

丙戊酸钠致癫痫患儿甲状腺功能减退 1 例

李玉婷, 左莹
(川北医学院附属医院内分泌科, 四川 南充 637000)

【关键词】丙戊酸钠; 甲状腺功能减退; 药物不良反应
【中图分类号】R971.6 【文献标志码】B

丙戊酸钠又名德巴金 (Sodium Valproate, VPA), 为广谱的抗癫痫药, 被广泛应用于临床成人及儿童癫痫治疗, 同时也用于儿童偏头痛、热性惊厥、抽动症等疾病的治疗。VPA 相对于其他抗癫痫药, 如乙琥胺、拉莫三嗪等较为安全^[1], 但仍有不良反应出现。常见的不良反应主要分布在消化系统、神经系统、皮肤、血液系统等^[2]。本例提示甲状腺功能减退为 VPA 的罕见不良反应。

1 病例资料

患儿, 女, 2016 年 1 月 2 日出生, 就诊时 5 岁, 主因“发现愣神 10+ d”于 2021 年 1 月 11 日到本院就诊。家属诉患儿近 10 余天无明显诱因出现“发愣、失神”, 每次发作时患儿会突然停止正在进行的 活动, 双眼呆滞、呼之不应, 呈茫然状态, 对周围环境和外界刺激无反应。每次发作持续数秒至半分钟可自行恢复, 恢复后患儿对发作期间的情况完全没有记忆, 继续之前中断的活动, 发作时不伴有身体抽搐、大小便失禁等不适。家属诉其发作频率高, 且无明显规律及诱因。家族中其祖父有癫痫病史。查体: 生命体征平稳, 生长发育良好, 心肺腹查体无特殊。为明确诊治进一步完善睡眠视频脑电图 (electroencephalography, EEG) 提示: 睡眠期 3 Hz 棘慢复合波, 过度换气试验 (hyperventilation, HV) 阳性。实验室检查: 血常规、肝肾功、甲状腺功能均无明显异常。综上, 结合现病史、家族史及辅助检查, 患儿考虑诊断为“失神癫痫”。于 2021 年 1 月 18 日

开始予以 VPA (德巴金口服溶液, 规格 300 mL : 12 g) 0.1 g 口服 2 次/d 抗癫痫治疗, 辅以赖氨酸肌醇维生素 B12 口服液。随着门诊定期复查及调整 VPA 用量, 家属诉患儿发作较前明显减少。逐渐调整剂量至 0.4 g 口服 2 次/d, 此时患儿失神发作得到明显控制。每次调整药物剂量均复查血常规、肝肾功等实验室指标, 未见明显不良反应。

2022 年 10 月 7 日, 患儿再次门诊复查, 家属诉患儿精神较前相比欠佳, 自觉颈部稍肿大, 甲状腺彩超提示: “甲状腺形态大小正常, 表面光滑, 包膜完整, 内部回声细小均匀, 未见明显肿块影像, 彩色血流显像: 腺体实质内未见异常血流信号。”同时完善血常规、肝肾功、甲状腺功能、甲状腺自身抗体等相关检验。结果回示抗甲状腺过氧化物酶抗体 (Thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体 (Thyroglobulin antibody, TGAb) 均为阴性。复查甲状腺功能如下。见表 1。

结合患儿现病史及用药史, 考虑诊断为药物不良反应所致亚临床甲状腺功能减退症, 嘱患儿定期随访甲功, 必要时予以甲状腺激素 (Thyroid Hormones, TH) 治疗。随访过程中患儿甲功无明显好转, 于 2023 年 1 月 16 日予以左甲状腺素钠 25 μ g 口服 1 次/d。经积极治疗, 患儿癫痫发作得到了有效控制, 调整 VPA 用量同时予以 TH 替代治疗后, 于 2023 年 2 月 25 日复查, 此时促甲状腺激素 (Thyroid stimulating hormone, TSH) 处于正常范围, 患儿甲功恢复正常。见表 1。

表 1 甲状腺功能实验室检查

指标	参考值范围	2022-10-07	2022-10-21	2023-01-16	2023-02-25
TT4 (nmol/L)	73.53~161.25	101.10	97.30	109.40	91.20
FT4 (ng/dL)	1.03~1.59	1.12	1.04	1.17	1.49
FT3 (pg/mL)	2.38~4.68	3.89	3.63	4.27	3.67
sTSH (μ IU/mL)	0.64~6.27	8.99	7.01	9.19	1.80

TT4: 血清总甲状腺素; FT4: 游离甲状腺素; FT3: 游离三碘甲状腺原氨酸; sTSH: 超敏促甲状腺激素。

2 讨论

本例患儿从口服 VPA 抗癫痫治疗后,在缓慢调整 VPA 用量的过程中,逐渐出现精神欠佳,自觉颈部肿大,甲状腺彩超未见异常,检验指标仅提示 TSH 升高,甲状腺自身抗体呈阴性,排除了自身免疫性因素,结合患儿既往无特殊病史,无其余可能导致甲功异常的用药史,且此次抗癫痫药物服用剂量及给药方法也符合用药规定,故考虑患儿甲功异常为 VPA 的罕见药物不良反应。

尽管 VPA 说明书提示“甲状腺机能衰退”为罕见的药物不良反应,国内外已有相关的研究报道,但是目前暂无文献报道其具体发生率。庄红艳等^[3]报道了 VPA 致甲状腺功能减退症一例,患者在使用 VPA 抗癫痫治疗前甲功正常,抗癫痫治疗后出现亚临床甲状腺功能减退,并且甲功指标随着调整 VPA 用量而改变。Han 等^[4]通过一项 Meta 分析,其中涵盖了 8 种抗癫痫药物和 4 135 名参与者的数据,证实使用 VPA 可能导致亚临床甲状腺功能减退症。国外一项研究^[5]测定了 41 例患儿和 41 例性别和年龄匹配的健康儿童的甲功、TGAb 和 TPOAb 水平,约 1/3 血清 VPA 水平正常的儿童出现 TSH、FT3 升高,停药后甲功可恢复正常。Alhyan 等^[6]研究发现 VPA 单药治疗儿童癫痫 6 个月后,FT4 水平显著降低,TSH 水平显著升高,17.7% 的参与者发展为亚临床甲状腺功能减退症。

亚临床甲状腺功能减退症是临床常见的内分泌疾病,女性多见,它通常缺乏明显的临床症状和体征,诊断主要依赖于实验室检查,是指仅有血清 TSH 水平升高,而 TT4 和 FT4 水平正常^[7]。儿童亚临床甲状腺功能减退症的诊断亦是如此。目前临床上关于儿童亚临床甲状腺功能减退的治疗仍存在争议。国外有研究^[8]表明,大多数情况下亚临床甲状腺功能减退的患儿甲状腺功能会随着生长发育自行恢复正常,只有少数病例会发展为甲状腺功能减退症或自身免疫性甲状腺炎。儿童亚临床甲状腺功能减退症的治疗取决于 TSH 升高的程度和病因,应根据个体情况进行调整^[9]。目前建议重度亚临床甲状腺功能减退的患儿和有临床症状的儿童进行 TH 替代治疗^[10]。VPA 对甲状腺功能的影响是暂时的、可逆的,停药或者调整用量后 TH 水平均可

恢复正常,鉴于治疗需要可同时补充 TH,以维持甲状腺功能在正常范围。虽然目前没有明确的研究表明儿童轻度的亚临床甲状腺功能减退与生长和神经认知发育相关,但也应引起重视^[10-11]。

综上,VPA 是临床常用于治疗儿童癫痫的有效药物,尽管许多文献支持 VPA 对甲状腺功能并无明显影响,但是在治疗过程中也应注意其对甲状腺功能罕见的影响,治疗期间,除了常规监测血常规、肝肾功能,也应定期检查甲状腺功能,并及时治疗。

参考文献

[1] Brigo F,Igwe SC. Ethosuximide,sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017, 2 (2): CD003032.

[2] Romoli M,Mazzocchi P,D'Alonzo R,et al. Valproic acid and epilepsy:from molecular mechanisms to clinical evidences [J]. Current Neuropharmacology,2019,17(10):926—946.

[3] 庄红艳,马英明,刘辉,等. 丙戊酸钠缓释片致亚临床甲状腺功能减退 1 例[J]. 中国药师,2019,22(1):123—124.

[4] Han Y,Yang J,Zhong R,et al. Side effects of long-term oral anti-seizure drugs on thyroid hormones in patients with epilepsy:a systematic review and network meta-analysis[J]. Neurological Sciences,2022,43(9):5217—5227.

[5] Ilic V,Bogicevic D,Miljkovic B,et al. Duration of valproic acid monotherapy correlates with subclinical thyroid dysfunction in children with epilepsy[J]. Epileptic Disorders,2016,18(2):181—186.

[6] Alhyan P,Aggarwal A,Chhillar N,et al. Effect of valproate monotherapy on thyroid function tests and magnesium levels in children with epilepsy[J]. Cureus,2023,15(5):e39712.

[7] 中华医学会内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志,2017,33(2):167—180.

[8] Murillo-Vallés M,Martinez S,Aguilar-Riera C,et al. Subclinical hypothyroidism in childhood,treatment or only follow-up? [J]. BMC Pediatrics,2020,20(1):282.

[9] 孙烁烁,韦晓,陈国芳,等. 儿童亚临床甲状腺功能减退的诊治:困惑与共识[J]. 内科理论与实践,2021,16(6):438—441.

[10] Vigone MC,Capalbo D,Weber G,et al. Mild hypothyroidism in childhood:who,when,and how should be treated? [J]. Journal of the Endocrine Society,2018,2(9):1024—1039.

[11] Salerno M,Improda N,Capalbo D. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE Subclinical hypothyroidism in children [J]. European Journal of Endocrinology, 2020, 183 (2): R13—R28.

(收稿日期:2024—12—12 修回日期:2025—03—22)