

儿童急性淋巴细胞白血病伴癫痫发作 51 例临床分析

徐 敏^{1,2} 周文杰¹ 汤继宏¹ 师晓燕¹ 张兵兵¹ 肖 潇¹

1. 苏州大学附属儿童医院神经内科 (江苏苏州 215025); 2. 江苏省盐城市第三人民医院儿科 (江苏盐城 224001)

摘要: **目的** 分析儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)治疗过程中出现癫痫发作的临床特点。**方法** 回顾性分析 2011 年 1 月至 2019 年 6 月诊断为 ALL 伴癫痫发作患儿的临床资料。**结果** 研究期间共收治 ALL 患儿 978 例, 其中 51 例(5.2%) 在 ALL 治疗后出现癫痫发作症状, 男 39 例、女 12 例, 中位年龄 7.4 (3.7~11.1) 岁。其常见病因为化学药物神经毒性(12 例)、颅内出血(7 例)、低钠血症(6 例)、白质脑病(5 例)、热性惊厥(5 例)、可逆性后部脑病综合征(4 例)。首次发作以全面性发作相对多见, 根据引起癫痫发作的病因不同, 癫痫发作后常同时伴有意识障碍、局灶症状等表现。39 例在首次癫痫发作后行神经影像学检查, 27 例异常; 在完成随访的 30 例中, 有 14 例影像学异常, 其中 8 例复查结果提示多数病灶具有可逆性, 4 例后遗脑软化灶。39 例首次癫痫发作后脑电图提示异常 28 例, 以中-高波幅慢波发放为主。在完成随访的 30 例患儿中, 18 例无明显后遗症。**结论** 癫痫发作是 ALL 治疗期间较常见的神经系统并发症, 首次癫痫发作的病因及其伴随表现具有多样性, 尽早予神经影像学 and 脑电图检查有助于早期诊断及治疗。

关键词: 急性淋巴细胞白血病; 癫痫发作; 临床特点; 预后; 儿童

Clinical analysis of 51 cases of acute lymphoblastic leukemia with seizures in children XU Min^{1,2}, ZHOU Wenjie¹, TANG Jihong¹, SHI Xiaoyan¹, ZHANG Bingbing¹, XIAO Xiao¹ (1. Department of Neurology, Children's Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215025, Jiangsu, China; 2. Department of Pediatrics, The Third People's Hospital of Yancheng, Yancheng 224001, Jiangsu, China)

Abstract: **Objective** To analyze the clinical characteristics of seizures in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) during treatment. **Methods** The clinical data of children diagnosed with ALL complicated with seizures from January 2011 to June 2019 were analyzed retrospectively. **Results** A total of 978 children with ALL were admitted, of which 51 (5.2%) developed seizure symptoms after ALL treatment, 39 males and 12 females, with a median age of 7.4 years (3.7-11.1). Their common etiologies were chemical drug neurotoxicity (12 cases), intracranial hemorrhage (7 cases), hyponatremia (6 cases), white matter encephalopathy (5 cases), febrile convulsions (5 cases), and reversible posterior encephalopathy syndrome (4 cases). First seizures were relatively common with generalized seizures, and depending on the cause of the seizures, they were often accompanied by impaired consciousness, focal symptoms and other clinical features. A total of 39 children in this group underwent cranial CT or MRI after the first seizure, and 27 were abnormal. In the 30 cases with successful follow-up, 14 cases had abnormal imaging, including 8 cases with reversible foci and 4 cases with cerebral softening foci. Twenty-eight cases had abnormal EEG results after the first seizure, mainly with medium-high amplitude slow wave emission. Of the 30 children successfully followed up, 18 had no significant sequelae. **Conclusion** Seizures are common neurological complications in children with ALL during treatment. The etiology of the first seizure and its accompanying clinical characteristics are diverse. Timely neuroimaging and EEG examinations are helpful for early diagnosis and treatment.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia; Seizures; Clinical characteristics; Prognosis; Child

基金项目: 江苏省卫生健康委科研课题面上项目 (No.H2018010); 江苏省高等学校自然科学研究面上项目 (No.20KJB320017)
通信作者: 汤继宏 电子邮箱: tjhzsh@126.com



J Clin Pediatr Vol.40 No.2 Feb. 2022

急性白血病是发病率最高的儿童恶性肿瘤,其中急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)占儿童急性白血病的75%左右,是儿童急性白血病的最主要类型。加强化疗明显改善ALL预后的同时也显著增加了化疗后不良事件的发生率,如包含鞘内甲氨蝶呤(MTX)注射的治疗方案常导致神经毒性发生^[1-2],尤其以癫痫发作更为常见,据统计,在8%~13%的ALL患者治疗中出现了癫痫发作症状^[3-4]。相比于未出现癫痫发作的ALL患者,伴有癫痫发作者存在更高的晚期神经系统并发症的风险,可导致症状性癫痫和智力发育迟缓^[5-6]。本研究对ALL患儿癫痫发作后的临床表现和影像学、脑电图检查等资料进行分析,以提高临床上对于儿童ALL伴癫痫发作的认识。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2011年1月至2019年6月苏州大学附属儿童医院血液肿瘤科收治并诊断为ALL伴癫痫发作患儿的临床资料。研究对象纳入标准:①年龄7个月~14岁;②初诊确诊为ALL;③按照中国儿童白血病协作组-ALL2008方案(CCLG-ALL2008方案)^[7]或中国抗癌协会小儿肿瘤委员会-ALL2015方案(CCCG-ALL2015方案)^[8]进行治疗者;④化疗后首次出现癫痫发作。排除标准:①明确诊断ALL前已诊断为癫痫或癫痫综合征;②既往有先天性疾病或遗传代谢病;③以癫痫发作为首发症状,之后再诊断为ALL者。

本研究经医院医学伦理委员会批准(No. 2021CS142),患儿监护人知情并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集和随访 收集患儿住院以及随访期间的临床资料,包括性别、年龄、癫痫发作时间及临床表现、影像学检查、脑电图结果。对所有患儿进行随访,其中30例完成随访。19例在神经内科门诊随访,7例电话随访,4例再次癫痫发作入院随访。30例完成随访患儿出院时间最短6个月,最长7年,随访终止时间为2019年12月31日。

1.2.2 症状性癫痫诊断标准 癫痫发作与癫痫不

同,病程期间出现癫痫发作,且符合癫痫的临床实用性定义^[9-10],即为症状性癫痫。①至少两次非诱发性癫痫发作(未找到明确急性诱因的发作),且两次发作间隔时间>24小时。②一次非诱发性癫痫发作,且在未来10年内再次癫痫发作的风险与两次非诱发性癫痫发作后的再发风险相当(至少60%),再发风险有以下危险因素中任意一条可考虑症状性癫痫:a.脑电图显示典型痫样放电,且该放电与癫痫发作有相关性;b.神经影像学提示脑结构异常,且该异常与癫痫发作有相关性;c.有明显脑功能障碍,如精神运动发育迟滞、局灶体征(肢体瘫痪、肢体感觉障碍、失语、偏盲等),或远期症状性病因(既往脑损伤或先天皮层发育异常等静止性脑部病灶)等。

1.2.3 ALL伴癫痫发作患儿后遗症评估 采用全球疾病负担重点控制项目分级(the global burden of disease-disease control priorities project, GBD-DCPP 分级)表^[11]对完成随访的30例患儿进行后遗症评估。

2 结果

2.1 一般情况

研究期间共收治ALL患儿978例,其中51例(5.2%)在ALL治疗后出现癫痫发作症状,男39例、女12例,中位年龄7.4(3.7~11.1)岁。在后续随访中11例患儿死亡,40例存活。

51例ALL患儿中,34例(66.7%)首次癫痫发作发生在化疗诱导期或骨髓移植后期,其中19例(37.3%)发生在化疗诱导期,15例(29.4%)发生在骨髓移植后期。首次癫痫发作时可确定病因47例(92.2%),病因为化学药物神经毒性12例(23.5%),颅内出血7例(13.7%),低钠血症6例(11.8%),白质脑病5例(9.8%),热性惊厥5例(9.8%),可逆性后部脑病综合征4例(7.8%),病毒性脑炎2例(3.9%),中枢神经系统白血病2例(3.9%),细菌性脑膜炎、脑梗塞、急性静脉窦血栓形成、低血糖各1例(各2.0%);无法确定病因4例(7.8%)。

2.2 ALL患儿首次癫痫发作时伴随的临床表现

51例患儿在出现首次癫痫发作时伴随症状发生在癫痫发作之前1天或癫痫发作之后。33例(64.7%)



有意识障碍,表现为意识模糊或昏迷、昏睡、嗜睡等,其次为局灶症状。见表1。

表1 51例患儿首次癫痫发作时伴随表现

临床表现	例数(%)
意识模糊或昏迷	16(31.4)
昏睡	9(17.6)
嗜睡	8(15.7)
肌力降低或肢体运动障碍	6(11.8)
肌张力增高	6(11.8)
神情淡漠	4(7.8)
易激惹或烦躁	3(5.9)
语言障碍	3(5.9)
视物模糊	3(5.9)
头痛伴恶心或呕吐	3(5.9)
肢体震颤	2(3.9)

51例患儿中25例癫痫发作次数 ≥ 2 次,其中13例2次发作间隔 ≤ 24 小时。全面性发作34例,全面性发作后出现癫痫持续状态8例;局灶性发作17例。

2.3 发展为症状性癫痫8例患儿治疗情况

在完成随访的30例患儿中,8例(26.7%)发展为症状性癫痫,均予抗癫痫药物治疗。其中5例单用左乙拉西坦、1例予左乙拉西坦联合托吡酯治疗,癫痫发作均得到控制。1例单用左乙拉西坦治疗后仍反复发作,联合托吡酯、硝西泮治疗,发作控制。1例单用苯巴比妥治疗,癫痫再次发作后改为奥卡西平单药治疗,发作控制。

2.4 头颅CT或MRI检查结果

39例ALL患儿在首次癫痫发作后完善了影像学检查,14例行头颅CT检查,25例行头颅MRI检查。其中27例(69.2%)影像学检查有异常表现,主要表现为脑萎缩即脑沟脑裂增宽或伴脑室系统扩大(11例),脑白质病变包括白质脑病和可逆性后部脑病综合征(9例)、颅内出血(7例)、脑梗塞(1例)、静脉窦血栓形成(1例)。

完成随访的30例患儿首次神经影像学检查后2~4周复查头颅CT或MRI,异常14例(46.7%),主要为颅内出血灶部分吸收、脑白质病变较前缩小、脑梗死和静脉窦血栓形成病变范围减小、脑萎缩等。其中8例(57.1%)2~4周再次复查示颅内病灶变化不明显;首次神经影像学检查后半年复查提示颅内结构性病灶(脑白质病变、脑出血和脑梗死病灶)大

部分消失,4例(28.6%)后遗脑软化灶,其中首次影像学检查提示颅内出血3例、脑梗死1例。

2.5 脑电图检查结果

51例ALL患儿中39例在癫痫首次发作后行脑电图检查,正常11例,异常28例。18例表现为中-高波幅慢波发放,10例有癫痫样波发放,即尖波、棘波或复合波发放。

2.6 随访和预后

完成随访的30例患儿根据GBD-DCPP分级,18例(60.0%)无明显神经系统后遗症,12例(40.0%)留有神经系统后遗症。12例患儿中,后遗症较轻8例,严重4例,其中2例为癫痫合并认知运动障碍。

3 讨论

癫痫发作是ALL治疗期间较常见的神经系统并发症。本研究诊断为ALL患儿978例,治疗过程中伴癫痫发作51例,发生率为5.2%,而相关研究报道接受不同方案治疗的ALL患儿癫痫发作发生率为8%~13%^[3,12-15]。本研究的发生率相对较低,分析原因可能是治疗方案中无头颅放射治疗,同时加强支持治疗等,改善了患儿的预后。文献报道ALL患儿癫痫发作通常发生在化疗诱导期^[13,16]。本研究37.3%患儿发生在化疗诱导期,这可能与在ALL治疗中使用的化疗药物的神经毒性有关,后者是导致化疗相关神经毒性的主要原因。相关研究报道1例13岁ALL患儿使用MTX治疗引起反复癫痫发作^[17]。1例ALL患儿在使用L-天冬酰胺酶治疗后出现癫痫发作^[18]。而1例11岁ALL患儿在使用长春新碱治疗后出现了全身性癫痫发作,在治疗期间,患儿没有接受MTX鞘内注射或L-天冬酰胺酶皮下注射^[19]。本研究患儿所用化疗方案基本相同,药物差别不明显,排除颅内出血、脑梗死、颅内感染、中枢神经系统白血病等脑部器质性病因,考虑化疗药物的神经毒性导致癫痫发作。在骨髓移植后期的ALL伴癫痫发作有15例(29.4%),排除脑部器质性病因,同样要考虑移植后的抗排异药物如环孢素A、他克莫司等化学药物的神经毒性所致^[20]。

本研究51例ALL伴首次癫痫发作患儿中47例



能明确病因,其中化学药物神经毒性、颅内出血、低钠血症、白质脑病、可逆性后部脑病综合征等多见,与文献报道大致相符^[3,21]。本研究发现,在 ALL 患儿首次癫痫发作伴随的临床表现中,33 例(64.71%)有意识障碍,表现为意识模糊或昏迷、昏睡、嗜睡等,其次为局灶症状。癫痫发作伴随表现与导致癫痫发作的病因有关,如颅内出血可引起意识障碍、肢体运动障碍、头痛伴恶心或呕吐等;脑梗死可出现运动障碍或肌张力改变等;白质脑病或可逆性后部脑病综合征可出现意识障碍、语言障碍、视物模糊等。儿童 ALL 治疗后出现癫痫发作的机制复杂多样,大剂量甲氨蝶呤治疗后,血浆同型半胱氨酸水平升高,也可能是癫痫发作的诱因^[22]。接受 L-天冬酰胺酶治疗的患儿可出现凝血和纤溶过程中血浆蛋白耗竭^[18],最终导致出血性和血栓性脑血管病变。长春新碱作用于下丘脑,引起抗利尿激素过量分泌导致低钠血症发生,从而诱发癫痫发作。ALL 治疗中另一种常见的早期并发症为可逆性后部脑病综合征^[23-24],也以癫痫发作的症状最为常见。本研究中,癫痫发作为全面性发作为 66.7%、局灶性发作 33.3%,与多数研究报道一致^[3,17,19,25]。ALL 伴发的癫痫发作通常为急性发作,多数发作在 24 小时内消失。大多数情况下,化疗期间的癫痫发作不需要诊断为癫痫,但有些患儿在急性期出现首次癫痫发作后,不能很好的控制发作,或脑损伤较重,可继发为症状性癫痫,需要长期服用抗癫痫药物。对于有脑损伤或神经系统异常表现的该类患儿,建议抗癫痫治疗至少 2 年或直至白血病治疗结束^[5]。

脑电图和头颅影像学检查对出现癫痫发作的 ALL 患儿诊断起到很大作用。本研究中 39 例行脑电图检查者中 28 例出现以慢波改变为主的异常。相关研究表明,52.2% 患儿在治疗 1~10 天脑电图出现异常背景活动,43.5% 在治疗 10~60 天出现异常背景活动,只有 4.3% 在治疗后期才出现异常背景活动^[26]。脑电图异常背景活动提示脑功能障碍,但这种改变并不能作为癫痫的诊断。对于出现癫痫发作的 ALL 患儿,在出现症状后 48 小时内应给予完整的神经系统体格检查、脑电图以及头颅 CT 和/或

MRI 检查等,以准确判断中枢神经系统病变^[16]。由于儿童 ALL 化疗方案中常见的药物,如 L-天冬酰胺酶可导致出血性和血栓性脑血管事件,MTX 可诱发脑白质病变^[17-18],因此对 ALL 伴首次癫痫发作患儿的病因评估应首先采用脑成像研究,若脑成像检查结果未能明确病因,则应结合代谢检查和脑脊液评估,以判断是否存在电解质异常、疾病复发和颅内感染等其他因素^[3]。本研究 39 例 ALL 伴发癫痫发作患儿的影像学检查中发现 27 例异常,提示影像学检查的重要性。在 30 例完成随访的患儿中,14 例神经影像学检查结果异常,其中 8 例在半年左右颅内病灶大部分消失,说明 ALL 伴癫痫发作患儿的影像学异常有一定的可逆性,及时处理预后较好。

结合癫痫发作的临床表现和影像学检查可明确大部分患儿的病因。如影像学检查无异常,即便 ALL 患儿有过急性癫痫发作,在纠正或消除病因后可继续观察,无需采用抗癫痫药物治疗。在评估是否需要应用抗癫痫药物预防癫痫发作时,反复癫痫发作临床表现、影像学结构性病变和脑电图癫痫样放电是重要的预测因素,尤其反复癫痫发作的表现更为重要^[27]。本研究 8 例患儿反复癫痫发作后继发为症状性癫痫,予左乙拉西坦治疗后得到较好控制,左乙拉西坦与抗癌药发生药物-药物相互作用的可能性较低,对骨髓再生的抑制较轻^[28],提示此类抗癫痫药具有较好疗效和安全性。

本研究完成随访的 30 例患儿中,12 例有神经系统后遗症,其中仅 4 例(13.33%)有明显不良预后。本研究的样本量偏少,有待今后多中心大样本的临床研究,以准确判断 ALL 伴癫痫发作患儿的预后。

参考文献:

- [1] Maxwell RR, Cole PD. Pharmacogenetic predictors of treatment-related toxicity among children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2017, 12(3): 176-186.
- [2] Tang JH, Tian JM, Sheng M, et al. Study of posterior reversible encephalopathy syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia after induction chemotherapy [J]. *J Child Neurol*, 2016, 31(3): 279-284.



- [3] Maytal J, Grossman R, Yusuf FH, et al. Prognosis and treatment of seizures in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Epilepsia*, 1995, 36(8): 831-836.
- [4] Goyal M, Bangert BA, Wiznitzer M. Mesial temporal sclerosis in acute childhood leukemias [J]. *Epilepsia*, 2003, 44(1): 131-134.
- [5] Anastasopoulou S, Heyman M, Eriksson MA, et al. Seizures during treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: a population-based cohort study [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020, 27: 72-77.
- [6] Rao RD, Swanson JW, Dejesus RS, et al. Methotrexate induced seizures associated with acute reversible magnetic resonance imaging (MRI) changes in a patient with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2002, 43(6): 1333-1336.
- [7] 陈波, 宪莹, 苏庸春, 等. CCLG-ALL 08 方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病毒副作用的临床研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(9): 737-742.
- [8] 许凤玲, 管贤敏, 温贤浩, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病化疗相关严重不良反应的临床分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(8): 828-833.
- [9] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- [10] 吴立文, 金丽日. 解读新的癫痫临床实用性定义 [J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(8): 513-515.
- [11] Edmond K, Clark A, Korczak VS, et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(5): 317-328.
- [12] Baytan B, Evim MS, Güler S, et al. Acute central nervous system complications in pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. *Pediatr Neurol*, 2015, 53(4): 312-318.
- [13] Millan NC, Pastrana A, Gutter MR, et al. Acute and sub-acute neurological toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2018, 65: 86-93.
- [14] Nassar SL, Conklin HM, Zhou Y, et al. Neurocognitive outcomes among children who experienced seizures during treatment for acute lymphoblastic leukemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(8): 10.
- [15] Andrés-Jensen L, Attarbaschi A, Bardi E, et al. Severe toxicity free survival: physician-derived definitions of unacceptable long-term toxicities following acute lymphocytic leukaemia [J]. *Lancet Haematol*, 2021, 8(7): e513-e523.
- [16] Parasole R, Petruzzello F, Menna G, et al. Central nervous system complications during treatment of acute lymphoblastic leukemia in a single pediatric institution [J]. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51(6): 1063-1071.
- [17] Hamamoto K, Oriuchi N, Kanazawa T, et al. Mesial temporal sclerosis associated with methotrexate-induced leukoencephalopathy [J]. *Pediatr Neurol*, 2009, 40(4): 306-309.
- [18] Hammad MY, Frenkel EP, Bick R. L-asparaginase-provoked seizures as singular expression of central nervous toxicity [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2000, 6(4): 234-238.
- [19] Mahapatra M, Kumar R, Choudhry VP. Seizures as an adverse drug reaction after therapeutic dose of vincristine [J]. *Ann Hematol*, 2007, 86(2): 153-154.
- [20] 刘素香, 肖佩芳, 胡绍燕, 等. 儿童造血干细胞移植后神经系统并发症的临床分析 [J]. *中华器官移植杂志*, 2019, 40(11): 691-695.
- [21] Antunes NL. Seizures in children with systemic cancer [J]. *Pediatr Neurol*, 2003, 28(3): 190-193.
- [22] Kishi S, Griener J, Cheng C, et al. Homocysteine, pharmacogenetics, and neurotoxicity in children with leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(16): 3084-3091.
- [23] Banerjee JS, Heyman M, Palomäki M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: risk factors and impact on the outcome in children with acute lymphoblastic leukemia treated with nordic protocols [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2018, 40(1): e13-e18.
- [24] 张雷, 吴学东. 儿童急性淋巴细胞白血病合并可逆性后部脑病综合征 2 例并文献复习 [J]. *亚洲儿科病例研究*, 2020, 8(2): 13-17.
- [25] Anastasopoulou S, Eriksson MA, Heyman M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia: clinical characteristics, risk factors, course, and outcome of disease [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(5): e27594.
- [26] Goldberg-Stern H, Cohen R, Pollak L, et al. The mystery of electroencephalography in acute lymphoblastic leukemia [J]. *Seizure*, 2011, 20(3): 194-196.
- [27] Guruprasad CS, Binitha R, Nair M, et al. Etiological profile of seizures in children undergoing chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia [J]. *Pediatr Hematol Oncol J*, 2016, 1(2): S12.
- [28] Yap KY, Chui WK, Chan A. Drug interactions between chemotherapeutic regimens and antiepileptics [J]. *Clin Ther*, 2008, 30(8): 1385-1407.

(收稿日期: 2021-07-27)

(本文编辑: 蔡虹蔚)

