痫15例临床特点分析[J].神经损伤与功能重建,2019,14(3):147-148.

作者单位

三峡大学第一临床医学院/宜昌市中心人民医院神经内科
湖北 宜昌 443003

收稿日期

2018-05-23

通讯作者

张其梅

ZQM3059@163.

com

青少年肌阵挛癫痫(juvenile myoclonic epilepsy, JME)是一种常见的年龄相关的特发性全面性癫痫综合征,占青少年及成人癫痫的大约3%~11%^[1]。JME多见于年龄13~19岁的青少年。该综合征以肌阵挛发作(myoclonic seizures, MS)、全面强直阵挛发作(generalized tonic-clonic seizures, GTCS)和失神发作(absence seizures, AS)三种主要的发作类型为特点。因临床医生对其特征认识不足易导致延误诊断,为提高对本综合征的认识,现将在我科就诊的15例JME患者的临床表现、脑电图特点及药物治疗报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2011年4月至2017年4月在我科诊治的JME患者15例,男7例,女8例;就诊年龄13.6~32岁,平均(20.05±5.05)岁;起病年龄9~15.2岁,平均(13.24±1.87)岁;就诊时平均病程(6.81±4.25)年。临床发作类型表现为单侧或双侧MS、AS、GTCS。纳入标准:按照国际抗癫痫联盟2001年对癫痫发作及癫痫综合征的分类的定义诊断JME^[2];正常的神经检查和总体智力;至少2年的追踪观察。排除标准:在JME出现之前的创伤性或感染性脑损伤;神经影像学(CT/MRI)有明显的病理结构;除JME以外的其它癫痫综合征;睡眠生理性肌阵挛;临床表现为肌阵挛但脑电图无异常放电;肌肉疾病和原发于系统性疾病所致的肌阵挛。

1.2 临床表现

15例均有肌阵挛发作;伴GTCS 12例(80.0%);伴AS 3例(20.0%);三种发作类型均有2例(13.3%);仅有MS不伴其他发作类型2例(13.3%)。起病类型:以AS起病2例(13.3%);以MS起病8例(53.3%);以GTCS起病2例(13.3%);同时以MS及GTCS两种发作类型起病3例(20.0%)。2例有热惊厥史;4例一级或二级亲属有癫痫病史;3例脑电图闪光刺激有

光阵发反应,1例出现光惊厥反应。神经系统检查均无阳性发现。

1.3 神经影像学检查

本组患者均行头部MRI检查未发现异常。

1.4 脑电图检查

所有患者均行普通脑电图和16 h长程视频脑电图(video EEG, VEEG)监测,采用国际10~20系统安放电极,导联包括2个参考导联(标准及平均)和3个双极导联(纵联、横联及环联)。全部患者常规行闪光刺激和过度换气等诱发试验。15例患者发作间期脑电图均可见全导联阵发性3~6 Hz棘慢复合波和多棘慢复合波发放,以前头部为主;清醒期EEG可见棘慢波和多棘慢波全面性发放10例(66.7%);睡眠期EEG可见棘慢波和多棘慢波全面性发放11例(73.3%);清醒和睡眠中均记录到棘慢波和多棘慢波全面性发放6例(40.0%)。3例患者脑电图闪光刺激有光阵发反应,1例出现光惊厥反应。4例(26.7%)有局限性异常EEG,包括局灶性单个棘波、棘慢波或局灶性慢波发放。长程VEEG监测到2例MS,脑电图表现为3~5 Hz多棘慢波爆发,偶见2.5~3 Hz的棘慢复合波发放。多棘慢波为2~8个频率10~20 Hz多棘波后跟随一个慢波,持续0.5~3 s不等。脑电图背景活动多正常或以θ波增多为主要表现的轻度异常。

1.5 治疗及转归

本组15例中,3例为首诊,根据临床表现及脑电图特点诊断为JME;有3例患者因为发作轻微,仅表现为清晨睡醒后的一段时间内上肢不自主抖动,有时在刷牙、吃饭时手中的物品掉地,刷牙时牙刷突然杵到面颊,发作短暂而没有意识障碍,未就诊或就诊时未引起医生重视。后多次发生并合并GTCS,经医生反复问诊及行普通脑电图和长程VEEG监测后方明确诊断为JME;其余9例患者均合并GTCS,有5例服用卡马西平、奥卡西平或苯妥英钠导致MS加重。所有患者经确诊JME后男性口

服丙戊酸钠,女性口服左乙拉西坦治疗。7例男性患者中,5例服用丙戊酸钠后发作完全缓解;1例发作明显减少;1例单用丙戊酸钠时肌阵挛发作无明显减少,合用左乙拉西坦后发作明显减少。8例女性患者中,5例服用左乙拉西坦发作完全缓解;2例发作减少约50%,其中1例加用拉莫三嗪后肌阵挛发作加重,停用拉莫三嗪,继续单用左乙拉西坦;1例发作无明显减少,加用拉莫三嗪后发作减少50%以上。2例同时具有MS、GTCS和AS三种发作类型的患者,男女各1例,均未达到癫痫发作完全控制。

2 讨论

JME被认为是一种多基因常染色体显性遗传性疾病,发病与年龄相关,多见于13~19岁的青少年。随着分子遗传学的进展,目前研究已发现5个孟德尔法则的基因与JME发病有关,分别是CACNB4、CASR、GABRA1、GABRD和Myoclonin1/EFHC1。BRD2、Cx-36和ME2三个单核苷酸多态性等位基因以及15q13.3、15q11.2和16p13.11基因微缺失均参与JME的发生^[3]。

JME通常被认为男女发病率相等,但少数研究显示女性发病率略高于男性^[4,5]。该综合征有四种亚型:①经典JME。之所以称之为经典JME,是因为这种亚综合征与Herpin(1867)、Rabot(1899)和Janz(1957、1969、1985)最初描述的表现最符合。青少年起病的孤立的醒后肌阵挛或伴有全面阵挛-强直-阵挛发作,可有少量至不频繁的失神发作。在Martínez-Juárez等^[6]对257例前瞻性确定为JME患者的长期随访中,这类患者占72%。②由儿童失神癫痫(childhood absence epilepsy, CAE)演变而来的JME。儿童期起病的失神癫痫,成年期进展为具有MS、GTCS、AS的JME。该组占特发性JME的18%。绝大多数患者的起始发作类型为密集的AS,起病年龄3~11岁,平均6.9岁,失神发作每天出现1~200次。Wirrell等^[7]报道约15%的CAE患者进展到JME。③JME合并青少年失神。该组占JME的7%。MS和GTCS早于频繁AS出现,频繁的AS起始于12岁及以上。④JME合并失张力发作。该组占JME的3%,平均14.3岁时出现失张力发作先于平均16岁时发生的MS和GTCS,进一步定义了JME中这种少见发作类型。患者跌倒在椅子上或像布娃娃一样倒下去,提示突发肌张力丧失。此类患者行脑电检查同时需监测肌电。JME以晨起肌阵挛发作为主要特征,表现为肩部、上肢为主的短暂电击样抽动,多数为双侧性,偶可见累及下肢、躯干或头部。抽动的强度有较大差别,发作时神志清楚。JME的诱发因素先后是:疲劳、睡眠剥夺、酒精、闪光刺激和紧张^[8]。

JME的脑电图特征是发作间期全面性3~6 Hz棘慢或多棘慢复合波,额区、中央区较突出。部分患者存在局灶性EEG异常,本组患者中4例(26.7%)有局限性异常EEG。在怀疑有JME的患者常规EEG正常时,应做包括睡眠和觉醒期的长程EEG。

对于JME的治疗,除部分不适合的患者外,均考虑丙戊酸盐作为首选治疗。丙戊酸盐能完全控制大约80%JME患者的发作^[9,10]。在女性中因严重的副作用导致丙戊酸盐应用受限。丙戊酸盐不适合或不耐受的患者可考虑拉莫三嗪、左乙拉西坦或托吡酯治疗^[11]。拉莫三嗪对控制GTCS和AS有效,但是加重约

50%患者的MS。拉莫三嗪在JME的治疗中不推荐单独使用,可作为添加用药与丙戊酸盐或左乙拉西坦联用。左乙拉西坦疗效高、作用迅速、安全性好、与其它药物相互作用小,是最有前途替代丙戊酸盐的药物,可用于JME的单药治疗。国外有研究报道左乙拉西坦单药治疗30例JME患者,24例发作停止,2例发作明显减少^[12]。托吡酯不良反应发生率高,其中包括显著的认知障碍及严重的药物间相互作用。氯硝西洋是有效的抗肌阵挛药物之一,可用于JME的添加治疗。不推荐应用卡马西平、加巴喷丁、奥卡西平、苯妥英钠、普瑞巴林、替加宾或氨己烯酸治疗^[11]。JME患者往往需要终身服用抗癫痫药物,停药易致复发。

JME容易延误诊断。无论是在发达国家还是发展中国家,许多研究中观察到延误诊断的现象,延误诊断时间平均6.8~15年^[13]。延误诊断的原因有以下几种:①患者对肌阵挛的症状不够重视,未及时到医院就诊。②医生不能引导患者回忆并正确描述肌阵挛症状,从而获得肌阵挛病史。③把不典型的MS,尤其是发作为单侧时当成单纯部分性发作。④把部分局灶性异常EEG误解为部分性癫痫。

综上所述,正确地引导患者回忆出肌阵挛的病史,规范的长程VEEG检查,有助于尽早明确JME的诊断;选用合理的抗癫痫药物,做好癫痫知识的宣教可改善JME远期预后。

参考文献

- [1] Senf P, Schmitz B, Holtkamp M, et al. Prognosis of Juvenile myoclonic epilepsy 45 Years After Onset: Seizure Outcome and Predictors [J]. *Neurology*, 2013, 81: 2128-2133.
- [2] Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology[J]. *Epilepsia*, 2001, 4: 796-803.
- [3] Delgado-Escueta AV, Koeleman BP, Bailey JN, et al. The quest for juvenile myoclonic epilepsy genes[J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 28: S52-S57.
- [4] Oflazolu B, Yalçın D, Öztürk F, et al. Clinical and EEG Findings In Juvenile myoclonic epilepsy[J]. *Neurol Sci [Turk]*. 2007, 24: 109-114.
- [5] Thomas P, Genton P, Gelisse P, et al. Juvenile myoclonic epilepsy. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*[M]. London: John Libbey & Co Ltd, 2002: 335-355.
- [6] Martínez-Juárez IR, Alonso ME, Medina MT, et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and longterm follow-up [J]. *Brain*, 2006, 129: 1269-1280.
- [7] Wirrell EC, Camfield PR, Camfield PR, et al. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy[J]. *Neurology*, 1996, 47: 912-918.
- [8] Grunewald RA, Chroni E, Panayiotopoulos CP. Delayed diagnosis of juvenile myoclonic epilepsy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55: 497-499.
- [9] Panayiotopoulos CP. Treatment of typical absences and related epileptic syndromes[J]. *Paediatr Drugs*, 2001, 3: 379-403.
- [10] Calleja S, Salas-Puig, Ribacoba R, et al. Evolution of juvenile myoclonic epilepsy treated from the outset with sodium valproate[J]. *Seizure*, 2001, 10: 424-427.
- [11] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南-癫痫病分册2015修订版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [12] Sharpe DV, Patel AD, Abou-Khalil B, et al. Levetiracetam monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy[J]. *Seizure*, 2008, 17: 64-68.
- [13] Murthy JM, Rao CM, Meena AK. Clinical observations of juvenile myoclonic epilepsy in 131 patients: a study in South India[J]. *Seizure*, 1998, 7: 43-47.

(本文编辑:王晶)