

本文引用格式:彭赢月,徐宝元.氨己烯酸治疗婴儿痉挛症致可逆性头颅磁共振成像改变1例[J].安徽医学,2024,45(2):264-265.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.02.029

· 病例报道 ·

氨己烯酸治疗婴儿痉挛症致可逆性头颅磁共振成像改变1例

彭赢月 徐宝元

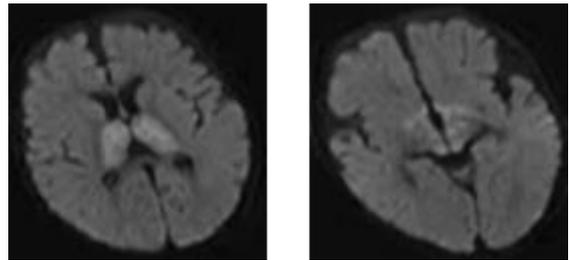
doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.02.029

1 病例资料

患儿,女性,1岁,体质量10.5 kg,2022年6月9日因“确诊癫痫6月余”于邯郸市中心医院儿科门诊复诊,行头颅磁共振扫描DWI示双侧丘脑肿胀,双侧丘脑、双侧苍白球对称性高信号(图1)。出生史:患儿系G2P2,足月,因“羊水过少”在医院催生顺产出生,出生无窒息抢救史,母孕期无异常。既往史:患儿3月龄时会抬头,会追视,能逗笑。5月龄时追视能力下降,不会笑,后出现抽搐,表现为双眼向左斜视,点头拥抱样动作,持续1~2 s,间隔数秒后再次出现,无口唇发绀,无口吐白沫,于广州市红十字会医院确诊“婴儿痉挛症”,行头颅MRI检查未见明显异常,先后给予促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)冲击,激素、托吡酯等治疗,发作次数减少。8月龄时患儿间断出现急性胃肠炎和上呼吸道感染,成串样痉挛发作明显增多,每天发作5~10串,每串30~50次,于本院行4 h视频脑电图检查示间断高度失律,部分不典型发放;于本院查生化、血尿代谢筛查均未见明显异常;查家系全外显子测序+拷贝数变异,均未发现有可以解释疾病的致病性变异。2022年3月(患儿9月龄)家属外购获得氨己烯酸(vigabatrin, VGB, 赛诺非 SANOFI 公司,生产批号:1980B,每片500 mg),予以口服治疗,起始剂量30 mg/(kg·d),逐渐加量至119 mg/(kg·d)时,痉挛基本无发作,遂以此剂量维持治疗。患儿本次复诊(1岁,VGB治疗第3个月)头颅磁共振扫描DWI存在异常改变,考虑与口服VGB有关,遂予以逐渐减停,继续予托吡酯抗癫痫治疗。2个月后复查头颅磁共振扫描,DWI上可见双侧丘脑肿胀较前明显减轻,双侧丘脑、双侧苍白球对称性高信号消失(图2)。停用VGB后患儿痉挛发作加重,加用氯硝西泮片口服治疗,发作逐渐缓解。随访至患儿1岁6月时,其发育明显落后,仍不能独坐,头颅核磁共振扫描未见异常。

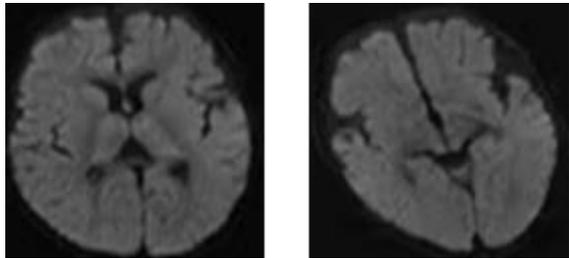
2 讨论

VGB是 γ 氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)结构类似物,其作用机制是不可逆地抑制GABA转氨酶,从而上调GABA在大脑中的浓度,可有效治疗婴儿痉挛和局灶癫痫发作,是目前国内公认治疗婴儿痉挛症的一线药物^[1-2]。2009年起,氨己烯酸在美国获批用于婴儿痉挛症的治疗,但因其可引起视网膜病变,导致永久性周围视野缺陷,使用受到限制。然而临床较少关注VGB治疗婴儿痉挛症后出现的头颅磁共振成像异常改变,即丘



注:患儿1岁时DWI示双侧丘脑、双侧苍白球对称性高信号。

图1 异常头颅DWI



注:DWI示异常信号灶均消失

图2 氨己烯酸减停2个月后头颅DWI

脑、基底神经节、脑干、和小脑齿状核的对称性 T_2 WI、DWI高信号,而且大部分患者是无症状的信号改变,称之为VGB相关头颅核磁异常(vigabatrin associated brain abnormalities on MRI, VABAM)^[3-4]。目前VABAM在较大的儿童和成人中尚未报道,婴儿中的发病率可高达21%~32%^[5],本例患儿服用VGB的年龄是9个月,目前尚不清楚接受VGB治疗的婴儿比年龄较大的儿童更容易出现VABAM的原理,推测可能是由于婴儿尚未发育成熟的大脑更容易受到VGB的影响。Azusa等^[6]通过检测VABAM患者中脑脊液中GABA水平,观察到GABA水平升高,表明其发生是由VGB参与引起的。既往研究结果表明,动物长期应用VGB后,在视觉通路、穹窿柱和小脑白质等结构中可出现胶质细胞形成微空泡,即髓鞘内水肿,更值得关注的是,这些变化尚未在人类患者中发现^[7]。

VABAM发生的风险与VGB的峰值剂量有关,一般来说,VGB的常规剂量为50~150 mg/(kg·d),当其峰值剂量高于175 mg/(kg·d)时,发生的风险会明显增加^[8]。本例患儿的治疗量始

终在常规剂量范围内,但仍然出现了 VABAM 现象,这与徐勇等^[9]的研究结果一致。由此可见,VABAM 的发生风险与 VGB 具体剂量范围没有明确的标准。相关回顾性研究发现,VABAM 通常在停用氨己烯酸后是可逆的,本例患儿在药物逐渐减停 2 个月后复查头颅核磁,发现异常信号消失,与相关研究一致;然而也有病例表明,在维持原有剂量的情况下,头颅核磁的异常信号可自行消失^[10]。发生 VABAM 的患者大部分是无症状的,正如本例患儿在服药期间无任何临床症状,仅复查头颅核磁时发现异常信号,但有研究显示极少数病例在发生 VABAM 后会出现运动障碍、脑病、自主神经功能异常,甚至死亡^[11],因此,一旦出现有症状的 VABAM,应立即停止用药。

本文通过 1 例氨己烯酸导致头颅磁共振成像改变的病例报道,提示婴儿痉挛症患儿应个性化接受 VGB 治疗,应定期监测头颅 MRI 情况,由于目前尚不明确 VABAM 是否会造成远期不良影响,因此对于接受该药治疗的患者,临床医师应该动态观察,长期随访。

参考文献

- [1] GOLEC W, SOLOWIEJ E, STRZELECKA J, et al. Vigabatrin - new data on indications and safety in paediatric epilepsy [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2021, 55 (5): 429.
- [2] 陈晓青,董琰. 婴儿痉挛症的治疗研究进展[J]. *实用心脑血管病杂志*,2020, 28(4): 10-13.
- [3] PEARL P L, VEZINA L G, SANETO R P, et al. Cerebral MRI abnormalities associated with vigabatrin therapy [J]. *Epilepsia*, 2009, 50(2): 184.
- [4] REYES V G, CRESPO A, PRINCICH J, et al. Vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI and other neurological symptoms in patients with West syndrome [J]. *Epilepsy Behavior*, 2022, 129: 108606.
- [5] BISWAS A, YOSSOFZAI O, VINCENT A, et al. Vigabatrin-related adverse events for the treatment of epileptic spasms: systematic review and meta-analysis [J]. *Expert review of neurotherapeutics*, 2020, 20(12): 1315-1324.
- [6] IKEDA A, TOMIYASU M, YAMAMOTO A, et al. Elevation of brain gamma-aminobutyric acid levels is associated with vigabatrin-associated brain abnormalities on magnetic resonance imaging [J]. *Epilepsy research*, 2022, 181: 106881.
- [7] HUSSAIN K, WALSH T J, CHAZEN J L, et al. Brain MRI findings with vigabatrin therapy: case report and literature review [J]. *Clinical imaging*, 2016, 40(1): 180-182.
- [8] HUSSAIN S A, TSAO J, LI M, et al. Risk of vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI in the treatment of infantile spasms is dose-dependent [J]. *Epilepsia: Journal of the International League against Epilepsy*, 2017, 58(4): 674-682.
- [9] XU Y, WAN L, HE W, et al. Risk of vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI: a retrospective and controlled study [J]. *Epilepsia*, 2022, 63(1): 120-129.
- [10] FERNANDEZ M A, GARCIA J J, GOMEZ H, et al. Reversible alterations in the neuroimages associated with vigabatrine treatment in infants with epileptic spasms [J]. *Revista de neurologia*, 2017, 64(4): 169-174.
- [11] BHALLA S, SKJEI K. Fulminant vigabatrin toxicity during combination therapy with adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms: three cases and review of the literature [J]. *Epilepsia*, 2020, 61(10): e159.

(2022-11-05 收稿)

(本文编校:崔月婷,张迪)