维普资讯 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2007)07-0722-05

Rasmussen 综合征的临床过程及脑电图和神经影像学特征

梁锦平[1],冯成功[1],扬 华[2]

(1 重庆医科大学儿童医院神经内科,重庆 400014;2 重庆市第三人民医院放射科,重庆 400014)

【摘 要】目的:探讨 Rasmussen 综合征的临床过程及脑电图和神经影像学特征。方法:借助 EEG、CT 和 MRI 技术,进行临床观察和药物治疗及复习文献资料。结果:本组 2 例患儿均经过 1~2 年的临床随访,进行了必要的辅助检查和正规的抗癫痫治疗,临床确诊。起病年龄分别为 2 岁 2 月和 6 岁 8 月;以反复局灶性癫痫发作、慢性进行性部分性癫痫持续状态和一侧优势的全面性癫痫发作为主,伴进行性偏瘫和认知功能障碍和语言障碍(优势半球受累);EEG 示持续性局灶慢活动异常伴后期棘慢波发放;MRI 显示逐渐加重的局灶性高信号果影和脑萎缩;常规抗痫疗效差。结论:Rasmussen 综合征是一种特殊类型的局灶性癫痫综合征,具有独特的临床表现以及脑电图和影像学特征,其病理生理和治疗措施具有研究价值。

【关键词】Rasmussen 综合征;临床表现;脑电图;神经影像学

【中国图书分类法分类号】R742.13 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-01-10

Characteristics of clinical evolution, EEG and neuroimaging in Rasmussen's syndrome

LIANG Jinping, et al

(*Department of Neurology, the Children's Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To identify the presence of clinical evolution, electroencephalographic and neuroimaging patterns of Rasmussen's syndrome(RS). *Methods*: By means of EEG, CT, MRI and observation of clinical evolution and drug therapy as well as reviewing the referential data. *Results*: The two children with Rasmussen's syndrome were the age of onset between 26 months and 6 year 8 months, characterized by repetitive focal epileptic seizures or chronic progressive epilepsia partialis continua and secondarily generalized convulsive seizures dominant from one side followed by slowly progressive neurological deterioration including hemiparesis, cognitive impairment and dysphasia, where the dominant hemisphere is involved. Focal delta and theta or delta intermingled slowly with small spikes or sharp waves were steadily recorded in EEG; Radiological evidence of increased signal intensity on T_2-weighted images and progressive, usually unilateral, cerebral atrophy are highly suggestive of RS; Conventional antiepileptic drug therapies are poorly responsive. *Conclusion*: Rasmussen's syndrome is an unusual pattern of focal epileptic syndrome characterized by unique clinical evolution, electroencephalographic and neuroimaging changes, in which the pathophysiology and optimum treatment are worthy of being explored.

【Key words】Rasmussen's syndrome; Clinical manifestation; EEG; Neuroimaging

Rasmussen 综合征(RS)是一种发生在儿童时期少见的慢性局灶性非特异性脑炎或癫痫,临床以癫痫部分持续状态、局限性神经和认知功能进行性受损、单侧大脑萎缩以及常规抗癫痫疗效差为主要特征[1]。自从 1958 年 Rasmussen 首次报道 3 例以来,国外已有至少上百例报道[2,3],但国内尚未见报道。现将近年本人发现的 2 例患儿总结如下。

作者介绍:梁锦平(1959-),男,副主任医师,
主要研究方向:小儿神经病学与儿童癫痫学。

1 对象、方法与结果

病例 1:男,4 岁。2 岁 2 月首次发病,晨起床时发现步态不稳,左侧肢体乏力,但不发烧,然后出现左侧上下肢体阵挛性抽搐,伴左口角抽动,头眼向左侧凝视并轻微旋转,神志不清,持续约 10min,肌注鲁米那后发作停止;随后仍有间歇性发作,先后共 5 次,12h 后完全恢复,玩耍如常。2 岁 $3\frac{1}{2}$ 月,清晨玩耍中突然跌倒,左侧上下肢抽搐,发作形式与前次相同,意识丧失,历时约 10min,苏醒后肢体无力,半天后恢复正常,本次发作较前次轻微。2 岁 $4\frac{1}{2}$ 月,下午又类似发作 1 次,起立时突然到地,口吐白沫,左侧肢体抽搐,大约 1min,

维普资讯 http://www.cqvip.com

半小时后肢体活动完全恢复。2 岁 8 月，清晨起床后，身感无力，行走不稳，左口角抽搐，眼球向左侧凝视，同侧上下肢阵挛性发作，每次持续 4~5 min，开始间歇 60min 发作 1 次，后来每隔 10min 左右发作 1 次，伴左侧肢体麻木和运动障碍，呈部分性癫痫持续状态，意识障碍，呈嗜睡、昏睡状直至昏迷，经十余天治疗无效，然后转入我院。

G_2P_2，足月顺产，13 个月学话，14 个月独走。无个人和家族热性惊厥史。体重 12kg，呈昏迷状态，左上或下肢局限性阵

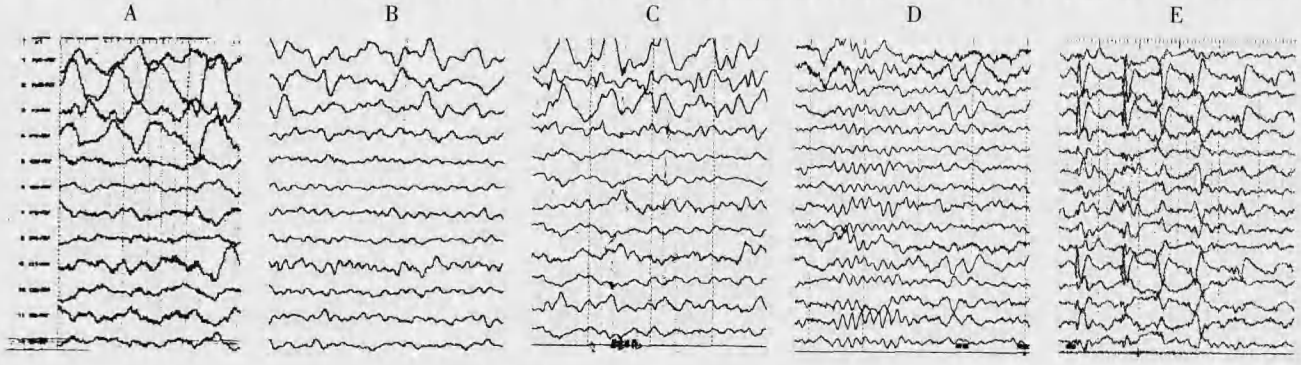


图 1　病例 1 脑电图的临床变化过程

A：昏迷中，右额区高幅 δ 慢波为主弥漫性慢活动；B：部分癫痫持续状态控制 1 月后清醒期前额区为主弥漫性 δ 慢活动；C：与 B 同时段睡眠期左额区高幅 δ 慢波异常；D：起病 20 个月后随访，清醒期，右额区为主 δ 慢活动，其余各区 θ 慢活动为主伴 δ 慢波异常；E：睡眠期，右额颞区高幅棘尖慢波频繁发放

挛性频繁发作，双侧瞳孔等大，光反射灵敏，左侧鼻唇沟变浅。清醒后查体：左侧上肢体肌力 0~Ⅰ级，左下肢Ⅰ~Ⅱ级；右侧肌力Ⅳ~Ⅴ级，左侧肌张力增高，左侧膝反射(+++)，右侧(+)左侧巴氏征(+)。EEG：昏迷中示弥漫性 δ 活动背景异常，右前额额区多形性高幅不规则 δ 慢波伴插入的节律性小尖波，β 快波活动较对侧明显减少(图 1-A)。CT 示“右侧大脑半球细胞毒性脑水肿”；MRI：右侧额颞及丘脑区浅淡稍长 T2 信号影，侧脑室前后角受压(图 2-A)，MRA 无异常(图 2-B)。血清病毒抗体检测：CMV-IgM(+)，CMV-IgG(+)；脑脊液常规、生化及病毒学检测(-)，但免疫球蛋白 IgM 0.069mg/dl (0.0011~0.037)。

治疗经过：反复肌注鲁米那、静滴安定疗效不好，后改为

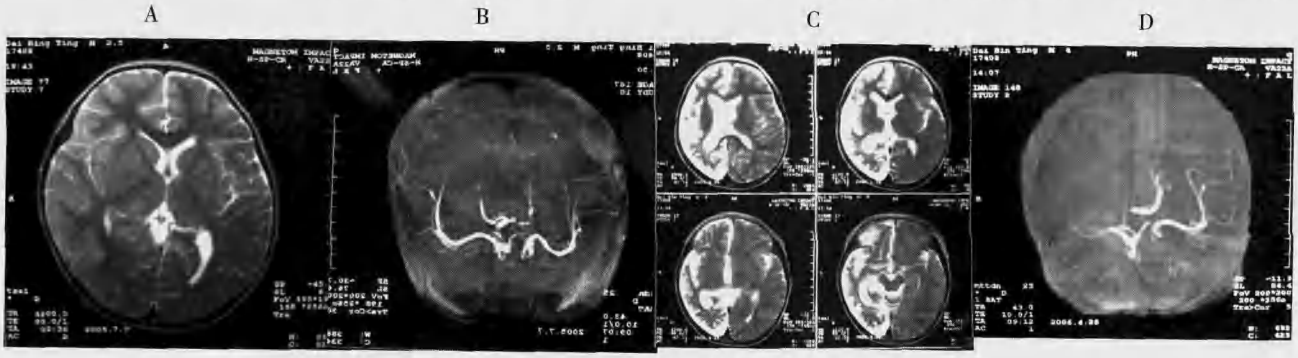


图 2　病例 1MRI 和 MRA 的临床变化过程

A：右侧额颞及丘脑区稍长 T2 信号影，侧脑室前后角受压；B：双侧血供无异常；C：右侧大脑半球广泛性萎缩；D：右侧脑血管变细，血供明显减少

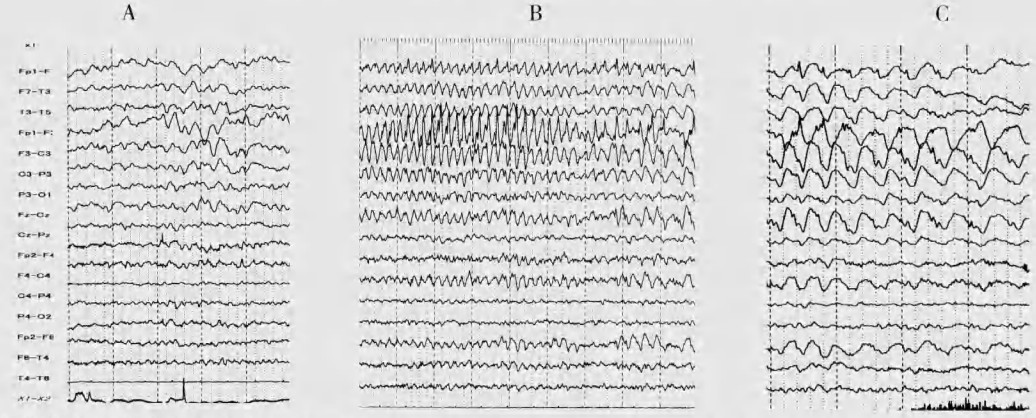
咪达唑仑持续静滴，同时配合甘露醇和阿昔洛韦等治疗。4 天后，部分性癫痫持续状态逐渐控制，转变为间歇性简单部分性发作，或部分性癫痫持续状态，以入睡或早上苏醒时较为频繁，继续静滴咪达唑仑 10mg/次，q6~12h×3 天，癫痫发作基本控制，但存留左侧上下肢体活动障碍。

出院后继续口服卡马西平 0.3g/天和强地松 20mg/天(因畏惧副作用自动停药)，疗效不好，患儿仍有左侧上肢反复抽搐、举臂和麻木感发作，甚至向患侧跌倒发作，睡眠中可见左手或左脚阵挛性间歇抽动。半年后自己加服丙戊酸钠 0.4g/天，症状似有一过性减轻，但 1~2 月后又逐渐加重，左侧上下肢或面肌局灶性发作，每天约 40~50 次/天，并有渐进性认知功能减退；EEG：左额区高幅 δ 慢波异常(图 1-B、C)。起病 20 个月后随访，发作仍在继续加重，除上述频繁的简单局灶性发作之外，还有部分性癫痫持续状态反复发生，跌倒发作。复查 EEG：清醒期示双侧弥漫性 θ 活动背景异常，可见右前额区和前颞区局灶性高幅 δ 活动及 1.5~2Hz 尖慢波异常发放；睡眠期这种局灶性痫性活动频繁增多，呈高幅节律性发放，并向同侧周围扩散(图 1-D、E)。MRI：右侧大脑半球体积缩小、脑回细小，脑沟、珠网膜下腔及侧脑室增宽，右顶枕区明显长 T1、T2 信号(图 2-C)；MRA 提示右侧大脑半球灌注差，

维普资讯 http://www.cqvip.com

血管影减少(图 2-D)。临床诊断 RS,调整治疗方案,改用妥泰 75mg/天+强地松 25~15mg/天治疗。目前情况,跌倒发作消失,发作频率和严重程度均有明显减轻,自由玩耍,但偏瘫存在;有语言减少倾向,可能与药物有关。

病例 2:(取自日本研修期间)男性,8 岁 3 月。6 岁 8 月首次发病,玩耍中突然站立不稳,右侧为主的全身惊厥性发作,持续 10min,双眼向右斜视,伴语言障碍,发作后四肢无力,Todd 麻痹。半年内又发作 3 次,其中前两次右侧上肢的阵挛性抽搐,历时 1~3min,后 1 次发作与首次相似,持续时间较长,有一过性偏瘫,开始口服鲁米那 0.1~0.12g/天。6 岁 11 月,发作较频繁,右侧面肌、口角和上肢阵挛性反复发作,头部旋转和语言障碍,凝视发呆或发作后呈木僵状态,历时 1~15min 不等;有时为局灶性发作伴意识障碍,或表现为行为或口咽自动症,如右上肢握拳、抬举上肢,上下舞动或骚抓脸部,头眼偏向一侧,自言自语,口词不清,甚至继发全面性发作。7 岁 5 月,病情继续进展,发作更加频繁,从每周3~6 次发展到每天 10~20 次;以苏醒和入睡时尤为明显,睡眠与玩耍过程中也可见发作,右手指或脚趾频繁抽搐,右上或下肢强直-阵挛发作,持续数分至数十分钟,或者部分性癫痫持续状态;出现右侧肢体偏瘫、认知功能和语言障碍进行性加重。加服卡马西平 0.5~0.6g/天或丙戊酸钠 0.8/天治疗,病情仍然未能有效控制,因而转到我院。



A:发作间期左侧额颞中央区为主 θ 和 δ 慢活动异常;B:发作期左额颞中央区为主 θ 单节伴插入尖波节律性异常放电,临床表现口咽和行为自动症;C:发作期左额颞中央区 δ 波节律性同步异常放电,右上肢姿势性发作并逐渐缓解

图 3 病例 2 发作期和发作间期脑电图特征

G_1P_1,足月顺产,1 岁说话并独自行走,无热性惊厥个人和家族史;$2\frac{1}{2}$岁有头部外伤史,昏迷 20min 左右,有局灶和继发全面性惊厥发作史。发病前生长发育和智力水平与正常同龄儿无显著差异。EEG:清醒期背景以左侧大脑半球为主弥漫性形态不规则 θ 和 δ 混合慢活动,双侧不对称;发作期见左侧额颞及中央区高幅 θ 活动伴插入尖波节律性爆发,并向周围扩散,历时 10~30s,然后逐渐消失或慢化,转变为高幅节律性 δ 慢活动。MRI:弥漫性轻度脑萎缩和白质异常,伴左侧半球,尤额颞顶区显著异常(图 4)。临床诊断 RS,静脉注射 IVIG 400mg/(kg·d)×5 天,发作严重程度有所减轻,局灶性发作为主,一侧口角面肌及上肢或下肢抽搐,次数也有减少;EEG 示背景活动慢化,睡眠期左侧额颞中央区高幅慢活动有所改善。但 1 月以后病情又逐渐加重,先后两次使用 IVIG 治疗,临床未见好转,于是停服卡马西平,换服妥泰 (25→150mg/天)+鲁米那+丙戊酸钠 0.8/天治疗 3 月,目前发作有所控制,因优势半球病变,手术治疗仍在犹豫之中。

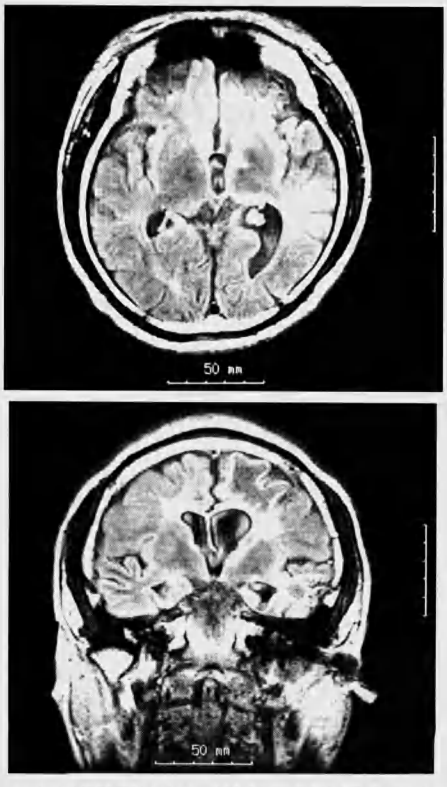


图 4 左侧额颞顶叶明显萎缩伴双侧弥漫性轻度脑萎缩

2 讨 论

2.1 起病与病因

维普资讯 http://www.cqvip.com

两病例均为男性,首次发病分别为 2 岁 2 月和 6 岁 8 月。Takahashi[3]报道男女之比为 13:7,首发年龄从 2 天到 28 岁, 多数发生在 2 岁到 12 岁之间,其中<2 岁者与疫苗接种有关, 其他患者可能与感染、头外伤和惊厥持续状态有关,具体病因尚不清楚。病例 1 血清 CMV-IgM(+),CMV-IgG(+),Jay[4]等也有类似报道。脑脊液免疫球蛋白异常升高,支持本病潜在的免疫病理机制;例 2 发病前有明确的头外伤史。目前认为上述病因可能引起局部或多处血脑屏障通透性增高, 神经元 GluR3 受体抗原改变,诱导产生自身抗体, 激发慢性部分性癫痫反复发作,引起神经元凋亡、组织变性和萎缩,并形成恶性循环。1994 年 Roger[5]用 GluR3 受体蛋白免疫兔,获得了类似于患者 RS 的临床表现和组织病理特征,Takahashi 采用 GluRε2 蛋白激活细胞和体液免疫反应,推测可能是本病的病理生理基础。

2.2 典型的临床过程

本组患病的临床表现具有特征性,突出表现为局灶性肢体和颜面肌阵挛或阵挛发作、感觉异常及其双眼同向凝视和转头发作,构音障碍,自动症,部分性癫痫持续状态,跌倒发作和继发全身惊厥性发作,同时伴进行性运动和认知功能倒退。其临床经过可分为: ①从首次发作到出现局灶性频繁发作,但无明显神经和影像学异常改变之前,大约 3~6 个月; ②从频繁发作进展到部分性癫痫持续状态,伴进行性运动和认知障碍以及局灶性慢波和脑萎缩,约 16~20 个月;③调整治疗方案后临床发作有所缓解,约 2~3 个月,但是其预后有待于随访。Bien[6]将 RS 病情分为 3 个阶段:①前驱期或早期:指散在发作伴或仅存轻微偏身瘫痪时段,一般持续数周到数月,平均 7.1 月,脑电图与 MRI 均无异常;②进展期:出现局灶性运动发作,伴进行性偏瘫和认知障碍,历时数年或十年以上;③稳定期或后遗症期:临床发作明显缓解或消失,不对称慢活动背景脑电图和局限性脑萎缩继续存在。Hart[7]认为 RS 可以有其他特征:早期的葡萄膜炎、舞蹈样动作、手脚徐动、肌张力不全和癫痫交替性持续状态等;基底节受累也是患儿的特征, 有的神经功能障碍也可不突出,多见于年长者。

2.3 脑电图演变

病倒 1 仅在病情进展期,昏迷状态下记录到首次脑电图, 右侧局限性慢波伴重叠快波明显减少,提示局灶性惊厥性脑损伤、供血不足和脑水肿;1 月后转变为左前额优势弥漫性异常脑电图,右侧波幅较低,与前次比较,呈交替变化倾向,为本组特征之一。Gloor[8]认为 δ 脑电图活动的神经生理基础是白质而不是灰质结构和功能的异常,而灰质功能异常表现为脑电图背景活动波幅降低。因此,推测与部分性癫痫持续状态导致患侧灰质受损较重且恢复较慢有关,其机理有待进一步研究。8 个月以后复查脑电图,不对称背景活动明显改善,但仍以右额区高幅 δ 慢活动为主,且睡眠中出现高幅尖慢活动持续发放;Capovilla[9]也发现:虽然 RS 反复发作,但痫性放电可以缺失达数月或更长时间, 其原因不清楚。病例 2 所见发作间期左额颞区慢波异常及发作期 θ 活动节律性发放与姿势性发作支持额叶局灶病变为本病特征之一。

2.4 神经影像学特征

由于脑活检受到严格的限制, 神经影像学,尤其是 MRI 就成了最重要的诊断检测手段。例 1 起病半年、发生局灶性癫痫持续状态十多天后首次头颅 CT,提示局限性脑水肿,MRI 示右额颞中央区长 T2 信号,后来的 MRI 提示进行性局限性脑萎缩,同时 MRA 示患侧血管明显变细,也是 RS 的典型影像学特征。Kim[10]报道了 7 例起病初期 MRI 异常信号,其中额中央区 6 例,颞区 3 例,枕区 1 例;随访提示进行性脑萎缩。他将 RS 的影像学异常分为:①典型表现:初期 MRI 正常,继而显示异常信号伴进行性脑萎缩,与本组两例 MRI 表现相一致,临床中最常见;②局灶性高信号, 继而范围或程度缩小的异常信号;③随访显示 MRI 持续高信号。MRI T2 WI 高信号和水衰减翻转恢复显影可较好地显示神经元损伤或胶质细胞增生,尤其是后者,对进行性发展的痫性病变区十分敏感,特别是 RS 的早期和进展期;T1 WI 高信号与脑萎缩有关,多见于病情后期。他认为: 脑萎缩程度与前期高信号变化呈正相关,至少需要 3 个月以上的病史,但 Kaiboriboon[11]报道这些异常多发生在首次发作后 3 周~36 个月, 本组资料提示约 3~6 个月,具体时间可能与病因和病情轻重相关。本组例 2 MRI 提示局灶为主的双侧弥漫性轻度脑萎缩,在文献中不多见,但 Fiorella[12]确认了 RS 两种不同的 MRI 征象: ①一侧半球弥漫性脑萎缩,SPECT 示弥漫性低代谢异常;② 双侧弥漫性脑萎缩基础上重叠严重的局限性萎缩。因此,判定 RS 神经的影像学特征应强调进行性变化的异常高信号和脑萎缩。

维普资讯 http://www.cqvip.com

2.5 诊断与鉴别诊断

通过分析病史资料和复习文献，临床诊断 RS 应根据：典型的临床表现(部分性癫痫持续状态)和病情经过(进行性偏瘫和认知障碍)、特征性的脑电图(局灶性慢活动或伴有棘波)和神经影像学变化(从正常 MRI 到长 T2 WI 或 FLAIR 高信号和长 T1 WI 信号，或局灶或一侧半球为主弥漫性脑萎缩)。Hart[7]提出 RS 诊断标准：伴部分性癫痫持续状态的患儿同时具备以下 4 项其中一项：①部分性癫痫持续状态开始或之后，出现进行性神经功能缺陷；②CT、MRI 或两者显示进行性大脑半球萎缩，伴或不伴密度或信号异常；③脑脊液检查存在寡克隆或单克隆带；④病理活检提示慢性脑炎改变。RS 又称为 Rasmussen 脑炎，其病理学依据有：早期可见小胶质细胞结节、血管周围手镯样淋巴细胞和单核细胞浸润，后期出现神经元脱失和脑萎缩等。大脑内双病变也是其病理特征之一，如皮质发育不良和结节性硬化等，可激发的局灶性放电，引起正常或缺陷的血脑屏障局部受损，病毒入侵或自身抗原暴露，从而诱导自身免疫性病理反应。鉴别诊断要注意偏身惊厥-偏瘫-癫痫，1957 年被 Gastuat 命名为 HHE 综合征[13]，主要发生于 4 岁以前，常有热性惊厥个人或家族史，局灶性发作，与发热有关，惊厥可持续数小时或更长时间，除偏瘫和植物神经症状外，不伴进行性神经功能缺陷和认知障碍，神经影像和病理学提示内侧颞叶萎缩和(或)海马硬化，脑电图显示单侧颞叶慢波异常或痫性放电，多数后来转变为颞叶癫痫。安定静脉注射有效，早期预防和治疗热性惊厥有助于防止发病。此外，还应注意鉴别边缘性和皮质发育不良等病因所导致的部分性癫痫持续状态[14]。

2.6 治疗

2 例分别经阿昔洛韦+妥泰和静脉丙球+多药治疗，病情尚没有继续恶化。但一般认为 RS 对常规抗痫治疗耐药，而部分对免疫调节治疗有效，其中换血治疗优于静脉丙球，甲基强地松龙冲击+强地松口服优于单用后者，可惜都不能持久，惟有半球功能性切除术相对较好，但也有争论。因此，目前主要推荐：积极的早期免疫调节干预辅以谨慎的外科手术治疗[2,7]。

参 考 文 献

[1] Andermann F, Rasmusseen TB. Chronic encephalitis and epilepsy: Rasmussen's syndrome[M]. (1st edn) Boston: Butterworth-Heinemann, 1991.283-288.

[2] Roger J, Bureau M, Dravet Ch, et al. Epileptic syndrome in infancy, childhood and adolescence (3rd edn)[M]. london: john Libbey & Ltd, 2002.495-511.

[3] Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluRε2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsia partialis continua[J]. Epilepsia, 2005; 46(suppl.5): 152-158.

[4] Jsy V, Becker LE, Otsubo H, et al. Chronic encephalitis and epilepsy (Rasmussen's encephalitis): Detection of cytomegalovirus and herpes simplex virus by the polymerase chain reaction and in situ hybridization[J]. Neurology, 1995; 45: 108-117.

[5] Roger SW, Andrews PI, Gahring LC, et al. Autoantibodies to chronic localized encephalitis[J]. Science, 1994; 265: 648-651.

[6] Bien CG, Widman G, Urbach H, et al. The natural history of Rasmussen syndrome[J]. Brain, 2002; 125: 1751-1759.

[7] Hart Y. Rasmussen's encephalitis[J]. Epileptic Disorders, 2004; 6 (3): 133-144.

[8] Gloor P, Ball G, Schaul N. Brain lesions that produce delta waves in the EEG[J]. Neurology, 1977; 27: 326-333.

[9] Capovilla G, Paladin F, Bernardina BD. Rasmussen's syndrome: Longitudinal EEG study from the first seizure to epilepsia partialis continua[J]. Epilepsia, 1997; 38: 483-488.

[10] Kim SJ, Park YD, Pillai JJ, et al. A longitudinal MRI study in Children with Rasmussen Syndrome[J]. Pediatric neurology, 2002; 27 (4): 282-288.

[11] Kaiboriboon K, Cortese C, Hogan RE. Magnetic resonance and position emission topography changes during the clinical progression of Rasmussen encephalitis[J]. J Neuroimaging, 2000; 10: 122-125.

[12] Fioella DJ, Coleman RE, Crain BJ, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and MR imaging findings in Rasmussen encephalitis[J]. Am J Neuroradiol, 2001; 22: 1291-1299.

[13] Chauvel P, Dravet C. Epileptic syndrome in infancy, childhood and adolescence[M]. third ednon, London: john Libbey & Ltd, 2002.247-263.

[14] Engel, J.Jr. ILAE Commission Report, A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology[J]. Epilepsia, 2001; 42: 796-803.