

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.19.001
文章编号: 1005-8982 (2021) 19-0001-06

专家述评

基因性儿童癫痫的外科治疗*

梁树立, 陈峰, 刘婷红

[国家儿童医学中心(首都医科大学附属北京儿童医院) 功能神经外科, 北京 100045]

摘要: 癫痫是最常见的儿童神经系统疾病, 基因异常是儿童癫痫最多见的病因之一。近年来国内外基因性儿童癫痫的外科治疗均取得了快速进步。该文就基因性儿童癫痫的手术适应证、基因异常与癫痫的关系评估及手术方式选择、切除性手术方式、神经调控手术方式及其他手术方式进行总结和述评。基因异常不会成为基因性儿童癫痫外科治疗的禁忌证, 只是癫痫术前评估中一个重要的考虑因素, 切除性手术和迷走神经刺激术是当前基因性儿童癫痫最常用的手术方案。正确选择的难治性基因性儿童癫痫患者行手术治疗效果良好。

关键词: 癫痫; 儿童; 基因; 癫痫外科

中图分类号: R742.1

文献标识码: A

Surgical treatment in children with genetic epilepsy*

Shu-li Liang, Feng Chen, Ting-hong Liu

[Department of Functional Neurosurgery, National Center for Children's Health (Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University), Beijing, 100045, China]

Abstract: Epilepsy is the most common neurological disease in childhood, and genetic abnormality is one of the most common causes. The surgical treatment in children with genetic epilepsy has made rapid progress in recent years. This paper summarizes and reviews the pediatric genetic epilepsy and its surgical indications, the evaluation of the relationship between genetic abnormality and epilepsy and selection of surgical approaches, resection surgery for pediatric genetic epilepsy, neuromodulation surgery for pediatric genetic epilepsy, and other surgical methods. It is concluded that genetic abnormality will not become a contraindication in the surgical treatment of pediatric genetic epilepsy, but will only become an important consideration in the preoperative evaluation. Resection surgery and vagus nerve stimulation are the most common used surgical approaches for genetic epilepsy in childhood. Surgical treatments can reach favorable outcomes in rational selected children with intractable genetic epilepsy.

Keywords: epilepsy; child; genes; epileptic surgery

癫痫病因主要包括结构性、基因性、代谢性、感染性、免疫性和不能确定等方面^[1]。随着全外显子和全基因组测序等新的基因检测技术的进步, 越来越多的儿童癫痫被证实与基因相关^[2-3]。目前已有部分单基因相关癫痫可以利用特异性药物获得精准治疗, 如应用大剂量维生素 B₆ 治疗吡哆醇

依赖性癫痫发作有效, 而进行生酮饮食可较好控制葡萄糖转运子 1 缺乏。但是大部分基因性儿童癫痫缺乏精准治疗方案, 仍需抗癫痫药物治疗^[3-4]。近年来癫痫外科对基因性儿童癫痫进行了研究和探索, 取得长足的进步, 但同时也存在许多问题^[4]。本文就基因性儿童癫痫的手术适应证、基因

收稿日期: 2021-09-15

* 基金项目: 北京市自然科学基金(No: 7202045); 国家自然科学基金(No: 82071448)

[作者简介] 梁树立, 主任医生, 研究方向: 小儿外科。

异常与癫痫的关系评估及手术方式选择、切除性手术方式、神经调控手术方式及其他手术方式进行总结和述评。

1 基因性儿童癫痫的手术适应证

儿童癫痫相关的基因异常包括单基因异常、多基因异常、染色体异常等，本文所述的基因异常目前主要是指单基因异常。诊断基因性儿童癫痫需要符合癫痫的诊断标准，同时检测到异常基因，并确定基因异常与癫痫相关，即异常基因为致病性基因异常、符合遗传学特征和患者临床症状^[3-4]。基因型儿童癫痫的手术适应证主要包括病变相关性癫痫和耐药性癫痫^[5]。

1.1 病变相关性癫痫

病变相关性癫痫主要包括结节性硬化症(TSC)和脑皮质发育不良。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路基因异常可引起脑部结构性病变。其中性腺细胞来源的基因主要是 *mTOR*、*TSC1*、*TSC2*、*Gator1* 基因等，*Gator1* 复合体包括 *DEPEC5*、*NPRL2*、*NPRL3* 基因，这些基因异常与局灶性皮质发育不良(FCD)和半侧巨脑回畸形(HME)相关，占局灶性癫痫的 10%，其中以 *DEPEC5* 异常最为常见^[7]。性腺细胞来源的 *TSC1/TSC2* 基因异常与 TSC 相关，其中 75% 为 *TSC2* 基因异常，*TSC1* 基因异常约占 13%^[8]。大部分脑皮质发育不良仅表现为体细胞嵌合体的基因异常，只能通过病变组织的基因检测才能确定相关异常基因，常见的基因包括 *PI3KCA*、*Akt3*、*RHEB*、*mTOR*、*PTEN*、*TSC1*、

TSC2 和 *STRADA* 等 mTOR 通路相关的基因^[2, 7]。另外一些非 mTOR 通路相关的基因异常(*ACTB*、*ARX*、*DCX*、*DYNC1H1*、*KIF5C*、*LIS1*、*TUBA1A*、*TUBA8*、*TUBB3*、*TUBG1*)也可以导致其他广泛性脑皮层发育不良,如光滑脑、多微小脑回等。

1.2 耐药性癫痫

耐药性癫痫又称药物难治性癫痫，是指经过正确选择且能耐受的两种或以上(单药或联合)抗癫痫药物正规治疗,患者仍未能达到持续无发作^[6]。所以，判断耐药性基因性儿童癫痫要符合以下几点：①“正确选择”，是选择不加重癫痫且证实对其发作类型有效的抗癫痫药物，同时剂量达到合理范围；②“能耐受”，是指无过敏反应、急性白细胞减少或者肝坏死等导致早期停药的副作用，而服药较长时间后出现的慢性副作用，无论是否停药都应当判定为“能耐受”；③“两种药物”，是指先后单药或者联合应用两种抗癫痫药物；④耐药性癫痫的诊断中没有限定病程和癫痫发作形式及频率。

常见的基因性儿童癫痫基因异常的类型及手术方式选择见图 1。儿童癫痫相关的基因异常本身也可以导致癫痫的耐药性，如电压门控性钠离子通道(*SCN1A*、*SCN2A*、*SCN8A* 等)、电压门控性钾离子通道(*KCNA1*、*KCNA2*、*KCNB1* 等)、ATP 结合盒转运蛋白(*ABCB1*、*ABCC2* 等)、线粒体转运家族成员(*SLC2A1*、*SLC6A1*、*SLC35A2* 等)、药物代谢酶(*CYP2C1*、*CYP2C9*、*CYP2C19* 等)、*CDKL5*、*GABA* 受体等^[2]。此外，上述基因异常相关的结构性病变也

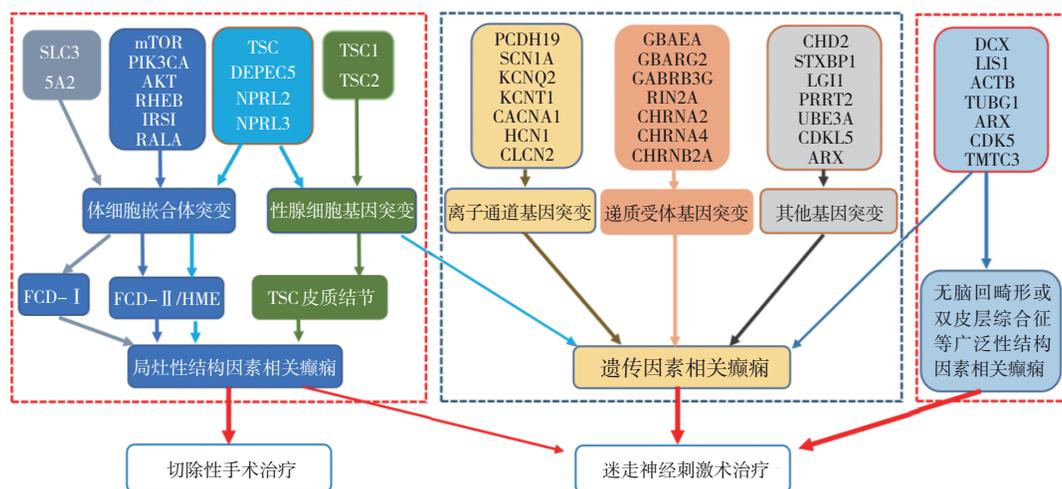


图 1 常见的基因性儿童癫痫基因异常的类型及手术方式选择

提示耐药性癫痫的可能性。

2 基因异常与癫痫的关系评估及手术选择

术前检查仅能确定性腺细胞来源的基因异常, 而难以发现 mTOR 相关的体细胞嵌合体基因异常。术前未发现致病性基因异常和明确的致病性基因异常与癫痫的关系评估如下。

2.1 术前未发现致病性基因异常

2.1.1 体细胞嵌合体基因异常 MRI 阳性的脑皮质发育不良(如 FCD-II 型、HME 等)或者可疑脑皮质发育不良(如 FCD-I 型)均可存在体细胞嵌合体基因异常, 所以术前抽取血液进行基因检测, 结果多提示无明确致病性基因异常^[9]。这些患者术前评估时多数不需要考虑基因因素^[4]。

2.1.2 现有技术无法诊断的基因异常 由于基因检测技术、检测方式的限制和一些致病性基因异常未被报道等原因, 一些基因性儿童癫痫未被证实有基因异常, 这时要全面结合临床特征和相关脑电图与影像学等特点进行分析, 不能单独依据未发现基因异常排除手术治疗或者限定癫痫治疗的方式^[3, 8]。例如, 约 12% 的 TSC 患者不能发现明确的基因异常, 但临床可以确诊为 TSC, 理论上存在 TSC 复合体的基因异常, 这些患者的癫痫诊疗与基因检测阳性的 TSC 相关癫痫患者相同^[10]。

2.2 明确的致病性基因异常

2.2.1 性腺细胞 mTOR 相关基因异常 由于二次打击出现了脑内局灶病变, 主要包括 TSC 复合体和 *Gator1* 复合体相关基因, 这些患者的癫痫常与病变相关, 可行切除性手术治疗。另外, *Gator1* 复合体相关的基因存在外显率不全可能, 一些患者的父辈携带相关异常基因, 但并不致病, 此时并不代表患者携带的相同异常基因为非致病性基因(见图 1)。如果与临床病变及相关症状吻合, 特别是相关基因异常已经被证实或被预测为致病性异常时, 仍应考虑为致病基因^[4, 7]。

2.2.2 非 mTOR 基因的致病性基因异常 往往表现为无影像学异常或双侧弥漫性结构异常(光滑脑、双侧对称性脑裂畸形、双皮层异常等)的基因性儿童癫痫^[11], 此类患者不应当推荐切除性手术治疗, 如果药物治疗效果差, 可以考虑神经调控治疗^[4]。

2.2.3 脑皮质发育不良等局限性病灶可合并病灶无关的单基因性儿童癫痫^[12] 这种情况下, 是否行手术治疗要明确癫痫主要与病灶相关, 还是与基因异常相关, 如果癫痫发作主要与病灶相关, 也可以考虑切除性手术治疗, 但如果主要与基因异常相关, 必要时可以考虑进行神经调控手术治疗。

3 基因性儿童癫痫的切除性手术

切除性手术是儿童癫痫治疗的最常用方法, 也是病灶相关性基因性儿童癫痫的重要治疗手段^[4, 13]。

3.1 术前评估

基因性儿童癫痫切除性手术的术前评估与其他病因相关癫痫的切除性手术的评估相类似, 需要确定致痫灶的位置与范围及与功能区的关系。主要包括无创评估和有创评估两个阶段。无创评估主要是症状学分析、神经科查体、MRI 检查、头皮脑电图检查、PET/CT 检查和神经心理评估 6 个方面^[10, 14]。症状学分析重点关注先兆或首发症状、症状演变和发作后遗留症状等。儿童癫痫患者神经科查体多无明显局灶特征, 但如果出现局灶性特征对致痫灶的定位有重要指导价值。MRI 推荐以 3.0 T 设备进行 3D-T₁、3D-T₂、3D-T₂ Flair 扫描, 并结合 2D-T₁ 和 2D-T₂ Flair 扫描, 一般不需要增强扫描。头皮脑电图应当包括至少一个完整的清醒-睡眠周期和 3 次惯常性癫痫发作期脑电图, 同时包括视频记录、心电和肌电检查。发作间期 PET/CT 应当进行常规检查, 扫描前要求素食 24 h, 禁食 12 h, 血糖在正常值范围, 与癫痫发作间隔 12~24 h。PET/MRI 融合已成为致痫区定位的常规技术, 同时, 建立了儿童头颅 MRI 模板的中心可利用基于体素的形态学分析指导定位病灶。神经心理评估对于致痫灶的定位有一定的提示作用, 对手术预后的预测和判断手术意义有重要价值, 常规至少应包括发育评估、智商、记忆商、生活质量, 合并精神异常的应该进行精神科评估。病变可能累及功能区时需行功能 MRI 检查(低龄或低智商患者难以完成任务态功能 MRI 检查)和 MRI 弥散张量成像, 明确病变与功能区及传导束的位置关系。有创检查主要应用于多病灶、病灶范围广泛, 且脑

电图与症状学或病灶位置不一致的患者,目前常用的有创检查是立体定位脑电图(Stereoencephalogram, SEEG)。有创检查前需根据无创检查结果对致痫区提出2、3种假设,通常植入5~15根SEEG电极来覆盖这些假设相关的脑区,如果电极数量过少提示SEEG的必要性不足。如果电极数量过大,说明无创检查定位信息尚不足,需要完善脑磁图等检查或再次进行无创检查^[15]。

3.2 手术方法

切除性手术包括致痫(病)灶切除术、脑叶切除术、多脑叶切除术和大脑半球切除术,大脑半球离断术、多脑叶离断术和部分脑叶离断术的手术目的、病例选择、术前评估等与切除性手术相似,往往也纳入切除性手术。目前对于大脑半球性病变或者多脑叶病变的患者,离断术相对切除性手术创伤小、出血小、并发症少、恢复快,所以优先选择离断术。脑叶性或亚脑叶的病变切除性手术应用更普遍。致痫(病)灶的全切除(或离断)是癫痫术后无发作的关键影响因素,切除或离断的范围应当包括T₂ Flair显示的病变区域,同时参考PET显示的明显低代谢区域及病变与功能区的关系确定病变范围,当病变不与初级运动区或语言区重叠时,通常应当切除或离断病变所累及的相应脑回^[13]。切除以脑皮质为主,对于白质内异常信号不一定要全切除,以避免发生不必要的传导束损害等并发症。建议应用影像导航、图像导航或术中神经电生理监测等措施,保障病变的全切除(或离断)和功能区的保护^[14]。

3.3 手术效果

基因性儿童癫痫的手术效果与基因的遗传方式有一定的关系。源于性腺细胞的基因异常存在全身性改变,同时由于二次打击而形成了脑内局灶病变,这些患者的癫痫往往是基因异常与结构性病变联合作用的结果,理论是切除性手术效果可以会低于其他局灶性癫痫。不过,多中心研究显示TSC相关癫痫切除性手术后1年的无发作率为71%,4年为60%,10年为50%,其中有显著结节和致痫结节全切除是术后无发作的独立影响因素^[13]。目前关于*Gator1*基因异常相关儿童癫痫和其他皮质发育不良相关儿童癫痫的手术治疗效果尚

无大宗病例对照研究,其预后是否存在差异尚不明确。而体细胞嵌合体基因异常相关的FCD-I型、FCD-II型或HME等病变是否与非体细胞嵌合体相关的病变术后癫痫控制存在差异也尚不明确。随着基因检测技术的进步,越来越多的脑皮质发育不良性的组织标本中可能会发现异常的体细胞嵌合体基因异常。所以体细胞嵌合体基因异常对儿童病灶性癫痫的手术效果的影响应该不明显^[4]。

4 基因性儿童癫痫的神经调控手术治疗

DCX、*LIS1*、*TMT3*等基因异常可以引起光滑脑、双皮质异常等无法手术切除的病变。另外,离子通道、神经递质、激酶、蛋白转录和修饰等相关基因异常可以引起癫痫发作,但并不引起结构性病变^[2, 4, 11]。这些患者都无法准确定位致痫(病)灶,符合耐药性癫痫诊断的患者,特别是出现癫痫性脑病表现时,可考虑神经调控手术治疗。

4.1 术前评估

神经调控手术的术前评估与切除性手术评估的方法存在一定差异。与切除性手术术前评估需要确定致痫区或致痫病灶及其与功能区的关系不同,神经调控手术术前评估的目标是明确有无神经调控手术的禁忌证、排除局灶性病理灶和局灶性癫痫发作。术前评估一般仅进行无创检查,而且PET检查也非必须检查项目。其他的检查与分析方法同切除性手术的术前评估。同时,神经调控手术要更重视神经心理评估,应完成全面的神经心理评估(发育评估、智商、记忆商、生活质量、情绪等评估)。

4.2 手术方法

目前常用的神经调控手术主要包括迷走神经刺激术、脑深部电刺激术、反应式神经刺激术。脑深部电刺激术需将电极植入脑内,而青春期前儿童头颅的增大会引起靶点移位,费用较高等问题限制了其在儿童癫痫的应用。反应式神经刺激也存在未获得临床批准、青春期前儿童有靶点移位风险和需定位致痫区等缺点。迷走神经刺激术是目前基因性儿童癫痫的最主要神经调控手术方法,主要适应于不可治疗的基因异常或针对基因异常治疗(包括针对病变的切除性手术)失败后的

耐药性基因性儿童癫痫患者^[16]。

4.3 手术预后

目前尚无专门针对基因性儿童癫痫的迷走神经刺激术治疗效果结果分析。包括 101 项、平均 2.5 年随访的 Meta 分析结果^[17]显示, 迷走神经刺激术治疗儿童癫痫的无发作率为 11.6%, 有效率为 56.4%, 而未发现病因与疗效有相关性。而另外一项包括了 3 321 例患者的 Meta 分析结果^[18]显示, 迷走神经刺激术有效率为 50%, 儿童癫痫、全面性癫痫、创伤性癫痫和 TSC 相关癫痫的疗效优于其他病因。有研究报道^[14]52 例 TSC 相关癫痫迷走神经刺激术后无发作率为 7.7%, 有效率为 75%; 68 例 Dravet 综合征迷走神经刺激术后有效率为 52.9%^[19]; 此外, 这两项研究中均有部分患者出现明显的功能改善^[14, 19]。研究结果显示, 迷走神经刺激术治疗基因性儿童癫痫有良好预后。

5 其他手术方式

基于 SEEG 电极的热凝毁损、MRI 引导下的激光热凝毁损、胼胝体切开等也用于治疗基因性儿童癫痫。其中 SEEG 热凝毁损主要针对体积较小(毫米级)的脑深部灰质异位等病变, 而激光热凝毁损主要适用于直径不超过 2 cm 的 FCD、TSC、灰质异常位等病变。初步观察临床效果良好, 但长期疗效及其与切除性手术的差异仍需要进一步研究^[20]。胼胝体切开术在基因性 Lennox-Gastaut 综合征等应用较多, 而在其他基因性儿童癫痫治疗中更多被迷走神经刺激术替代。

综上所述, 随着人类对基因认识的深入和基因检测技术的进步, 基因性儿童癫痫在儿童癫痫中的比例会进一步提升。同时, 基因异常不会成为癫痫外科治疗的禁忌证, 只是癫痫术前评估中一个重要的考虑因素。此外, 分子显像技术的提高可以提高体细胞嵌合体基因异常患者的术前诊断率, 更好地指导相关癫痫外科手术的抉择与实施。切除性手术和迷走神经刺激术是当前基因性儿童癫痫最常用的手术方案。正确评估基因异常与癫痫的关系, 合理选择治疗方法, 慎重选择难治性基因性儿童癫痫手术病例, 通过癫痫外科手术治疗可以取得良好效果。

参考文献:

- [1] FISHER R S, CROSS J H, FRENCH J A, et al. Operational classification of seizure types by the international league against epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530.
- [2] CARDENAS-RODRIGUEZ N, CARMONA-APARICIO L, PEREZ-LOZANO D L, et al. Genetic variations associated with pharmacoresistant epilepsy [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(4): 1685-1701.
- [3] ELLIS C A, PETROVSKI S, BERKOVIC S F. Epilepsy genetics: clinical impacts and biological insights[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(1): 93-100.
- [4] STEVELINK R, SANDERS M W, TUINMAN M P, et al. Epilepsy surgery for patients with genetic refractory epilepsy: a systematic review[J]. *Epileptic Disord*, 2018, 20(2): 99-115.
- [5] 中国抗癫痫协会. «临床诊疗指南——癫痫分册»(2015 修订版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 64-75.
- [6] KWAN P, ARZIMANOGLOU A, BRG A T, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-1077.
- [7] IFFLAND P H 2nd, CARSON V, BORDEY A, et al. GATRO pathies: the role of amino acid regulatory gene mutations in epilepsy and cortical malformations[J]. *Epilepsia*, 2019, 60(11): 2163-2173.
- [8] CUI J F, YU X M, LIANG S L, et al. First five generations Chinese family of tuberous sclerosis complex due to a new mutation of the TSC1 gene[J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 54: 39-44.
- [9] WINAWER M R, GRIFFIN N G, SAMANAMUD J, et al. Somatic SLC35A2 variants in the brain are associated with intractable neocortical epilepsy[J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(6): 1133-1146.
- [10] LIANG S L, ZHANG J C, YANG Z X, et al. Long-term outcomes of epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex[J]. *J Neurol*, 2017, 264: 1146-1154.
- [11] LIU G H, ZHOU Q, LIN H, et al. Novel compound variants of the TMTC3 gene cause cobblestone lissencephaly-like syndrome: a case report[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(5): 97.
- [12] KURIAN M, KORFF C M, RANZA E, et al. Focal cortical malformations in children with early infantile epilepsy and pcdh19 mutations: case report[J]. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2018, 60: 100-106.
- [13] LIU S Y, YU T, GUAN Y G, et al. Resective epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: a nationwide multicentre retrospective study from China[J]. *Brain*, 2020, 143: 570-581.
- [14] 中国抗癫痫协会结节性硬化专业委员会. 结节性硬化症相关癫痫外科治疗中国专家共识[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(8): 735-742.

- [15] ISNARD J, TAUSSIG D, BARTOLOMEI F, et al. French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG) [J]. *Neurophysiol Clin*, 2018, 48(1): 5-13.
- [16] 中国抗癫痫协会神经调控专业委员会, 中国医师协会神经调控专业委员会, 中华医学会神经外科分会神经生理学组. 迷走神经刺激治疗药物难治性癫痫的中国专家共识[J]. *癫痫杂志*, 2021, 7(3): 191-196.
- [17] JAIN P, ARYA R. Vagus nerve stimulation and seizure outcomes in pediatric refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis[J]. *Neurology*, 2021, DOI: 10.1212/WNL.000000000012030.
- [18] ENGLLOT D J, CHANG E F, AUGUSTE K I. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response[J]. *J Neurosurg*, 2011, 115(6): 1248-1255.
- [19] DIBUE-ADJEI M, FISCHER I, STEIGER H J, KAMP MA. Efficacy of adjunctive vagus nerve stimulation in patients with dravet syndrome: a meta-analysis of 68 patients[J]. *Seizure*, 2017, 50: 147-152.
- [20] WANG Y S, XU J S, LIU T H, et al. Magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy versus stereoelectroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Epilepsy Res*, 2020, 166: 106397.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 梁树立, 陈峰, 刘婷红. 基因性儿童癫痫的外科治疗[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(19): 1-6.

Cite this article as: LIANG S L, CHEN F, LIU T H. Surgical treatment in children with genetic epilepsy[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(19): 1-6.