

· 临床研究 ·

不同年龄组儿童癫痫性痉挛的临床与脑电图特点的比较研究

陈黎, 陈彦, 廖建湘, 徐雅娜, 陈伟燕, 胡雁, 文家伦, 李冰, 黄铁栓
(广东省深圳市儿童医院癫痫中心 518026)

摘要:目的 比较不同年龄组儿童癫痫性痉挛(ES)患儿的临床、脑电图特点、对药物的反应及预后。方法 对深圳儿童医院神经内科 2002 年 1 月至 2011 年 10 月未发现明显病因(隐源性)的 15 岁以下癫痫性痉挛患儿的临床和 EEG 资料进行回顾性研究,其中选取 74 例有门诊随访资料、随访时间 12~92 个月的病例,按年龄分组,痉挛起病年龄 3~<12 个月的为婴儿期发病的痉挛(IOS),60 例;痉挛起病年龄 12 个月至 7 岁的为晚发型癫痫性痉挛(LOS),共 14 例。对两组病例的临床过程、发作形式、脑电图特点进行比较。结果 两组患者发作表现相似,发作间期脑电图改变(放电区域、清醒时脑电背景)和对药物的反应有差异。结论 婴儿期发病的痉挛和晚发型癫痫性痉挛在脑电图表现和对药物的反应方面有差异。

关键词:痉挛;年龄分布;脑图

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.35.014

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)35-4268-03

A comparative study of the clinical characteristics and EEG in children with epileptic spasm of different age groups

Chen Li, Chen Yan, Liao Jianxiang, Xu Yana, Chen Weiyan, Hu Yan, Wen Jialun, Li Bing, Huang Tieshuan
(Department of Epilepsy Center, Children's Hospital of Shenzhen City, Shenzhen, Guangdong 518026, China)

Abstract: Objective To compare the clinical and electroencephalogram(EEG) characteristics and therapeutic response prognosis of different age groups of children with epileptic spasm. **Methods** From January 2002 to October 2011 the clinical data, EEG features of epileptic spasms children under 15 years old with unknown disease cause(cryptogenic) were retrospectively reviewed. 74 of them were followed up for 12 to 92 months. All of them were divided into two groups on the basis of onset age: 3-12 months of onset as group infantile-onset spasms(group IOS, n=60); and 12 months to 7 years old of onset as group late-onset epileptic spasms (group LOS, n=14). Clinical process, seizure semiology and EEG features were compared between two groups. **Results** Semiologic features of two groups were similar, but they showed differences in interictal EEG features including the background, the location of discharges; The response to drugs between the two groups are also different. **Conclusion** There are differences between group IOS and group LOS when comparing EEG features and response to drugs.

Key words: spasm; epilepsy; age distribution; brain mapping

2006 年国际抗癫痫联盟(the International League Against Epilepsy, ILAE)核心组将痉挛命名为癫痫性痉挛(epileptic spasm, ES),这个更加广泛的概念表现为成串痉挛发作,不属于全面性发作的类型之一,也被列于部分继发全面性发作类型中的一种,可以比婴儿痉挛(West)综合症的起病年龄更早或更晚,部分脑电图(EEG)无高度失律^[1]。

近年来,对 ES 疾病发作形式的研究越来越多,但对于这种疾病发作的认识仍然有限,其症状学、病理生理学机制和治疗依据有待深入研究,本文回顾性分析近年来在本科诊治的不明病因(隐源性)的以痉挛发作为主的癫痫患儿,通过总结不同年龄段 ES 相关临床资料及脑电图表现特点,试图为 ES 病理生理学机制提供临床依据。并探讨不同年龄 ES 的治疗方法的差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2002 年 1 月至 2011 年 10 月在深圳市儿童医院癫痫中心诊治的 15 岁以下癫痫患儿,所有患儿经视频脑电图(video-electroencephalography, VEEG)监测证实有 ES 发作,共 274 例,从中选取不明病因(隐源性)且有临床随访资料的患者 74 例,按照年龄分组;选取符合晚发型癫痫性痉挛(late-onset epileptic spasms, LOS)诊断标准的 LOS 组患儿 14 例,其中男 10 例,女 4 例,首次痉挛发作的年龄为 1~<2 岁 8

例,2~<3 岁 3 例,3~<4 岁 1 例,4~<5 岁 1 例,7 岁 1 例;符合婴儿期起病痉挛(infantile-onset spasms, IOS)诊断标准 IOS 组患儿 60 例,其中男 38 例,女 22 例。

1.2 诊断标准 (1)LOS 的诊断标准为:痉挛发作的起病年龄大于或等于 12 个月,发作期的临床表现和 EEG 符合 ILAE 定义的癫痫性痉挛的特征^[1];(2)IOS:痉挛发作的起病年龄小于 12 个月,发作期的临床表现和 EEG 符合 ILAE 定义的癫痫性痉挛的特征;(3)不包括以下几点,称为“未发现明显病因”(隐源性):发病前运动和/或认知水平明显延迟;神经系统检查明显异常;VEEG 提示发作间期高度失律现象双侧不对称,或多灶尖棘波在左右脑分布不对称;影像学有异常发现;血乳酸、血氨、尿氨基酸、有机酸筛查及染色体核型检查异常。

1.3 方法

1.3.1 病史资料收集及随访 通过门诊药房的病历资料及电话随诊收集相关信息,包括出生史、孕产史、家族史、癫痫起病年龄、痉挛的发作年龄、癫痫初始发作的类型和演变过程等。随访内容包括发作控制时间、有无复发、复发时间、复发类型、末次 EEG 结果、抗癫痫药的使用、精神运动发育状况及学龄儿童学习社交评价等。其中发育状况及学习社交评价仅为医生和家长老师的粗略评估。

1.3.2 VEEG 监测 所有患儿均接受至少 1 次 2.5 h 的

VEEG 监测,包括清醒-睡眠-唤醒过程,并至少监测到 1 次明确的癫痫性痉挛发作,并有同步肌电图 (electromyography, EMG) 记录。脑电图结果:参照 Oka 等^[2]方法,采用平均导联,计数各导联棘波数;计数睡眠期 3 min 的棘波总数为棘波密度,多棘波计为 1 个,各导联的棘波密度与全导棘波总数的比值为相对棘波密度。

1.3.3 病因学检查 全部患儿接受了头颅 CT 和(或)核磁共振(MRI)检查,部分患儿进行了遗传代谢病相关检查(血生化、血乳酸、血氨、尿氨基酸和有有机酸筛查等)及染色体核型检查等。

1.3.4 治疗 治疗方案:维生素 B₆ 静脉滴注、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropichormone, ACTH)静脉滴注、口服泼尼松、丙戊酸、左乙拉西坦、托吡酯、(氯)硝西洋、拉莫三嗪等抗广谱抗癫痫药物,单药或联合治疗,随诊过程中根据发作控制情况调整用药和剂量。1 例患儿于外院行手术治疗;23 例(IOS 组 18 例,LOS 组 5 例)使用了生酮饮食进行治疗。

LOS 组中有 3 例、IOS 组中有 6 例患儿由部分性发作演变而来;该 9 例病例在部分性发作阶段均有使用卡马西平或奥卡西平,在部分性发作缓解 2~11 周后出现痉挛。

1.3.5 疗效评估 以坚持规范治疗 12 个月后发作情况分组:(1)无发作:治疗后无发作;(2)痉挛:仍有痉挛发作,伴或不伴其他发作方式:部分性发作、强直发作、强直阵挛、肌阵挛、失神、失张力和(或)不能分类的发作;(3)非痉挛发作:无痉挛发作,但有其他发作方式,包括部分性发作、强直发作、强直阵挛、

肌阵挛、失神、失张力和(或)不能分类的发作。

1.4 统计学处理 采用 SPSS10.0 软件进行数据处理。计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

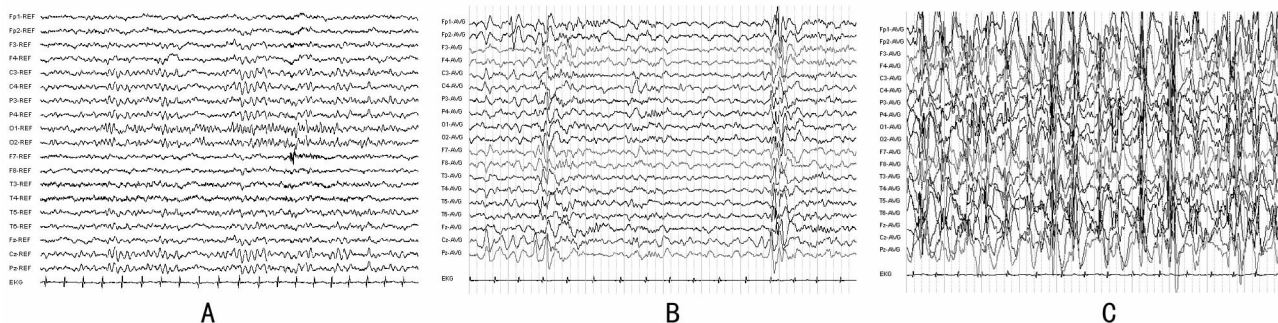
2.1 发作特点

2.1.1 起病时的发作类型 (1)以痉挛发作起病者:LOS 组 11 例(78.6%),IOS 组 51 例(85.0%);(2)以其他发作类型起病者:LOS 组 3(21.4%)例,全以部分性发作起病。IOS 组 9 例(15.0%),其中部分性发作 6 例(10.0%),不能分类的发作 3 例(5.0%)。

2.1.2 来诊时发作特点 两组来诊时均有成串痉挛发作:LOS 组中有 9 例仅见痉挛发作,有 5 例在一次成串发作中可见痉挛发作及强直痉挛发作混合出现;IOS 组中有 33 例仅见痉挛发作,有 12 例在一次成串痉挛发作前或中或后可见强直痉挛发作混合出现,有 8 例伴有部分性发作,有 7 例除痉挛发作外还伴强直和部分性发作。

2.2 脑电图特征

2.2.1 发作间期清醒脑电图 LOS 组有 8 例为正常背景(图 1A 为 1 例 10 岁患儿的脑电图背景),有 3 例见高度失律,多灶性棘波 5 例;IOS 组有 10 例正常背景,有 16 例见高度失律,有 34 例见多灶性棘波;两组清醒脑电图背景正常与异常(高度失律和多灶性棘波)比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),IOS 组有更高的异常率,见表 1。



A: 患儿,女,10 岁,7 岁开始发作痉挛,清醒脑电图,背景正常;B:同一患儿,发作间期睡眠 EEG 见额区为主尖慢波发放;C:同一患儿,睡眠中类高峰节律紊乱现象图片断性出现。

图 1 发作间期脑电图

表 1 两组发作间期清醒脑电图比较 (n)

组别	n	发作间期正常清醒脑电图	发作间期异常清醒脑电图		
			高度失律	多灶性棘波	总和
LOS 组	14	8 ^a	3	3	6 ^a
IOS 组	60	10	16	34	50

^a: $P < 0.05$, 与 IOS 组比较。

2.2.2 发作间期睡眠脑电图 全部病例均可记录到高度失律,IOS 组有 9 例睡眠期可见典型的全导高度失律;LOS 组虽

然未见典型高度失律,但全部 LOS 组可见非典型的高度失律,尤其在深睡期可见高度失律或片段性暴发出现的非典型的高度失律,包括两侧同步化程度较高的高度失律、伴有恒定的局灶性放电的高度失律或局部为主的高度失律,见图 1 之 B、C。

2.2.3 发作间期棘波分布 以相对棘波密度第一、二位的脑区为主要累及的脑区,LOS 组主要分布于前头部包括额前颞、前中颞,共 9 例,占 64.3%;而 IOS 组主要分布于后头部,占 60%,包括枕后颞、顶枕及顶后颞,见表 2。

表 2 两组发作间期睡眠脑电图棘波分布比较 (n)

组别	n	枕后颞	顶枕	顶后颞	枕额	中后颞	前中颞	额前颞	额中央	全导典型高度失律
LOS 组	14	1	0	0	1	2	3	6	1	0
IOS 组	60	20	11	5	3	6	6	0	0	9

表 3 两组患者治疗 1 年后无发作者保留用药情况(n)

组别	无发作例数	ACTH+Pre	VPA	VPA+NZP	VPA+TPM	TPM	VPA+LEV	TPM+LEV	TPM	NZP	KD	手术
LOS 组	6	1	0	0	2	0	0	0	2	0	1	0
IOS 组	27	1	3	5	2	4	2	1	3	1	4	1

ACTH:促肾上腺皮质激素;Pre:泼尼松;VPA:丙戊酸;NZP:硝西洋;TPM:托吡酯;LEV:左乙拉西坦;KD:生酮饮食。

2.2.4 临床发作及发作期脑电图表现 两组患儿均表现为以屈肌为主的丛集性痉挛发作,VEEG 均监测到痉挛发作,发作期脑电图表现为痉挛发作同期脑电图改变,主要为高幅多相不同步慢波或弥漫性电压衰减数秒或全部性低波幅快活动。

2.3 疗效评估

2.3.1 按治疗效果,以坚持规范治疗 12 个月后发作情况分组,两组无发作与仍然有癫痫发作(包括痉挛与非痉挛组)相比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3.2 总结治疗 12 个月后无发作者维持用药情况 两组在治疗过程中使用 ACTH 共 39 例,其中 LOS 组 8 例,IOS 组 31 例;静脉点滴 ACTH 2 周内无发作者:LOS 组 4 例,IOS 组 19 例;1 年内有复发者:LOS 组 3 例,IOS 组 10 例。随访 12 个月无发作的两组病例维持用药情况见表 3。

2.3.3 精神运动发育预后 LOS 组未发作 6 例中,2 例(33.3%)可以进入主流幼儿园或学校学习,未能正常入学者的原因:学习能力差、注意力缺陷及行为异常;IOS 组未发作的 27 例中,16 例(59.3%)进入主流幼儿园或学校,可以进行正常学习,未能正常入学者的原因:学习能力差、孤独症样症状沟通困难及注意力缺陷。

3 讨论

本研究两组不同年龄组不明病因的痉挛发作,包括由部分性发作转变而来的病例,痉挛起病时家长观察及视频记录均为对称性丛集性发作。研究认为,ES 可以由局部皮层起源,通过包括脑干、基底节和丘脑在内的皮层下结构,扩散至双侧半球,而引起 ES。提示包括脑干在内的皮层下结构,在 ES 的起源和扩散中起重要作用^[3-4]。

LOS 组清醒脑电图正常背景者较 IOS 组有明显增多。在发作间期睡眠脑电图中,全部病例均可记录到高度失律:LOS 组高度失律多表现为深睡期的片段性爆发或同步性较高的高度失律。有关文献报道在有些“隐性”LOS 病例的睡眠脑电图未能发现高度失律^[5-11],可能与脑电监测时间不足,未达深睡期有关。疑似 ES 发作者,应当适当延长 EEG 监测时间以尽量捕捉不典型高度失律的图形。

发作间期睡眠棘波分布比较,LOS 组多分布于前头部额颞区,IOS 组多分布于顶枕后颞区,与文献^[2-7,10-11]相符,这可能与大脑从后向前的发育成熟过程有关。

疗效评估方面,ACTH 治疗在各年龄组短期效果相似,但与相关文献相比较^[12-17],复发率更高。究其原因,因为本组病例以门诊治疗为主,本组病例大多数初治未首选 ACTH,口服抗癫痫药物无效时再加用 ACTH,而且 ACTH 静脉滴注疗程较短仅 2~4 周(一般文献 2~6 周),这可能是复发率较高的主要原因。

本研究中 LOS 组的患儿对大剂量托吡酯的耐受性较好,未出现闭汗、高热、严重消瘦等严重不良反应,可以考虑在 ES 的治疗中,小剂量托吡酯无效时应在监测不良反应的同时加大剂量;在 IOS 组,左乙拉西坦使某些病例出现戏剧般快速缓解,而在 LOS 组却未发现左乙拉西坦有效者,提示两个年龄组

的 ES 发生的病理生理机制可能有所不同,用药选择可有不同。相关文献可见类似的报道^[18-19]。

两组均有从部分性发作演变而来的病例,且均在发作演变为痉挛之前使用卡马西平及奥卡西平,不能排除痉挛发生与卡马西平及奥卡西平的使用相关,与既往文献报道一致^[20];而其转化为痉挛发作的具体机制尚不明确。提示婴幼儿的部分性发作,使用卡马西平或奥卡西平时,注意发作形式的转化,警惕痉挛的发生。

总之,本研究通过对不同年龄组无明显病因的癫痫性痉挛的临床及脑电图特点的比较,发现在较大年龄的 ES 的脑电图,发作间期的清醒背景正常较多,需要适当延长脑电图记录时间以捕捉不典型的高度失律现象;卡马西平及奥卡西平在治疗不同年龄的部分性发作时,都有引起痉挛发作的可能,使用中须注意观察随访;治疗 ES,不同年龄组的 ES,ACTH 复发率均较高,或可使用口服抗癫痫药物、生酮饮食作为不同年龄组的 ES 的治疗优选;在 LOS 组,大剂量托吡酯药使病情缓解率更高,耐受性更好。左乙拉西坦在 IOS 组 ES 病例中治疗较好。各年龄段的 ES 的预后均不容乐观。

参考文献:

- [1] Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group [J]. *Epilepsia*, 2006, 47(9): 1558-1568.
- [2] Oka M, Kobayashi K, Akiyama T, et al. A study of spike density on EEG in West syndrome [J]. *Brain Dev*, 2004, 26(2): 105-112.
- [3] Ohtsuka Y, Kobayashi K, Ogino T, et al. Spasms in clusters in epilepsies other than typical West syndrome [J]. *Brain Dev*, 2001, 23(7): 473-481.
- [4] Watanabe Y, Ogihara M, Hoshika A. Cluster of epileptic spasms preceded by focal seizures observed in localization-related epilepsy [J]. *Brain Dev*, 2007, 29(9): 571-576.
- [5] Eisermann MM, Ville D, Soufflet C, et al. Cryptogenic late-onset epileptic spasms: an overlooked syndrome of early childhood? [J]. *Epilepsia*, 2006, 47(6): 1035-1042.
- [6] de Menezes Ma, Rho JM. Clinical and electrographic features of epileptic spasms persisting beyond the second year of life [J]. *Epilepsia*, 2002, 43(6): 623-630.
- [7] 吴舒华, 刘晓燕, 张月华, 等. 晚发型癫痫性痉挛临床与脑电图特征分析 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2010, 25(4): 266-269.
- [8] Nordli DR Jr, Korff CM, Goldstein J, et al. Cryptogenic late-onset epileptic spasms or late infantile epileptogenic encephalopathy? [J]. *Epilepsia*, 2007, 48(1): 206-208.
- [9] Ramachandranair R, Ochi A, Imai K. Epileptic spasms in older pediatric patients; MEG and ictal high-frequency oscillations suggest focal-onset seizures (下转第 4273 页)

- [4] Xie SW, Li HL, Du J, et al. Influence of serum prostate-specific antigen (PSA) level, prostate volume, and PSA density on prostate cancer detection with contrast-enhanced sonography using contrast-tuned imaging technology[J]. *J Ultrasound Med*, 2013, 32(5): 741-748.
- [5] Lee SE, Chung JS, Han BK, et al. Relationship of prostate specific antigen and prostate volume in Korean men with biopsy proven benign prostate hyperplasia[J]. *Urology*, 2008, 71(3): 395-910.
- [6] Soo Park D, Jin Oh J, Yup Hong J, et al. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume and lower urinary tract symptoms in a community-based cohort: a large-scale Korean screening study[J]. *Asian J Androl*, 2013, 15(2): 249-53.
- [7] 夏国伟, 孙传玉. 前列腺特异抗原及其相关指标在前列腺癌诊断中的应用[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2009, 3(7): 1055-1060.
- [8] Kim JH, Doo SW, Yang WJ, et al. Prostate-specific antigen density: a better index of obesity-related PSA decrease in ostensibly healthy Korean men with a PSA < 3.0 ng/mL[J]. *Urology*, 2013, 81(4): 849-852.
- [9] Zheng XY, Zhang P, Xie LP, et al. Prostate-specific antigen velocity (PSAV) and PSAV per initial volume (PSAVD) for early detection of prostate cancer in Chinese men[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(11): 5529-5533.
- [10] Bantis A, Grammaticos P. Prostatic specific antigen and bone scan in the diagnosis and follow-up of prostate cancer. Can diagnostic significance of PSA be increased? [J]. *Hell J Nucl Med*, 2012, 15(3): 241-246.
- [11] Kayikci A, Cam K, Kacagan C, et al. Free prostate-specific antigen is a better tool than total prostate-specific antigen at predicting prostate volume in patients with lower urinary tract symptoms [J]. *Urology*, 2012, 80(5): 1088-1092.
- [12] Saema A, Kochakarn W, Lertsithichai P. PSA density and prostate cancer detection[J]. *J Med Assoc Thai*, 2012, 95(5): 661-666.
- [13] Del Rosso A, Di Pierro ED, Masciovecchio S, et al. Does transrectal color Doppler ultrasound improve the diagnosis of prostate cancer? [J]. *Arch Ital Urol Androl*, 2012, 84(1): 22-25.
- [14] Fränlund M, Carlsson S, Stranne J, et al. The absence of voiding symptoms in men with a prostate-specific antigen (PSA) concentration of ≥ 3.0 ng/mL is an independent risk factor for prostate cancer: results from the Gothenburg Randomized Screening Trial[J]. *BJU Int*, 2012, 110(5): 638-643.
- [15] Ngo TC, Conti SL, Shinghal R, et al. Prostate size does not predict high grade cancer[J]. *J Urol*, 2012, 187(2): 477-480.

(收稿日期: 2013-09-15 修回日期: 2013-10-12)

(上接第 4270 页)

- in a subset of epileptic spasms[J]. *Epilepsy Res*, 2008, 78(2/3): 216-224.
- [10] Auvin S, Lamblin MD, Pandit F, et al. Infantile epileptic encephalopathy with late-onset spasms: report of 19 patients[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(7): 1290-1296.
- [11] Goldstein J, Slomski J. Epileptic spasms: a variety of etiologies and associated syndromes[J]. *Child Neurol*, 2008, 23(4): 407-414.
- [12] 刘晓燕. 癫痫性痉挛的临床诊治进展[J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(4): 312-316.
- [13] Ware TL, Mackay MT, Harvey AS, et al. Epileptic spasms: experience with a high-dose oral corticosteroid protocol[J]. *Paediatr Child Health*, 2012, 48(11): 985-989.
- [14] 钟金花, 廖建湘, 胡雁, 等. 促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛症的疗效分析[J]. *第三军医大学学报*, 2012, 34(22): 2257-2259.
- [15] 操德智, 胡雁, 朱艳伟, 等. 促皮质素与生酮饮食治疗新发婴儿痉挛症的随机对照研究[J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26(18): 1442-1445.
- [16] Mackay MT, Weiss SK, Adams - Webber T, et al. Practice parameter medical treatment of infantile spasms: report of the american academy of neurology and the child neurology society [J]. *Neurology*, 2004, 62(10): 1668-1681.
- [17] Oguni H, Funatsuka M, Sasaki K, et al. Effect of ACTH therapy for epileptic spasms without hypsarrhythmia[J]. *Epilepsia*, 2005, 46(5): 709-715.
- [18] Mahmoud AA, Rizk TM, Mansy AA, et al. Ineffectiveness of topiramate and levetiracetam in infantile spasms non-responsive to steroids. Open labeled randomized prospective study[J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2013, 18(2): 143-146.
- [19] Al-Baradie RS, Elseed MA. West syndrome, can topiramate be on top? [J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2011, 16(1): 53-56.
- [20] Veerapandian A, Singh P, Mikati MA. Possible induction of west-syndrome by oxcarbazepine therapy in a patient with complex partial seizure[J]. *Epileptic Disord*, 2012, 14(1): 99-103.

(收稿日期: 2013-09-03 修回日期: 2013-10-05)