

【译者前言】 国际抗癫痫联盟(ILAE)分类和术语委员会于2010年在ILAE的官方杂志《Epilepsia》刊发了“发作和癫痫分类框架相关术语及概念的修订”报告。报告的内容反映了近年来有关癫痫领域的基础和临床研究进展,对临床一直沿用的1981年版的癫痫发作分类和1989年版的癫痫和癫痫综合征分类所使用的术语和概念进行了重要改动,并提出了一些新的概念和术语。如重新定义了全面性和局灶性发作的概念,对1981年的发作分类进行了修改,修订了癫痫病因学的术语等。报告提倡从多个维度(dimension)来描述癫痫综合征的特征,并力求以“科学分类法”对发作和癫痫综合征进行分类,尽管目前我们对癫痫的认识还未能达到这个目标。本报告发表后,在国内外癫痫学界引起了广泛讨论,并存在不少争论。但科学正是在不断探讨和争论中进步的。为了帮助国内同行了解本次修订的内容,促进参与国际范围的交流讨论,我们对报告全文进行了翻译(包括正文和评注),不当之处希望大家批评指正。稿件原文发表于《Epilepsia》2010年第51卷676-685页。

文章编号:1005-2224(2011)07-0

发作和癫痫分类框架相关术语和概念修订

——国际抗癫痫联盟分类和术语委员会报告,2005—2009年

邓 飏 译,张月华 刘晓燕 审校

中图分类号:R72 文献标志码:B

1 报告正文

癫痫发作和癫痫的分类历史在很大程度上取决于仔细的临床观察和专家的观点。国际抗癫痫联盟(ILAE)最早于1960年发布了癫痫发作的分类,后于1981年进行了官方更新(ILAE分类与术语委员会,1981年),并于1989年提出了癫痫的分类(ILAE分类与术语委员会,1989年),这些分类最主要是基于最新的现代神经影像学、遗传学技术和分子生物学概念。当时的制定者也预见到随着不断获取的新信息和新技术的发展,这些分类势必需要不断更新。然而这并不是一项简单的任务。专家们曾尝试更新1981年和1989年的分类方案(Engel,2001年,2006年),但并未提出新的分类建议。

在2005—2009年任期的ILAE分类与术语委员会修订分类方案的最初动机及继续修订的目的是将癫痫分类从由专家观点主导的武断争议中解放出来,使其能充分体现和符合基础及临床神经科学所取得的进展,并使这些进展能够与临床实践紧密结合。在以下报告中,我们将介绍2005—2009年任期内ILAE分类与术语委员会的主要发现及缜密思考后的建议,并在正文中穿插了相关注释和评论。这些评论为修订方案提供了相关背景、解释及理由,

同时也提供了从不同视角来理解修订的各种考虑及做出这些特别决定的依据。

尽管这些术语和概念已经发生了变化,我们仍然强调,对已得到人们认可并由2006年特别工作组报告(Engel,2006年)更新的癫痫病(“综合征”)列表并未进行修改(除了命名外)。此外,癫痫术语和概念的修订,对世界各地的临床医师如何应用这些电-临床综合征并不产生任何实际的影响,这些电-临床综合征已经得到国际公认且每天都在广泛使用。

1.1 发作及癫痫分类的术语与概念

1.1.1 发作起始方式与发作的分类

1.1.1.1 发作起始方式 全面性癫痫发作的概念是起源于分布在双侧大脑半球网络中的某一点,并快速扩散;这个双侧分布的网络包括皮质和皮质下结构,但不一定包括整个皮质;虽然单次发作可表现为局灶性特征,但起源部位和侧别在各次发作之间并非恒定;全面性发作可不对称。局灶性癫痫发作的概念是起源并局限于一侧半球的网络;这个网络可是局部或更广泛的分布;局灶性发作可起源于皮质下结构;对于每一种发作类型而言,每次发作的起始部位固定,易于扩散,可累及对侧皮质。但在有些病例,不止存在一个起源网络,可有多种发作类型,但每种发作类型有其恒定的起源部位。根据目前对发病机制的认识,局灶性发作并不能做出自然的分类。

1.1.1.2 发作的分类 以下是对1981年发作的分类做出

作者单位:北京大学第一医院儿科,北京 100034

电子信箱:zhangyhdr@126.com

特别修改(表1)。(1)新生儿发作不再作为独立的情况,其可在建议的框架内进行分类。(2)简化和修改了此前对失神发作的亚分类,肌阵挛失神发作和眼睑肌阵挛目前已得到认可。(3)在1981年发作分类中痉挛并未被明确提出,但目前已被包括在内。“癫痫性痉挛”包括婴儿痉挛,此术语之前(Blume等,2001年)已被认识。由于痉挛可在婴儿期后持续存在或在婴儿期后新发(Camfield等,2003年;Goldstein & Slomski,2008年),故使用“癫痫性痉挛”这个更加广泛的概念。尚不能确定将痉挛分类为局灶性、全面性或两者兼有之,故将其单独归为不明确的一组。(4)不再将局灶性发作分为不同类型(如复杂部分性与简单部分性发作)。但对意识或觉醒度的降低或其他认知障碍特点、部位及发作性事件进展的认识,对于评估个体患者和特殊目的(如区别癫痫发作与非癫痫事件、随机对照试验及手术)很重要。本建议并不反对依据这些特点或其他特征对局灶性发作进行描述。(5)肌阵挛失张力发作(以前称为“肌阵挛站立不能发作”)已被公认。

表1 发作的分类¹⁾

全面性发作
强直 阵挛(可以任何形式组合)
失神
典型失神
不典型失神
伴特殊形式的失神
肌阵挛失神
眼睑肌阵挛
肌阵挛
肌阵挛
肌阵挛失张力
肌阵挛强直
阵挛
强直
失张力
局灶性发作
不确定的发作
癫痫性痉挛

注:1)如发作不能明确诊断为上述范畴的一种发作类型,在获得更多的信息明确诊断之前,应该考虑属于不能分类的发作。但不能分类不应作为一个分类项目

1.1.2 局灶性发作的描述语 出于实用性和为了保持对1981年分类的延续性,根据不同目的,此前对局灶性发作的描述仍可单独或联合使用。我们列出了与1981年分类保持延续性的术语例子,这些例子来自于发作分类术语表(Blume等,2001年,表2)。

癫痫持续状态的分类将在以后作为一个单独的主题进行报告。

1.2 基本病因类型(病因学) 推荐用以下3个术语及其

表2 根据发作时意识损伤程度描述局灶性发作¹⁾

无意识或知觉损伤
伴有可见运动或自主神经成分。大致相当于“简单部分性发作”的概念
“局灶性运动”和“自主神经”术语能够根据发作表现恰当的表述这个概念
仅有主观的感觉或精神症状。相当于“先兆”,来自2001年词汇表
有意识或知觉损伤
大致相当于“复杂部分性发作”的概念
演变为双侧的惊厥性²⁾发作
包括强直、阵挛或强直和阵挛成分。代替“继发性全面性发作”一词

注:1)更详细的描述请参考Blume等2001年文章,其中有明确的定义和评论;2)在词汇表内认为“惊厥”是一个非专业性的名词;我们注意到惊厥一词以各种形式广泛用于医学各个领域,并且在各种语言间都有很好的翻译,因此,其使用得到认可

相关概念来取代特发性、症状性及隐源性的概念。

1.2.1 遗传性 对于遗传性癫痫的概念,最好的理解是指该癫痫是由已知或推测的基因缺陷直接导致,癫痫发作是其核心症状。对于遗传作用的了解可能来自于特异性的且已得到很好重复的分子遗传学研究,其甚至成为诊断性检查的基础(如SCNA1基因与Dravet综合征),或从合理设计的家系研究中能得出遗传因素在致病中起到核心作用的证据。认定遗传因素为疾病的基础并不排除环境因素(外因)影响疾病表现的可能性。到目前为止,无实质性证据支持特异的环境因素是这类癫痫的病因或成因之一。

1.2.2 结构性和代谢性 从概念上理解,通过合理设计的研究,已证明明确的结构性和代谢性病变或疾病可显著增加癫痫发病的风险。结构性病变包括获得性疾病,如卒中、外伤和感染。它们也可能是遗传因素所致(如结节性硬化、多种皮质发育畸形);但根据我们目前的理解,遗传缺陷和癫痫是各自独立的疾病。

1.2.3 未知病因 未知意指中立,表明根本病因仍是未知的。其可能有遗传缺陷的基础,也可能是某种尚未被认识的独立疾病的结果。

1.3 疾病、综合征与癫痫

1.3.1 疾病与综合征 尽管有理由去区分疾病与综合征的概念,但这两个术语在临床的使用并非始终一致,最终根据上下文和习惯来单独或一起使用这两个术语,本报告决定在描述癫痫时,不坚持疾病与综合征二者间的区别,同时提出以下至少3组或4组在本报告中引用的概念并描述如下:(1)电-临床综合征:今后综合征这一术语的使用应被限定于通过电-临床特征能够可靠识别的一组临床实体(entity)。对于不符合某一特定的电-临床综合征诊断标准的癫痫患者,可依据一系列相关的临床因素来描述(如已知的病因和发作类型)。但这并不能为其癫痫提供准确的(综合征性的)诊断。(2)其他一组癫痫(constellations):

电-临床综合征有着很明显的发育及遗传成分,除此之外,还有一部分不能被确认为独立的电-临床综合征,但其在临床上具有特殊损伤或其他原因并有特殊表现的一组癫痫。这些癫痫类型在临床上有诊断意义,并可能对临床治疗、特别是手术治疗有意义。这些包括颞叶内侧癫痫(伴海马硬化)、下丘脑错构瘤伴痴笑发作、半侧惊厥半侧瘫癫痫及 Rasmussen“综合征”。根据我们的理解,发病年龄不是这些疾病的分类特征,但有足够的特征将其视为独立的相对特异的诊断实体。让治疗这些患者的临床医生能认识这些疾病,比现在及将来是否将此疾病被看作“电-临床综合征”更为重要。(3)结构性/代谢性癫痫:本组包括继发于特殊结构/代谢性损伤或情况的癫痫,但根据目前的理解,本组并不符合特定的电-临床综合征类型,当然这在将来可能会改变。因此,这组疾病的特异性低于前两组。(4)病因不明的癫痫:这些癫痫既往被称为“隐源性”,而目前倾向使用病因“不明”。

1.4 癫痫分类与组成框架信息的维度(dimension) 关于综合征,局灶性与全面的二分法即“局灶或全面性癫痫”应被废弃。这是为了将临床表现与其病理基础区分开来。每种综合征和每例患者都可通过其他许多方面表现出不同的特征,通常是评价患者时的例行内容,且为区分已知综合征的基础要素。这些包括起病年龄、病前与病后的认知和发育情况、运动和感觉检查、脑电图特点、诱发因素、发作表现的模式,特别是与睡眠的关系。

1.4.1 疾病的自然演变 在构成癫痫组成框架的众多维度中,特别强调“自然”演变,因其在体现我们对癫痫全部本质不断增长的认识上相当重要。

1.4.2 癫痫性脑病 癫痫性脑病的概念已被逐渐接受和使用。在2006年报告中正式提出,并在此报告中予以定义。癫痫性脑病的具体概念是癫痫活动本身可造成严重的认知和行为损伤,并超过基础病理改变(如皮质发育不良)单独造成的损害,而且随着时间的推移不断恶化。这些损伤可为全面的,或具有选择性,且可表现出不同的严重程度。尽管有几种综合征常被认为是癫痫性脑病,但发作或癫痫产生的脑病性影响可出现在任何类型的癫痫中。

1.4.3 其他概念和名词 不推荐使用“灾难性”和“良性”。“灾难性”这一术语带有强烈感情色彩,不适合用于诊断性术语或分类。目前已越来越多地认识到癫痫与许多不同种类脑部疾病包括认知、行为、心理疾患及猝死、自杀的关系,而“良性”一词掩饰了这种关系。“良性”会误导医师、患者及家属,使其对这些可能发生的相关功能障碍没有警觉和准备。但目前这些综合征的名称还没有改变。

1.5 癫痫的过渡性组成框架(“分类”) 见表3,显示了ILAE分类与术语委员会以年龄为主线的癫痫分类列表,自1989年的癫痫分类以来,在修订分类时始终没有提出一个具体框架。相反,各种形式的癫痫(在各种特定层次)都是依据与特殊目的最相关的层次来组织分类框架的。这些分类都与1989年分类具有可比性(如发作起始、“病因学”、

表3 电-临床综合征和其他癫痫病

根据起病年龄排列的电-临床综合征¹⁾

新生儿期	良性家族性新生儿癫痫(BFNE)
	早期肌阵挛脑病(EME)
	大田原综合征
婴儿期	伴游走性局灶性发作的婴儿癫痫
	West综合征
	婴儿肌阵挛癫痫(MEI)
	良性婴儿癫痫
	良性家族性婴儿癫痫
	Dravet综合征
	非进行性疾病中肌阵挛脑病
儿童期	热性惊厥附加症(FS+),可起病于婴儿期
	Panayiotopoulos综合征
	肌阵挛失张力(以前称站立不能性)癫痫
	伴中央颞区棘波的良性癫痫(BECT)
	常染色体显性遗传夜间额叶癫痫(ADNFLE)
	晚发性儿童枕叶癫痫(Gastaut型)
	肌阵挛失神癫痫
	Lennox-Gastaut综合征
	伴睡眠期持续棘慢波的癫痫性脑病(CSWS) ²⁾
	Landau-Kleffner综合征(LKS)
	儿童失神癫痫(CAE)
青少年-成年期	青少年失神癫痫(JAE)
	青少年肌阵挛癫痫(JME)
	仅有全面强直-阵挛发作的癫痫
	进行性肌阵挛癫痫(PME)
	伴有听觉表现的常染色体显性遗传性癫痫(ADPEAF)
	其他家族性颞叶癫痫
	与年龄无特殊关系的癫痫
	部位可变的家族性局灶性癫痫(儿童至成人)
	反射性癫痫
其他一组癫痫	伴有海马硬化的颞叶内侧癫痫(MTLE伴HS)
	Rasmussen综合征
	伴下丘脑错构瘤的痴笑性发作
	半侧惊厥-半侧瘫-癫痫
	不符合上述任何诊断类型癫痫,区分的基础首先要明确是否存在已知的结构异常或代谢情况(假定原因),而后是发作开始的主要形式(全面性相对于局灶性)
由于脑结构-代谢异常所致的癫痫	皮质发育畸形(半侧巨脑回,灰质异位等)
	神经皮肤综合征(结节性硬化,Sturge-Weber等)
	肿瘤、感染、创伤、血管瘤、围生期损伤、卒中等
原因不明的癫痫	伴癫痫样发作,但习惯上不诊断为癫痫的一个类型
	良性新生儿惊厥(BNS)
	热性惊厥(FS)

注:1)电临床综合征的安排不反映病因;2)有时涉及睡眠时癫痫性电持续状态(ESES)

起病年龄),即采用同一层次不同等级的安排、对这些层次进行更详细的描述,或者根据需要用一个完全不同的层次。表3是在那些指定范围内按特异性层次组织分类。

2 评注

2.1 引言 在癫痫和发作的上下文关系中,“分类”一词被用来描述至少3个概念:(1)已被公认的各种形式癫痫的列表:对于具体的电-临床综合征,列表中组成并未做出任何改变,尽管列表中的发作类型相对之前的版本进行了简化。(2)以该列表组成框架和表述为基础的概念和结构:1989年分类(Commission, 1989年)所基于的概念已不能反映或准确地描述我们对发作和癫痫日益增长的认识。因此,现有的组织架构和概念已被摒弃或修改。我们用来描述发作和癫痫的层次应能够代表实用而自然的分类。此外,表中对于已认识的综合征的排序和组织不应单一、僵化,而应灵活,以反映我们目前对神经生物学、临床特征、预后的含义和其他任何与临床实践及研究有关的要素的最佳认识。(3)确定验证某个综合征实体及构成该实体特征的方法和过程:由综合专家意见“承认”某实体作为综合征进入列表的过程,应被基于对相关证据的客观分析和评估的系统所取代。这对提出潜在的综合征、指导自然分类及建立科学分类是必须的(Berg & Blackstone, 2006年等)。我们打算将来启动这样的程序。

回顾目前分类及修改术语和概念的过程,ILAE分类与术语委员会的工作得到了Monreale研讨会的协助(Capovilla等,2009年)。尽管我们对发作分类进行了修改和简化,但目前还没有充分的知识基础来提出新的癫痫分类(在组成框架的意义上)。因此,我们只是提出了新的术语和概念,以便能更好地反映出目前对这些问题的认识。我们的一个指导原则是力争清晰和简洁,所用术语应体现单独的特征、而非不同概念和维度的混合;另一个指导原则是,尽可能不以假设和断言作为分类的基础,不去涉足我们缺乏良好信息而作出决定的领域。我们提出新概念的同时也承认这些概念需要进一步的发展和证据证实(如对于全面性和局灶性发作)。

2.2 关于发作的分类和术语 本委员会采纳ILAE对癫痫发作的定义(Fisher等,2005年):“脑内异常过度或同步的神经元活动所产生的短暂的体征和(或)症状。”因此,本评论限于描述癫痫发作,而非帮助临床医师区分癫痫发作与非癫痫性事件。

“局灶性”和“全面性”这种二分法的分类,既被用来描述发作又被用来描述癫痫。实际上早在19世纪晚期,Hughlings-Jackson就已提出,局限性病灶的放电既可引起局灶性发作又可引起全面性发作(see York & Steinberg, 2009年)。基于新近的电-临床证据,本委员会感到对于发作来说,保留目前的术语仍然有一些实用性,尽管现在已普遍认同其不能很好地体现出清晰的二分法。将全面性发作定义为起源于双侧分布的网络并迅速扩散,部分原因

是试图说明有显著全面性本质的痉挛是与局灶性损害有关这一现象。这反应了在思考临床表现与基本病理关系方面一个有代表性的突破。关于如何更好地将痉挛归类,是作为全面性或局灶性,或二者兼有的问题上,既有许多活跃的讨论,也有难以调和的争论。最终,由于信息不够充分,本委员会各成员所提出的关于痉挛的多种见解仍不能很好地解决这一问题,因此,痉挛被单独作为一类。

1981年的发作分类中使用了简单部分性、复杂部分性和部分性发作继发全面性发作的说法(Commission, 1981年)。但这些术语是不准确的,如“简单”和“复杂”二词经常被误用或误解。此外,尽管有实际的社会学价值(如对驾驶而言),但根据意识和觉醒度的损伤进行区分是无法精确定义的(Gloor, 1986年)。对“继发”全面性缺乏正确的理解和一致的使用。目前我们还没有充分的信息提示在局灶性发作的范畴内创建一个科学的分类。我们建议根据特征来描述局灶性发作,对特定的、明确的目的来说是最实用的。例如,在许多情况下如在对癫痫与非癫痫事件做鉴别诊断和术前评估时(Luders等,1993年),描述发作的特征性组成特点和出现顺序十分有用。有些人希望有公认的一些术语来描述癫痫造成的功能障碍程度。我们鼓励对此感兴趣者参考发作症状学术语表(Blume等,2001年)中定义明确的描述性词汇。

2.3 术语学与基本病因的概念 特发性、症状性和隐源性的术语具有多种意义和内涵,承载了将多个概念归入同一简单词汇的假定。

2.3.1 特发性 特发性的概念在1989年文件中定义为:“除了可能的遗传易感性以外,没有基础的病因。特发性癫痫定义为年龄依赖性发病、临床和脑电图特征及推测的遗传性病因。”我们现在提出,应为推测存在遗传基础的一类癫痫设置最低限度。没有事实依据的主张是不被接受的,应归类为遗传性癫痫的癫痫综合征如儿童失神癫痫、常染色体显性遗传夜间额叶癫痫和Dravet综合征。应注意的是,在1989年分类中Dravet综合征并未归类为特发性癫痫;而现在认为Dravet综合征是一个遗传性癫痫。“特发性”一词同时也传达出这类癫痫对药物有高度反应性的观点。尽管并非全部,但许多传统上认为“特发性”的癫痫在可预测的年龄范围(另一个独立的特质或层次)内能够自然缓解,虽可明确观察到这些癫痫伴有许多轻微的认知和行为异常,但通常认为其不会并发其他后果或残疾。新的术语和概念要求病因的概念只包涵一个维度,没有其他方面的含义。病因不再等同于预后,“特发性”提示“良性”这一暗示也被有意地摒弃了。遗传缺陷可能对发作有其他的作用,但是根据我们目前的认识,这些作用并不能将遗传性的影响与癫痫发作直接联系起来。

2.3.2 症状性 “症状性”一词是不言而喻的事实;所有癫痫都是某些病变的症状。其通常代替了“不良预后”的概念。“结构性和代谢性”的说法是为了强调存在独立的疾病,其与癫痫之间并不存在直接的关系。把结构性和代谢

性疾病归为一组只是为了将这一概念与遗传性区别开(即遗传性相对于所有其他病因)。根据需要,可将这些异质性的病因分为结构性组和代谢性组并进一步分为亚组。在每个亚组中,应详细描述进一步的分类(如畸形、胶质瘤和线粒体病)。ILAE的其他委员会和世界各地的其他工作组正在解决这个问题。

2.3.3 隐源性 “隐源性”在1989年被定义为“推测为症状性的”,明显意味着“损伤性”。但从这些“隐源性”癫痫中已发现了某些遗传性的电-临床综合征,如常染色体显性遗传夜间额叶癫痫(ADNFLE)和常染色体显性遗传癫痫伴听觉特征(ADEAF)(Scheffer等,1995;Ottman等,1999年)。在用“不明”一词取代“隐源性”的过程中,委员会在科学分类的基础上,摒弃了以临床预感为基础的概念。应被归为“不明原因”的综合征的例子包括婴儿癫痫伴游走性部分性发作和婴儿肌阵挛癫痫[旧称婴儿良性肌阵挛癫痫(Engel,2006年)]。目前有理由将一些此前认为“特发性”的传统电-临床综合征也归入病因不明组中。这些包括良性Rolandic癫痫(Vadlamudi等,2006年)、Panayiotopoulos综合征和良性枕叶癫痫Gastuat型(Taylor等,2008年)。虽然遗传性因素可能与这些综合征有关,但近期证据(如同胞中缺乏或仅有很低的一致性)不支持遗传性因素起极为重要的作用。若今后有高质量的证据支持遗传学贡献的假设,这一问题将被重新审视。

2.4 基本病因概念 随着新的有关遗传对癫痫作用被逐渐认识,常难以明确地根据先前的区分方法更好地描述某些癫痫,举例来说,同源盒基因ARX具有表型异质性,包括婴儿痉挛和无脑回(Stromme等,2002年);STXPB1编码的蛋白参与突触囊泡的释放,与大田原综合征有关(Saitsu等,2008年)。这两个综合征均有严重的癫痫性脑病表现,对前一种情况,可能考虑ARX突变在结构或代谢范畴内的影响;而对STXPB1,因其蛋白产物的功能,可能会将其与遗传性癫痫的概念联系起来。目前,对于上述这两种情况均尚未作出定论。除非有足够的根据,否则没有必要对这些病因进行进一步分类;但仍需继续认识特殊的基因改变在其中产生的作用。我们提倡将关注的焦点集中在机制上,这一焦点最终会揭露其自然分类。“遗传性”与“结构-代谢性”这样过度简单的分类到时将会被一个对潜在病因更加精确的描述所取代。

2.4 再建“电-临床综合征”的概念,再认识诊断的精确性与不精确性

2.4.1 电-临床综合征 1989年报告中使用的“综合征”和“癫痫”的概念几乎可以互换,其结果是“综合征”一词被当作广泛和十分不严谨的概念。人们在对待非常特异性并很容易认识的实体(如儿童失神癫痫)与不易鉴别且未被很好描述的癫痫(如隐源性顶叶癫痫)时,词汇含义仿佛代表了相同水平的诊断精确性。1989年报告所提出的所有实体均被冠以同等的概念。

然而,一个电-临床综合征是临床特点、症状和体征的

综合,其共同定义了一个与众不同的、可认识的临床疾病。这些通常与遗传学、神经心理学、神经影像学一样,会成为治疗试验的焦点(如Scheffer等,1998、2008年;Guerrini等,2007年;Ottman等,2008年)。这些与众不同的疾病,可通过对典型的起病年龄、特殊的脑电图特征、发作类型和其他特点综合考虑,构成一个特异性诊断。诊断通常依次可提供关于治疗、处理和预后的相关信息。把某些癫痫如额叶局灶性癫痫称作“综合征”是不恰当的。新近认识到的电-临床综合征已被列在表3的第一部分,是根据典型的起病年龄这一最与众不同、临床最具特征性的维度来整理的,但这只是整理的一种方法的举例。

2.4.2 其他一组癫痫 是否将这些实体看作综合征或非综合征性癫痫,还有相当多的争议。但基于其临床特征,最终这组癫痫可以且应当被认识。将这些实体作为其他一组并不会降低其临床的重要性。

2.4.3 伴有结构和代谢异常的癫痫 以前,许多这样的癫痫被归为一组“症状性局灶性癫痫”,且根据其起源部位来区别。我们建议,少强调定位而多强调其潜在的结构或代谢病因。“症状性颞叶癫痫”这样的说法被更长却更精确的表达为“继发于颞叶皮质发育不良的局灶性癫痫”所取代。基于现有认识,定位并不是认识这些癫痫病因和预后的主要因素,进一步的组成框架需要考虑病变类型、发病年龄、部位、发作类型、特殊发作期及发作间期脑电图表现或其他因素。

2.4.4 原因不明的癫痫 这些癫痫占全部癫痫的三分之一或更多,对其最缺乏认识,但也是未来影像学和基因研究中最具前景的领域。然而,为了使这些研究更可行,我们需要用所有相关特征的详细描述取代通过发作间期定位的简单描述(如隐源性顶叶癫痫,见下节)。在这些尚未很好鉴别的癫痫中,有些可能是另外的遗传性电-临床综合征(如ADNFLE和ADEAF);当然,只有在其被充分描述后才能被正确认识。这一方法也促进了对癫痫的遗传性决定因素的识别。

2.5 癫痫分类和组成框架信息的其他维度 委员会决定对癫痫本身摒弃“全面性”和“局灶性”术语。出现在West综合征的“全面性”痉挛起源于局灶病变,在Dravet综合征中局灶性发作起源于弥漫的遗传性疾病,这些是最好的例证,说明为何这些术语不能充分反映癫痫背后的机制。

除了传统的维度和特征,对每个综合征和每例患者都可根据许多其他特点进行描述,这通常是评估一位患者的常规内容和在已知综合征中进行鉴别的基本要素。这些其他特点包括:病前认知和发育的情况、病后结局、运动和感觉检查、脑电图特点、诱发因素、发作发生与睡眠的关系。关于综合征的一个重要的传统分类“特发性全面性癫痫”可被保留,不过我们建议称之为“遗传性全面性癫痫”。

2.5.1 疾病的自然演变

2.5.1.1 癫痫性脑病 “癫痫性脑病”一词可用来特征性地描述综合征,也可用作一个实体。作为一组可描述的综

合征范畴,癫痫性脑病是一种电-临床综合征,其伴有脑病特征的可能性很大,且脑病在癫痫起病后出现或恶化。另一方面需要注意的是,作为一组疾病,其倾向于表现为耐药,但这是另一个特性或维度。将一个特定的综合征归入“癫痫性脑病”的范畴并不意味着这些患者都将出现脑病表现,虽其脑病表现的发生率通常很高。诊断一个患者有脑病性过程,需证实其无法像同龄人那样正常发育或出现技能倒退。需要注意的是,没有必要为了有一个脑病的过程而将已能确定的综合征诊断为“癫痫性脑病”(如West综合征,Dravet综合征)。癫痫性脑病可呈现不同的严重程度,并可发生在任何年龄。这一现象在婴儿期及儿童早期最为常见和严重。但在成人亦可因未控制的反复发作出现认知损伤(Hermann等,2006年)。尽管其机制与早期发育的机制相似或不同尚待探讨,但这一现象应被认识。癫痫性脑病的概念包括抑制癫痫活动能改善认知和行为。在部分病例,早期有效的干预事实上有益于控制发作和发育预后(Jonas等,2004年;Freitag & Tuxhorn,2005年;Jonas等,2005年;Lux等,2005年)。“癫痫性脑病”应被看作一个概念和对临床观察的描述,其体现了癫痫对脑具持续有害的作用,及对发育中的脑具有潜在影响,我们对此已经达到了更清晰地认识。然而,我们必须认识到,一个明显的癫痫性脑病其根源通常是未知的,疾病可是潜在病因的产物、癫痫过程的结果,或二者联合作用。

2.5.1.2 反对术语“良性”的争论 一项由Benchmark国家卫生研究院开展的新的有关癫痫的研究,旨在了解癫痫的各种共患病,包括认知、行为、心理疾病和死亡率(Kelly等,2009年)。目前,在世界范围内正在努力研究猝死发生的机制,并教育患者及其家属如何减少这种风险。基础科学和临床研究日益揭示了癫痫与其他多种疾病可能存在共同机制。

2.5.1.3 自限性 “特发性”和“良性”的术语抓住了临床相关的重要特点。我们推荐,与其将一组癫痫指定为“良性”,不如去识别组成良性这一概念的不同特性,并明确且一贯运用这些特性来描述癫痫的不同独立类型。其中一个特点是可预测的自发缓解。我们推荐用“自限性”这一描述性的术语来代替“良性”,这意味着在可预测的年龄有自发缓解的高度可能性。如果想出了更好的术语,在将来可考虑使用。

2.5.1.4 药物反应性 在指定为特发性的综合征中,大多数病例倾向于对药物有反应,如诊断为一种特发性综合征,则有理由预测通过使用适当的药物,可很快控制发作。但由于我们无法完美地预测,一些被诊断为某一特定综合征的患者并非为药物反应性的患者;应该说,临床预言绝不是一门确切的科学。将其标识为药物反应性综合征对临床医生可能更有意义,并为家属提供了可预期的指导,优于“特发性”这一需要更多解释的术语。

需要注意的是,用入选的特性描述一种癫痫自然病程的演变,严格来讲是基于自然属性,而非反复观察和印

象。它们是出于实用性的目的而被入选的。

2.5.2 起病年龄 为了将综合征或个体分组,推荐按起病年龄分类,使用标准分别为:新生儿(出生后至<44周胎龄),婴儿(<1岁),儿童(1~12岁),青少年(>12~18岁),成人(>18岁)。出于某些目的,将年长者(>60或65岁)分出一类是有用的。上述年龄范围是大约的,只是为了方便地描述已按特征分类的癫痫类型。对于每例患者,应使用确切的或最接近的起病年龄,并尽可能使用更精确的电-临床综合征。

2.5.3 其他特点 最终将有許多其他维度和特征用来对癫痫的不同类型进行描述、分类和分组,且可能被证实,在组成框架癫痫方面比1989年分类更实用。我们最终可能运用特异性的病因分类如离子通道病,也可能运用特异性的离子通道基因分类如应用在长QT综合征(Johnsons等,2009年)中那样。作为选择,也可根据起病年龄联合皮质发育不良的特殊类型将癫痫分成亚组(Lerner等,2009年);还可使用其他维度,但不局限于发作及发作间期的脑电图、神经影像学发现的结构异常、神经系统查体、认知和精神心理状态这些具体方面。

一个综合征的特征是由许多不同因素来体现的。了解了一位患者的综合征诊断,就提供了其癫痫的关键信息,如起病年龄、脑电图形式、对药物的可能反应及认知和发育状态。我们可以通过许多特征性的维度来组织我们关于这些综合征的信息。这种方法对形成诊断手册的益处相当多。

对于那些不能明确符合电-临床综合征和与结构-代谢原因相关的癫痫,其组成框架最自然和合理的主要方法是通过明确潜在的病因或病变。对于那些病因不明且主要以发作起病特点来描述的癫痫,无自然分类能有效地将其分为更相似的组别,修订的推荐方法明确承认了这一点,并力图将这些缺乏足够特征的癫痫归入一个分类系统,并不能提供比我们目前所知更多的知识并会阻碍进展。我们需要做出更多努力来充分描述每例患者,以促进客观研究来识别此前尚未认识的实体,这一信息将来可作为识别潜在的新“综合征”的客观分析基础(Berg & Blackstone,2006年),亦可极大地促进使用编制的诊断手册,以提供指导性的特异性定义和案例,鼓励临床医生对所有患者进行必要的、精确的观察,以便做出或排除诊断。

6 未来的分类

此前,关于发作和癫痫的“分类”常被当作严格的教条。癫痫的分类受控于专家的观点和主张。在所有领域(流行病学、电生理学、影像学、发育神经生物学、基因学、计算神经科学、神经化学)的研究进展表明,如此简单和专制的方法对其基本发育和生理学过程的复杂性是不公平的。因此,任何由本届委员会提出的分类应当被认为是以实用的态度总结我们当前理解发作和癫痫的一个导向,并且在发展过程中可以变通,以适应新信息的需要。

不幸的是,在这一领域长期持有的信念和无知常常与以上道理和证据发生冲突。例如,某网站贴出了一个极富戏剧性的评论,声称本委员会放弃使用“良性”一词来描述癫痫是“……这对我们是致命一击,我们多年来从事相关研究,有证据表明,有相当一部分患者、主要是患有某些类型癫痫的儿童……过去超过50年的前瞻性研究表明他们完全是良性的,很少或没有不良结局(……)。主要的结果是……一直被当作癫痫患者对待所产生的社会心理学影响”。这种情绪化的论断忽视了多年来神经科学方面卓有成效的研究,并且代表了一类已经不被接受的争论。

将来,癫痫的分类将本质上是一个数据库。诊断手册的基础将由此前讨论过的特点和其他基本信息组成。在这段过渡时期,我们鼓励大家以灵活的、多维度的编目定义未来的分类,用以组成框架不同的癫痫(或发作)信息,以适应药物开发、临床和基础研究,当然还有临床实践的目的。

参考文献:略

继续医学教育专栏

力欣奇继续医学教育园地——思考病例系列(6)答案

(病例见本刊2011年第6期彩页)

应作检查包括:自身抗体系列,血培养。抗人口腔黏膜抗体或人类白细胞抗原(HLA)-B51。

患儿检查结果如下:眼底检查无异常。自身抗体系列阴性,血培养阴性;抗人口腔黏膜抗体阳性。

最后诊断:白塞病(BD)。

诊断依据:(1)反复口腔溃疡;(2)生殖器溃疡;(3)皮肤病变;(4)针刺试验阳性。

鉴别诊断:多形红斑、单纯疱疹感染、手足口病、赖特综合征。

治疗:治疗的目的在于控制现有症状,防止重要脏器损害,减少疾病进展。轻症者可予非甾体类药物及中药对症治疗;重症者可用甲泼尼龙及丙种球蛋白冲击治疗并可联合应用免疫抑制剂或生物制剂。

欧洲抗风湿病联盟(EULAR)最近提出了关于成人BD治疗的9项建议,供儿科同行参考。(1)BD与影响眼后段的炎性眼病治疗需包括硫唑嘌呤(AZA)和全身应用糖皮质激素。(2)严重眼病视力下降 ≥ 2 级和(或)有视网膜病变者建议用环孢素A(CsA)或英夫利西单抗(infliximab)联合AZA和糖皮质激素治疗,也可单用干扰素(IFN)- α 或IFN- α 联合激素治疗。(3)目前尚无肯定证据指导BD大血管病变治疗。急性深静脉血栓推荐使用免疫抑制剂,如糖皮质激

素、AZA、环磷酰胺(CTX)、CsA。肺动脉瘤和外周动脉瘤推荐使用CTX和糖皮质激素治疗。(4)抗凝剂、抗血小板药和抗纤维蛋白溶解剂治疗深静脉血栓及BD动脉损伤的抗凝治疗目前尚无对照研究资料或有效的非对照治疗经验。(5)尚无明确证据指导BD胃肠道病变治疗。除需急症手术外,应首先考虑使用柳氮磺吡啶(SASP)、糖皮质激素、AZA、肿瘤坏死因子(TNF)- α 拮抗剂或沙利度胺。(6)秋水仙碱可控制大多数患者的关节炎症。(7)尚无对照研究证据指导BD神经系统病变的治疗。脑实质损害可使用糖皮质激素、IFN- α 、AZA、CTX、甲氨蝶呤(MTX)和TNF- α 拮抗剂;硬脑膜窦静脉血栓推荐糖皮质激素治疗。(8)CsA一般不用于BD合并中枢神经系统损害患者。除非必须用于眼内炎症者。(9)黏膜皮肤病变的治疗需综合医生对病情的判断和患者主观感受,并根据其为BD的主要表现或伴发症状而采取不同的治疗方法。

单一的口腔溃疡及生殖器溃疡首选局部处理(如局部激素治疗)。痤疮样皮疹需注意化妆品的应用,其治疗与普通痤疮相同。

结节性红斑首选秋水仙碱。腿部溃疡治疗应针对不同原因施治。难治性病例可用AZA、IFN- α 和TNF- α 拮抗剂。

(感谢西安市儿童医院 周南老师提供病例及答案)