CAAE·青年思行

CAAE Youth Thinkings and Actions

2022年第二期（总第四期）

中国抗癫痫协会青年委员会

CHINA ASSOCIATION AGAINST EPILEPSY YOUTH COMMITTEE

目 录

前 言

《CAAE 青年思行》是记录 CAAE 青年委员会（以后简称青委会）所思所行的内部刊物。本期刊物与既往三期内容有所不同，本期内容全部是是癫痫综合征 ILAE 分类与定义系列文件的翻译稿，所以也是癫痫综合征专刊。

2022 年 5 月 4 日《Epilepsia》杂志在线发表了 ILAE 疾病分类和定义特别工作组关于癫痫综合征分类与定义的六篇文章。在 ILAE 网站公开相关分类和定义初稿时国内同行就积极关注和讨论，不少青委也表达了希望该分类和定义发表后能够尽快翻译成中文的愿望。癫痫综合征的分类和诊断是癫痫诊断的一部分，对指导检查与治疗及预后咨询等均有重要的意义。同时，充分理解并准确应用 ILAE 的最新癫痫综合征分类对开展国际交流和论文的发表非常必要。所以，本次正式发表后，为了更好的学习理解相关文件的内容和内涵，也为了更快地在国内推广应用，青委会第一时间进行了评估和筹划。我们在初步翻译了第一篇和第二篇的部分内容后，将翻译件初稿发送给几位青委会副主委交流，并就翻译全部六篇文章的想法达成一致意见后，经请示协会领导同意，青委会决定组织主委、相关副主委和八大区主要负责人进行全部文件的翻译。

第一篇“论文介绍”由梁树立教授负责，第二篇“癫痫综合征分类和定义的方法”由梁树立和吴洵昳教授负责，第三篇“新生儿和婴儿期起病的癫痫综合征”由梁树立和季涛云教授负责，第四篇“儿童期起病的癫痫综合征”由彭镜和孙丹教授负责，第五篇“可出现在各年龄段的癫痫综合征”由陈子怡和梁建民教授负责，第六篇“特发性全面性癫痫综合征”由陈蕾和刘永红教授负责。相关团队人员（详见译者名单）完成基础翻译后，各篇负责人结合原文进行了全面校对和修改，形成第二稿。交由梁树立、李文玲、王爽、张凯、郭强和周健教授，根据自己对原文的理解和文献复习对相应章节稿件进行了审核、修改，形成第三稿。各篇负责人结合修改意见，再次核对原文，并进行了深入润色后完成第四稿。然后提交洪震、周东、王玉平、姜玉武、孙伟、张月华和张华等七位专家和第一届青委主委或副主委等进行了认真审核和逐字逐句的修订，形成了第五稿，最后由各篇负责人和梁树立教授根据专家修改完成的第五稿，并对照原文再次修正、润色形成了翻译件的第六稿。最后经过李世绰创会会长和

洪震会长终审，形成了出版的终稿。

本次翻译的论文总字数超过 13 万个汉字和 94 个图表（包括了 50 个图、44 个表格），总体工作量巨大。值得高兴的是，经过全体翻译人员的不懈努力，仅用于 27 天就形成了六版稿件。虽然翻译时间短、任务重，但各负责人和审稿专家表现出了严谨、负责的工作态度，除了严格核对原文外，多位专家还查阅了部分参考文献原文或查找了额外的文献，为更准确的翻译做了最大的努力。

通过对上述论文的翻译，青委们与年轻的医生和研究生们对癫痫综合征的分类意义和过程有了更深的理解，同时也深感自身知识的不足。对其中一些定义和术语的翻译，虽然经过十余个专家的反复商讨，仍感觉不够准确，比如“entity”、“Task Force”、“template of each syndrome”、“context”等名词，包括每篇文章的题目和前两篇主要内容也都请李世绰创会会长帮助审定。同时，所有综合征的名称均参照了 ILAE 同步发表的综合征中文名称。

由于时间紧，翻译量大，所以在翻译件中难免有错漏之处，请大家在阅读时注意鉴别，可结合原文理解应用。我们诚恳希望此翻译件对中国癫痫学界的医务人员更精准地掌握和运用 ILAE 的癫痫综合征分类有所裨益。

特邀审校专家日常任务繁重，又仅有一周时间来审校其中一篇或数篇文章翻译件，在此衷心感谢各位特邀专家的大力支持、帮助和辛苦付出。特别感谢协会秘书处领导百忙之中做了大量的组织协调和审核工作，保证了工作的顺利完成。同时，感谢万邦药业（氨己烯酸口服溶液用散—维格定）对翻译工作的大力支持，为工作的开展提供了条件。

梁树立
2022 年 5 月 31 日

第一篇：癫痫综合征论文介绍

翻译：韦志荣 翟锋 审校：梁树立 特邀审核专家：张华 洪震 李世绰

原文：Wirrell E, Tinuper P, Perucca E, Moshé SL. Introduction to the epilepsy syndrome papers. Epilepsia. 2022;00:1–3. https:// doi.org/10.1111/epi.17262

癫痫包括了一大类不同病因、不同电-临床表现和具有显著临床预后差异的病症/疾病。2017 年国际抗癫痫联盟 （international league against epilepsy, ILAE） 癫痫分类方案定义了三个诊断层次，包括癫痫发作类型、癫痫类型和癫痫综合征，并且强调必须在每个诊断层次上均需要考虑病因和共患病。尽管早在 1985 年 ILAE 提出第一个癫痫和癫痫综合征分类之前，癫痫综合征就被认为是具有特异电-临床表现的疾病，并已在《布勒指南》和《婴儿、儿童和青春期癫痫综合征》中进行了总结，然而，至今还没有官方的、普遍认可的 ILAE 癫痫综合征分类方案。

本组 ILAE 立场文件是 2017 年成立的 ILAE 疾病分类和定义特别工作组的成果，该特别工作组旨在确定癫痫综合征的定义。我们将癫痫综合征定义为“一组具备特征性临床和脑电图表型，且通常具有特定的病因（结构、遗传、代谢、免疫和感染）的癫痫疾病”。综合征的诊断通常对预后和治疗选择有提示意义。癫痫综合征常具有年龄依赖性特点，即常有特定起病年龄，在某些情况下也可能在特定年龄缓解。许多癫痫综合征有特定的智力、精神等共患病，而在另外一些综合征中，缺乏此类共患病则是其典型特征（图 1）。

既往癫痫综合征常根据起病年龄分组。因此，ILAE 的立场文件分别描述了新生儿和婴儿（2 岁以下）期起病的综合征、儿童期起病的综合征、可在各年龄段出现的癫痫综合征（指儿童和成人患者）。此外，还包括一份关于特发性全面性癫痫的单独文件。

根据癫痫发作类型，这些综合征进一步细分为全面性、局灶性或全面性和局灶性，并将伴发育性癫痫性脑病（developmental and/or epileptic encephalopathy, DEE）或伴进行性神经功能退化的综合征单独分类。2017 年癫痫分类提出了术语 DEE ，用来表示与发育障碍相关的癫痫，而发育障碍可能由潜在病因（发育性脑病）和伴随的癫痫活动（癫痫性脑病）造成。大多数 DEE 在生命早期出现；当癫痫起病较晚，且起病前有长时间的正常发育史，使用 DEE 一词更具有挑战性。因此，ILAE 疾病分类和定义特别工作组单独列出了伴 DEE 的综合征或伴进行性神经功能退化的综合征。这种方法清楚地展示了与认知障碍相关的一组综合征，而不论是否有其他神经功能损害的表现，并且认为这种障碍的原因可能由于疾病潜在的病因、癫痫活动或两者兼而有之。

此外，ILAE 疾病分类和定义特别工作组提出了病因特异性综合征的概念，用以表示具有与特定病因相关且明确定义其独特表型的癫痫病种，其中包括某些单基因癫痫（如 CDKL5-DEE 、PCDH19 簇集性癫痫）和结构性癫痫（如伴有海马硬化的颞叶内侧型癫痫和伴有下丘脑错构瘤的痴笑性癫痫发作）（图 1-1）。尽管还有一些具有特定病因的癫痫以

及一些源自或累及特定脑区或网络的癫痫通常也同时具有特定临床和脑电图特征，但目前的分类并未将其纳入综合征。我们需要深入的工作来扩大 ILAE 综合征分类中纳入的癫痫范围，并确定其中一些癫痫是否符合癫痫综合征分类的标准。

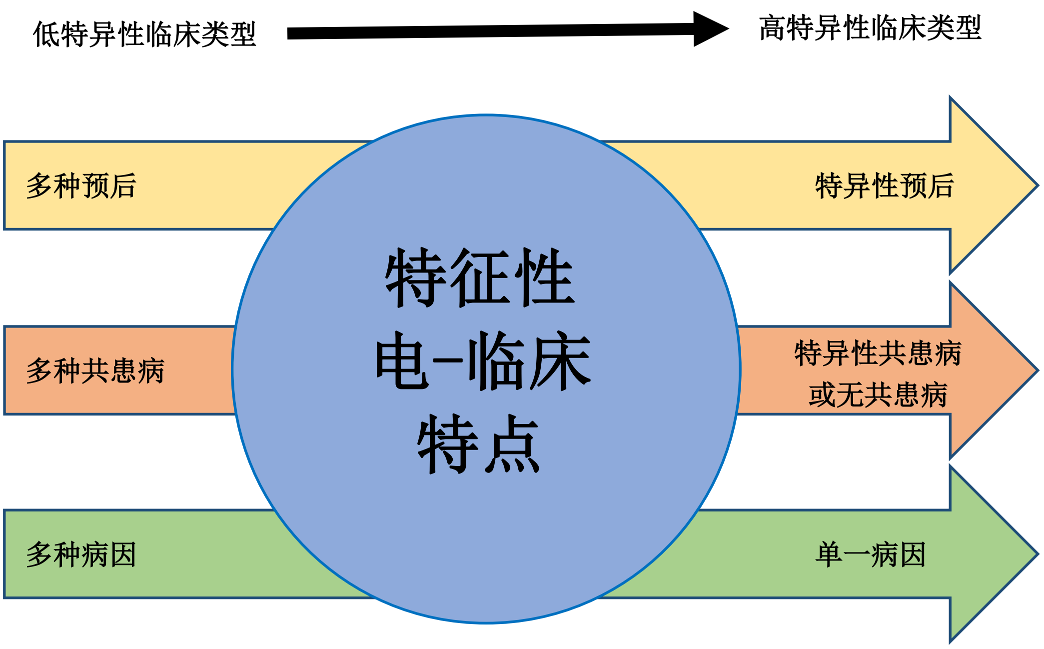

图 1-1 癫痫综合征的核心是必须具有特征性的电-临床表型。许多还与特定的共患病和预后有关。此外，病因特异性综合征与特定的、独特的病因相关

致谢（略）

利益冲突声明（略）

参考文献（略）

癫痫综合征分类和定义的方法及综合征列表：ILAE 疾病分类和定义特别工作组的报告

翻译：刘婷红 王佳琪 韦志荣 李华　　审校：梁树立 吴洵昳 李文玲 王爽
特邀审核专家：王玉平 洪震 李世绰

原文：Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, French JA, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022;00:1–16. https://doi. Org/10.1111/epi.17237

摘要：癫痫综合征作为具有治疗和预后意义的独特电-临床表型已被认识 50 年。然而，目前还没有一个被国际抗癫痫联盟（ILAE）正式接受的癫痫综合征分类。ILAE 疾病分类和定义特别工作组的目标是确定哪些癫痫符合癫痫综合征的诊断，并定义每个综合征。我们将癫痫综合征定义为“一组具有特征性临床和脑电图表型，且通常具有特定病因（结构、遗传、代谢、免疫和感染）的癫痫疾病”。综合征的诊断通常对预后和治疗选择有提示意义。癫痫综合征常具有年龄依赖性特点，并伴随特定的共患病。本文描述了儿童和成人综合征确定的指导原则和过程，以及每个综合征所包含的临床模板。我们将综合征根据典型的起病年龄分类，并根据癫痫发作与癫痫分类以及与发育性和/或癫痫性脑病或进行性神经功能退化的关系进一步确定其特征。每种具体综合症的定义纳入相应的立场文件。

要点

- 癫痫综合征是一组特征性的临床和脑电图表型，通常有特定病因的癫痫疾病；
- 对于癫痫患者个体而言，综合症的诊断往往对预后和治疗有提示意义；
- 癫痫综合症可以进一步分为全面性发作、局灶性发作、全面性和局灶性发作和伴发育性和/或癫痫性脑病或进行性神经功能退化。
- 癫痫综合征也根据起病年龄进行划分。

1. 癫痫综合征概念的历史概述

早在 1985 年国际抗癫痫联盟（international league against epilepsy, ILAE）第一次提出癫痫和癫痫综合征分类之前，癫痫综合征就被认为是一种独特电-临床表型的疾病。例如，对 West 综合征的首次临床描述可以追溯到 1841 年，当时 W. J. West 医生描述了他儿子痉挛发作时的临床症状。1955 年，Gibbs 夫妇描述了高度失律的特征性脑电图模式，随后 Lennox 描述了 LGS 的脑电图特征，Gastaut 及其同事在 1966 年首次发表文章报告了其电-临床特征。1770 年 Tissot 首次介绍了儿童失神癫痫（CAE），“Pyknolepsy”一词在 1916 年由 Sauer 提出，1924 年由 Adie 翻译成英语，并 1955 年确定了其定义。但是，这些综合征的关键标准和界限欠清晰。虽然也有一组或两组专家报道了其他综合征，但癫痫学界并没

有达成共识。

1983 年 7 月，在马赛的圣保罗中心召开了一次历史性的会议，包括 ILAE 疾病分类和术语委员会成员在内的 13 个国家的 30 名国际癫痫专家参会。参会专家对癫痫综合征的定义达成了一致，并经 ILAE 进一步修订后，这份被称为“蓝色指南”的会议记录于 1984 年出版，其中记录了基于临床和脑电图特征以及病因（如果已知）确定的每个综合征的诊断标准及其进展与预后（evaluation）。

1981 年，ILAE 发表了《癫痫发作临床和脑电图分类的修订建议》，为癫痫发作提供了一个基本架构，并指出癫痫综合征分类应该是下一个需要解决的领域（logical area）。ILAE 在 1985 年发表的《癫痫和癫痫综合征分类建议》将一个癫痫综合征定义为“具有一组通常同时存在的体征和症状特征的癫痫疾病”。这些体征和症状可能是临床表现（如既往病史、发作类型、发作复发模式、神经和心理表现）或辅助检查结果（如，脑电图、X 线、CT 和 MRI）。癫痫综合征并不一定有单一的病因和预后。一些癫痫综合征概念较为宽泛（如，睡眠相关的大发作），而另外一些综合征则为更具体概念【如 青少年肌阵挛性癫痫（JME）】。

1989 年出版的修订版分类方案对癫痫综合征进行了类似定义，并指出综合征的特征包括癫痫发作类型、病因学、解剖学、诱发因素、起病年龄、严重程度、慢性病程、昼夜节律，有时还包括预后。同时，人们注意到一些综合征可以演变为另一种癫痫综合征，例如婴儿痉挛演变为 Lennox - Gastaut 综合征。

2017 年，ILAE 分类和术语委员会发布了《癫痫分类》和《癫痫发作的操作分类》的最新立场文件。经修订的癫痫分类框架采用了多层次分类法，其中第三个层次是癫痫综合征。癫痫综合征被定义为“一组往往同时具有特定的发作类型、脑电图和影像学表型的癫痫疾病”。另外，癫痫综合征常具有年龄依赖特征【如 发病和缓解年龄（在适用的情况下）】、发作诱因和昼夜变化特征，有些还有预后特征。癫痫综合征还可能存在明显的共患病（如智力和精神功能障碍）、特征性脑电图和异常的神经影像学检查结果。该框架指出，尽管癫痫综合征可能提示相关病因，但与潜在病因诊断缺乏明确的一一对应关系。因此，在诊断中明确病因和癫痫综合征诊断都很重要，有助于进行合理管理和临床预后判断。

尽管在 1985 年和 1989 年的方案中包括了许多已被认可的综合征，但这些癫痫综合征的 ILAE 定义从未被正式接受。继 ILAE 分类和术语委员会 2017 年出版相关立场文件后，2017 年新成立的疾病分类和定义特别工作组负责提供一套对癫痫综合征进行分类和定义的方案。本文的目的是总结我们在努力实现这一方案中所采用的方法学。

2. 方法

2.1 什么是癫痫综合征？

2017 年，新成立的疾病分类学和定义特别工作组召开了首次会议，商定将癫痫综合征定义为“一组具有特征性临床和脑电图表型，且通常具有特定病因（结构、遗传、代谢、免疫和感染）的癫痫疾病”。综合征的诊断通常对预后和治疗选择有提示意义。癫痫综合征常有年龄依赖性特点，并伴随特定的共患病。特别工作组考虑了是否应将导致癫痫发作且具有涉及特定局灶脑网络的特征性临床和脑电图表现的疾病纳入癫痫综合征。尽管此类涉及特定网络的癫痫和反射性癫痫可能具有相同的一组症状学和脑电图表现，但它们缺乏综合征中常见的其他特征（包括特定病因、预后和一系列共患病）。因此，我们没有将这些癫痫

症状纳入综合征。然而，我们知道尽管某些局灶性癫痫（如岛叶、前扣带、枕叶）的特征还需要进一步研究，但他们可能符合癫痫综合征的定义。

癫痫综合征传统上按发病年龄分组，我们根据下列分类建立了工作小组：、新生儿和婴儿期起病；儿童起病；可在各年龄段起病；以及特发性全面性癫痫。如果一种综合征可以在≤18 岁和≥19 岁的患者（即儿童和成人患者）中发病，那么该综合征的发病年龄是“可出现在各年龄段”。为保持和 2017 年癫痫分类的一致性，我们根据发作类型将每个年龄组的综合征进一步细分为全面性、局灶性或全面性和局灶性，并为伴发育性和/或癫痫性脑病（developmental and/or epileptic encephalopathy，DEE）综合征和伴进行性神经功能退化的综合征建立了一个单独的类别。

2017 年的癫痫分类中首次提出术词“DEE”，表示与发育障碍相关的癫痫，其发育障碍可能是由于疾病潜在病因，也可能是由于叠加的癫痫活动，或两者兼有。在大多数 DEE 病例中，癫痫发作和发育障碍出现在生命早期。大脑发育一直持续到青春期结束，所以，早期正常发育并不一定后期没有发育问题。然而，当癫痫发作发生在长时间正常发育的大年龄患者（如发育正常的青少年或成人出现 Rasmussen 综合征或进行性肌阵挛性癫痫）时，DEE 一词的应用时与实际情况存在差异。另外一些患者可能有轻微的发育问题，随着癫痫发作逐渐变得更加明显或恶化。因此，我们建议将癫痫综合征与 DEE 和伴有进行性神经功能退化的癫痫综合征合并，以包括与伴有或不伴其他神经功能损害的认知障碍相关的一组综合征，以便强调这种损伤可能是由于疾病潜在病因、癫痫性活动、或兼而有之。

然后，我们的工作小组建立了指导原则，并为每种综合征建立一套临床数据模板，该模板明确提出了具体的综合征应当包括哪些临床数据。特别工作组的每个成员都可提出应列入的新综合征，每一个新提出的综合症都在一次我们特别工作组大型面对面会议上进行了讨论，并以多数票形式通过了将其作为一种新综合症的决定。

2.1.1 指导原则

（1）我们特别工作组的主要目标是使用与 2017 年癫痫和癫痫类型分类一致的术语定义癫痫综合征，并描述每个综合征便于临床医生的识别的“典型”特征，以及一系列普遍认可的检查异常。我们还提供了“警示性标准”——在综合征中很少见到但不是排除性的特征。

（2）这种资源应该为世界范围内提供，既适用于资源有限的地区，也适用于资源充足的地区。

（3）在可能的情况下，应使用描述性综合征名称命名。除个别情况外，应避免“以人名”命名综合征。

（4）确定相关综合征的分组

2.1.2 临床资料标准

每个标准前面都有一个简要的概述，概述了关键概念。每种综合征的模板包括：

- 流行病学；
- 临床特征：包括发病年龄（典型年龄及其范围）、性别比例、重要的既往史（产前和围产期因素，前期的热性惊厥）、认知与发育和神经科查体结果；
- 自然史：包括从其他综合征演变来或演变到其他综合征，抗癫痫发作药物（anti-seizure medications, ASMs）和其他疗法的总体疗效，缓解的可能性，特定共患病的风险；

- 癫痫发作类型：分为必备性类型、典型表现、偶发性和排除性类型特点；
- 脑电图检查结果：包括背景，发作间期癫痫样放电，发作模式和诱发因素。另外，偶发性局灶性或全面性放电见于小部分人群（例如，无癫痫的儿童中有 7% ~ 2%可出现与自限性局灶性癫痫一致的中央颞区棘波，而 3.6%可以记录到全面性棘慢波发放），因此，必须结合整体电-临床资料对此类放电的意义进行分析；
- 神经影像学检查结果；
- 遗传学检测结果：术语“致病性”基因变异指可能导致特定综合征的 “致病性”或“可能致病性”变异；
- 可提供相关临床信息的其他实验室检查结果；
- 鉴别诊断。

因为抗癫痫治疗不是我们特别工作组的工作重点，而且现有科学证据水平不一，以及世界各地获得治疗的机会也不同，所以，我们没有提出针对特定综合征的抗癫痫治疗建议，不过，我们明确指出了可加重特定综合征中某些癫痫发作的特殊 ASM 和一些确切有效的治疗方案（如，生酮饮食治疗葡萄糖转运体 1 缺陷综合征）。

2.1.3 综合征的定义过程

近期已经被建成 ILAE 教育资源的网站—癫痫诊断网（EpilepsyDiagnosis.org）包含了已确定癫痫综合征的详细信息，为我们的工作提供了一个很好的底稿。2010 年，ILAE 分类和术语工作委员会提议并建立了“癫痫诊断网”，其目的是为初级和二级卫生保健机构的卫生保健工作者提供一种全球性资源。公众可以通过简单的注册后访问该网站，获取相关知识。

在创建“癫痫诊断网站”的过程中，委员会就数据收集、癫痫命名与特征和脑电图数据标准达成了一致，并指派 2010 ~ 2013 年诊断手册特别工作组的两名成员编写了每种综合征的文本，2013 年由 ILAE 分类和术语工作委员会和脑电图委员会对文本进行了审查和修订。在患者同意的情况下上传了（综合征相关的）视频。整个网站进一步经过了 2010~2013 年诊断手册特别工作组和 2014 年 ILAE 执委和委员会主席的审查，2014 年 8 月 29 日由 ILAE 正式发布。2016 年 2 月发布了一个扩展版本，包括更多的视频，并增加了结构性病因章节（section）。为保持与 2017 年 ILAE 癫痫和癫痫发作分类方案相一致，网站相关内容 2018 年和 2019 年分别再次修订。附表 1 列出了 2010~2013 年 ILAE 分类与术语委员会和诊断手册特别工作组的成员，以及 2013~2017 年 ILAE 综合征和癫痫诊断网特别工作组的成员。

我们第一个特别工作组的每个工作小组按年龄分组回顾了癫痫诊断网中已经列出的综合征，并进一步明确了其中每个综合征是否符合我们特别工作组提出的癫痫综合征定义，并考虑纳入其他可能的综合征。我们依据下列资料建立每种综合征的临床标准：

- 复习截至 2019 年 7 月的文献（包括这些研究中每种综合征的定义，因为定义会影响研究人群的特定临床特征发生概率）；
- 最新版《蓝色指南》（2019 年）：“婴儿期、儿童期和青春期癫痫综合征”；
- “癫痫病诊断网站”上列出的当前标准；
- 来自原特别工作组成员的专家意见。

第一特别工作组的一个工作小组成员根据上述数据起草了每个综合征的模板，并复习了与特定综合征名称（以及任何以前的名称或同义词）相关的队列或病例组研究的文献。

对于“婴儿、儿童和青少年癫痫综合征”中未纳入的综合征，则对该类型癫痫相关的病例组和队列研究进行了回顾。然后将草案分发给该工作小组的全体成员进行审查。在需要时其它工作小组成员可以补充新的研究资料。如果这些研究提供的临床数据【包括癫痫发作类型、发病年龄、发育、脑电图、影像和/或基因检测结果（如果相关的话）】提示需要对拟定的模板进行必要的修改，可纳入相关的参考文献研究结果（一般不考虑病例报告），并可对初始草案进行修订。

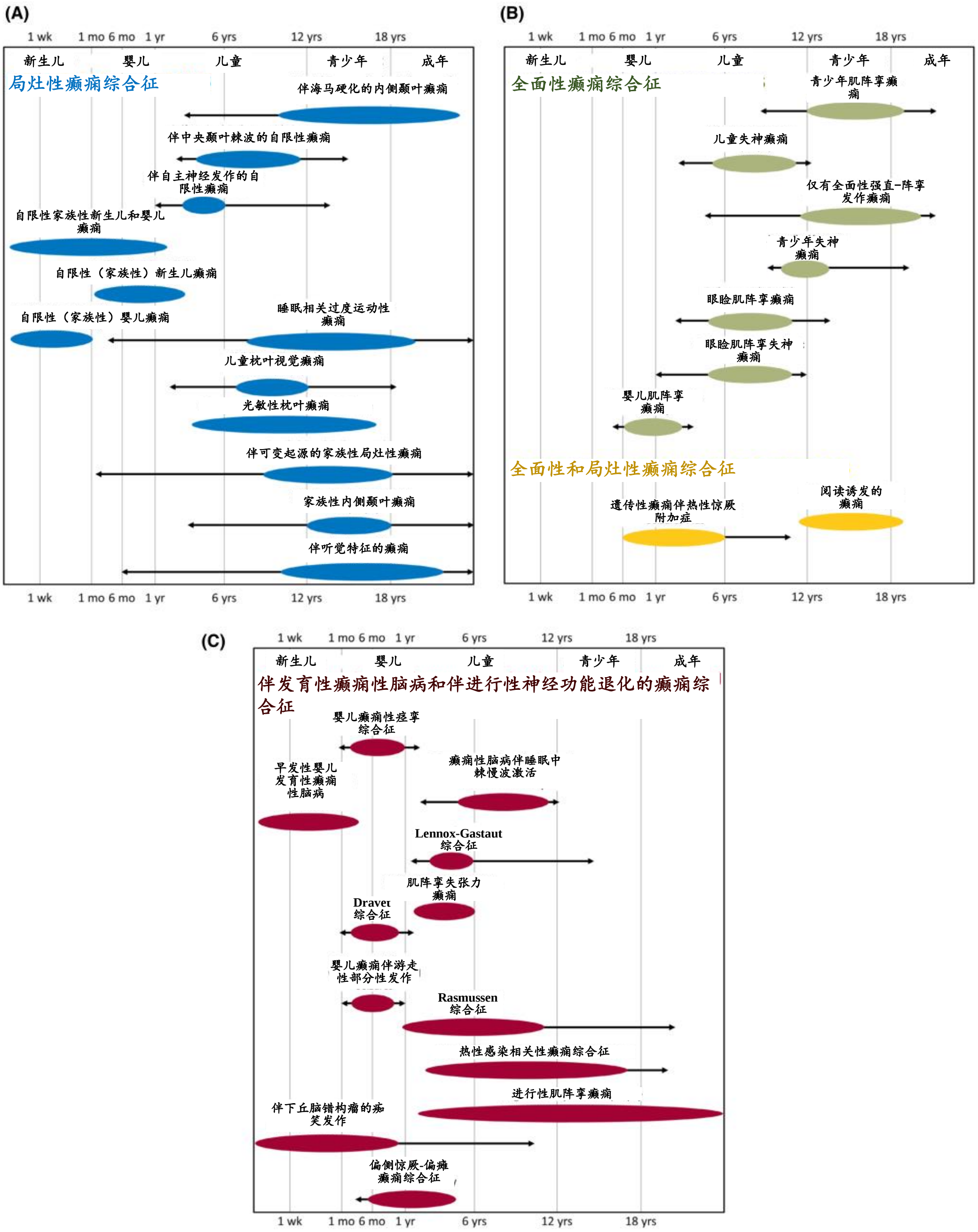

图 2-1 癫痫综合征的分类，以发病时的年龄为基础。显示的是呈现的典型年龄，箭头表示范围。局灶性癫痫综合征用蓝色表示，全面性癫痫综合征用绿色表示，局灶性和全面性综合征用黄色表示，进展性和/或癫痫性脑病或进行性神经功能退化的综合征用红色表示

表 2-1 具体立场文件中包含的癫痫综合征（包括原文中表 1 和表 2）

立场文件分组	癫痫类型			
	局灶性	局灶和/或全面性	全面性	伴 DDE 或进展性神经功能损害的综合征
新生儿和婴儿期起病癫痫综合征	● 自限性（家族性）新生儿癫痫（（self-limited familial neonatal epilepsy, SeLNE） ● 自限性（家族性）婴儿癫痫（（self-limited familial infantile epilepsy, SeLIE） ● 自限性家族性新生儿-婴儿癫痫（self-limited familial neonatal-infantile epilepsy, SeLNIE）	● 遗传性癫痫伴热性惊厥附加症（genetic epilepsy with febrile aeizures plus, GEFS+）	● 婴儿肌阵挛癫痫（Myoclonic Epilepsy in Infanc, MEI）	● 早发性婴儿发育性癫痫性脑病（early infantile DEE, EIDEE） ● 婴儿癫痫伴游走性局灶性发作（epilepsy of infancy with migrating focal seizures, EIMFS） ● 婴儿癫痫性痉挛综合征（infantile epileptic spasm syndrome，IESS） ● Dravet 综合征（Dravet syndrome, DS） ● 特定病因的癫痫性脑病 ➢ KCNQ2-发育性癫痫性脑病（KCNQ2-DEE） ➢ 5'磷酸吡哆醇缺陷性（PNPO）发育性癫痫性脑病（pyridox(am)ine 5'-phosphate deficiency (PNPO) DEE, P5P-DEE） ➢ CDKL5-发育性癫痫性脑病（CDKL5-DEE） ➢ 原钙粘附蛋白 19 簇集性癫痫（PCDH19 Clustering Epilepsy, PCDH19 簇集性癫痫） ➢ 葡萄糖转运体 1 缺陷综合征（Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome, GLUT1DS） ➢ 吡哆醇依赖性（ALDH7A1）发育性癫痫性脑病（pyridoxine-dependent (ALDH7A1) DEE, PDE-DEE） ➢ Sturge-Weber 综合征（SWS） ➢ 伴下丘脑错构瘤的痴笑发作（gelastic seizures with hypothalamic hamartoma, GS-HH）
儿童期起病的癫痫综合征	● 自限性局灶性癫痫 ➢ 伴中央颞区棘波的自限性癫痫（Self-limited Epilepsy with Centrotemporal Spikes, SeLECTS） ➢ 伴自主神经发作的自限性癫痫（self-limited epilepsy with autonomic seizures, SeLEAS） ➢ 儿童枕叶视觉癫痫（childhood occipital visual rpilepsy, COVE） ➢ 光敏性枕叶癫痫（photosensitive occipital lobe epilepsy, POLE）		● 肌阵挛失神癫痫（epilepsy with myoclonic absence, EMA） ● 眼睑肌阵挛癫痫（epilepsy with eyelid myoclonia, EEM）	● 肌阵挛失张力癫痫（epilepsy with myoclonic atonic seizures, EMAtS） ● Lennox-Gastaut 综合征（LGS） ● 发育性癫痫性脑病伴睡眠期棘慢波激活（DEE with spike-and-wave activation in sleep, DEE-SWAS） ● 癫痫性脑病伴睡眠棘慢波激活（epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep, EE-SWAS） ● 热性感染相关性癫痫综合征（febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES） ● 偏侧惊厥-偏瘫癫痫综合征（hemiconvulsion-hemiplegia epilepsy syndrome, HHE）
可出现在各年龄段的癫痫综合征	● 伴海马硬化的内侧颞叶癫痫（mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis, MTLE-HS） ● 家族性内侧颞叶癫痫（familial mesial temporal lobe epilepsy, FMTLE） ● 睡眠相关过度运动性癫痫（sleep-related hypermotor / hyperkinetic epilepsy, SHE） ● 伴可变起源的家族性局灶性癫痫（familial focal epilepsy with variable foci FFEVF） ● 伴听觉特征的癫痫 (EAF)	● 阅读诱发的癫痫（epilepsy with reading-induced seizure, EwRIS）		● Rasmussen 综合征（RS） ● 进行性肌阵挛癫痫（progressive myoclonus epilepsies, PME）
特发性全面性癫痫			● 儿童失神癫痫（childhood absence epilepsy, CAE） ● 青少年失神癫痫（juvenile absence Epilepsy j JAE） ● 青少年肌阵挛癫痫（juvenile clonic Epilepsy, JME） ● 仅有全面性强直阵挛发作的癫痫（epilepsy with generalized tonic clonic Seizures alone, GTCA）	

缩写： DEE 发育性癫痫性脑病（developmental and epileptic encephalopathy）

所有草案都利用以线上会议为主的形式进行了详细讨论。缺席会议的成员要提前提出对草案的所有疑问或关切问题，这些问题均在会议期间充分讨论并达到一致意见。2018 年和 2019 年美国癫痫学会年会、2018 年欧洲癫痫大会或 2019 年国际癫痫大会期间，少数特别工作组成员进行了线下面对面的会议。虽然针对每种综合征提供意见的特别工作组专家人数不同，但均有 4 名以专家参与。对存在分歧的内容进行了更深入的讨论，并根据需要进行了更全面的文献复习。每个综合征的模板在根据反馈意见完成修订后，再次以电子版形式将最终提案提交给特别工作组全体成员征求意见。随后，各综合征的模板由相应的工作小组定稿。每个模板的讨论以文献综述为基础，当文献不足或存在矛盾时，根据临床专家意见进行描述。

2.1.4 共识：改良的 Delphi 流程

使用上述模板，提出了每一种综合征的核心诊断标准，并细分如下：

必备性标准：诊断综合征时必须具备的标准。如果缺少必备性标准，则不能诊断该综合征。

排除性标准：诊断综合征时必须缺失的标准。如果存在排除标准，则不能诊断该综合征。

警示性标准：绝大多数某一综合征患者不会出现，但少数患者可能会具备的标准。警示性标准本身不能排除该综合征，但会提示临床医生重新考虑诊断，并进行进一步检查，以排除其他情况。警示性标准越多，对特定综合征的诊断就越不可靠。

我们利用改良的 Delphi 程序来达成对每种综合征标准的共识。专家组包括所有 ILAE 疾病分类学和定义特别工作组成员（见作者列表），此外，我们通过由疾病分类和定义特别工作组成员提名并投票表决的形式，遴选了儿科和成人癫痫综合征领域知名的外部专家充实到专家组。我们从 ILAE 的六个区域中各增加了一些成员（欧洲和大洋洲/亚洲各 4 个，北美和拉丁美洲各 3 个，非洲 1~2 个，东地中海区域 1 个），其中即有儿科癫痫专家（主要就诊于 16 岁以下儿童），也有成人癫痫专家（主要就诊于 16 岁及以上人群）。为了加强代表的多样性，每个癫痫中心参与专家不超过一名，而且每个地区的专家来自不同的国家。最初的两轮 Delphi 调查共有 54 名专家组成员参与。

专家组的儿科癫痫专家或兼顾儿童和成人癫痫工作的专家（n = 36）对所有癫痫综合征的标准进行评分，而仅从事成人癫痫工作的专家（n = 18）不对通常在婴儿期或儿童期缓解的综合征进行评分。

带有参考文献的每种综合征的最终模板提交给专家组成员。Delphi 过程采用电子调查法，调查的链接以电子邮件方式发送给每个专家组成员，此外，专家组成员还会收到两封提醒他们完成调查的电子邮件。专家组成员以匿名形式评分，将所有标准按照 9 分制的 Likert 量表（1 表示“非常不同意”，9 表示“非常同意”，无判断选项表示“不同意”）进行了必备性、排除性或警示性标准评级。专家组成员还可以进行评论，并必须对任何被评为<7 的标准提出评论意见，根据需要还可列出参考文献。在第一轮 Delphi 调查中，还邀请专家组成员提出更多的具体标准条目，有些增加的标准经过讨论后列入了下一轮调查。

在每一轮调查之后，这些答复意见和评论经过汇总后通报相应的工作小组。排除中位评级为 3 或以下且没有不一致（不一致被定义为>25%的专家组成员将项目评级为 7 或更高）的标准。纳入那些中位评级为 7 或更高且没有不一致（不一致被定义为>25%的专家组成员

将项目评级为 3 或更低）的标准。中位数为 4~7 的标准，或显示不一致的标准，由相应的工作小组结合专家们的意见进行仔细审查，必要时结合相关意见对标准进行修订，并将其列入第二轮 Delphi 调查。再次调查时，向专家组成员提供了第一轮中每个条目的中位数评分、专家组意见汇总和工作小组做出文字修改的理由。然后请专家组成员根据这些专家意见和相应专家对工作小组答复的解释对该项目重新打分。在第二轮之后没有达成共识的内容由疾病分类和定义特别工作组的一个核心小组裁决，核心小组由联合主席和相应工作小组的核心成员组成。此外，对于特定的综合征，我们提出了两个进一步的定义:

（1）进展中的综合征：这个术语应用于癫痫病程的早期，用于起病时不具体全部必备性诊断特征，需要时间进展来完成诊断的综合征。比如在没有典型的影像学特征之前 Rasmussen 综合征病程早期。进展中的综合症的概念并不适用于所有综合征。

（2）未经实验室确认的综合征：该术语仅适用于资源有限的地区，有限或无法获得脑电图、磁共振成像（MRI）或其他在资源充足的地区认为是必须的检查。一些综合征在缺乏必要的进一步检查时，可能无法确定诊断。

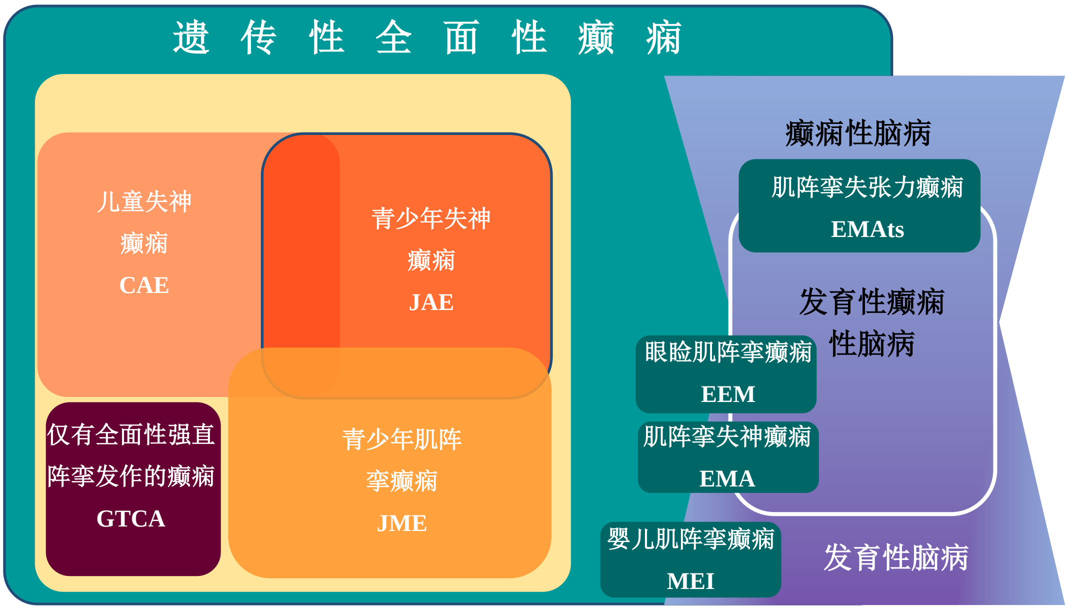

图 2-2 遗传性全面性癫痫（GGE）与特发性全面性癫痫（IGE）的概念。IGEs 是 GGE 的一个亚群，由四种综合征组成:儿童失神癫痫、青少年失神癫痫、青少年肌阵挛癫痫和仅有全面性强直阵挛发作的癫痫。这四种症状可能有一定程度的重叠。除了 IGEs，GGE 还包括①不符合特定综合征标准的全面性癫痫发作类型的患者，以及②不太常见的全面性癫痫综合征。后一种综合征也有遗传基础，可发生在智力正常或智力残疾的患者。有些表现为癫痫性脑病（如 肌阵挛-失张力癫痫），而其他综合征（如 肌阵挛失神癫痫和眼睑肌阵挛癫痫），可能与发育性癫痫性脑病、癫痫性脑病或发育性脑病有关。其他综合征，如婴儿期肌阵挛癫痫既可表现为全面性癫痫伴发育性脑病（如 智力残疾），也可以是智力正常的全面性癫痫。

建议的立场文件在 ILAE 网站进行了为期 3 个月广泛传播和征求公众意见，并提交《Epilepsia》杂志审稿。随后，ILAE 组织了第二个特别工作组负责修稿，以确保期刊审稿

人和公众意见适当地融入最终立场文件。该特别工作组有 19 名成员，其中 9 名来自原特别工作组，另外 10 名外部审查员代表所有 ILAE 的 6 个地理区域。然后对立场文件进行了修订，并向两个特别工作组的所有成员以及代表 ILAE 六个区域的其他非特别工作组成员发送了一份针对修订要点的最后一轮 Delphi 调查。

为便于国际社会使用，我们力求使用易于翻译成不同语言的明确术语，并要求 ILAE 的当地附属机构将这些文件翻译成西班牙语、法语、意大利语、中文普通话、韩语、德语、葡萄牙语、阿拉伯语、俄语、日语和印地语，并将发布在 ILAE 网站上。

3. 结果

图 2-1 和表 2-1 列出了建议的综合征。综合症的缩写见表 2（译者注：翻译件中已经并入表 2-1）。建议的综合征框架如图 2-1 所示。综合征根据发病年龄和综合征类型进行划分（全面性癫痫综合征、局灶性癫痫综合征、局灶性和全面性癫痫综合征，以及伴 DEE 或伴进行性神经功能退化的综合征）。各工作小组提出的立场文件包括：

- 特发性全面性癫痫（idiopathic generalized epilepsy, IGE）；
- 新生儿和婴儿期起病的癫痫综合征（为了拟议分类的目的，婴儿期被定义为 24 个月之前的时期）；
- 儿童期起病的癫痫综合征
- 可出现在各年龄段的癫痫综合征

特别工作组面对面的讨论还集中在另外两个重要问题上。

3.1 我们是否将越来越多地纳入具有明显表型谱的病因特异性癫痫作为综合征？

我们建议将病因特异性癫痫综合征纳入综合征分类。特定病因指大部分该病因累及的个体具有明确、相对统一和独特的临床表型（临床表现、癫痫发作类型、共患病、病程、和/或对特定疗法的反应），以及一致的脑电图与神经影像学特征和/或遗传相关性。其病因可能是基因突变、特异性结构损害、明确的代谢紊乱、特异性神经元自身抗体或感染因子。其中有些表型有年龄依赖性，通常在年轻时症状更严重。

具体来说，我们建议 2010 年确定的一组电-临床综合征【即颞叶内侧癫痫伴海马硬化（mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis, MTLE- HS）、Rasmussen 综合征、下丘脑错构瘤伴痴笑性癫痫发作、偏侧惊厥-偏瘫-癫痫（hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy, HHE）综合征】应该纳入病因特异性综合征。识别这些综合征非常重要，可以指导合理治疗。MTLE-HS 和 Rasmussen 综合征纳入可各年龄出现的癫痫综合征组，HHE 包括在儿童期起病的癫痫综合征组，伴下丘脑错构瘤的痴笑发作包括在新生儿和婴儿起病的癫痫综合征组。

此外，基因特异性癫痫综合征是由于单基因的致病变异而具有独特的电-临床表型。例如 CDKL5-DEE、PCDH19 簇集性癫痫、葡萄糖转运体 1 缺乏综合征- DEE 和 KCNQ2- DEE。这些都包括在关于新生儿和婴儿期起病的癫痫综合征组，这组基于病因的综合征是一项进展中的工作，关于哪些此类癫痫应纳入癫痫综合征及其具体定义将是后续特别工作组的任务。

最后，虽然 Rasmussen 综合征以外的自身免疫性癫痫未被纳入本文件，但有些自身免疫性癫痫（包括 LGI1-抗体脑炎）可能符合癫痫综合征的定义。不过，他们的具体临床表

现已涵盖在其他文件中。及时识别病因可以更早、更恰当地治疗以获得最好的结果，从而进一步说明了关注病因的重要性。

3.2 本次分类中，如何确保四种 IGEs 作为遗传性全面性癫痫的一个独特亚群继续保留?

在 1989 年《癫痫和癫痫综合征修订分类建议》中，IGEs 定义为"具有特定年龄起病、特征性临床和脑电图表型，并推测有遗传病因一类癫痫"。术语"特发性"指"除了可能的遗传易感性外，没有已知或怀疑的病因"。2017 年癫痫分类中用更直接的语言取代了"特发性"、"隐源性"和"症状性"等术语，定义了遗传、结构、代谢、免疫、感染和未知等六种病因。

普遍认可在遗传性全面性癫痫中存在常见的 IGEs 亚群。源于家系和双胞胎的临床研究为遗传学病因提供了基础证据，同时遗传学病因并不一定需要明确具体的致病性基因或染色体变异。2017 年委员会保留了 IGE 一词，包括四种癫痫综合征：儿童失神癫痫（childhood absence epilepsy, CAE）、青少年失神癫痫（juvenile absence epilepsy, JAE）、青少年肌阵挛癫痫（juvenile myoclonic epilepsy, JME）和仅有全面性强直-阵挛发作的癫痫（epilepsy with generalized tonic–clonic seizures alone, GTCA），并建议使用 IGE 或遗传性全面性癫痫来描述这四种综合征。

我们的特别工作组注意到，大多数（如果不是所有）仅有全面性发作的癫痫综合征有遗传病因或推测为遗传病因，属于遗传性全面性癫痫。我们与 2017 年的报告一致认为 IGEs 本身不是一种综合征，而是单独由 CAE、JAE、JME 和 GTCA 四种综合征组成的遗传性全面性癫痫的一个独特亚群。IGEs 被认为是一个特殊群体，原因如下：

- 他们是遗传性全面性癫痫中最常见的综合征；
- 他们通常有良好的癫痫预后；
- 他们不会发展成发育性和/或癫痫性脑病；
- CAE、JAE 和 JME 存在临床重叠。在 IGE 组中随着年龄的增长，一种综合征可能演变为另一种综合征（如 CAE 演变为 JME）；
- 他们有相似的脑电图特征，包括正常的脑电图背景，伴 2.5~6 Hz 的全面性棘慢波和/或多棘慢波发放，过度换气或闪光刺激可激活。

IGEs 与其他遗传性全面性癫痫综合征存在共同的遗传病因。此外，遗传性癫痫伴热性惊厥附加症（GEFS+）在 IGEs 家系中也存在重叠的遗传病因，但有局灶性癫痫发作在内的更多样临床表型。图 2-2 显示了遗传性全面性癫痫中各综合征之间的关系。

我们注意到许多遗传性全面性癫痫患者没有被明确定义为癫痫综合征，这些综合征可能具有典型的脑电图特征（即正常背景活动，2.5 ~ 6 Hz 的广泛性棘慢波或多棘慢波放电，可引起过度通气或闪光刺激诱发），药物反应性癫痫，而且不演变为 DEE，但如果他们不符合 IGEs 组四种综合征之一的标准，则应归类为遗传性全面性癫痫。

IGEs 综合征在一篇单独的文件中进行了讨论，该文件着重于每个综合征的重要区别特征，以及强调不同综合征之间的交叉。

3.2.1 改良 Delphi 流程

在第一轮和第二轮 Delphi 调查中，每种综合征的回复率（完成调查的回复者人数除以收到调查的回复者人数）分别为 59%~69%和 57%~64%（表 S2）。经过两轮 Delphi 调查，除 CAE、MTLE- HS 和自限性家族性新生儿-婴儿癫痫（self-limited familial neonatal–infantile epilepsy, SeLFNIE）中的三项标准外，几乎所有提出的综合征标准都达成了共识。

在与共同主席和工作小组成员进行讨论并查阅专家们补充的文献后，就这些标准达成了下列一致意见：

- CAE 中："持续的单侧局灶性棘波"从排除性标准类别移至警示性标准中，因为据报道一些 CAE 患儿也可出现中央颞区棘波或尖波。
- MLTE- HS 中："通过 ASM 实现的完全和持久的癫痫控制"被从警示标准中删除，因为癫痫控制可能需要很多年才能实现，因此对诊断没有帮助。
- SeLFNIE 中：由于文献中没有足够的信息来证实它是真正的排除性标准，因此"连续发作"从排除性标准中移到了警示性标准；"癫痫发作的其他急性症状性原因，包括颅内感染、缺血性或出血性中风、缺氧缺血性脑损伤、显著的代谢紊乱"被移至警示标准类，因为很少有患者在 SeLFNIE 发作前出现急性症状性癫痫发作；在资源有限的地区，我们发现"有 SeLFNIE 家族史且符合所有其他必备性和排除性临床标准且无警示标准的新生儿或婴儿，无需脑电图和 MRI 也可诊断 SeLFNIE"。然而，我们提出了一个警示性标准：受累家系成员的临床病史应与该综合征的预期病程一致。此外，还需要仔细随访患者，以确保其病程也与该综合征一致。我们对自限性新生儿癫痫和自限性婴儿癫痫都添加了类似的声明。

根据《Epilepsia》审稿人和公众的意见，第二个特别工作组纳入了另一种综合征（家族性内侧颞叶癫痫)。在最后的（第三次） Delphi 调查中包括了这个综合征以及其他 27 个处修订过程中增加/修改内容，回复率为 58/67（87%)，并均达成了共识。每个综合征的诊断标准和详细总结都在相应的立场文件中进行了讨论。

4. 讨论

癫痫综合征已被认识超过 50 年，综合征诊断对于选择合理检查与最佳治疗、指导关于癫痫与共患病的预后咨询至关重要。虽然 1985 年和 1989 年的《癫痫分类》中都提到了综合征，但没有按照正式的共识流程来定义的综合征诊断标准。

特别工作组的主要目标是就哪些癫痫患者符合癫痫综合征标准达成共识，然后按照严格的共识流程来定义每个综合征。

我们的主要目标是确定辅助临床应用的诊断标准。每一个癫痫综合征的诊断标准包括了电-临床-影像特征，汇集了癫痫类型、典型的发病年龄、发育过程、共患病、可能的病因、化验结果、脑电图结果和其他检查（影像学、遗传、代谢、感染和免疫学）结果。在此基础上，我们确定了必备性标准和排除标准。因为考虑到一些患者可能表现为非典型特征，我们还明确了每种综合征的警示性标准，在做出综合征诊断之前需要仔细分析这些警示性标准的临床相关性。这些必备性和排除性标准以及警示性标准都是经过了严格的 Delphi 调查过程来进行确定。这个过程是一种系统的方法，从一组专家那里收集基于经验的意见，达到高度的共识，使偏见最小化。我们获得了所有 ILAE 分区域的意见，因为不仅特别工作组的所有成员都是专家组成员，我们筛选了具有 ILAE 六个区域代表性的、癫痫综合征领域知名的外部专家团队，并邀请他们作为专家组成员。最后，我们的建议征求了国际癫痫界的公众意见，然后创建了第二个特别工作组严格处理这些意见并对立场文件完成相应的修订。

我们的指导原则之一是使用描述性的综合征名称，而不是用人名命名，这个原则适用

于大多数情况，然而由于一些原因，我们选择保留“Dravet 综合征”和“Lennox - Gastaut 综合征”。最重要原因是，这些术语对于让患者获得他们每天需要的多种支持性治疗至关重要，而替换这个术语将导致这些患者急需的服务的缺失。此外，这两种综合征均有多种癫痫发作类型，Lennox- Gastaut 综合征还包括多种病因，很难用一个简洁的名称来概括。我们还保留了“Rasmussen 综合症”的术语，因为特别工作组无法提出一个共认的替代方案来解释这种多面性疾病的本质，即癫痫、神经功能缺损、认知/语言影响、影像改变和半球萎缩的病因。

我们认识到一些综合征随着疾病的进展，才能逐步符合诊断所需的标准特殊临床特征。其中许多与药物难治性癫痫和其他共患病有关，如 Rasmussen 综合征或 Lennox-Gastaut 综合征。随着以精准治疗为基础的治疗方法的发展，及早识别这些综合征将至关重要。因此，我们建议将癫痫病程早期的病例称为“进展中的综合征”，这些病例有明确证据表明他们正在进展为这些综合征中的一种，但并不具备全部必备性标准。

此外，我们认识到，在世界某些地区，许多检查可能无法完成。有些综合征单独使用临床标准可以完成合理的诊断，然而，对大多数人来说，将脑电图和临床结果相结合将提高诊断的准确性。对于每一种综合征，我们确定了资源有限地区的最低诊断标准，这些地区很少或没有脑电图、先进的神经影像学或遗传学研究，并将这些称为“没有实验室证实的综合征”。这一术语应仅在资源有限的地区使用，并应尽可能强烈鼓励通过适当的研究来证实该综合征。

虽然特定癫痫综合征的诊断可能具有治疗意义，但我们没有包括特定的治疗建议，主要是因为大多数综合征非常缺乏基于证据的针对性 ASMs 对照试验，而且，不同地区的治疗方法也有很大差异。然而，我们明确指出何时某些 ASMs 引起的癫痫发作加重可以为特定综合征的诊断提供线索。此外，我们明确那些多是药物难治性癫痫，但手术反应良好的综合征，以促进早期转诊到综合癫痫中心。重要的是，随着对特定癫痫综合征潜在病因的进一步识别，将开发出精确的医学或遗传疗法。早期识别可能是优化长期疗效的关键。

本文根据发病年龄对综合症进行了划分。然而，许多始于婴儿期或儿童期的综合征是终生性疾病；因此，他们不应该仅仅被认为是儿童综合征。

我们提出术语“病因特异性癫痫综合征”来描述具有特定病因的癫痫综合征，大多数这些特定病因受累个体具有明确、相对统一和独特的临床表型（临床表现、癫痫类型、共患病和自然史，有时对特定疗法的反应），以及一致的脑电图与神经影像学特征和/或遗传相关性。相反，其它一些特定病因导致多种症状或癫痫类型，如结节性硬化症（可在儿童早期再现婴儿痉挛综合征和 Lennox-Gastaut 综合征，或在任何时候多病灶或局灶性癫痫）或癫痫由于 SCN1A 致病性变异（发热性癫痫：GEFS+，Dravet 综合征），因此不会被考虑纳入这组综合征。鉴于遗传学、神经影像学和免疫学领域的重大进展，我们将继续判定具有不同表型的新病因。病因特异性癫痫综合征应该被认为是一项进展中的工作。随着进入精准医疗时代，我们必须确保本分类系统能够包含这种复杂性，以便迅速获得最有效的治疗，以最大限度地减少或消除癫痫发作，并减轻或预防共患病。总之，我们希望这项工作能够在资源充足和资源有限的地区对所有年龄段的癫痫综合征进行更清晰的识别，从而提高对预期的自然史的理解，并选择最佳的检查和治疗方案。这些立场文件中提供的癫痫综合征定义需要在纵向研究中验证，并可能随着发表的新资料而进一步完善。

致谢（略）

利益冲突声明（略）

参考文献（略）

新生儿和婴儿期起病癫痫综合征的 ILAE 分类和定义：ILAE 疾病分类和定义特别工作组的立场声明

翻译：王佳琪　冯卫星　邓劼　田小娟　韦志荣　　审校：梁树立　季涛云　张凯
特邀审校专家：张月华　洪震

原文：Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst JM, Specchio N, Riney K, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022;00:1–49.

摘要：国际抗癫痫联盟（ILAE）疾病分类和定义特别工作组提出了癫痫起病于 2 岁以下的新生儿和婴儿的癫痫综合征的分类和定义报告。在该年龄段的癫痫发病率很高，而且常共患其它疾病及引起死亡。根据随机对照试验批准的针对特定癫痫综合征抗癫痫发作药物选择以及精准的基因相关的治疗方法的进展，是促进明确婴儿期起病癫痫综合征电-临床表型的两个驱动因素。与 2017 年 ILAE 癫痫分类一样，本次提案的主要目的帮助癫痫诊断，并强调根据综合征和病因对癫痫进行个体化分类的重要性。对于每个综合征，我们列出了流行病学、临床病程、癫痫类型、脑电图、神经影像、遗传学和鉴别诊断等标准。综合征分为自限性综合征（可能存在自发缓解的癫痫）和发育性癫痫性脑病，发育性癫痫性脑病的发育障碍既与独立于癫痫发作的潜在病因相关，又与癫痫性脑病相关。同时，本提案提出了一类新的综合征--病因特异性癫痫综合征，大部分特定病因累及的个体具有明确、相对一致和独特的临床表型，以及一致的脑电图与神经影像学特征和/或遗传相关性。病因特异性癫痫综合征的数量将继续增加，这些新的综合征也将被及时纳入该分类。文中表格总结了常见综合征的必备性、警示性和排除性特征。由于资源有限地区可能无法获得脑电图、磁共振和基因检测等结果，本提案为这些地区综合征的诊断提供了指南。

关键词：发育性癫痫性脑病；Dravet 综合征；婴儿癫痫伴游走性局灶性发作；婴儿痉挛症；自限性癫痫

要点

- 本文介绍了国际抗癫痫联盟（ILAE）对新生儿和婴儿期起病的癫痫综合征的电-临床定义；
- 我们将综合征分为两组：自限性癫痫综合征和发育性癫痫性脑病；
- 我们引入了主要基于病因确定的癫痫综合征的概念；
- 我们总结了每个综合征的必备性、警示性和排除性标准，以便于临床应用。

1. 前言

国际抗癫痫联盟（international league against epilepsy, ILAE）病因和定义特别工作组提出了新生儿期和婴儿期发病的癫痫综合征的分类和定义提案。这一组癫痫综合征的起病年

龄为 2 岁以下的婴儿（无论是早产儿还是足月儿）。特别工作组提出了基于广泛认可的电-临床特征定义的癫痫综合征。此外，我们还介绍了病因特异性的癫痫综合征，这组综合征患者中大多数特定病因累及的个体具有明确、相对一致和独特的临床表型，以及一致的脑电图与神经影像特征和/或遗传相关性。随着所有新的关联性不断报道，这些癫痫综合征的表型谱将日益变得更为明确。与 ILAE 的所有分类一样，我们特别工作组的重点是编写一份反映最新科学知识的文件，使癫痫学界为癫痫诊断和管理方面的新发展做好准备。

鉴于目前的科学知识水平，无法对癫痫进行纯粹的生物学分类；然而，扩大癫痫综合征的定义以包括病因学反映了当前临床癫痫诊断和治疗现状。治疗遗传相关的癫痫的精确治疗正在研发中，这些治疗不仅可以减轻或停止癫痫发作，还可以治疗许多相关的共患病。这项提案中提出的概念建立在许多 LIAE 委员会和特别工作组几十年来工作的基础上，也是 2017 年 ILAE 癫痫分类框架和 2021 年新生儿癫痫发作修正框架的延续。其中 2021 年的框架中，在发作类型、癫痫类型和癫痫综合征的各层级分类中均考虑到病因学因素。癫痫患者的病因和临床特征之间存在复杂的关系，一种病因可能与几种不同的癫痫综合征有关，而一种综合征可能存在不同的病因。更罕见的是，在大多数受影响的患者中，特定病因与独特的电-临床综合征有关。所以，在制定任何癫痫患者的治疗计划时，都要同时考虑电-临床综合征和病因。在某些资源有限的地区难以获得一些专科检查，也难以根据上述方案完成诊断。此时，通过仔细临床分析确定癫痫综合征诊断，通常可以提示病因并指导合理治疗。通过全球网络和国际法律援助机构开展的国际合作可能会提高诊治水平的同质性。

1.1 癫痫综合征的定义

ILAE 1985 年发表的《癫痫和癫痫综合征分类建议》将癫痫综合征定义为“一种通常同时具备一系列体征和症状为特征的癫痫疾患”。最新的癫痫分类保留了这一定义，将癫痫综合征描述为一组常同时具有典型发作类型、脑电图和影像特征，且通常具有年龄相关性特征【例如发病和缓解（如果有）的年龄】、发作诱因、昼夜变化、预后和特殊的共患病，如智力和精神障碍。综合征的诊断对病因、预后和治疗有提示意义。

我们的工作团队对癫痫综合征提出了以下定义：

“一组具有特征性临床和脑电表现，且通常有特定的病因（结构、遗传、代谢、免疫和感染性）的癫痫疾病。综合征的诊断往往对预后和治疗选择有提示意义。癫痫综合征常具有年龄依赖性，每个癫痫综合征常伴有特定的共患病。”

1.2 新生儿期和婴儿期起病的癫痫

癫痫发病率与年龄有关，5 岁以下和 65 岁及以上的人群中发病率最高（>60/10 万）。一些基于人群的研究发现，生后第一年的癫痫发病率远高于年龄较大的儿童（82.1~118 比 46/10 万人年）。最近一项基于人群的前瞻性研究表明，6 个月内婴儿的癫痫发病率为 75/10 万，6~12 个月龄婴儿的癫痫发病率为 62/10 万，这一结果与既往回顾性研究结果一致。值得注意的是，这些以人口为基础的研究均来自发达国家，而获得性病因导致的癫痫在资源有限的地区发病率更高。

在儿童早期就罹患癫痫患儿要承受自幼就存在认知障碍和行为共患病的高风险，以及更高的耐药性和死亡率。50%的患儿在发病 2 年后出现全面性发育迟缓。药物难治性癫痫和癫痫发作频繁的患儿共患其它疾病的比率更多。

既往综合征的诊断主要依据电-临床特征；然而，在过去 20 年中，癫痫相关的基因被

发现，促使开展了一些具有共同遗传病因的病例队列研究。一些单个基因异常的患者中具有一致的电-临床表型，例如 *CDKL5*、*MeCP2*、*PCDH19*、*STXBP1* 和 inv dup 15（15 号染色体的反转重复）。此外，一些结构、代谢、免疫和感染病因相关的癫痫患者也具有特征的电-临床表型。因此，当特定的遗传、结构、代谢、免疫或感染病因引起的癫痫具有一致的电-临床特征，且病因对患者管理和预后有指导意义时，这些癫痫患者也可能符合癫痫综合征的标准。随着神经影像、代谢和基因检测技术的进步，3 岁以下癫痫患儿中，54%的可根据综合征分类，同时 54%也可以进行病因分类。在 12 个月龄以下的癫痫患儿中，64%可以确定病因。相比之下，在 18 个月龄前起病的严重婴儿癫痫中，64%可以被归类为癫痫综合征，67%可明确病因。

在本文中，病因特异性癫痫综合征仅限于具有相同电-临床特征的癫痫综合征，虽然可能罕见的疾病，但在儿科癫痫专家的临床工作中却较常见。明确病因学定义的综合征的数量将会增加，相关的精准治疗方案未来可期。尽管有证据表明某一综合征对药物治疗具有特异性的反应，无论是可以减少或加剧癫痫发作频率，我们都在正文中进行了讨论，但没有将治疗反应性作为癫痫综合征定义的一部分，

2. 方法

我们特别工作组进行症状分类和定义的方法在另一篇报告《Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions》（译者注：第二篇）中进行了介绍。特别工作组于 2018~2021 年在 ILAE 会议上进行了面对面的会议，并进行了在线讨论。成立了一个由的特别工作组的儿科专家组成的工作小组。该工作小组的一名成员被指派依照 2019 年 7 月前的文献资料、最新版本的《Epileptic Syndromes of Infancy, Childhood and Adolescence》和 www.epileopdiagnosis.org 上列出的当前标准为每个拟议的综合征起草模板。这里提出的定义是经过特别工作组内部基于特别工作组成员的进一步临床经验以及额外的文献搜索而进行的反复讨过后完成。Delphi 过程结合了两轮研究，并涉及作者小组以外的更多专家临床医生，以助力就任何存在分歧的领域达成共识。修订版针对审评者的意见和在 ILAE 网站上公开发布后公众提交的意见，必要时参照第三轮 Delphi 调查结果。

2.1 分类框架

本文的目的是探讨新生儿和婴儿期（2 岁以下）起病的癫痫综合征的临床点和实验室检查特征，并为任何重大的命名或定义变化提供理论依据。对于每个综合征，我们建立了三组标准：

必备性（Mandatory）：为诊断综合征必须具备的标准。如果缺乏必备性标准，则无法诊断该综合征。

警示性（Alerts）：在一个综合征内的绝大多数病例中没有此特点，但在极少患者中可以见到。警示性标准本身并不能排除这种综合征，但应该会让临床医生重新考虑诊断，并进行进一步的调查，以排除其他情况。出现的警示越多，人们对特定综合症的诊断就越不自信。

排除性（Exclusionary）：为诊断综合征而必须缺乏的标准。如果存在排除标准，则不能诊断该综合征。

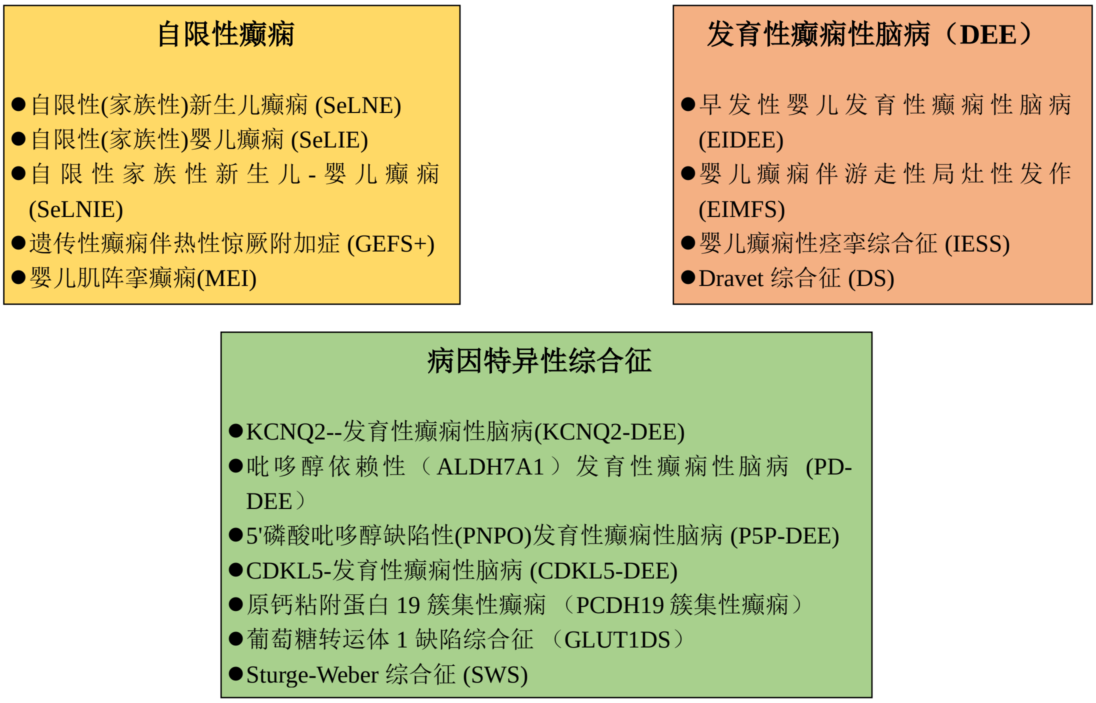

图 3-1 新生儿和婴儿癫痫综合征的组织架构。综合征大体分为自限性癫痫（可能出现自发缓解）和发育性癫痫性脑病（发育障碍与独立潜在病因无关，与癫痫样活动和癫痫性脑病均有关）。病因特异性癫痫综合征由特定的遗传、结构、代谢、免疫或感染性病因引起，具有一致的临床电生理特征、治疗和预后。大多数新生儿或婴儿期起病的病因特异性综合征是 DEEs。ALDH7A1：乙醛脱氢酶 7 家族成员 A1；CDKL5：细胞周期蛋白依赖样激酶 5；KCNQ2：电压门控钾通道 Q 亚家族成员 2；PCDH19：原钙粘蛋白 19；PNPO：吡哆胺 5'-磷酸氧化酶

2.2 综合征

我们将新生儿和婴儿起病的癫痫综合征分为两大组：自限性癫痫综合征，很可能有自发缓解；以及发育性癫痫性脑病（Developmental and epileptic encephalopathies, DEEs），即发育障碍与独立于癫痫样活动的潜在病因和癫痫脑病均相关（图 3-1）。从新生儿或婴儿期起病的大多数病因特异癫痫综合征都是 DEEs。

在自限性癫痫组中，有一些综合征在家族和非家族病例中新生致病和遗传致病变异产生的电-临床特征相似。因此，我们确定了同一个综合征名称，同时遗传作为第二描述。将癫痫词典中的“良性”一词改为“自限性”的原因已在前面描述过。在 2 岁以下起病的自限癫痫综合征中癫痫发作通常药物治疗效果好，多数认知正常或轻微认知障碍。

DEEs 的概念意味着在表现为严重早发性癫痫的婴儿中，神经发育共患病可能由潜在的病因和癫痫控制不良共同导致。

我们将 DEEs 分为早期婴儿 DEEs、仅在 3 个月以内发病的 DEEs、通常在 3 个月后出现或具有包括早期和晚期婴儿期的发病年龄谱的 DEEs。我们讨论了每种综合征的典型患病年龄。因为从出生到几个月大的任何时候都可能出现症状，所以我们没有将早期婴儿 DEEs 细分为新生儿起病和晚发情况。

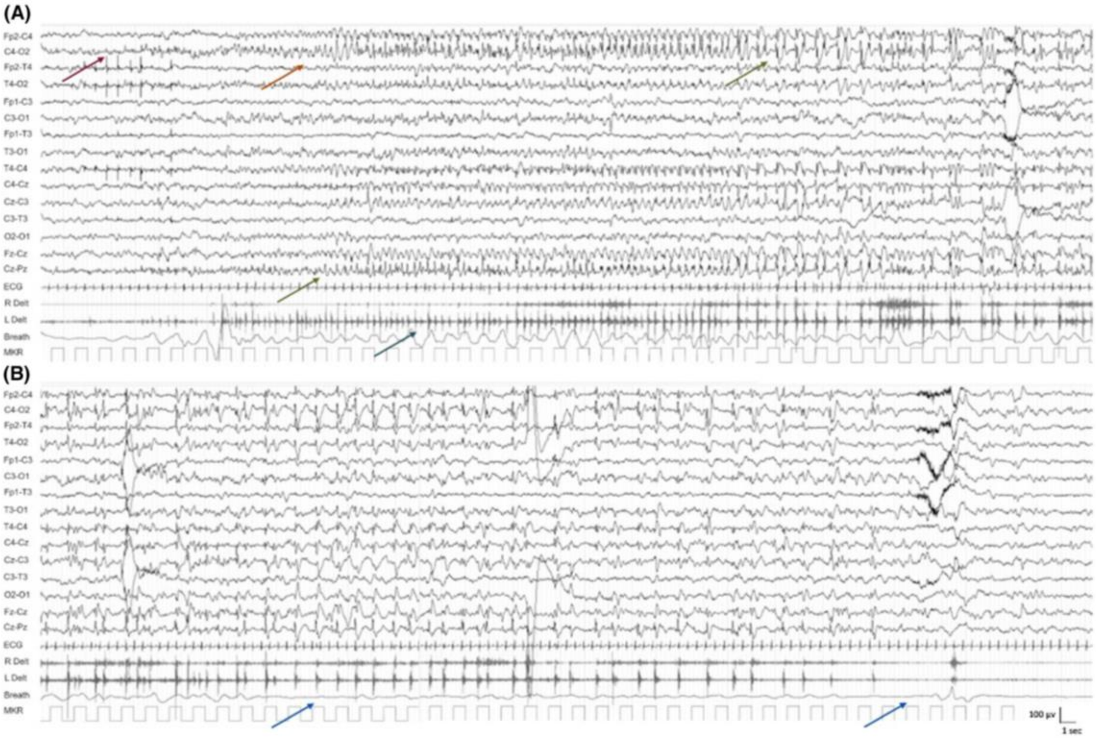

图 3-2 *KCNQ2* 新发突变相关的 15 天龄 SeLNE 女童的发作期脑电图。发作期放电的特点是右中央（红色箭头 A）和后头部的低电压快活动；随后，在同一区域（橙色箭头）出现 6Hz 的 θ 节律，累及中央-顶部（绿色箭头）和右侧中央-颞区。在肌电通道上，见左侧三角肌的节律性肌电爆发（深蓝色箭头，A），对应的脑电图表现为棘慢复合波。20 秒后，右侧三角肌也出现类似的表现，与对侧上肢同步或不同步。在这个阶段，可见双侧中央区和后头部明显的棘慢复合波（黑色箭头，A）。大约 70 秒后，癫痫发作自动结束，呼吸监测可见呼吸暂停（浅蓝色箭头，B）。

2.2.1 自限性癫痫综合征

自限性（家族性）新生儿癫痫（Self-limited (familial) neonatal epilepsy, SeLNE）

自限性新生儿癫痫和自限性家族性新生儿癫痫具有相似的临床和电生理特征，但可以根据有无家族史进行区分（表 3-1）。这些患儿具有相似的遗传病因，新生致病基因变异导致非家族性病例。应该仔细询问家族史，家庭史对诊断、检查、治疗及预后都有明显的影响。自限性家族性新生儿癫痫以前被称为良性家族性新生儿癫痫或惊厥。

癫痫发作通常在出生后的第 2~7 天开始，通常具有局灶性强直或局灶性阵挛特征，或可能进展为序贯性发作。不同时间的局灶性癫痫发作可在不同的侧别交替出现。癫痫发作可能会在几个小时到几天内复发。发育里程碑通常正常。

流行病学：

据估计，该综合征发病率为 5.3/10 万。

临床背景：

这些症状在生后的第 2~7 天之间出现。如果是早产儿，癫痫可能会在校正孕龄 40 周左右发生。男性和女性比例相当。

怀孕史和生育史无特殊。发育同正常同龄儿。头围和神经系统检查正常。

病程：

癫痫发作通常在 6 个月龄时缓解，大多数在出生后 6 周内停止。如果已经开始服用抗癫痫发作药物（anti-seizure medications, ASMs），通常可以在几周内停止。发育通常正常，少数病例可能有学习困难或轻微的运动受累。研究显示多达 1/3 患者在后来再次出现癫痫发作，包括热性惊厥、簇集性局灶性癫痫发作、孤立的全面性强直-阵挛发作，以及少数伴有中央-颞区棘慢波的自限性癫痫。一些具有特定致病基因变异的患者可能在婴儿晚期出现肌纤维颤搐（持续的肌肉活动导致僵硬和轻微的颤搐）。

表 3-1 自限性（家族性）新生儿癫痫的诊断标准

	必备性标准	警示标准	排除标准
发作	癫痫发作的特征是发病时的局灶性强直特征，影响头部、面部和四肢。局灶性阵挛性或强直性发作可在不同发作中侧别交替发作，并可演变为双侧强直性或阵挛性发作	临床病史提示孕期内癫痫发作	癫痫性痉挛 肌阵挛性发作 全身强直性发作 全身强直阵挛性发作
脑电图		发作间期：轻度背景波慢化	发作间期：持续局灶性背景减慢，甚至中度或更大程度背景减慢，并不局限于发作后期； 爆发-抑制 高度失律 发作期：缺乏与临床症状相关的脑电图改变
发病年龄			在一月龄后开始
发病进展			任何程度的脑病
神经检查		明显的神经系统检查异常，排除偶然发现	
影像学检查			神经影像检查发现致病性病变
其他研究：遗传学等		缺乏与该综合征相关的基因致病性突变（*KCNQ2* 或 *KCNQ3* 最常见） 或者缺乏家族史，提示不完全常染色体显性遗传	其他急性症状性癫痫发作的原因，包括颅内感染、缺血性或出血性脑卒中、缺血缺氧性脑损伤、明显的代谢紊乱
病程		长期轻度神经发育迟缓； 6 个月后癫痫仍不缓解； 耐药性癫痫	中度至重度神经发育障碍
诊断是否需要 MRI 或发作期脑电图？ **诊断该综合征需要 MRI 检查未发现结构性病变** **诊断不需要发作期脑电图**			
未经实验室证实的综合征：在资源有限的地区，有家族史提示家族性自限性新生儿-婴儿癫痫的新生儿可以无需脑电图和 MRI 来诊断，该新生儿需要符合所有其他强制性和排除性的临床标准，且没有警示标准。受影响的家庭成员的临床病史应与自限性新生儿癫痫的预期病程相一致，并需要对患者进行仔细的随访，以确保其病程也与该综合征相一致			

缩写：EEG 脑电图；MRI 磁共振；SelNE 自限性新生儿癫痫

癫痫发作：

癫痫发作的特点是局灶性强直性发作，累及头、面部和肢体。这些发作可按序贯模型进展：强直性发作、阵挛发作、肌阵挛发作和自主神经发作相继出现，而没有突出的发作形式。在癫痫发作中或发作之间经常有侧别改变。可以伴喉中发声和/或自动症。自主神经症状（如呼吸暂停和发绀）可在三分之一的癫痫发作中出现，而且也可能是发作的主要症

状。最近的研究对比了遗传性癫痫和新生儿急性继发性惊厥发作的特征，结果显示遗传性癫痫（主要是 *KCNQ2* 相关的 SeLNE）的癫痫发作往往比卒中或缺氧缺血性脑病引起的急性惊厥发作起病晚，且持续时间短。自限性新生儿癫痫发作可能在几个小时或几天内发生，患儿在两次发作间期表现正常。除非在发作后立即进行神经系统检查，或者患儿服用了镇静剂，患儿在两次发作之间神经系统检查正常。

脑电图:

脑电背景可能正常，也可能是轻微非特异性异常。约 2/3 的病例可以看到发作间期局灶性癫痫样放电，癫痫样放电多见于中央区、中颞区或额颞区。在癫痫发作频繁的阶段，可能会见到局灶性或广泛性慢波；然而，与 KCNQ2-DEE 相反，无爆发抑制模式或更明显的持续性慢波。

典型的发作期脑电图为长达 20 秒的早期电压下降，然后是反复的棘波发放（尽管其他区域也会受到影响，但以中颞区为主；图 3-2），通常是双侧非同步化放电，并向对侧播散。不同次癫痫发作间的脑电图模式可以不同。

影像学:

神经影像无致痫病灶。

遗传学:

家系内呈常染色体显性遗传模式（有时为不完全外显）。与自限性家族性新生儿癫痫相同，SeLNE 可能是由于 *KCNQ2* 和 *KCNQ3* 基因新生致病变异所致。*KCNQ2* 和 *KCNQ3* 基因编码钾通道亚基，它们结合形成一个异四聚体钾离子通道（M 型通道）。

自限性家族性新生儿癫痫需要有 SeLNE 家族史。在受累的家庭成员中，癫痫病程常不同。超过 90%的家系成员中存在致病变异，*KCNQ2* 致病变异是导致该综合征的最常见原因（占比超过 80%），包括导致单倍体剂量不足的终止密码子、缺失和移码变异，以及某些导致轻到中度通道功能丧失的错义变异。而 *KCNQ3* 和 *SCN2A* 致病变异的患者较少。

鉴别诊断:

- 由缺氧缺血性脑病、代谢病因、电解质紊乱和脑卒中引起的急性惊厥比自限性新生儿癫痫更常见。诱发的癫痫发作往往在出生后的第 1 天或者更早，而且持续的时间更长。脑病的存在可排除自限性新生儿癫痫。
- 导致刻板的局灶性阵挛发作的局灶性结构性病因。
- 良性的新生儿睡眠肌阵挛应该很容易区分，因为肌阵挛的存在与其他情况良好的婴儿的睡眠中的肌阵挛可能会在频率、幅度和地形图上发生变化。

自限性家族性新生儿-婴儿癫痫（Self-limited familial neonatal-infantile epilepsy, SeLFNIE）：

SeLFNIE 是一种常染色体显性遗传性癫痫综合征，家系中不同的家庭成员可在新生儿或婴儿期起病（表 3-2）。多数家系可发现显性遗传的 *SCN2A* 基因致病变异，罕见的家系具有 *KCNQ2* 基因致病变异。新发致病基因变异可能导致非家族性病例。这种综合征只有在家族史中分别记录到新生儿期和婴儿期发作的自限性癫痫家庭成员的情况下才能与 SeLNE 或 SeLIE 相区别。癫痫发作始于出生后的第 2 天至 7 个月，症状类似于自限性新生儿癫痫，具有局灶性阵挛或局灶性强直特征，通常有簇集性发作。癫痫发作可能会在几个小时到几

天内再次发生。发育里程碑常正常。

表 3-2 自限性家族性新生儿-婴儿期癫痫的诊断标准

	必备性标准	警示标准	排除性标准
发作	局灶性强直发作伴有头眼偏斜，并伴有其它强直性和阵挛性特征，有可能演变为双侧强直-阵挛性发作	序贯性癫痫发作	癫痫性痉挛 肌阵挛性癫痫发作
脑电图		发作间期：轻度背景减慢	发作间期：持续局灶性背景减慢甚至中度获更大程度背景减慢，并不局限于发作后期 爆发-抑制模式 高度失律 发作期：缺乏与临床症状相关的脑电图改变
发病年龄	1 天至 23 个月		
发病进展		既往有急性症状性癫痫发作史，包括颅内感染，缺血性或出血性脑卒中，缺氧缺血性脑损伤，显著代谢紊乱	其他脑病
神经检查		明显的神经系统检查异常，排除偶然发现	
影像学检查			神经影像检查发现致痫性病变
其他研究：遗传学等		缺乏与该综合征相关的基因（通常是 *SCN2A*）致病性突变	
病程		长期轻度神经发育迟缓 2 岁时癫痫仍不缓解 耐药性癫痫	中度至重度神经发育障碍
诊断是否需要 MRI 或发作期脑电图？ 诊断该综合征需要 MRI 检查未发现结构性病变 诊断不需要发作期脑电图			
未经实验室证实的综合征：在资源有限的地区，有家族史提示家族性自限性新生儿-婴儿癫痫的新生儿可以无需脑电图和 MRI 来诊断，该新生儿符合所有其他强制性和排除性的临床标准，且没有警示标准			

流行病学：

尚不清楚。

临床背景：

SeLFNIE 发生于出生后的 1 天到 23 个月（平均 11 周，中位数 13 周）。无性别差异。围产期病史无特殊。婴儿的发育及头围正常。未见其他临床症状（如运动障碍）。

病程：

癫痫发作频率差异大，有些婴儿只有几次癫痫发作，多不需要治疗；而另一些婴儿每天有许多癫痫发作。癫痫发作在 12~24 月龄时停止，以后不会复发，且很容易通过 ASM 控制。

癫痫发作：

最初观察到的主要局灶性特征是头眼偏斜，随后是其他强直性和阵挛性发作特征。有些人有明显的呼吸暂停和凝视。癫痫发作的持续时间从 20 秒到 4 分钟不等。伴有发热的癫痫发作很少见。

脑电图：

正常脑电背景。在癫痫发作频繁的时期，可见以后头部为著的局灶性放电，或广泛性

慢波。

影像学：

神经影像无癫痫的致病性病变特征。

遗传学：

常染色体显性遗传且具有高外显率，不同的家系成员分别表现为新生儿期和婴儿期起病。这种综合征主要与钠通道亚单位基因 *SCN2A* 的致病变异有关。一些与 *KCNQ2* 相关的自限性癫痫发作家族可能会有成员在新生儿期以外起病。

鉴别诊断：

- SeLNE
- SeLIE
- 新生儿或婴儿因缺氧缺血性损伤、感染、脑卒中或代谢原因而出现急性症状性癫痫。
- 刻板的持续性局灶性癫痫发作的婴儿，应考虑其他局灶性结构性病因。

自限性（家族性）婴儿癫痫（Self-limited (familial) infantile epilepsy, SeLIE）：

SeLIE，既往称为良性家族性（和非家族性）婴儿癫痫，是一种以婴儿期癫痫起病为特征的综合征（表 3-3）。癫痫起病时常发作频繁且很难控制，但可自发缓解。儿童发育里程碑正常。该综合征首先在遗传性婴儿癫痫显性家系中发现，后来扩展到包括家族性婴儿惊厥-舞蹈手足徐动症，伴有运动诱发的发作性运动障碍/肌张力障碍，受累家庭成员或表现为癫痫发作，或者表现为运动障碍，或两者都有。

除无家庭史外，新发突变的病例与家族性 SeLIE 临床表现相同。携带富含脯氨酸跨膜蛋白 2（*PRRT2*）基因致病变异是最常见的遗传病因。家族性病例表现为常染色体显性遗传，但存在外显率不全。

流行病学：

SeLIE 相对常见，占 2 岁前起病的癫痫所有的 7%~9%。发病率估计为 14.2/10 万。

临床背景：

发病年龄从 3~20 个月龄不等，高峰为 6 月龄。产前、分娩和新生儿病史通常正常。头围和神经系统检查正常。

病程：

癫痫发作可能在起病时较频繁，但通常在起病后 1 年内缓解。在未经治疗的病例中，从起病到缓解期间可能会出现短暂、孤立的癫痫发作。少数人癫痫发作可能持续到更大年龄。

PRRT2 基因变异的患者可在儿童到成年期间会出现阵发性运动诱发的运动障碍或肌张力障碍。运动障碍的症状非常短暂，持续几秒钟，应该特别注意，否则经常被漏诊。

癫痫发作：

局灶性癫痫发作是诊断的必备性症状，表现为行为停止、发绀、意识受损的凝视、自动症、头/眼偏转和阵挛性运动。不同时间局灶性阵挛发作可以从一侧转移到另一侧，并进展为双侧强直-阵挛发作，但在同一发作中不会从一侧转移到另一侧。癫痫发作持续时间很短（<3 分钟），但可频繁发作（例如，发病时 1~3 天内每天发作 5~10 次）。三分之一的患者在频繁发作开始前 10~15 天出现单次孤立发作。很少一部分患者可能发生长时间的癫痫

发作。三分之一的患者癫痫发作缓解后 1~3 个月复发。

癫痫性痉挛和/或肌阵挛发作是排除性诊断标准。

脑电图：

正常脑电图背景，起作后可出现局灶性慢波。发作间期脑电图大多正常，但可出现慢波睡眠期中线棘波这种正常变异。如果有持续性的某个区域局灶性慢波，则应考虑脑结构性异常。弥漫性、持续性慢波提示可能提示其它癫痫综合征。

发作期脑电图的特点是局灶性放电，以颞区或后头部多见，并可扩散到双侧半球（图 3-3）。同一患者不同的癫痫发作，发作可起源于不同的脑叶甚至不同的半球，但同一发作中脑电图并不表现为游走性模式。

影像学：

神经影像没有显示癫痫病灶。如果电-临床诊断清楚，并且有家族病史，和/或 *PRRT2* 致病变异，则神经影像不是必要性检查。

表 3-3 自限性（家族性）婴儿癫痫的诊断标准

	必备性标准	警示性标准	排除性标准
发作	局灶性癫痫发作伴有行为停止、意识受损、自动症、头眼偏转和阵挛性运动（通常从一侧交替出现，发展为半阵挛性或局灶性到双侧强直阵挛性发作）。癫痫发作通常较短（<3 分钟）	长时间或局灶性阵挛性（半阵挛性）癫痫发作（>10 分钟）	癫痫性痉挛 肌阵挛性发作 序贯性发作 强直性发作
脑电图		间歇期： 轻度背景减慢	间歇期：持续局灶性背景减慢甚至中度或更大程度背景减慢，并不局限于发作后期 高幅失律
发病年龄		发病年龄 18~36 个月	发病年龄<1 月或>36 月
发病进展		轻度发育迟缓	中度至重度延迟 神经性认知退化
神经检查		明显的神经系统异常，排除偶然发现	
影像学检查			MRI 发现致病性病变
其他研究： 遗传学等		在 *PRRT2*、*SCN2A*、*KCNQ2* 或 *KCNQ3* 未发现致病变异 或缺乏提示伴有外显率不全的常染色体显性遗传的家族史	
病程		儿童后期不缓解	神经性认知退化伴肌阵挛性发作、共济失调、痉挛
诊断是否需要 MRI 或发作期脑电图？ 诊断该综合征需要 MRI 检查未发现结构性病变 诊断不需要发作期脑电图			
未经实验室证实的综合征：在资源有限的地区，有家族史提示家族性自限性新生儿-婴儿癫痫的新生儿可以无需脑电图和 MRI 来诊断，该新生儿符合所有其他强制性和排除性的临床标准，且没有警示标准。受影响的家庭成员的临床病史应与自限性新生儿癫痫的预期病程相一致，并需要对患者进行仔细的随访，以确保其病程也与该综合征相一致			

遗传学：

PRRT2 是最常见的致病基因。其他与本综合征相关的少见基因包括 *SCN8A*，后者也可出现运动障碍。携带 *SCN2A* 基因致病性变异的患者中也可以在婴儿期起病（见上文关于

SeLFNIE 的部分）。在家族性病例中，遗传为常染色体显性遗传，具有高外显性。约 80%病例发现遗传性病因。

鉴别诊断：

- SeLFNIE：鉴别时在很大程度上取决于受累家庭成员的发病年龄（见上一节）。
- 由急性病因引起的婴儿癫痫发作，例如出血、感染、低血糖。
- 结构性病因，如皮质发育畸形或脑损伤。
- 婴儿癫痫伴游走性局灶性发作：神经发育延迟，同一发作中的脑电图呈游走性模式。
- Dravet 综合征（Dravet syndrome, DS）：长时间的局灶性阵挛（半侧阵挛）发作（而不是短暂的发作）提示 DS。
- 代谢紊乱：进行性脑病和/或其他器官功能障碍应注意考虑代谢紊乱。

遗传性癫痫伴热性惊厥附加症（Genetic epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+）谱系

GEFS+最初被描述为常染色体显性遗传性家族性癫痫，具有不完全外显率。GEFS+包括一系列癫痫表型：伴有肌阵挛失张力发作的癫痫、DS、特发性和其他遗传性全面性癫痫综合征、以及表型不同的局灶性癫痫，通常在同一个家系中出现。虽然热性惊厥是 GEFS+的标志表型，且许多受影响的家系成员中都会出现，但并不是所有家系成员都有热性惊厥史。GEFS+具有不同的遗传病因，发现了数个基因的致病性变异。

GEFS+最常见的表型是经典的热性惊厥，其次是热性惊厥附加症（FS+）。患有 FS+的儿童可能有几种不同的表现：最常见的是典型的热性惊厥持续到 6 岁（大多数热性惊厥停止的典型年龄）以上。在婴儿期，明确的 GEFS+表型家族史提示 FS+的诊断，但最近也报道了没有家族病史，也没有携带 GEFS+基因新发致病变异的 FS+表型病例。

流行病学：

GEFS+是一种常见的家族性综合征；但目前尚无发病率的流行病学数据。

临床背景：

下面描述特定的 FS+表型。具体的综合征在其他地方有介绍。

GEFS+家族中的热性惊厥可能在 6 月龄前开始，不同于典型的热性惊厥（在 6 月龄后开始，主要在 12 月龄后），持续到 6 岁以上。FS+是用于描述 6 岁后持续的热性惊厥和/或演变为无热性惊厥，其他无热性惊厥类型可在不同的年龄出现。15 月龄前出现发热伴长时程局灶性阵挛（半侧阵挛）发作，特别是反复发作，应提示 DS。神经系统检查和认知能力通常正常。

病程：

尽管并不是所有的患者都需要预防性治疗，不过 ASMs 通常对 FS+发作治疗效果好。仅出现 FS+的患者通常患有自限性癫痫，青春期癫痫发作消失。出现其他癫痫类型或 GEFS+谱系内其它癫痫综合征的患者，其病程取决于癫痫或综合征的类型。

癫痫发作：

热性惊厥可能是全面性，也可能是局灶性发作，对于诊断是必备性条件。此外，可以见到其他各种全面性或局灶性无热性癫痫发作。

脑电图：

正常脑电图背景。偶见局灶性或全面性棘波。发作期脑电图根据发作类型的不同而不同。

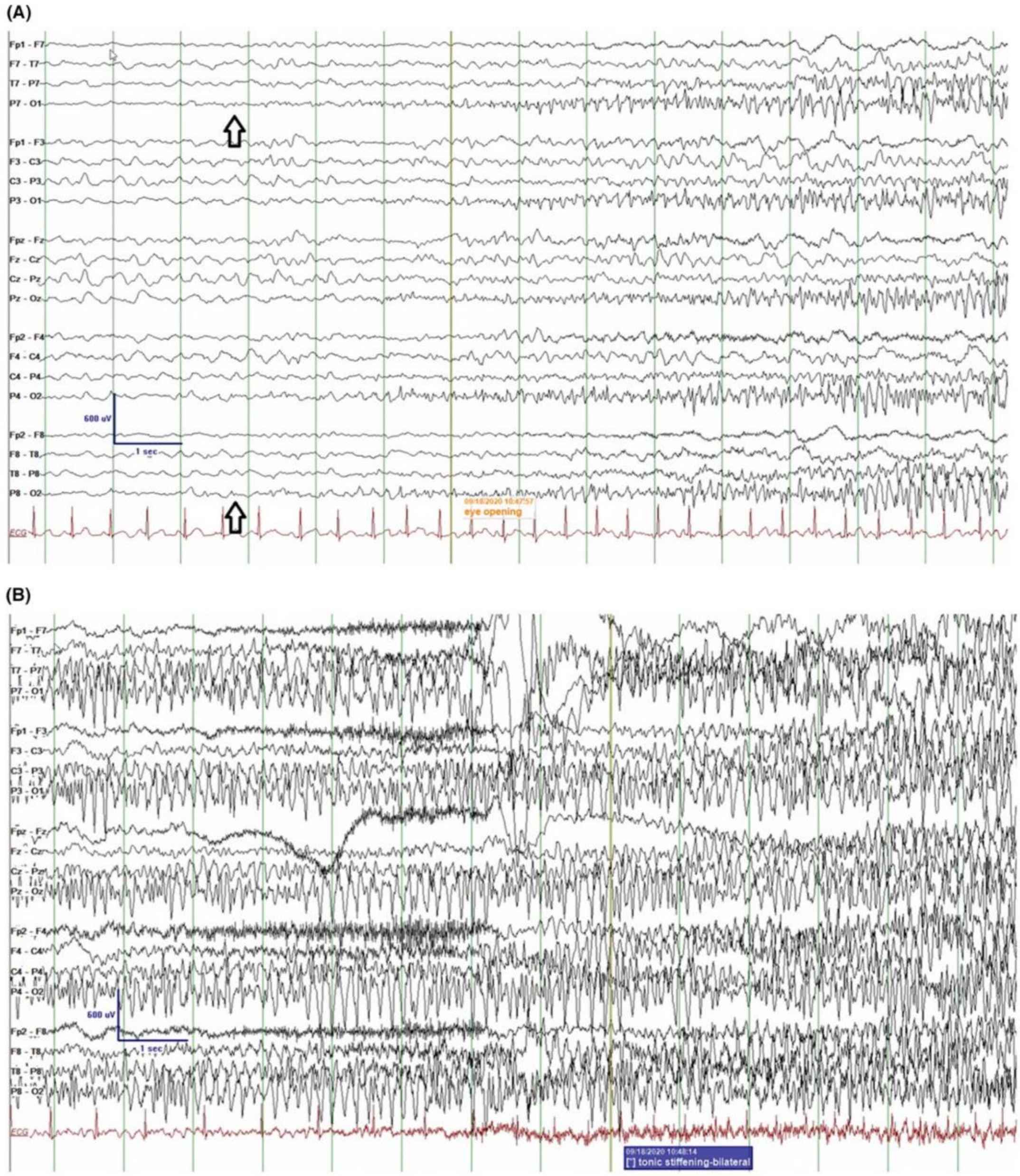

图 3-3 图 A 和 B 显示了 1 名 6 月龄、发育正常、自限性婴儿癫痫（SeLIE）的女婴的连续脑电图。她在 4 月龄时出现了 2 次短暂的无热癫痫发作，表现为动作停止伴眼左偏，6 月龄时再次出现反复发作。发作间期脑电图正常。睡眠中捕捉到 1 次短暂的癫痫发作，表现为突然睁眼和眼右偏，然后双侧强直、四肢阵挛。脑电图显示癫痫发作起源于双侧后头部（箭头所示），扩散到双侧颞区，然后累及更广泛导联。发作中伴有心动过速。

影像学：

GEFS+综合征患者如果进行 MRI 检查，不能有明确的致痫性病因。

遗传学：

常染色体显性遗传，外显率差异大。相同家族的不同成员可能出现不同类型的癫痫或

癫痫综合征，这些症状可能与发热或热性惊厥有关，也可能与之无关。

虽然 *SCN1B* 是第一个被发现的致病基因，它不是 GEFS+的最常见致病基因，约 10%的 GEFS+家系中发现了 *SCN1A* 致病变异。编码电压门控钠、钙、钾离子通道和尼古丁胆碱能受体亚单位、γ-氨基丁酸（GABA）A 受体亚单位和突触融合蛋白 1B（STX1B）等配基门控离子通道的基因异常也与本综合征有关。

鉴别诊断：

- 无家族病史提示为 GEFS+的家族性发热性惊厥。
- 急性原因引起的婴儿癫痫发作，例如缺血、感染和低血糖。
- 结构性病因，如皮质发育畸形或脑损伤。

表 3-4 婴儿期肌阵挛癫痫的诊断标准

	必备性标准	警示性标准	排除性标准
发作	肌阵挛性发作（见正文）	起病时，癫痫发作呈无热全面强直-阵挛发作或全面性阵挛发作	以下任何一种发作类型： • 失神发作 • 失张力性发作 • 癫痫性痉挛 • 局灶性知觉损害发作局灶性阵挛性（半侧阵挛性）发作 • 肌阵挛-失神发作 • 强直性发作
脑电图	正常背景	发作间期：缺乏在睡眠中全面的棘慢波放电 低频闪光刺激时的 PPR（提示 CLN2 疾病）	发作期：记录无脑电图变化的肌阵挛事件 发作间期：高幅失律 全面性慢棘慢波（<2.5Hz）
发病年龄			肌阵挛癫痫发作的起病年龄≤4 个月或>3 岁
发病进展		诊断时合并语言发育迟滞 中度至重度智力残疾（ID）	畸形或其他先天性异常（提示染色体病）
神经检查		明显的神经系统检查异常，排除偶然发现	
影像学检查			明显的神经影像学异常
其他研究：遗传学等			脑脊液葡萄糖低或致病性 *SLC2A1* 变异（Glut1DS）
病程			神经认知退化
诊断是否需要 MRI 或发作期脑电图？ 诊断该综合征需要 MRI 检查未发现结构性病变 诊断不需要发作期脑电图，但如果睡眠中发作间期记录没有显示广泛性棘慢波来证实该肌阵挛是癫痫发作，应强烈考虑发作期脑电图			
未经实验室证实的综合征：在资源有限的地区，需要睡眠脑电图显示全面性棘波才能作出诊断			

婴儿期肌阵挛癫痫（Myoclonic epilepsy in infancy, MEI）

MEI 以肌阵挛发作为首发症状，可由突然噪声、惊吓或触摸诱发，较少由闪光刺激诱发（表 3-4）。一些作者建议，如果突然噪声或惊吓等触发因素引发的肌阵挛发作，则应使用“婴儿期反射性肌阵挛癫痫”，他们认为患有这种综合征的儿童发病年龄较小，对 ASM 的反应性更好，缓解率更高，认知更好。然而，该综合征可被视为 MEI 的一个亚型。在大多数情况下，癫痫发作有自限性。脑电图（最好有视频和肌电监测）是确认肌阵挛的癫痫性质和排除婴儿癫痫性痉挛综合征（IESS）的必备性检查，IESS 比 MEI 更常见并更严重。

流行病学：

MEI 是一种罕见性疾病，在癫痫专科中心接受治疗的癫痫儿童中占比不到 0.8%。在人

群队列中，占 36 月龄之前发病的所有癫痫患儿的 1.1%。

临床背景:

该综合征起病 4 月龄至 3 岁之间，高峰年龄为 6~18 月龄。男孩更常见，男:女比例约为 2:1。癫痫发作前的发育往往正常。然而，在起病时可偶有并发轻度认知或行为或运动障碍，不应排除此综合征。神经系统检查正常。

病程:

在几乎所有病例中，肌阵挛发作都会在发病后 6 个月至 5 年内缓解，大多数儿童可以停止 ASM 治疗。罕有患者可在后期出现全面性强直-阵挛发作。大约 10%患者在儿童后期或青春期出现其他癫痫—主要是青少年肌阵挛癫痫。

具有光敏性患者的癫痫发作可能更难控制。长期随访中，63%~85%的患者发育正常。偶尔有患者出现轻度智力障碍、学习障碍或注意力问题。极少有中度到重度的智力残疾，且与癫痫发作频率并不一定相关。

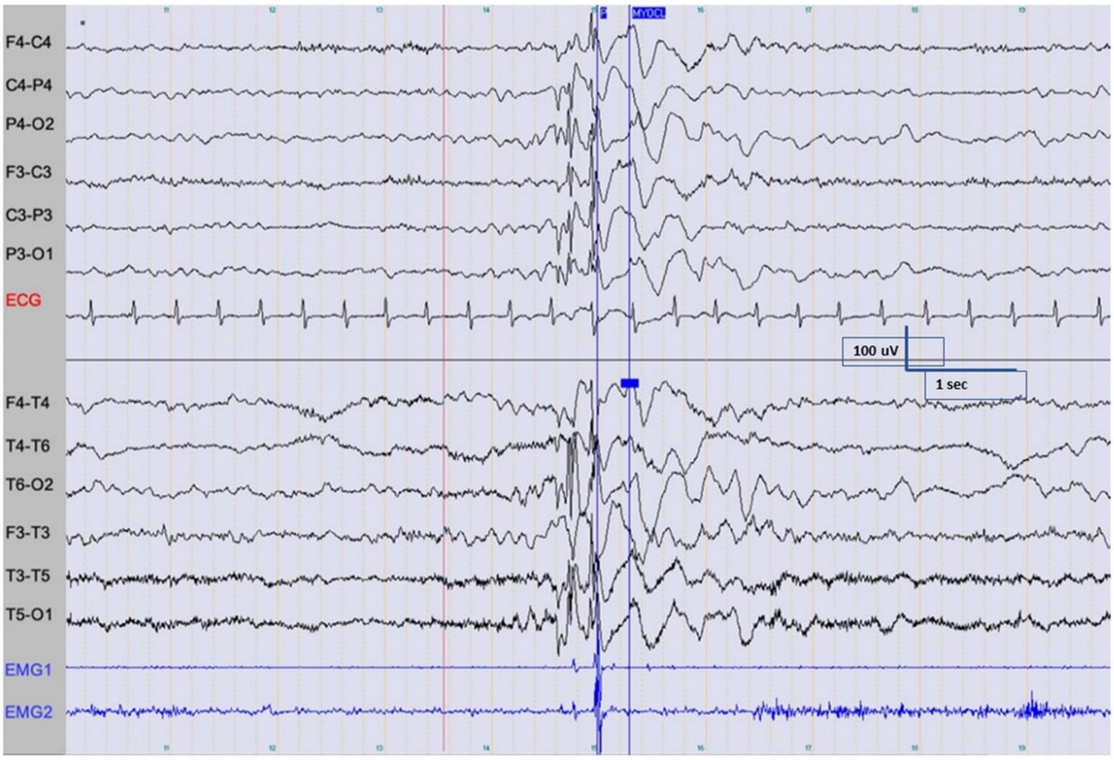

图 3-4 患有婴儿期肌阵挛癫痫的 14 月龄男孩。脑电图显示广泛的棘慢波发放，肌电图导联显示肌阵挛发作。

癫痫发作:

肌阵挛发作是必备性诊断条件，常累及头部和上臂，通常每天发生多次，清醒和睡眠中均可以发生。可以成簇发生，并导致跌倒。约三分之一的患者出现由突然的噪音、触摸或启动触发的反射性肌阵挛发作。多达三分之一的患儿出现热性惊厥，可发生在肌阵挛发作之前或之后。癫痫性痉挛、强直性发作、失神和局灶性癫痫发作是排除性标准。此外，癫痫起病时出现全面强直-阵挛发作或全面性阵挛发作也是本综合征的排除性标准。

脑电图:

清醒状态下的脑电图背景正常。发作间期表现为全面性棘慢波发放或偶尔出现的全面性多棘慢波，睡眠早期著（图 3-4）。闪光刺激不会在没有伴随肌阵挛的情况下引起棘慢波放电，但在少数患者肌阵挛发作消失后可以看到光阵发性反应。肌阵挛发作时，发作期脑电图表现为短暂的全面性棘慢波、多棘波和~3Hz 左右的多棘慢波。肌阵挛发作更多在睡眠中记录到，可由突然噪声、触摸或惊吓诱发，偶尔可由间歇性闪光刺激诱发。同步肌电记录有助于诊断。

影像学：

神经影像检查无癫痫的致病性病变。

遗传学：

约 10%的患者有癫痫或热性惊厥家族史。尚未明确致病基因。

鉴别诊断：

<u>癫痫发作：</u>

- 婴儿癫痫性痉挛综合征：以癫痫性痉挛为特征，而不是肌阵挛发作。癫痫性痉挛好发作时间是醒后早期，与婴儿期肌阵挛癫痫的肌阵挛相比，后者在清醒和睡眠时都可见。癫痫性痉挛持续时间超过 1s。IESS 患者发作间期脑电图多数异常，伴有高度失律或多灶性放电。发作期脑电图监测也可以区分癫痫性痉挛和肌阵挛发作（图 3-8）。
- DS：表现为由发热和癫痫持续状态引发的长时间癫痫发作。肌阵挛发作通常出现较晚。
- Lennox-Gastaut 综合征：特点是显著的失张力发作、强直发作和不典型失神发作，这些发作不出现在婴儿期肌阵挛癫痫患者。
- 肌阵挛失张力发作：癫痫以肌阵挛-失张力发作、不典型失神、全面性强直-阵挛发作和非惊厥性癫痫持续状态为特征，出现在学龄前后期。而婴儿期肌阵挛癫痫中没有出现上述癫痫发作类型。
- 早期婴儿 DEE：除肌阵挛外，还具有多种癫痫类型，明显的发育迟缓，以及严重的脑电图异常。
- 各种神经代谢障碍：包括小分子、线粒体和贮存障碍，可能在生后早期出现肌阵挛发作。这些通常与进行性神经功能退化和其他器官功能障碍有关。
- 葡萄糖转运体-1 缺乏综合征（Glut1DS）：特征是轻至中度小头畸形、除肌阵挛外的其他癫痫类型、低脑脊液（CSF）血糖和低 CSF/血糖比率，以及 *SLC2A1* 的致病变异（如果有条件可用基因检测）。
- 进行性肌阵挛癫痫：特点是存在明显的语言或运动倒退，常有肌阵挛以外的其他发作类型，MRI 常可见脑萎缩，以及低频闪光刺激时出现光阵发性反应（可能是 CLN2 病）。

<u>非癫痫性发作：</u>

- 婴儿期良性肌阵挛的区别是缺乏与肌阵挛锁时的发作期脑电图。
- 惊跳发作表现为病理性惊吓反应，无脑电图异常。
- 睡眠期肌阵挛是正常的睡眠发作，最常出现在轻度睡眠中。
- 颤抖发作伴有重复的、快速的颤抖，通常是由兴奋引起的；脑电图没有相关性。

2.2.2 发育性癫痫性脑病

婴儿早期发育性癫痫脑病（Early-infantile DEE, EIDEE）

EIDEE 是一种综合征，其特征为（表 3-5）：

- 出生后 3 个月出现癫痫发作，发作频繁，通常具有耐药性。
- 神经科查体异常，例如姿势、音调或运动异常。
- 随着病程进展，出现明显的中到严重的发育迟缓。
- 异常发作间期脑电图，可能包括爆发-抑制、弥漫性慢波或多灶性放电。
- 神经影像、代谢和基因检测可对约 80%的病例进行精准病因学诊断。

主要的发作类型包括局灶性强直、全面性强直、肌阵挛、局灶性阵挛和癫痫性痉挛。EIDEE 包括以前被归类为新生儿和婴儿期的 Ohtahara 综合征和早期肌阵挛脑病。该综合征可能有许多不同的潜在病因，包括遗传、代谢和结构性。Ohtahara 综合征（主要是爆发-抑制脑电图模式和强直发作）和早期肌阵挛脑病（主要是肌阵挛发作和爆发-抑制或其他显著脑电图异常）的电-临床描述在癫痫分类中非常有价值。该分类体系可以使临床医生和研究人员研究新生儿和婴儿出现严重早期癫痫的原因、结果和治疗，并为家庭提供关于预后的关键信息。然而，这两个综合征的电-临床特征有相当大的重叠，而且有相似的潜在病因。特别工作组认为，将 EIDEE 分为 Ohtahara 脑病和早期肌阵挛脑病，并不能为临床决策或预后判断提供更有价值的信息。

表 3-5 婴儿早期发育性癫痫性脑病的诊断标准

	必备性标准	警示性标准	排除性标准
发作	强直或/和肌阵挛发作		
脑电图	发作间期：爆发-抑制或多灶放电 弥漫性慢波		
发病年龄	出生至 3 个月（根据早产情况进行调整）		
发病进展		起病时发育正常，尽管在起病前准确评估发育较为困难	
神经检查		神经系统检查正常，尽管在起病前很难客观评估，特别是在频繁癫痫发作和/或已接受的 ASMs（可能会改变检查结果）的婴儿	
早期合并症	在癫痫发作前或发作后不久就存在发育障碍		
病程	神经发育异常，包括智力缺陷		
诊断是否需要 MRI 或发作期脑电图? 诊断不需要 MRI，但强烈建议排除结构性病因。 具有发作间期脑电图显示弥漫性减缓的多灶放电的婴儿不需要发作期脑电图			
未经实验室证实的综合征：在资源有限的地区，没用发作间期脑电图无法诊断该疾病。			

流行病学：

EIDEE 的发病率估计为 10/10 万。

临床背景：

本综合征起病于婴儿期早期（0~3 个月），男女发病率一致。常有神经系统严重异常，伴有肌张力（中枢性低张力最常见）、姿势和运动行为异常，并伴有皮质性视觉障碍。通常在癫痫发作之前出现神经行为或发育异常，但由于癫痫发病极早，可能很难识别（查看早期视频可能会有所帮助）这些异常。大多数患儿都存在中度到重度发育障碍。家族史、孕

产史和生育史通常正常。头围因病因而异，但在出生时可能正常。

病程：

除非确定代谢或遗传病因的精准治疗或适于手术的结构性异常，否则癫痫发作常常为药物难治性。例如，具有 *SCN2A* 或 *SCN8A* 致病性基因突变的癫痫患者对钠通道药物有效，特别是高剂量 ASM 治疗。无论是否出现癫痫性痉挛，EIDEE 都可能演变为 IESS，同时，在某些患者爆发-抑制或多灶性脑电图异常放电可以演变为高度失律。除非一些对潜在病因进行了早期有效治疗患儿（如吡哆醇依赖型癫痫或吡哆醇 5’-磷酸缺乏症），几乎所有患有 EIDEE 的婴儿都会有中度到重度的智力残疾。但在非常年幼的新生儿和婴儿中，发育障碍程度很难评估。

患有 EIDEE 的婴儿通常共患运动障碍，包括肌阵挛、舞蹈病、肌张力障碍和震颤。这些症状可出现在癫痫发作之前、综合征的早期、或随病程进展而出现。区分发作性运动障碍和癫痫有时较为困难，特别是存在发作间期脑电严重异常时。在这种情况下，应考虑应用带肌电图导联记录的长程视频-脑电图确认发作事件的类型。

本综合征可共患皮质视觉障碍、运动障碍、需骨科矫形的发育畸形、行为异常、喂养困难等全面神经功能障碍，并与早期死亡和高死亡率有关。

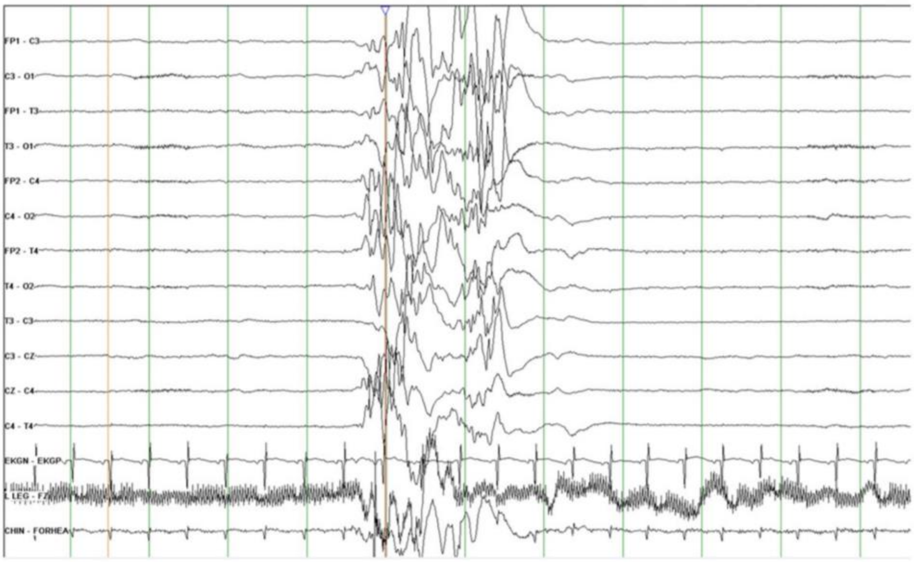

图 3-5 一名 4 周龄早期婴儿 DEE 男孩。他在出生后第 2 天出现序贯性癫痫发作，伴有明显的强直成分和严重的脑病。脑电图（20 微伏/毫米，30 毫米/秒）显示爆发-抑制模式。基因检测证实为 *KCNQ2* 致病性变异。患者使用卡马西平后癫痫发作明显减少，但仍严重发育迟缓。

癫痫发作：

诊断 EIDEE 需要以下一种或多种癫痫类型：

- 强直性发作。
- 肌阵挛发作。
- 癫痫痉挛。
- 序贯发作可包括强直、阵挛和/或自主神经发作和自动症，但无单一主要发作类型癫痫。

强直性发作频繁，可以单次发作，也可以成簇发作，每天 10~20 簇发作。成簇发作时

与痉挛的区别特征包括：①强直性发作通常与睡眠周期无关，而癫痫性痉挛通常在觉醒时出现；②强直性发作持续时间比癫痫痉挛持续时间更长，痉挛发作持续时间<3 秒。新生儿期强直性发作呈局灶性或非对称性。

局灶性或多灶性肌阵挛可能是主要发作类型。肌阵挛的频率可是偶发也可以几乎连续发作。肌阵挛可以是不固定的（erratic），也可以表现为双侧大幅度动作。不固定的肌阵挛则是表现为不同步、不对称和随机的发作，它可以发生在面部或四肢，也可能仅限于眉毛、嘴唇或手指。在清醒和睡眠期都可发作。这种不固定的肌阵挛发作更见于代谢病因学。

有些患者会出现癫痫性痉挛发作，多在出生 1 个月后出现，通常在觉醒时成串发作。

序贯性癫痫发作的特点是在癫痫发作期依次出现几种癫痫发作表现。例如，一次发作可能以局灶性强直性发作开始，然后是局灶性阵挛发作，然后是癫痫性痉挛，没有一种主要症状。除上述发作类型外，还可有局灶性运动性癫痫发作。

脑电图：

发作间期：背景异常，可表现为爆发-抑制、多灶性棘波/棘波/尖波伴或不伴慢波、间断和/或弥漫性慢波（图 3-5）。在少数患者中，在病程的早期无背景异常，但随着发作频率的增加，背景异常迅速恶化。爆发-抑制模式包括持续 1~5s 的高电压的混合棘波和尖慢波爆发（150~300μV），以及持续 3~10s 的显著抑制周期（<5μV），但持续时间可能受药物影响。爆发-抑制模式在清醒和睡眠中均见记录到，且对刺激没有反应。通常为双侧异常，但也可以是不对称、不同步，甚至是单侧异常。有时可以看到局灶性低电压。在一些患儿中，异常的脑电图背景在癫痫发作起病之前就可以看到，而爆发-抑制只有在癫痫发作起病后才变得明显。爆发-抑制模式可能会随着年龄的增长而消失，但脑电图仍将持续异常。对于发展为 IESS 的婴儿，随着年龄的增长可会出现高度失律。如果为可治疗性病因（代谢性或可以手术治疗的结构性病变），脑电图可能会改善，甚至恢复正常。

发作期：发作模式取决于发作类型。在新生儿期，发作模式多为局灶性或不对称异常。随着强直发作的出现，爆发-抑制模式随着低电压、高频快波活动的出现而减弱。肌阵挛可能与棘波/尖波相关。不固定/片段化（erratic/fragmented）的肌阵挛可能不伴有发作期脑电图改变。局灶性癫痫发作与局灶性发作期募集节律有关。随着临床表现的改变，序贯发作的发作模式也会随着发作类型的变化而改变。癫痫性痉挛伴有全面性或局灶性高幅尖波或慢波，随后是低电压快节律和电压衰减。此外，发作期的脑电图放电可伴或不伴临床发作。

影像学：

脑结构性异常是 EIDEE 的重要和常见病因，所以应在所有发病儿童中检查有无脑结构异常。如出现耐药性癫痫或明显局灶症状，则应考虑进一步的影像学检查以排除可手术治疗的病变。对于某些遗传病因，初期影像检查通常正常，或显示脑体积减少或白质髓鞘化不良。随着病程进展，可出现脑萎缩表现。

遗传学：

应考虑进行以下调查：

- 染色体微阵列、核型（例如，环状 14 号染色体）。
- 基因 panel、全外显子组或全基因组测序—关注与基因的特定表型吻合的临床特征（见下文），有助于提高测试报告的质量。
- 在超过一半的 EIDEE 患者中可发现致病基因。

癫痫发作类型和脑电图联合他表型特征可预测基因型：

- KCNQ2-DEE 致病变异与序贯性发作有关（主要是强直成分，但也与阵挛、强直、肌阵挛、癫痫痉挛或自主神经发作有关）（见下文部分）。这种变异也可见于仅有爆发-抑制或多灶性脑电图异常放电的强直性发作。家系中可能有患自限性家族性婴儿癫痫的成员。
- SCN2A-DEE 致病变异患者可出现包括以强直和自主神经为主要特征的序贯性发作。
- SCN8A-DEE 致病变异与局灶性癫痫发作有关。
- STXBP1-DEE 致病变异与非对称性强直或序贯发作（强直、自主神经、阵挛和癫痫性痉挛）有关。
- CDKL5-DEE 与强直发作相关。序贯性癫痫发作通常以"过度运动-强直-痉挛"表型复发。
- KCNT1-DIE 致病变异可表现为伴有自主神经症状的局灶性强直性癫痫。
- UBA5-DEE 致病变异可主要表现为肌阵挛发作。

代谢检查：

应特别注重代谢检查，特别是无结构影像异常的患者。此外，影像或脑电图特征可能提示特定的代谢病因。其他资料可指导进行哪些详细的神经代谢检测；但是，一般代谢方面的检查应包括尿有机和氨基酸（包括 S-磺基半胱氨酸）、尿 α-氨基己二醛、血浆氨基酸、乳酸、尿酸、铜/铜蓝蛋白、氨、酰基肉碱谱、转铁蛋白、极长链脂肪酸，以及脑脊液葡萄糖、乳酸、丙酮酸、氨基酸和神经递质。

鉴别诊断：

缺血缺氧性脑病、感染、急性可逆性代谢紊乱、脑卒中或颅内出血相关的诱发性癫痫发作可以是肌阵挛、局灶性阵挛和局灶性强直。可能有严重的脑病和爆发-抑制的脑电图。诱发性癫痫比 EIDEE 相关的癫痫更常见，应进行相关检查以排除急性病因。然而，某些 EIDEE 的遗传原因（包括钼辅助因子缺乏症和亚硫酸盐氧化酶缺乏症）具有类似缺氧性脑损伤的影像学特征。

婴儿癫痫伴游走性局灶性发作（epilepsy of infancy with migrating focal seizures, EIMFS）

EIMFS 是一种罕见的 DEE，生后第一年以耐药性局灶性癫痫发作起病，并伴有严重的脑病（表 3-6）。局灶性癫痫发作可起源于双侧半球，并在癫痫发作期中从一个皮质区域游走到另一个皮质区域。癫痫发作时间会随着癫痫持续状态的发作而延长。其病因主要是遗传因素，除了常见的 *KCNT1* 外，还有 25 个以上其他基因与这一综合征有关。预后不良，有严重的神经功能障碍和预期寿命缩短（部分可能与特定的基因突变有关），也有报告称少数儿童的症状进展轻微。

流行病学：

EIMFS 的患病率估计为 0~0.11/10 万人。

临床背景：

这种综合征通常起病于生后 6 个月（平均 3 个月）内，个别病例起始于 6~12 月内。男性和女性发病率相似。起病时头围和神经系统检查通常正常。多数患者在 1 岁时出现小头畸形。起病时发育可能正常，然而，发育倒退和随后严重发育迟缓是其典型特征。

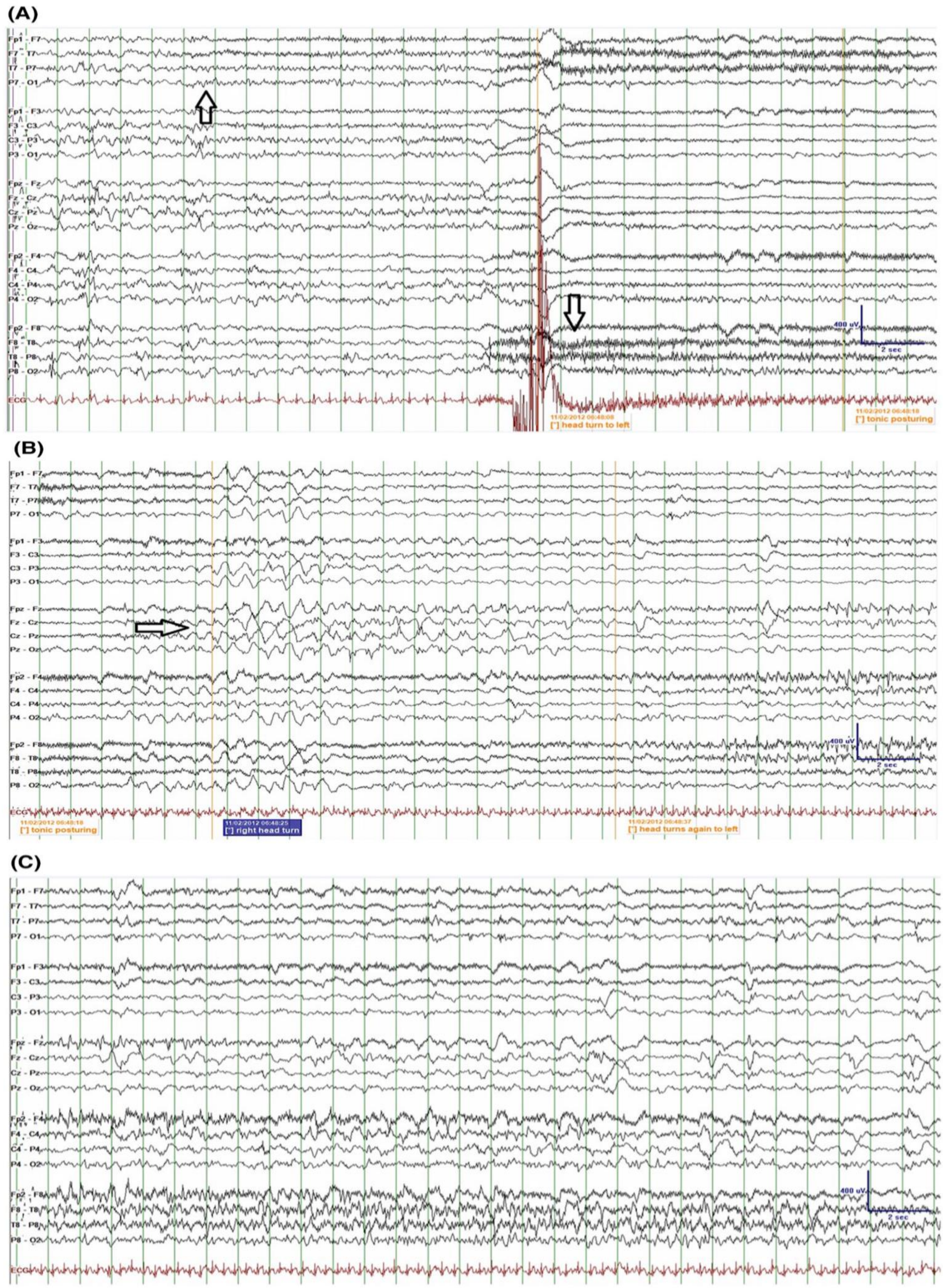

图 3-6 图 A 至图 C 显示了 1 名的 *SCN2A* 致病性突变导致的婴儿期游走性局灶性癫痫发作 3 月龄患者的连续脑电图。脑电图显示癫痫发作始于左颞区（向上箭头 a），然后转移至右颞区（向下箭头 a），随后转移至中央区（箭头 B），并在右颞区（C）终止。癫痫发作时，婴儿先头左偏，然后双侧强直姿势、头右偏，最后头左偏，伴发作期心动过速（见 ECG 导联）。

病程：

预后很差，持续的耐药性癫痫发作，严重的神经发育和运动障碍，预期寿命缩短，尽管据报道少数儿童的演变较轻。像许多遗传性 DEEs 一样，部分患者可出现严重的肠道动力障碍和运动障碍性疾病。

癫痫发作：

局灶性运动性阵挛或强直性发作是诊断的必备性症状。这些症状最初是零星出现，但在几周和几个月内癫痫发作频率迅速增加。癫痫发作也可能更轻微，表现为伴或不伴头眼偏转的动作停止，以及突出的自主神经特征。

局灶性癫痫发作在脑电图上表现为游走性模式，如果不进行长时间的视频脑电图监测，可能会漏掉这种游走模式。临床上，游走的特点是癫痫发作时出现单侧局灶性强直或阵挛活动，然后在发作过程中演变为对侧局灶性强直或阵挛活动。常有癫痫持续状态。同时伴有癫痫性痉挛病史的罕见病例已有报道。肌阵挛发作是排除性诊断条件。

脑电图：

起病时脑电图背景可正常，但随着病程进展，出现弥漫性慢波背景。所有患者的多灶性放电均随病程进展而出现。睡眠剥夺和睡眠期脑电图异常会更明显异常。很少报告高度失律。

发作期脑电图与临床症状学相关，在单次癫痫发作事件中序贯涉及多个独立的皮质区域（图 3-6）。发作期脑电图的特点是 4~10Hz 的异常脑电图活动，起始颞枕区的殊别且具有特征性的游走性传播模式。最近发现了时间延迟指数【译者注：time delay index（based on delays between the different ictal onsets）】和位相相关指数【译者注：phase correlation index （based on coherence of ictal activities）】两个脑电图标记物有助于区分 *KCNT1* 所致的 EIMFS 与其他新生儿和婴儿期局灶性癫痫发作。

影像学：

起病时神经影像正常，有报道显示蛛网膜下腔和脑室轻到中度扩大，也有报道在一些病例的随访中出现小脑萎缩。常有报道 MRI 显示髓鞘化延迟并伴有脑白质高信号和磁共振波谱中 N-乙酰天冬氨酸峰降低。

遗传学：

家族性遗传少见，并可表现出家族间的变异（EIMFS 的婴儿的父母受到轻微影响）。新发基因突变是最常见的病因。几乎在一半的病例中有报道 *KCNT1* 致病基因，其他基因包括 *SCN1A*，*SCN2A*，*SLC12A5*，*BRAT1* 和 *TBC1D24* 等。

代谢实验：

一些 EIMFS 患者存在潜在的先天性糖基化障碍。

鉴别诊断：

- SeLNE、SeLFNIE 和 SeLIE 的不同之处在于发作期脑电图上同一次癫痫发作缺乏游走性模式和发育正常。
- 其他由结构性病因引起的局灶性早发性癫痫的区别是出现刻板的癫痫发作，通常是单一的固定发作模式，在脑电图上缺乏游走性模式。
- 其他 EIDEE：患儿可能有多灶性和/或全面性癫痫发作，并有严重神经发育迟滞，但在脑电图上无同一次癫痫发作的典型游走性模式。患儿还可合并运动障碍。
- 其他先天性代谢异常。

- DS 的特点是长时间的局灶性阵挛（半侧阵挛）发作，不同时间的癫痫发作中可以出现左右交替，但在同一次癫痫发作中无游走模式。

表 3-6 婴儿癫痫伴游走性局灶性发作的诊断标准

	必备性标准	警示性标准	排除性标准
癫痫发作	局灶性/多灶性强直或阵挛性发作，伴或不伴轻微的动作停止和明显的自主神经特征 临床上癫痫发作从一个半球或脑叶转移到另一个半球或脑叶 癫痫发作频率在最初几周和几个月迅速增加，通常发展为癫痫持续状态		肌阵挛性癫痫发作
脑电图	发作期：记录到游走模式（如果未进行长程视频脑电图，可能记录不到） 发作间期：多灶性放电	发作间期：用药前爆发-抑制模式 脑电图显示局灶持续性癫痫性放电灶 高度失律	
发病年龄	<12 月龄	6~12 个月龄	
发病进展		癫痫发作前即有的严重发育落后	
神经检查		癫痫发作前的神经系统检查明显异常	
合并症	发育停滞或倒退，伴有频繁的癫痫发作		
影像学检查			神经影像学异常伴有明显的结构性致痫病灶
病程	神经发育落后	癫痫无发作 MRI 无脑萎缩表现	
诊断是否需要 MRI 或发作期脑电图？ **诊断需要 MRI 以排除致病性结构病因** **如果观察到临床转移，可能不需要发作期脑电图。然而，强烈建议使用发作期脑电图来记录转移模式。**			
未经实验室证实的综合征：在资源有限的地区，只要满足所有其他临床强制性和排除性标准，EIMFS 可通过临床观察发作转移，而无需脑电图或 MRI 检查。			

婴儿癫痫性痉挛综合征（infantile epileptic spasms syndrome, IESS）

IESS 这个术语的提出用来兼顾 West 综合征和出现癫痫性痉挛但不完全符合 West 综合征标准的患儿（表 3-7）。经典的 West 综合征指癫痫性痉挛、高度失律和发育停滞或倒退的三联征。然而，IESS 的患儿往往不符合这三个标准之一。例如，发育受累可能不明显，或者不存在典型的高度失律。此前，West 综合征 Delphi 研究小组提出了婴儿痉挛综合征这一术语用于所有婴儿痉挛的病例，而不考虑其脑电图表现。同时，保留了术语 West 综合征用于存在高度失律的病例，而不强调是否有发育倒退。这一变化强调了早期诊断和治疗的重要性，因为治疗越早，预后越好。应许多儿科神经学/癫痫专家的要求，在综合征的名称中增加"癫痫"一词，以避免与非癫痫性痉挛相混淆，并强调该综合征的癫痫性质。

IESS 的特点是在 1~24 个月龄内（高峰期为 3~12 月龄，也可能较晚起病）出现癫痫性痉挛发作。患儿可没有既往病史，或者既往病史可能反映了潜在的原因（如获得性大脑结构或遗传异常）。在某些情况下，患有 EIDEE 或其他早发性癫痫（通常有局灶性发作）的婴儿在 3~4 月龄后可能演变为具有 IESS 的临床和脑电特征。

流行病学：

IESS 的估计发病率为 30/10 万名活婴。一些研究表明，地理纬度越高（瑞典、芬兰、丹麦），发病率越高。基于人群的队列研究显示，在 36 个月龄以内起病的癫痫患儿中，

IESS 占 10%。男女均受累，男性的发病率更高。

临床背景：

IESS 的起病年龄为出生后 3~12 个月（范围为 1~24 个月）。如果在 3 月龄以内发病，应考虑其他早发性 DEEs。起病前患儿的发育可正常，但通常病前即有明确或疑似的发育异常病史。尽管在病程早期可能并不明显，发育迟缓、停滞或倒退会在痉挛发作起病时出现。父母可能会发现痉挛发作前几天或几周内，患儿出现视觉注意力的孤立退化或社交反应的改变。如果没有紧急和有效的治疗，发育停滞和倒退常会恶化。虽然头颅大小和体格检查可能正常，但仔细的神经系统查体可提供病因线索，包括头围或神经科查体异常。此外，皮肤检查（提示神经皮肤综合征的斑点，如结节性硬化症）、眼科评估和畸形特征的检查也很重要，因为它们可以提示潜在的原因。

病程：

IESS 常可演变为其他癫痫类型或综合征，特别是 Lennox-Gastaut 综合征，或药物难治性局灶性癫痫。虽然缺乏确切的数据，但目前认为约 30%的 IESS 患者可演变为 Lennox-Gastaut 综合征。有些患儿起病时可能为局灶性癫痫，其后演变为 IESS，然后随着年龄增长或治疗的反应，又转变为局灶性癫痫。在这些患者中，脑电图上通常可见局灶性放电特征，且没有典型的高度失律。当同时存在局灶性发作、不对称的癫痫性痉挛和脑电图上与之相一致的局灶性特征时，需注意大脑结构性异常的可能。

癫痫性痉挛可能会在某些情况下持续存在，特别是在一些遗传性或结构性脑病中。在一些患者中，通过有效的治疗可以控制癫痫性痉挛，其后也不会出现其他类型的癫痫。

在发育方面，无论癫痫发作的预后如何，许多婴儿的发育预后都很差。发育迟缓的严重程度主要与病因和治疗是否及时有关。发病前发育正常、病因不明、针对综合征及时治疗的患儿预后较好。

表 3-7 婴儿癫痫性痉挛综合征的诊断标准

	必备性标准	警示性标准	排除性标准
癫痫发作	屈肌、伸肌或混合性癫痫痉挛，常成串发作		
脑电图	发作间期：高度失律，多灶性或局灶性癫痫样放电（常在癫痫发病后很快出现）	发作间期：正常或爆发-抑制模式	发作期：在怀疑痉挛的临床症状出现时脑电图正常
发病年龄	1~24 个月龄（虽然癫痫痉挛可能会在晚些时候开始，但这种情况不是 IESS）	1~2 个月龄起病	
合并症	痉挛发作后发育落后，但在病程早期可能不存在（对于存在严重发育障碍的儿童，很难确定）		

诊断是否需要 MRI 或发作期脑电图？
诊断不需要 MRI，但高度推荐进行 MRI 检查以查找病因
如果发作间期脑电图发现高度失律、癫痫样放电和发育迟滞，则不需要发作期脑电图。然而，如果发作间期脑电图未提示高度失律、癫痫样放电，需要进行发作期脑电图检查。

可能的进展中综合征：应仔细观察既往患有脑损伤、发育性脑畸形或特定遗传病（包括早期婴儿 DEE）的婴儿，如这些婴儿在发作间期出现明显的脑电图异常（高波幅、背景减慢和/或多灶性放电），要警惕是癫痫痉挛的发展。然而，在必备性的癫痫发作形式出现前不能诊断 IESS 综合征

未经实验室证实的综合征：在资源有限的地区，强烈建议进行发作间期脑电图检查。然而，如果无脑电图可用，有经验的临床医生（亲自或通过视频记录）见证了明确的典型癫痫痉挛的簇性发作，并符合其他临床必备性和排除性标准，则可以诊断 ISS

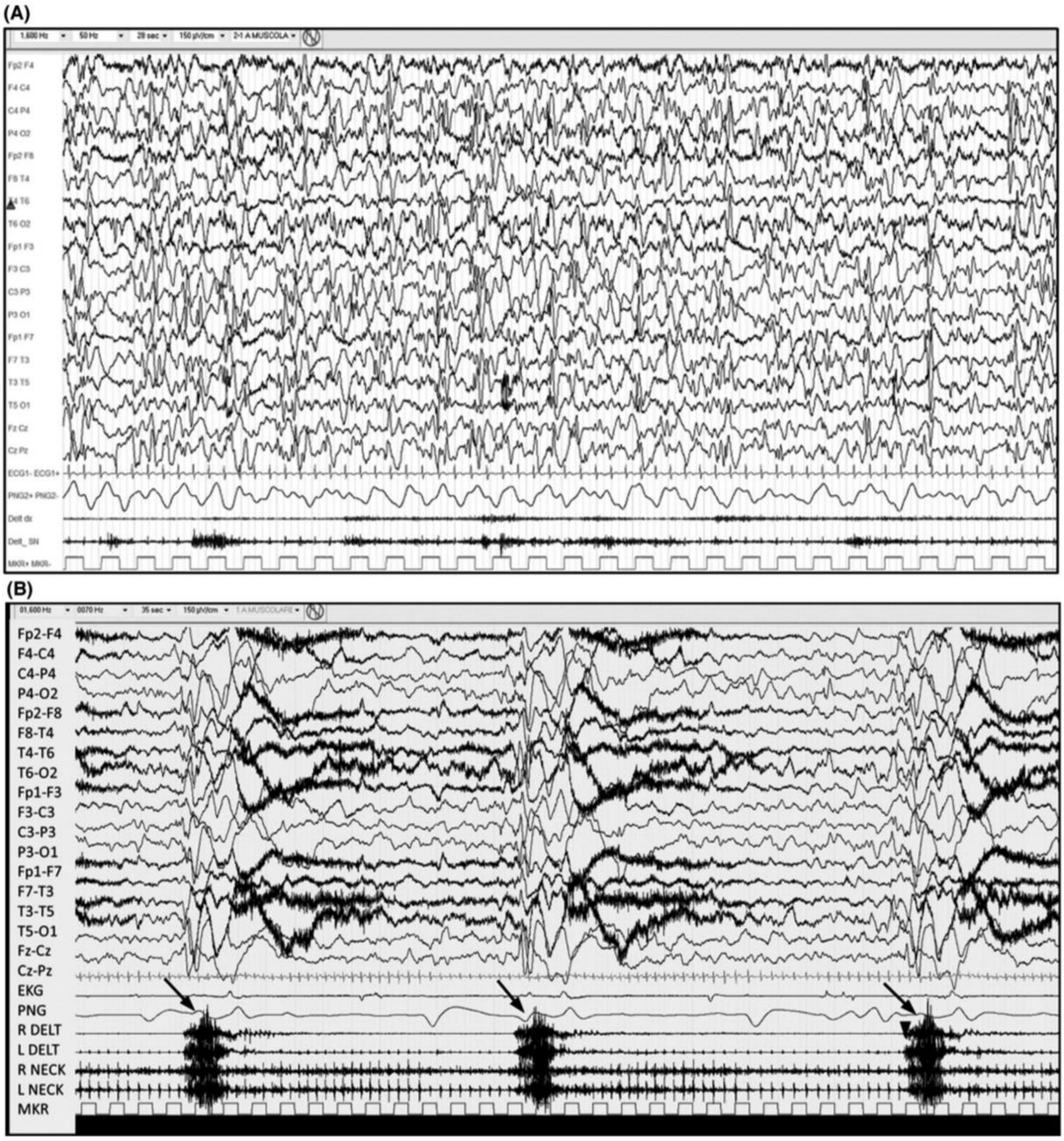

图 3-7 A 和 B 显示了一名患有婴儿癫痫痉挛综合征的 7 月龄男孩。发作间期脑电图（A）表现为高度失律。发作期脑电图（B）显示一个高幅的尖波，随后是相对电压减低。同时肌电图上可见肌肉收缩。

癫痫发作：

癫痫性痉挛是诊断 IESS 的必备性标准，它表现为短暂（每次一般持续<3s）的轴肌强直性收缩，可以是屈肌、伸肌或混合性的收缩。发作常成串或成簇出现，在持续数分钟（尽管成串或成簇发作可能持续 30 分钟或更长时间）的一串或一簇发作中运动性症状逐渐明显，发作常在觉醒时出现，症状可以对称或不对称，也可能很轻微，如轻微的点头，或眼睛或下颌的动作。

局灶性癫痫发作亦可见于痉挛发作的患儿，且可并存，在结节性硬化症或局灶性皮质发育不良等结构性病因的患者中更为多见。局灶性发作可以独立于痉挛发作发生，也可以在癫痫性痉挛之前、期间或之后发生，甚至可以在整个癫痫性痉挛的病程中存在。起病时强直发作不典型，如果存在强直发作应考虑其他早期发病的 DEEs。

脑电图：

发作间期常见高度失律（混乱、高波幅、过度减慢、多灶性癫痫样放电），在 NREM（非快速眼动）睡眠期则最为明显（图 3-7A）。有些婴儿的脑电图可能有非常活跃的多灶性癫痫样放电，而没有典型高度失律的混乱背景。持续的局灶性癫痫样放电或局灶性快活动提示潜在的结构异常。起病早期或者在年龄较大的患儿中，也可能没有高度失律。对于没有高度失律的 IESS 患儿，临床医生亦应进行标准治疗。

癫痫性痉挛的发作期脑电图的特征是广泛性高幅尖波或慢波，继而低波幅快活动，亦可表现为短暂的电衰减（图 3-7B）。在一串癫痫性痉挛期间，高度失律通常会减弱或停止。EMG 有助于区分癫痫性痉挛与肌阵挛发作和强直发作（见图 3-8）。爆发-抑制模式脑电图提示 EIDEE。

神经影像学：

为明确病因，强烈建议进行神经影像检查，检查结果可能会影响治疗决策。IESS 患儿有 1/2~2/3 存在脑部获得性或先天性的局灶性、多灶性或弥漫性病变等 MRI 异常。如怀疑有局灶性结构性病变或原因不明的难治性婴儿性痉挛患儿，应在 2 岁后髓鞘化完全后再次进行影像学检查。优化的成像和全面分析对发现细微的局灶性皮质发育不良非常必要，在 MRI 阴性时，氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描或动脉自旋标记等方法有助于检测局灶性结构异常。这样的患儿应当尽早转诊到外科进行癫痫手术评估。此外，MRI 异常也可能提示特定的代谢性疾病。

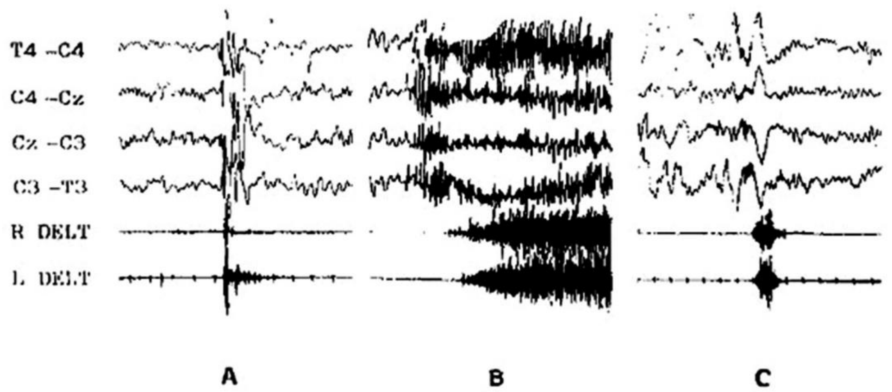

FIG. 1. Three different EMG and EEG representations. **A:** A myoclonic jerk. **B:** A tonic seizure. **C:** A spasm, where the EMG correlate of a spasm appears as a rhombus, and the EEG correlate as a slow wave, with an inverse phase reversal over the vertex regions.

图 3-8 痉挛与肌阵挛和强直性发作的区别。图中显示了 EMG 和脑电图通道。肌阵挛发作（A）、强直发作（B）、癫痫性痉挛发作（C）

遗传学：

如果临床检查和 MRI 没有发现病因，应考虑进行基因检测。此外，已知与遗传基础相关的结构性脑病患者也应考虑进行基因检测。

许多基因的致病性变异与 IESS 有关，且常为新生变异。高达 41%的病例能够确定为遗传性病因，包括 21 三体、*ARX*、*CDKL5*、*STXBP1*、*IQSEC2*、*TSC1*、*TSC2* 等。基因突

变可以遗传自症状轻微或无表型的父母，此外，一些染色体异常和拷贝数变异与 IESS 相关，因此也要考虑染色体微阵列和常规核型分析检测。

代谢和其他实验室检查：

代谢性病因是 IESS 的罕见但重要的原因。如果临床检查未发现病因，且 MRI 未发现结构异常，应考虑进行代谢检测。在没有已知病因的情况下，应考虑吡哆醇依赖症。如果实验室检测不能迅速排除这一诊断，应考虑进行吡哆醇试验。然而，鉴于这种疾病的罕见性，这种试验应与一线治疗同时进行。

鉴别诊断：

癫痫性：

- EIDEE 在 3 月龄前起病。虽然可能会出现痉挛，但同时存在其他类型的癫痫发作包括强直发作、肌阵挛发作和序贯性发作。
- MEI 的表现为肌阵挛发作，而不是癫痫性痉挛。脑电图和肌电图可以区分肌阵挛和癫痫性痉挛。脑电图显示正常背景伴有广泛性棘慢波发放。

非癫痫性：

- 良性睡眠肌阵挛：睡眠中的抽动是正常现象。
- 婴儿期良性肌阵挛表现为肌阵挛，发作间期和发作期脑电图正常。
- 婴儿肠绞痛表现为间歇性长时间的哭闹和僵硬，脑电图正常。
- 胃食管返流或 Sandifer 综合征。
- 婴儿期的良性颤抖发作。
- 良性婴儿点头：频繁的点头，在 3~6 月龄起病。自限性疾病，脑电图正常。
- 过度惊吓反应症。

Dravet 综合征（Dravet syndrome, DS）

DS（既往称为婴儿严重肌阵挛癫痫），在正常儿童生后第一年起病，常表现为长时间、发热和无热性局灶性阵挛（通常为半侧阵挛）或全面性阵挛发作（表 3-8），其他发作类型可在 1~4 岁出现，包括肌阵挛发作和不典型失神发作等。通常为药物难治性癫痫发作，患儿 2 岁后表现出认知和行为障碍。步态异常（包括典型的蹲伏步态）通常于儿童期后期出现。钠通道基因 *SCN1A* 的致病性变异（在 80%以上的病例中发现）能够支持临床诊断。

流行病学：

DS 约累及 6.5/10 万活婴。

临床背景：

癫痫发作通常在生后 3~9 个月（平均和中位年龄为 6 月龄）之间起病。极少数病例可最早在 1 月龄，最晚于 20 月龄起病；然而，在 2 月龄内或 15 月龄后起病，提示临床医生应重新考虑诊断及进一步检查，以排除其他疾病。癫痫起病时发育正常，神经系统体格检查正常。患儿可独行年龄略有延迟（平均 16~18 月龄），可出现步态不稳。在病初几年头围正常。癫痫起病时即存在显著发育迟缓、神经系统检查异常、运动障碍或小头畸形，提示其他诊断。

病程：

癫痫发作为药物难治性，并且持续终生。癫痫持续状态在 5 岁之前更为常见。然而，

较大年龄甚至成年后亦可发生癫痫持续状态，尤其是在患其它疾病或发热期间。至青春期/成年早期，癫痫持续状态和不典型失神发作逐渐少见，癫痫发作变得多持续时间短暂，且有各种发作类型（局灶性知觉受损发作、阵挛、全面性强直-阵挛、肌肌阵挛和不典型失神）。这个年龄段可出现夜间强直和强直-阵挛发作，并成为主要发作类型。随着病程进展，患儿发育减缓，在癫痫起病后 12~60 个月可能出现明显延迟。语言落后更为突出。大多数患者表现出轻度到重度不等的智力残疾（50%）。许多患者出现行为异常，一些患者存在注意力不集中和多动。癫痫持续状态发生后可见发育倒退。然而，在大多数患者中，更多的表现为发育减缓，继而出现智力障碍。随着时间的推移，大多数患者会出现轻微的锥体束征和步态异常，通常是从儿童期晚期到青春期演变为蹲伏步态。

癫痫发作：

起病时为反复的局灶性阵挛发作（累及一侧身体的半侧阵挛发作）或全面性阵挛发作，常因发热、环境温度升高或免疫接种而诱发并使发作持续时间延长，这是诊断的必备性条件。既往正常的婴儿在 12 月龄以内起病，在没有感染或脑部结构性病灶的情况下，于发热（尤其是低热）期间出现长时间的局灶性阵挛（半侧阵挛）发作，高度提示 DS。1.5~5 岁期间可出现其他的癫痫发作类型（但并不总是存在）：

- 肌阵挛发作。
- 局灶性知觉损害的发作。
- 局灶性进展为双侧强直-阵挛发作。
- 不典型失神发作。
- 失张力发作。
- 非惊厥性癫痫持续状态（最初称为意识混沌不清状态）。
- 强直和强直-阵挛发作，主要在睡眠中并成簇发作。

在此年龄段，除疾病状态，生理活动、环境温度的变化、视觉模式的改变（很少）、闪光刺激（15%的患者）和兴奋等也可以诱发癫痫发作。强直发作和强直-阵挛发作主要发生在睡眠中并呈簇集性发作，可能在病程较晚的 4~5 岁出现，并在成年后更加明显。癫痫性痉挛是排除性诊断标准。使用钠通道阻滞剂类药物如卡马西平、拉莫三嗪、奥卡西平和苯妥英钠会加重癫痫发作（这可能是诊断的线索）。然而，一个小样本量队列研究显示，拉莫三嗪可能在很少数的较大年龄患者中有效。

脑电图：

在 2 岁以前，脑电图背景可为正常或减慢。2 岁以后的典型表现是背景减慢。发作间期癫痫样放电出现在 2 岁以后，常为局灶性、多灶性和广泛性放电，。睡眠中簇集性发作的患者常可见发作间期额区放电。15%的患者出现光阵发性反应，且在较小的儿童中更多见。发作期脑电图放电模式取决于发作类型。

神经影像学：

癫痫起病时 MRI 正常。随着病程，可能出现轻度的大脑和小脑萎缩。少数患者有海马硬化；然而，并不适于手术治疗。

遗传学：

包括疑诊但难以获得婴儿期详细病史的成年人，所有患者均建议行基因检测。超过 80%~85%的病例存在 *SCN1A* 的致病性突变。大多数是新生突变；然而，多达 10%的被认

为是新生突变的患者中，其父母一方是嵌合体突变，这会一定程度上影响遗传咨询。DS 可发生在 GEFS+的家系成员中。在其他癫痫综合征中也可发现 *SCN1A* 的致病性突变，如 GEFS+伴严重受累的早发婴儿 SCN1A 脑病。DS 的诊断需要典型的临床表现，而不能仅根据基因突变，没有基因突变时不应排除对该综合征的临床诊断。完成临床诊断后，应及时治疗。

其他少见基因也有报道与 DS 相关，包括 *GABRG2*、*GABRA1*、*STXBP1* 的显性遗传的致病性突变，以及罕见携带 *SCN1B* 突变的隐性遗传的病例。

30%~50%的病例有热性惊厥或其他癫痫的家族史，症状学可能提示 GEFS+。

表 3-8 Dravet 综合征的诊断标准

	必备性标准	警示性标准	排除性标准
癫痫发作	反复性发热性或无热局灶性阵挛（半侧阵挛）发作（通常在不同发作时交替累及不同侧别）、局灶性到双侧强直-阵挛发作和/或全面性阵挛发作	无长时间癫痫发作史（>10 分钟） 缺乏癫痫发作诱发的热敏感性	癫痫性痉挛 早期婴儿 SCN1A-DEE
脑电图		正常脑电图背景，2 岁后没有发作间期异常放电。	
发病年龄	1~20 月龄	1~2 月龄或 15~20 月龄	
起病时发育情况		起病时发育迟缓	
神经系统检查		局灶性神经系统异常（除了 Todd 氏瘫痪）	
影像检查			发现致痫性病变
基因等其它检查		缺乏 SCN1A 或其它致病性基因突变	
病程	药物难治性癫痫 智力障碍	应用卡马西平、奥卡西平、苯妥英等钠离子通道阻滞剂效果好	
诊断是否需要 MRI 或发作期脑电图? 诊断不需要 MRI，但高度推荐进行 MRI 检查以查找病因。 不需要发作期脑电图。			
可能的进展中综合征：对于 12 个月以下的儿童，如果表现为发热伴长时间的半侧阵挛或双侧强直-阵挛发作，且没有其他潜在原因，则应考虑 Dravet 综合征的可能性。此外，如果表现为抽搐发作（通常伴有发热，持续时间较长或半侧阵挛）将 Dravet 综合征诊断更明确。发现 SCN1A 基因致病性变异体将进一步支持诊断			
未经实验室证实的综合征：在资源有限的地区，如在没有警示性标准，且符合所有其他临床强制和排除标准时，Dravet 综合征可以在没有脑电图、MRI 和基因检测的条件下诊断。			

代谢和其他实验室研究：

未发现明确的异常。

鉴别诊断：

癫痫性：

- FS+：虽然这种情况也可出现早期的热性惊厥，但婴儿期反复出现、长时间局灶性阵挛发作（半侧阵挛）应提示 DS。
- Lennox-Gastaut 综合征：Lennox-Gastaut 综合征的强直发作在早期就是突出症状，而不会发生长时间的局灶性阵挛（半侧阵挛）发作，所以很容易与 DS 相鉴别。此外，Lennox-Gastaut 的脑电图表现为背景减慢，有突出的、以额区为主的慢棘慢波（<2.5Hz）和睡眠期阵发性快活动。

- 癫痫伴肌阵挛-失张力发作：起病晚于 DS。虽然有些病例可有热性惊厥的病史，但未见持续的局灶性阵挛（半侧阵挛）发作和其他局灶性发作。肌阵挛失张力发作是典型表现。儿童可能出现肌阵挛性非惊厥性癫痫持续状态，但反复的惊厥性癫痫持续状态很罕见。
- 原钙粘附蛋白 19 簇集性癫痫通常表现为簇集性发作，而不是长时间的局灶性阵挛（半侧阵挛）发作。与 DS 类似，癫痫主要在婴儿期起病，并由发热诱发。PCDH19 簇集性癫痫呈一种 X 连锁的遗传模式，主要影响女性，而男性不受累。
- SCN1A-DEE 与 DS 的区别在于起病很早（<3 月龄），癫痫起病前即存在发育落后和明显的运动障碍。一些早发性 SCN1A-EIDEE 病例，如 *Thr226Met169*，与功能获得性变异有关，因此钠通道阻滞剂治疗有效。
- 结构性局灶性癫痫可由发热诱发的长时间局灶性发作起病；然而，其反复发作均累及同侧或同一肢体，与之相反的是，DS 的局灶性阵挛（半侧阵挛）发作通常是交替累及双侧。肌阵挛和不典型失神发作不常见。MRI 通常显示致痫性病灶。
- 线粒体病：患有线粒体病的儿童在幼年时也可出现多种癫痫发作类型。然而，还有其他线粒体病的症状，如其他器官功能障碍、乳酸升高，以及 MRI 的特征性异常。

非癫痫性：

- 在出现长时间的发热性发作时，必须排除脑膜炎或脑炎等颅内感染。

2.2.3 病因特异性综合征

越来越多的研究发现，一致的电-临床表型与特定的病因有很强的相关性。一些已知的综合征具有特定的病因（例如，DS 中的 *SCN1A* 致病性变异）；然而，对于其他病因，也发现了一些新的相关性特征表型。在某些情况下，一个病因只有单一表型，而在其他情况下，特别是某些遗传性疾病，表型可能会因年龄和基因突变的类型而不同。病因特异性癫痫综合征被定义为大多数该癫痫特定病因累及的个体具有明确、相对统一和独特的临床表型（临床表现、发作类型、合并症、病程和/或对特定治疗的反应），并具有一致的脑电图与神经影像学特征和/或遗传相关性。我们特别工作组不是要识别和描述所有病因特异性综合征，而是提出了以下有限的一些综合征的定义，包括 *KCNQ2*、*CDKL5*、*PCDH19*、*SLC2A1* 相关 DEEs，吡哆醇依赖性和 5’-磷酸吡哆醇缺陷性癫痫，Sturge-Weber 综合征，以及伴有下丘脑错构瘤的痴笑发作。

KCNQ2-DEE

KCNQ2-DEE 是新生儿起病的脑病，由新生错义变异导致的一种有别于自限性新生儿癫痫的疾病。钠通道阻滞剂可能对癫痫发作治疗有效（表 3-9）。

流行病学：

KCNQ2-DIE 的发病率尚不清楚。

临床背景：

癫痫于生后数天内起病，在严重的新生儿脑病的背景下，有神经系统查体和行为异常。癫痫发作通常对一线 ASMs（如苯巴比妥）无效。此时，应当早期考虑应用钠通道阻滞剂（如卡马西平和苯妥英钠）。

病程：

钠通道阻滞剂可部分或完全终止癫痫发作，常能够缓解癫痫；然而发育预后常存在中至重度损害。一半以上的患者可达到无发作，癫痫缓解的年龄从数月龄到几岁不等。随着基因检测的普及，可能会有更多的介于自限性新生儿癫痫和 KCNQ2-DEE 之间的病例被发现。嵌合体病例可表现为较轻的表型。

癫痫发作：

最常见的是局灶性强直发作，亦可见其他发作类型，包括局灶性阵挛和肌阵挛。在癫痫发作期自主神经症状、呼吸暂停和发作性哭可能很突出。某些病例中记录到癫痫性痉挛；然而，在 KCNQ2-DEE 中演变为 IESS 的概率低于其他严重的 EIDEEs。新生儿的发作症状学与 SeLNE 相似；然而，KCNQ2-DEE 的癫痫发作频率、脑电图背景异常和异常的神经系统检查可以将二者区别。

脑电图：

在超过 60%的病例中，脑电图表现为爆发-抑制模式，有时可不对称（图 5）。在另外一些病例中可见多灶性棘波、尖慢波和半球抑制等脑电图异常。

表 3-9 KCNQ2-DEE 的诊断标准

	必备性标准	警示性标准	排除性标准
癫痫发作	强直、肌阵挛或/和局灶性癫痫发作		
脑电图	高度失律和多灶性癫痫放电，弥漫性慢波		
发病年龄	<3 月龄	起病年龄超过出生后 1 周（校正胎龄）	
起病时发育情况		起病时发育迟缓	
神经系统检查		正常	
共患病	神经发育迟缓，癫痫起病时有脑病表现		
基因等其它检查	KCNQ2 致病性变异		
病程	神经发育异常，显著到中度受损 智力障碍		
诊断是否需要 MRI 或发作期脑电图？ 诊断不需要 MRI，但高度推荐进行 MRI 检查以排除其它病因。 不需要发作期脑电图。			
未经实验室证实的综合征：在资源有限的地区，无基因检测无法诊断。			

神经影像学：

新生儿期可见基底节或丘脑 MRI 异常信号。在某些情况下，苍白球 T1 序列上的高信号会随着病程进展而消失。额叶轻度萎缩和胼胝体变薄亦有报道。

遗传学：

KCNQ2 基因特定区域（热点）的新生错义变异会导致显性负效应，所致通道功能丧失相较于 SeLNE 中更严重。

吡哆醇依赖性和 5’-磷酸吡哆醇缺乏性发育性癫痫性脑病【Pyridoxine-dependent (ALDH7A1)-DEE (PD-DEE) and pyridox(AM)INE 5'-phosphate deficiency (PNPO)-DEE (P5PD-DEE)】

PD-DEE 和 P5PD-DEE 是由同一赖氨酸降解途径中的遗传-代谢缺陷所引起癫痫综合征（表 3-10）。几乎所有病例均可通过分别使用治疗剂量的吡哆醇和 5’-磷酸吡哆醇控制癫痫发作，所以早期识别非常重要。吡哆醇治疗对一些 P5PD-DEE 的婴儿部分或完全有效。

流行病学：

对发病率的估计仅限于由 *ALDH7A1* 致病性变异引起的 PD-DEE，发病率从 1/65 000 个新生儿、1/273 000 个新生儿到 1/783 000 个新生儿不等。P5PD-DEE 的发病率尚不清楚。

临床背景：

PD-DEE 和 P5PD-DEE 的患者有宫内惊厥或生后不久即出现脑病和癫痫。然而，多达 25%的吡哆醇依赖性癫痫患者可在新生儿期之后起病，多数在 3 岁以内，也有报道 17 岁才出现新发癫痫发作。P5PD-DEE 患者通常是早产儿。PD-DEE 和 P5PD-DEE 患者可表现出新生儿窘迫、易激惹和呕吐的症状，有时伴有酸中毒和低 Apgar 评分，导致误诊为新生儿缺血缺氧性脑病。可有 EIDEE、不孕不育和同胞死亡的家族史。常规 ASM 对癫痫发作无效。

病程：

尽管癫痫发作得到充分的控制，但大多数患者均有不同程度的智力障碍。小型病例队列和观察性研究证据表明，减少赖氨酸的疗法（包括限制赖氨酸饮食和 L-精氨酸疗法）可能在癫痫控制和认知预后方面提供额外的益处。癫痫起病较晚与更好的认知预后有关；然而，PD-DEE 和 P5PD-DEE 患者可以在任何年龄段发病，所以强调早期和充分治疗的重要性。发热性疾病期间可能会出现癫痫复发，此时吡哆醇的治疗剂量可能需要加倍。停用吡哆醇会导致癫痫复发；因此，应该终生治疗，并根据需要调整剂量。长期使用吡哆醇可能会导致周围神经病变，但如果剂量不超过 200mg/d 时很少引起此类并发症，并可通过深肌腱反射和神经传导检查来进行监测。P5PD-DEE 患者可能对 5-磷酸吡哆醇的剂量和服用时间非常敏感，部分患者每天多次服用效果更好。

在 P5PD-DEE 中已经有肝硬化的报道，应当对此进行监测。

癫痫发作：

癫痫发作可能在胎儿期表现为过度的胎动，通常生后数小时至数天起病。婴儿可存在酸中毒和肌张力减低；然而，癫痫发作可表现为频繁的甚至连续的、多灶性肌阵挛发作，累及四肢、躯干、眼部和面部肌肉。可出现多种类型的发作，包括局灶性发作、痉挛发作和全面性强直-阵挛发作。过度运动的发作症状（看似痛苦和易激惹）的婴儿伴有多灶性肌阵挛和痉挛发作，提示临床医生应考虑到 PD-DEE 或 P5PD-DEE。在较大的婴儿中，可表现为发热或发热的全面性强直阵挛发作、癫痫持续状态或簇集性局灶性发作。如果在呕吐疾病期间错过服用 5-磷酸吡哆醇或剂量不足，P5PD-DEE 患者可出现枕区网络受累的症状，包括彩色闪光、发作性失明和快速眼球运动。婴儿期后期出现婴儿痉挛是罕见的，但在 PD-DEE 中已有报道。由于发作类型的多样性，所有婴儿期起病的药物难治性癫痫都应考虑 PDE-DEE 和 P5PD-DEE。某些 PDE-DEE 患儿可能对 ASM 有部分反应。

脑电图：

在治疗前，伴有严重脑病的 PD-DEE 和 P5PD-DEE 新生儿的脑电图可表现为爆发-抑制模式。在其他情况下，在慢节律的背景下可见局灶性或多灶性放电。如果给脑病患者静脉注射吡哆醇（最好在脑电监测下进行，且该治疗可能导致呼吸暂停，必须在具备气管插管呼吸支持的条件下进行）后，脑电图的爆发-抑制或多灶性尖波或棘波可被广泛地抑制，并可能需要数小时或数天才能恢复正常的背景节律。另据报道，在一个 30 例患者队列中，有 1 例出现了高度失律。

表 3-10　早发性维生素依赖（吡哆醇依赖或 5’磷酸吡哆醇缺乏依赖）的发育性癫痫性脑病（P5P-DEE）的诊断标准

	必备性标准	警示性标准	排除性标准
癫痫发作	多种发作形式 局灶/多灶性癫痫 癫痫性痉挛 全面性强直发作 全面性痉挛发作 癫痫发作频繁且药物难治（常出现持续状态），但补充吡哆醇或 5’磷酸吡哆醇后快速控制		
脑电图	发作间期：异常的慢波和局灶/多灶性癫痫放电；爆发-抑制模式		
发病年龄		>3 岁（很少有迟发的吡哆醇依赖性癫痫）	
神经科检查		缺乏脑病和易激惹症状	
基因等其它检查	提供确认证据的实验室检查，可能包括： 1.代谢特征：尿液、血浆和/或脑脊液中 α-氨基己二酸半醛和/或哌啶酸增加（吡哆醇依赖性 DEE），或脑脊液中 5-磷酸吡哆醇含量低（5’-磷酸吡哆醇-DEE） 或 2.遗传特征：*ALDH7A1* 或 *PLBP*（吡哆醇依赖性 DEE）或 *PNPO* 基因（5’-磷酸吡哆醇缺乏性 DEE）中的致病性突变		
病程	终生应用吡哆醇或 5’磷酸吡哆醇后癫痫显著减少或停止	神经发育结果正常	
诊断是否需要 MRI 或发作期脑电图？ 诊断不需要 MRI，但高度推荐进行 MRI 检查以排除其它病因。 不需要发作期脑电图。			
未经实验室证实的综合征：在资源有限的地区，如果没有警告条目，且符合所有其他临床强制和排除标准的儿童患者，补充吡哆醇或 5’磷酸吡哆醛可以终止癫痫发作，停药后复发，再次应用癫痫终止发作，可以诊断。			

神经影像学：

在 PD-DEE 和 P5PD-DEE 中，神经影像可以正常，但超过一半的患者有 MRI 异常，严重脑病病例中可发现脑白质水肿。脑室内出血、脑室扩张和胼胝体发育不良可能导致误诊为结构性病因。

遗传学：

大多数 PD-DEE 病例由 *ALDH7A1*（也称为 antiquitin）的双等位基因突变所致，少数病例与 *PLBP*（既往称为 *PROSC*）的双等位基因突变有关。5’磷酸吡哆醇缺乏症由 *PNPO* 的双等位基因变异所致。既往所称的叶酸反应性癫痫是 *ALDH7A1* 变异相关 PD-DEE 中的一种，其对吡哆醇的反应比单独使用叶酸更好。如果在相符的临床背景下只发现单一致病性变异，则应进行多重连接探针扩增和染色体微阵列，以检测基因内或基因整体缺失，或另一个等位基因上相关基因的重复。如果检测到意义不确定的突变，代谢检测有助于评估致病性。再生育时，应考虑产前基因检测和给予吡哆醇孕妇治疗。

代谢检测：

尿、血浆和脑脊液中的生物标记物α-氨基己二酸半醛（α-AASA）和吡哌酸升高。理想情况下，应在吡哆醇治疗前采集尿样和血浆样本；但是，这不应延误疑似病例的治疗。治

疗后，这些生物标记物可能会降低，但通常仍保持高于正常水平。α-AASA 被认为是更可靠的检测指标。随着生物标记物和基因检测应用，已不再应用停药/撤药作为诊断性试验。

CDKL5- DEE

CDKL5-DEE，又称 CDKL5 缺陷症，由细胞周期依赖性激酶样 5（*CDKL5*）基因的致病性突变所致。本病是极早发性癫痫（中位年龄 6 周）的重要原因，伴有显著的肌张力低下（表 3-11）。其特征是生后数月内起病，成簇的痉挛和强直发作相组合，但也可出现多种发作类型。癫痫发作通常有多个阶段，典型的表现为序贯性的过度运动-强直-痉挛发作。几乎所有病例都存在重至极重度全面性发育落后。

流行病学：

CDKL5-DEE 很罕见，估计发病率为 1/40,000~60,000 活产儿。本病为 X 连锁遗传，女性与男性患者比例为 4:1。

临床背景：

癫痫发作的中位年龄为 6 周，90%的病例在 3 个月以内起病。癫痫起病时即存在发育障碍，且随着病程进展日益明显。但明确的发育倒退少见。神经系统查体提示弥漫性肌张力低下，起病时头围正常。皮质性视觉受损，常缺乏眼神交流、追视不佳。轻微的体表畸形，如眼窝深，前额宽，嘴唇突，人中深，指/趾骨鼓起伴锥形手指等。

病程：

常为药物难治性癫痫，大多数患者都会遗留严重的智力障碍。大多数患者每日均有癫痫发作，尽管有不到半数的患者会偶尔出现长达 2 个月或更长时间的无发作期。不到四分之一的患者能够独立行走和说单字/词。舞蹈-手足徐动症、静坐不能、肌张力障碍和帕金森症等运动障碍性疾病可累及少数患者。男性受影响更严重。

癫痫发作：

最初的发作类型不一，但最常见的是强直发作、痉挛发作、全面性强直-阵挛发作或局灶性发作。随着病程进展，可出现其他发作类型。大多数患者会有癫痫性痉挛和/或强直发作。过度运动-强直-痉挛序贯性发作是其典型的癫痫发作类型，见于多数但不是所有病例。这种发作的第一阶段以过度运动起始，伴有摇摆、蹬踢和发声，持续 10~60 秒。随后是强直期，四肢伸展或是上肢伸直及下肢屈曲，持续 20~45 秒。继而发作演变为一系列的伸肌痉挛，持续 1~15 分钟。类似的包括成簇强直和痉挛的多时相发作很常见，但发作类型出现的顺序可能不同。自主神经症状常见于上述发作，包括面色潮红、瞳孔放大和呼吸不规则。肌阵挛、阵挛、失神和失张力发作可随病程进展而出现。

典型的 CDKL5-DEE 相关的癫痫分为三个连续的阶段：

- 阶段 1：早发癫痫，短暂的强直发作，常伴有面色潮红。
- 阶段 2：癫痫性脑病伴强直发作和婴儿痉挛。
- 阶段 3：晚期为多灶性和肌阵挛性癫痫伴强直发作、肌阵挛发作、失神发作或多灶性发作。

脑电图：

在阶段 1，发作间期脑电图正常，强直发作期表现为广泛性电压减低继而出现额区或中央区的快活动。在这一阶段没有爆发-抑制模式。在阶段 2，发作间期脑电图明显异常，

表现为双侧慢波或广泛性棘慢波或多棘慢波。这一阶段很少有爆发-抑制模式。在阶段 3，发作间期为弥漫性高波幅的 δ 慢波，伴有假周期性的棘波、多棘波和棘慢波复合波爆发，以中央、颞区或颞枕区为著。

表 3-11 CDKL5-DEE 的诊断标准

	必备性标准	警示性标准	排除性标准
癫痫发作	强直、癫痫性痉挛、全面强直-阵挛发作和/或局灶性发作 过度运动-强直-痉挛序贯发作是特征性表型，但不是所有患者均出现此类发作	1 岁内无癫痫性痉挛发作	
脑电图		4 月龄后，脑电图背景正常，无发作间期放电	
发病年龄		癫痫起病年龄>3 月龄	
起病时发育情况		起病前发育正常	
神经系统检查		肌张力正常 无脑病表现	
影像检查			
基因等其它检查	CDKL5 基因致病性突变（X 连锁，但女性发病超过男性，女：男=4:1）		
病程	显著到重度智力障碍 药物难治性癫痫		
诊断是否需要 MRI 或发作期脑电图？ 诊断不需要 MRI，但高度推荐进行 MRI 检查以排除其它病因。 不需要发作期脑电图。			
未经实验室证实的综合征：在资源有限的地区，如在没有确定的基因检测结果，不能诊断。			

遗传学：

确诊 CDKL5-DEE 需要 *CDKL5* 基因的致病性或可能致病性突变，在受累个体中已报道了多个变异。关于基因型-表型相关性的数据有限；然而，与截短突变相比，错义变异的临床表型相对较轻。

PCDH19 簇集性癫痫

PCDH19 簇集性癫痫是一种 X 连锁疾病，由 PCDH19 基因的致病性突变所致（表 3-12）。主要女性发病，很少有男性病例的报道。癫痫常在 1 岁内起病（主要是在 3 岁以内），典型的特征是通常由发热诱发的簇集性发作。约 2/3 的病例出现智力障碍和精神症状。表型的严重程度似乎与癫痫起病年龄有关。

流行病学：

关于发病率的数据有限，但一项研究报告了估计发病率为 1/42000 活产儿。由发热诱发簇集性发作的大型女性队列研究显示 *PCDH19* 致病性突变的发生率从 2%到 20%不等。

临床背景：

癫痫通常在 1 岁之内起病，平均年龄为 10 月龄（女性为 1.5~60 个月龄）。癫痫起病时发育和神经系统检查正常，头围正常。

病程：

癫痫发作呈簇集性，由发热诱发，常为药物难治性癫痫。在 10 岁后，无论接受何种治疗，癫痫发作的频率一般都会下降，至少四分之一的患者在青春期到成年中期癫痫发作

能够缓解。

高达 70%的患者会有智力障碍和自闭症谱系障碍的症状，多在生后第二年出现，并且常在 10 岁后成为最主要的症状。在 25%的女性中存在显的多动和可疑的精神症状等行为异常，并在青春期和成年期成为重要问题。

表 3-12 PCDH19 簇集性癫痫的诊断标准

	必备性标准	警示性标准	排除性标准
癫痫发作	局灶性发作（典型表现为恐惧、尖叫）强直-阵挛发作，簇集性发作，可有热敏感性。	婴儿期长时间的局灶性发作（半侧阵挛）癫痫发作（考虑 DS） 非簇集性	
脑电图		无癫痫样放电（通常为局灶性放电，少数患者也可以是全面性放电）	
发病年龄	女孩 1.5~60 月龄，男孩 5~96 个月龄		
基因等其它检查	*PCDH19* 致病性突变（具体遗传模式见正文）		
病程	药物难治性癫痫 智力障碍		
诊断是否需要 MRI 或发作期脑电图？ 诊断不需要 MRI，但强烈推荐进行 MRI 检查以排除其它病因。 不需要发作期脑电图。			
可能的进展中综合征：首次出现簇集性热性癫痫女婴应当考虑到这个综合征。			
未经实验室证实的综合征：在资源有限的地区，如没有基因检测的情况下，可以临时诊断，特别是在有女性患病的 X 连锁的遗传性家庭史的患者。			

癫痫发作：

局灶性知觉受损发作起病，表现为双上肢强直伸展，头及眼偏斜，脸色苍白，恐惧表情，据报道半数患者伴有尖叫。

亦可见不典型失神发作。癫痫发作呈簇集性发作，通常与发热相关，并可有癫痫持续状态。

脑电图：

发作间期脑电图表现为背景活动减慢，伴有很少量的局灶性棘波和慢波，其频率在簇集性发作期会增加。随着年龄的增长，背景活动可能会正常化。1/3 患者有光阵发性反应，少数患者有广泛性棘慢波爆发。

发作期脑电图记录到的发作通常起源于颞区，也可见顶枕、额区或中央区起源的发作。在半数病例为局灶性发作，但脑电图难以定侧或定位。

神经影像学：

起病时，MRI 通常正常。

遗传学：

PCDH19 的致病性突变最初在仅有女性受累的癫痫和智力障碍的大家系中发现（女性癫痫伴精神发育迟滞）。目前，所报道的病例中约有半数是新生变异。

虽然 *PCDH19* 基因位于 Xq22 上，但本病为一种特殊的 X 连锁遗传模式，不会遗传给男性。根据细胞干扰假说，只有杂合子女性和嵌合体的男性受累。目前为止，具有相似表型的男性患者仅有少量的报道（文献中报道了 9 例）。

SMC1A-DEE 类似于 PCDH19 簇集性癫痫，可出现长时间簇集性的多灶性或局灶性和全面性发作，有时持续数天，且对 ASM 耐药。患有这种疾病的婴儿有严重的发育性脑病和轻微的体表畸形。

代谢和其他实验室检查：

未发现代谢异常。

葡萄糖转运体 1 缺乏综合征（Glucose transporter 1 deficiency syndrome，Glut1DS）

Glut1DS 是一种复杂的神经系统疾病，与一系列神经系统症状有关，包括婴儿起病的癫痫、运动障碍和智力障碍（表 3-13）。药物难治性癫痫癫痫是 Glut1DS 最常见的特征表现，仅能通过生酮饮食治疗。该综合征由编码 1 型葡萄糖转运体的 *SLC2A1* 基因的致病性突变所致，影响了葡萄糖通过血脑屏障。

流行病学：

表现为婴儿期起病癫痫的 Glut1DS 的估计发病率为 1/24000；然而，该综合征作为一个整体可能更为常见，因为受累个体可在儿童期晚期起病，并有癫痫以外的其他症状。

表 3-13 Glut1DS 的诊断标准

	必备性标准	警示性标准	排除性标准
癫痫发作	局灶性或全面性癫痫，也有失神癫痫发作（通常 3 岁前起病）		
神经系统检查		局灶性神经系统异常（除了 Todd 氏瘫痪）	
基因等其它检查	SLC2A1 基因致病性突变 或 空腹血糖低和 CSF/血浆血糖比低		其它的低血糖病因
病程	智力障碍	药物控制癫痫有效 生酮饮食治疗癫痫无效 缺乏运动障碍症状，如共济失调、阵发性运动诱发的运动障碍、肌张力障碍	
诊断是否需要 MRI 或发作期脑电图？ 诊断不需要 MRI，但高度推荐进行 MRI 检查以排除其它病因。 不需要发作期脑电图。			
未经实验室证实的综合征：在资源有限的地区，在没有警告条目，且符合所有其他临床强制和排除标准的癫痫儿童，GLUT1DS 综合征可以在没有脑电图、MRI 和基因检测的条件下诊断。需要进行 CSF 检查。			

临床背景：

婴儿可出现多种不同的发作类型，全面性癫痫发作比局灶性癫痫发作更常见。任何出现癫痫和运动障碍的儿童都应考虑 Glut1DS。可能存在与禁食相关或清晨发病的病史。其他诊断线索包括婴儿期早期的头-眼注视扫视（包括快速、多方向的眼球运动，伴随着头部同一方向的运动）和小头畸形（见于 50%的病例）或头部生长减慢。可通过腰椎穿刺术确诊，禁食 4~6 小时后，脑脊液葡萄糖降低且乳酸正常或降低，同时血糖正常。在 Glut1DS 中，脑脊液葡萄糖的第五百分位值为 1.8~2.9mmol/L，脑脊液/血浆葡萄糖比值的第五百分位值为 0.41~0.51。在具有典型表型和致性病 *SLC2A1* 变异的情况下，并不一定需要进行腰椎穿刺检查。在与 Glut1DS 相关的晚发型癫痫中，脑脊液葡萄糖水平不会太低。

病程：

癫痫发作的频率从每天多次到每年仅有几次不等，为药物难治性癫痫。儿童和成年后癫痫发作频率趋于下降，而智力障碍、运动障碍和偏头痛可能成为主要特征。

达到充分的酮症的生酮饮食可完全控制癫痫发作。尽管这种疗法可能会进一步改善认知功能的下降，但许多患者仍然会遗留不同程度的智力残疾。

癫痫发作：

全面性发作通常为肌阵挛发作、肌阵挛-失张力发作、全面性强直-阵挛发作、或不典型或早发性失神发作。有早发性失神发作（小于 4 岁）伴有肌阵挛成分时，应进行腰椎穿刺和基因检测。此外，对于肌阵挛-失张力癫痫或药物难治性失神癫痫的患者，尤其是存在认知问题时，亦应考虑本病。癫痫性痉挛发作和全面性强直-阵挛发作持续状态也有报道。

脑电图：

发作间期脑电图往往正常。有证据表明存在年龄特异性的改变，婴儿期表现为背景节律局灶或广泛性的减慢，伴或不伴间歇性局灶或广泛性棘慢波发放。在 2 岁以上的儿童中，可见广泛性 2.5~4Hz 棘慢波发放。在某些情况下，由于葡萄糖穿过血脑屏障，餐前脑电图的异常可通过进食得到改善，而生酮饮食时脑电背景节律异常可有减轻。

神经影像学：

大约 25%的患者有神经影像异常，包括皮质下 U 型纤维高信号，血管周围 Virchow 间隙明显，脑室增宽，以及髓鞘化延迟。18F-脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描可表现为一种特异性的影像特征，包括大脑皮层、小脑和丘脑的信号减低，纹状体代谢明显升高。

遗传学和其他检测：

基因序列分析在 81%~89%的病例中发现了 *SLC2A1* 基因的杂合变异和较少见的隐性致病性变异。另有 11%~14%的基因缺失或重复的病例可通过多重连接探针扩增和染色体微阵列来确诊。当临床表型高度可疑但腰椎穿刺和基因检测未能确诊时，应考虑其他检查，包括红细胞摄取试验和红细胞表面葡萄糖转运体 1 的测定。

Sturge- Weber 综合征（Sturge- Weber syndrome, SWS）

SWS 是一种先天性神经皮肤综合征，常表现为被称为葡萄酒色鲜红斑痣的面部毛细血管畸形、同侧软脑膜血管瘤和常见的同侧青光眼。由鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 α-q（*GNAQ*）基因的体细胞激活突变引起（表 3-14）。SWS 的预后差异很大，与癫痫、局灶性神经功能障碍和青光眼等通常在儿童早期发生的潜在合并症有关。脑部影像学显示直接或间接软脑膜血管瘤的证据，即可确诊。

流行病学：

估计发病率为 1/20000 至 1/50000。前额和/或上眼睑有面部葡萄酒色鲜红斑痣者患 SWS 的风险估计为 20%~70%。

临床背景：

新生儿在出生时有覆盖于前额和/或上眼睑的葡萄酒色鲜红斑痣时，应考虑 SWS 的诊断。仔细检查发际线以下对于发现更细微的病变是很重要的。增强 MRI 可以在 3 月龄以内发现软脑膜血管瘤。罕见的病例无面部血管瘤。

癫痫发作通常是首发症状，在中位年龄 6 个月时 75%到 85%的患者会出现抽搐发作。亦有成年后才出现癫痫的罕见病例报道。除癫痫外，40%到 60%的 SWS 患者会发展为青光

眼，并有早期视力损害的风险。

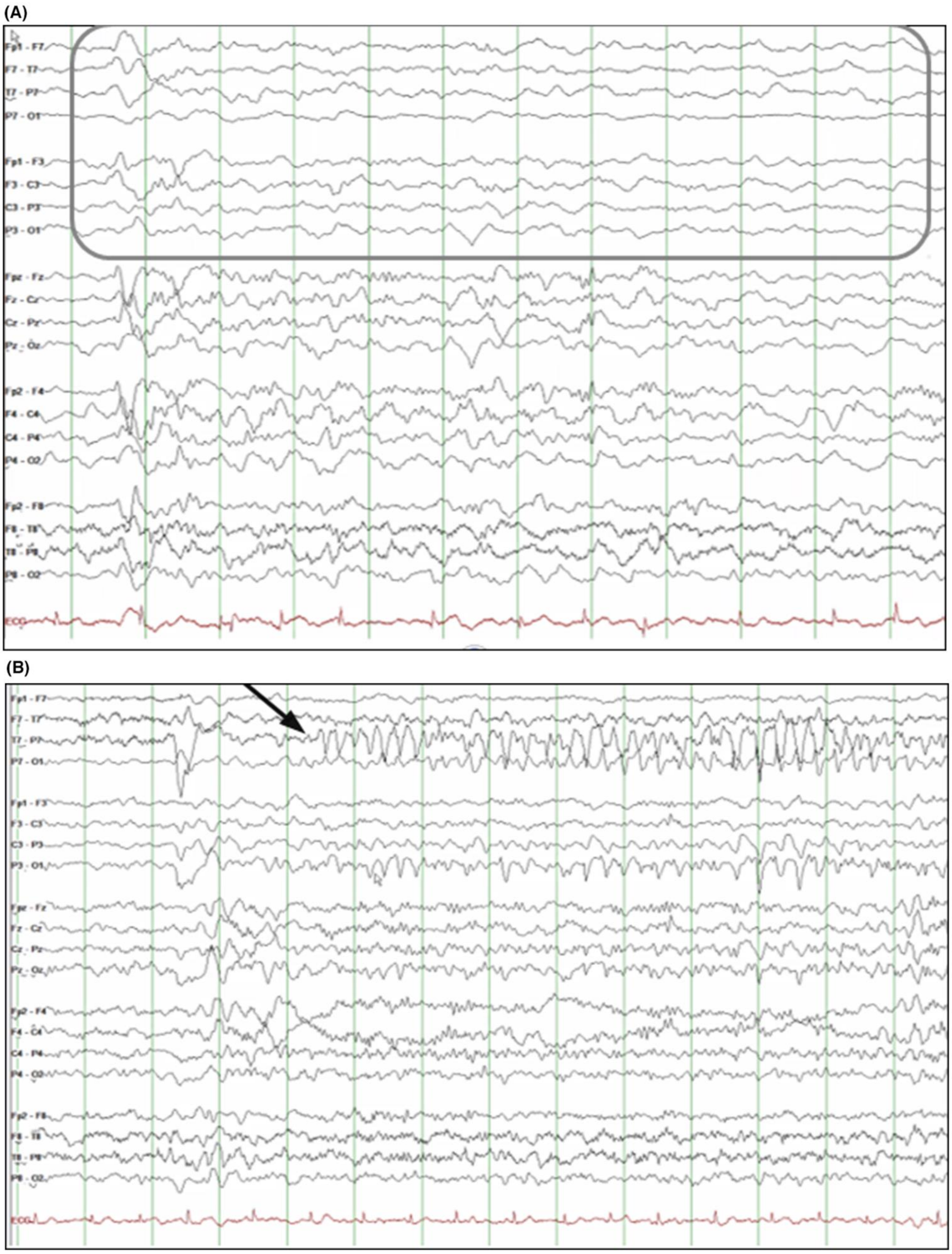

图 3-9 一名患有 Sturge-Weber 综合征的 2 岁半儿童的脑电图，左半球有软脑膜血管瘤。注意整个左侧半球的相对抑制（以灰色突出显示），睡眠纺锤波减少（A）。左侧后头部经常出现亚临床发作（箭头）（B）

病程：

自然病史具有高度异质性，但通常以进展性病程为特点，表现为年龄依赖性的神经系统症状。婴儿期的早期表现包括癫痫、偏瘫、精神运动发育迟滞和卒中样事件。其后的症

状和体征在学龄期包括头痛、学习困难和行为问题。在成年期，包括抑郁症在内的精神障碍可能会很严重，癫痫和卒中样事件可能会持续终生。

癫痫起病早（小于 12 月龄）、发作频率高和药物难治性癫痫是预后不良的可靠的预测因素。与单侧软脑膜血管瘤相比，广泛的单侧或双侧颅内受累与更早的癫痫发作和较差的认知发育有关。对于单侧受累的药物难治性癫痫患者，应考虑进行术前评估。

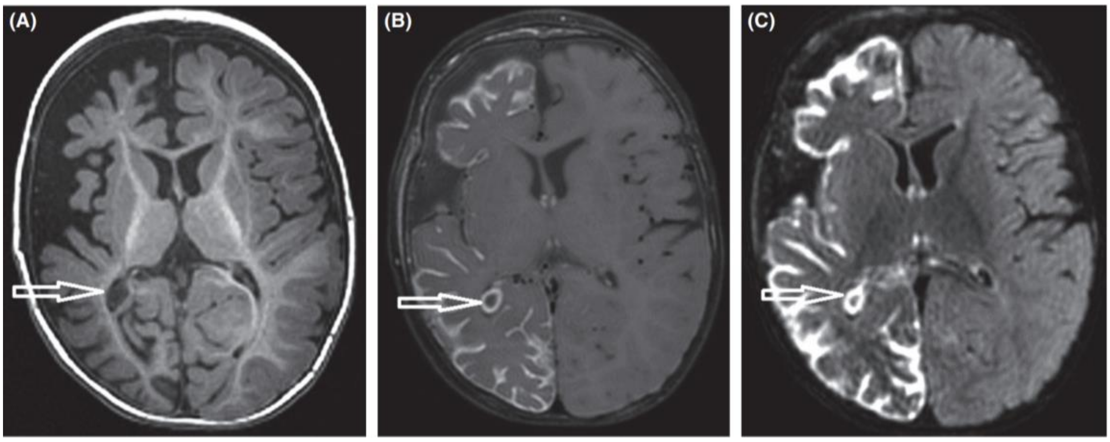

图 3-10 一名患有 Sturge-Weber 综合征的 12 月龄男孩的 MRI 显示右半球软脑膜血管瘤。 T1 序列（A）显示右侧大脑半球萎缩，脉络丛可疑增大（箭头）。T1 序列增强（B）和液体衰减反转恢复（FLAIR）增强（图 C）显示右侧脑膜增强和右侧脉络丛增大（箭头）

癫痫发作：

通常以局灶运动性发作起病。局灶性自主神经性发作伴不同程度的知觉损害亦常见。发作表现可能轻微，但由于经常发生长时间的发作和持续状态，因此及时识别发作很重要。大约 30%的病例在发热期间起病，而且任何年龄段发热诱发发作的易感性均有所增加。婴儿痉挛发作、肌阵挛-失张力发作和痴笑性发作也有报道。在长期无发作后高可出现簇集性发作（40%的病例）。

由于早发癫痫的高发生率及其对发育中大脑的潜在有害影响，建议教育父母识别早期发作，并制定包括使用苯二氮卓类药物在内的个体化应急处理方案。

脑电图：

特征性脑电图表现是不对称的受累半球的电压减低和背景活动减慢（图 3-9）。然而，一岁内脑电图背景可正常。局灶性尖慢波或频繁的棘慢波爆发等发作间期的癫痫样异常放电可出现较晚。出现抽搐发作前的这种间期癫痫样异常，是识别可能进展为癫痫的 SWS 患者的有效标志物。

神经影像学：

头部增强 MRI 能够通过直接观察脑膜的强化来确诊 SWS（图 3-10）。在低龄婴儿中，检查具有挑战性。其他影像学特征，如同侧脉络丛扩张、经髓静脉扩张、白质 T2 短信号，可协助诊断。随病程进展，会出现皮层钙化和脑萎缩。

遗传学：

孤立的葡萄酒色斑痣和 SWS 具有共同的遗传性病因，近期发现了 *GNAQ* 基因的体细

胞嵌合性致病性变异。

表 3-14 Sturge-Weber 综合征的诊断标准

	必备性标准	警示性标准	排除性标准
癫痫发作	局灶性或自主神经性发作，伴或不伴意识损害，可进展为双侧强直-阵挛发作		
脑电图		发作间期：缺乏非对称性背景，受影响半球存在电压减低和慢波。	
神经系统检查		面部 V1 神经支配区域无毛细血管瘤	
影像检查	MRI 示软脑膜增强，提示软脑膜血管瘤，同时有皮质钙化和进行性脑萎缩		
病程		缺乏异常的神经系统检查—可能仅有视野缺损 缺乏轻微到显著的智力障碍	
诊断是否需要 MRI 或发作期脑电图？ 诊断需要 MRI，但 2 月龄前可能 MRI 检查不能发现异常或仅有轻微异常。 不需要发作期脑电图。			
未经实验室证实的综合征：在资源有限的地区，在没有警告条目，且符合所有其他临床强制标准的患儿，SWS 综合征可以在没有脑电图、MRI 的条件下设定诊断。			

伴下丘脑错构瘤的痴笑性发作（gelastic seizures with hypothalamic hamartoma, GS-HH）

下丘脑错构瘤是一种非常罕见的先天性非肿瘤性病变，其特点是痴笑发作（笑而不快乐），也有少量哭性（哭闹）发作报道，通常在婴儿期或儿童早期起病（表 3-15）。也可以出现局灶性知觉受损发作或多种全面性癫痫发作，随着时间的推移，会逐渐出现认知平台期或倒退，以及进行性冲动和攻击性行为异常。在某些患者会出现性早熟。癫痫发作常为药物难治性癫痫，手术干预可能会显著改善。应考虑早期手术治疗以控制癫痫发作，并防止进行性认知和行为损害。

流行病学：

一项单独的研究表明在 20 岁以下的儿童中，下丘脑错构瘤的患病率为 0.5/10 万。

临床背景：

约 85%的病例在 1 岁内起病。少数病例可在儿童早期至中期开始起病。没有性别倾向。神经学检查正常；然而，全身体检可能会发现性早熟的特征。

病程：

下丘脑错构瘤引起癫痫是药物难治性癫痫。在大多数病例中，随着病程的进展，会出现局灶性知觉受损发作和全面性癫痫发作。一些患者可能会出现强直、失张力或提示 Lennox-Gastaut 综合征的不典型失神发作。针对下丘脑错构瘤的手术治疗可以缓解这种恶化的演变。在癫痫发作起病时，认知通常正常，但随着时间的推移，通常会出现发育停滞或退化。儿童还可出现进行性行为问题，包括攻击性、冲动、多动症和自闭症谱系障碍等。

癫痫发作：

痴笑发作是一种独特的癫痫发作类型，是诊断的必备性条件。这些症状在癫痫发作时出现，时间很短，通常持续不到 1 分钟。它们由机械的、不欢乐的笑声组成，且不合时宜。通常不会有意识损害，也不会出现后遗症。癫痫发作频率很高，通常每天发作多次，也可

能成簇性发作。只有微笑，但没有明显的无欢笑声的癫痫发作，不是痴笑性癫痫发作。哭性癫痫也可能出现，其典型的特征是流泪、抽泣、做鬼脸或大喊大叫，同样不合时宜。同一患者同时出现痴笑性和哭性发作特别提示为下丘脑错构瘤。其他可能发生的癫痫类型包括额叶或颞叶症状的局灶性癫痫发作，以及罕见的癫痫性痉挛。在儿童晚期，可能会出现强直或跌倒发作，以及不典型的失神发作。

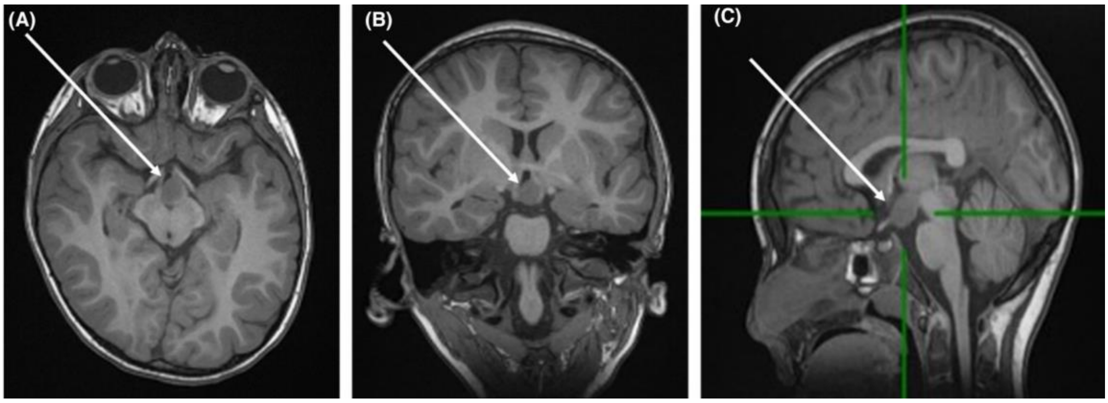

图 3-11 MRI T1 断层轴向（A）、冠状面（B）和矢状面（C）显示一名 6 岁儿童的下丘脑错构瘤，并伴有痴笑发作。白色箭头指向突出鞍上池的有蒂错构瘤。在 T1 加权研究中，错构瘤信号与灰质呈等信号至稍低信号。（C）上的绿线是激光消融错构瘤的准备光束

脑电图：

正常背景。发作间期放电常出现在婴儿期之后，最初多见于颞区，但任何区域都可能出现局灶性棘波。患有婴儿痉挛的儿童可能会出现高度失律模式。

到儿童晚期，除了局灶性或多灶性放电外，还可能出现全面性慢棘慢波，或全面性棘波或棘慢波发放。

痴笑性癫痫发作的发作期脑电图可能没有变化，或者可能显示轻微的、非特异性的变化，如发作间期棘波幅度降低或频率减少。在头皮记录中，癫痫发作可能局限于颞区或额区。然而，错构瘤中的深部电极将证实错构瘤是发作的起源点，因此手术应该针对错构瘤，而不是局灶性的颞叶或额叶切除。到儿童后期，全面性发作类型的患者将表现为全面性癫痫起源。

神经影像学：

MRI 显示位于漏斗柄前方和乳头体后方之间的带蒂或无蒂病变（图 3-11）。病变在 T1 加权像上与灰质等信号或略低信号，在 T2 加权像上呈高信号。它们通常不会增强。在怀疑痴笑性癫痫发作的病例，通过下丘脑区层面应进行薄层扫描。

遗传学：

大多数是散发病例。大约 5%的病例患有 *GL13* 致病突变相关的 Pallister Hall 综合征。

鉴别诊断：

- 痴笑性癫痫发作并不总是与下丘脑错构瘤有关，但可能由其他病灶（最常见的是颞叶和额叶）引起。在非下丘脑错构瘤的患者中，应进行 MRI 的癫痫序列检查以评估是否存在其他结构病变。
- 复杂的刻板行为。

- 婴儿的自我享乐症。

表 3-15 伴下丘脑错构瘤的痴笑发作的诊断标准

	必备性标准	警示性标准	排除标准
癫痫发作	机械、无欢乐的痴笑发作，不合时宜	癫痫不是每天发作	
脑电图		发作间期：全面性或局灶性脑电图背景变慢（除了发作后状态） 发作期：痴笑发作时没有相应的脑电图改变	
发病年龄		起病>5 岁	
起病时发育情况		起病时明显发育迟缓	
神经系统检查		局灶性神经系统异常（除了 Todd 氏瘫痪）或全面性肌张力低下	
影像检查	下丘脑错构瘤（需要通过下丘脑区的薄层扫描层面确认）		
病程	智力障碍	无攻击、强迫、多动等行为问题	
诊断是否需要 MRI 或发作期脑电图？ 诊断需要 MRI。 不需要发作期脑电图，此外，痴笑发作时可没有相应的脑电图改变			
未经实验室证实的综合征：因为痴笑发作可以起源于其它部位，在资源有限的地区，如果没有 MRI 不能诊断本综合征。			

3. 讨论

我们将电-临床特征作为定义新生儿和婴儿期起病的癫痫综合征，仔细介绍癫痫的类型、重要前驱因素、神经系统检查、相关的共患病以及发作间期和发作期的脑电图特点。我们希望这一分类将适用于所有临床医生，而不论是否拥有充分的医疗资源。虽然已知病因的婴儿患者比例正在增加，但仍有许多原因不明的婴儿癫痫患者也符合癫痫综合征的标准，综合征的诊断为医生和家庭提供关于最佳治疗、共患病和预后判断的指导。

分类学特别工作组希望除特殊情况外，摒弃以人名命名的综合征。我们选择保留一些综合征，包括 Dravet 综合征，因为这一术语正在广泛应用于研究、正在进行的精准医学临床试验和孤儿药物的设计与注册。

我们建议使用显而易见的术语描述临床情况，如 IESS 等，其目的是通过特征性发作类型来定义综合征，以便能进行早期诊断和适当治疗。许多婴儿并不完全符合 West 综合征的三联征，可能缺乏高度失律或认知倒退，因此我们提出了 IESS 这个术语。在大田原综合征和早期肌阵挛脑病之间有电-临床重叠，这两个综合征都有共同的遗传和结构病因。此外，许多婴儿都不符合这两种综合征的标准，这突显了 EIDEE 的广泛表型谱。因此，我们特别工作组将这两个综合征合并为一个，称为 EIDEE。

我们将本次的命名与以前的分类工作保持一致。对“严重”（婴儿期严重肌阵挛癫痫）、“恶性”（婴儿期恶性游走性局灶性癫痫发作）和“良性”（良性新生儿癫痫发作）等术语的综合征名称进行了更改，以保持与最新的分类一致。同时，用“局灶性发作”取代“部分性发作”。为了避免癫痫发作类型和癫痫综合征之间的任何混淆，我们在一些综合征中将“惊厥”一词替换为“癫痫”，例如自限性新生儿癫痫。此外，由于只有家族史区分家族性和非家族

性 SeLNE 和 SeLIE，我们使用术语“自限性（家族性）新生儿癫痫”和“自限性（家族性）婴儿癫痫”将它们合并在一起，这使术语“家族性”在适当的地方得到应用。

最后，我们介绍了针对某些遗传和结构病因的病因学特异性综合征的概念。基因的发现使新的电-临床综合征得到定义，例如 PCDH19 簇集性癫痫和 CDKL5-DEE。病因学特异性综合征有助于快速诊断和优化医疗照护，并确保为精准医学试验做好准备。鉴于许多婴儿癫痫的灾难性后果，快速的病因诊断为新的精准治疗来改善长期预后提供了可能。这一领域的进展不仅依赖于遗传学、影像学和免疫学的进步，还要求临床医生仔细研究早期癫痫的电-临床表型、发育特征和长期预后。

致谢（略）

利益冲突声明（略）

参考文献（略）

（感谢万邦医药-维格定提供支持）

参译人员名单（按章节顺序）

韦志荣	首都医科大学附属北京儿童医院功能神经外科
翟　锋	首都医科大学附属北京儿童医院功能神经外科
梁树立	首都医科大学附属北京儿童医院功能神经外科
刘婷红	首都医科大学附属北京儿童医院功能神经外科
王佳琪	首都医科大学附属北京儿童医院功能神经外科
李　华	首都医科大学附属北京儿童医院神经内科
冯卫星	首都医科大学附属北京儿童医院神经内科
邓　劼	首都医科大学附属北京儿童医院神经内科
田小娟	首都医科大学附属北京儿童医院神经内科
季涛云	北京大学第一医院儿科
王晓乐	中南大学湘雅医院儿科
刘方云	中南大学湘雅医院儿科
舒　心	武汉市儿童医院神经内科
贺海兰	中南大学湘雅医院儿科
潘　邹	中南大学湘雅医院儿科
陈　晨	中南大学湘雅医院儿科
彭　镜	中南大学湘雅医院儿科
孙　丹	武汉市儿童医院神经内科
郭心彤	中山大学第一医院神经内科
吴雪梅	吉林大学第一医院小儿神经科
黄文瑶	中山大学第一医院神经内科
袁　偲	中山大学第一医院神经内科
陈子怡	中山大学第一医院神经内科
梁建民	吉林大学第一医院小儿神经科
杨丹旋	四川大学华西医院神经内科
王晓丽	空军军医大学附属西京医院神经内科
陈　蕾	四川大学华西医院神经内科
刘永红	空军军医大学附属西京医院神经内科

特邀审校专家名单

李世绰	中国抗癫痫协会
洪 震	复旦大学附属华山医院神经内科
周 东	四川大学华西医院神经内科
王玉平	首都医科大学宣武医院神经内科
姜玉武	北京大学第一医院儿科
孙 伟	首都医科大学宣武医院神经内科
张月华	北京大学第一医院儿科
张 华	西安交通大学第一附属医院神经外科

审校人员名单（按章节顺序）

梁树立	首都医科大学附属北京儿童医院功能神经外科
吴洵昳	复旦大学附属华山医院神经内科
李文玲	河北医科大学附属第二医院神经外科
王 爽	浙江大学第二附属医院神经内科
季涛云	北京大学第一医院儿科
张 凯	首都医科大学附属北京天坛医院癫痫外科
彭 镜	中南大学湘雅医院儿科
孙 丹	武汉市儿童医院神经内科
陈子怡	中山大学第一医院神经内科
梁建民	吉林大学第一医院小儿神经科
郭 强	广东三九脑科医院癫痫中心
陈 蕾	四川大学华西医院神经内科
刘永红	空军军医大学附属西京医院神经内科
周 健	首都医科大学三博脑科医院癫痫外科

统筹策划	张 慧 段立嵘 梁树立
刊头题字	李世绰
排版美工	刘婷红 王雅婷

THINKINGS AND ACTIONS

CHINA ASSOCIATION AGAINST EPILEPSY YOUTH COMMITTEE