

ENCEFALITIS
CRÓNICA
FOCAL DE
RASMUSSEN:
REPORTE DE
CASO

Dr. Juan Ramón Osorio(1,2),Dr Marco Tulio Medina, (1,2,3) Dra. Reyna Durón (1,2), Dra. Janeth Bu (1,2,3),Dr Javier Sánchez (1,2,3), Dr. Ricardo Madrid L. (1,2,3)

- (1) Sociedad Hondureña de Epilepsia
- (2) Asociación Hondureña de Neurología
- (3) Universidad Nacional Autónoma de Honduras

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome de Rasmussen es una encefalitis crónica focal descrita en 1958 por Theodore Rasmussen y representa una *epilepsia partialis continua* crónica progresiva de la infancia con deterioro mental y hemiparesia.

Métodos: Se describe el caso de un niño de 10 años de edad con un Síndrome de Rasmussen a quien se le practicó estudios neurofisiológicos (Video-EEG y potenciales evocados), estudios de resonancia magnética, estudios del líquido cefalorraquídeo y biopsia cerebral estereotáctica guiada por Tomografía axial computarizada.

Resultados: Los estudios confirmaron una actividad delta polimorfa persistente asimétrica, anormalidad en los potenciales evocados auditivos de tallo

cerebral, las imágenes de resonancia magnética seriadas mostraron inicialmente zonas hiperintensas en T2 e hipointensas en T1 en el hemisferio cerebral derecho,y posteriormente atrofia, involucramiento del cuerpo caloso y del hemisferio contralateral. La biopsia cerebral confirmó la presencia de una encefalopatía inflamatoria inespecífica.

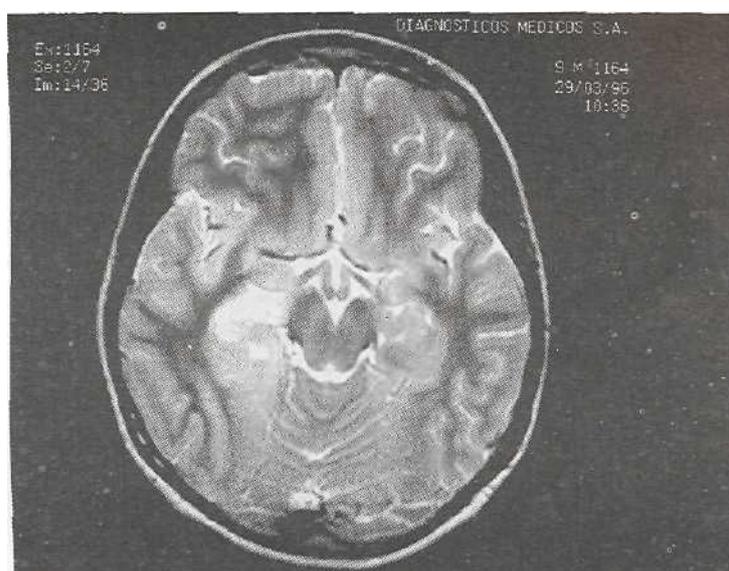
Conclusión: Los autores reportan el primer caso de Síndrome de Rasmussen en la

literatura hondureña el cual representa una forma progresiva de la enfermedad a pesar del uso de diferentes antiepilépticos, valaciclovir (con estos últimos respondió parcialmente) y corticoides.

Palabras clave: Síndrome de Rasmussen, epilepsia intratable, diagnóstico, tratamiento

ABSTRACT

Background: Rasmussen's syndrome is a focal chronic encephalitis described by T.



Rasmussen in 1958 and represents a progressive and chronic form of *epilepsia partialis continua* of infancy with mental deterioration and hemiparesis.

Methods: The case a boy of 10 years old with diagnosis of Rasmussen's Syndrome is described. Neurophysiological tests (Video-EEG and evoked potentials), several magnetic resonance images, CSF studies, a stereotactic brain biopsy guided by CT Scan were performed.

Results: The test confirmed the diagnosis. The Video-EEG showed asymmetrical persistent polymorphic delta activity, and the brain stem evoked potentials were abnormal. The magnetic resonance images initially showed hyperintense signal and hypointense signal over the right cerebral hemisphere, later showing brain atrophy, and involvement of the corpus callosum and the left contralateral cerebral hemisphere. The brain biopsy confirmed the presence of non specific inflammatory encephalopathy.

Conclusión: The first case of Rasmussen's syndrome in Honduran literature is reported, which represents a severe form of this syndrome. The patient has been treated unsuccessfully with different antiepileptic drug treatments, valacyclovir (initially with partial improvement) and corticoids

Key words: Rasmussen's syndrome, untreatable epilepsy intractable, diagnosis, treatment

Las infecciones del sistema nervioso central son causa del 1 al 5% de los casos de epilepsia,

y su incidencia es mayor en niños (1).

La síndrome de Rasmussen una encefalitis crónica focal descrita en 1958 por Theodore Rasmussen et al en 3 niños con epilepsia progresiva cuya biopsia de corteza cerebral demostró infiltración meníngea de células inflamatorias y un proceso encefalítico. El mismo Rasmussen siguió un total de 48 pacientes con esta patología (1,2).

La Clasificación Internacional de Epilepsias y Síndromes Epilépticos incluye al síndrome de Rasmussen bajo la categoría de epilepsia parcial continua crónica progresiva de la infancia (4).

El síndrome de Rasmussen es debido a cambios inflamatorios crónicos focales en el tejido cerebral que resultan en crisis parciales repetitivas, severas y refractarias. Se ha propuesto una patogénesis viral así como autoinmune donde existen anticuerpos GluR3 (5,6)

Presentamos los hallazgos clínicos, neurofisiológicos, de resonancia magnética y neuropatológicos del primer caso de Encefalitis de Rasmussen publicado en la literatura hondureña

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de 10 años de edad, diestro, masculino, con antecedentes familiares de encefalopatía mitocondrial por línea paterna. Sin antecedentes familiares de epilepsia. El niño tuvo un parto distócico atendido con uso de fórceps, sin complicaciones.

Su desarrollo psicomotor fue normal hasta que a los 9 años presentó crisis epilépticas parciales simples motoras con marcha jacksoniana con generalización tónica clónica secundaria que evolucionó a un status epiléptico. Por esta razón fue hospitalizado y manejado con fenitoína intravenosa, presentando mejoría pero con alucinaciones visuales y nuevo status que le llevó a estado de coma

Una semana después presentó una crisis parcial simple sin generalización secundaria y posteriormente crisis parciales complejas con automatismos orales e mentales en varias ocasiones.

Se le practicaron dos imágenes de resonancia magnética (IRM) que mostraron lesiones hiperintensas en T2 e hipointensas en T1 que afectaban el hemisferio cerebral izquierdo, predominantemente a nivel cortical.

Se manejó por 3 meses con diferentes antiepilepticos (Carbamazepina, fenitoína, etc) por ser refractario al tratamiento. Presentó nuevo status, por lo cual fue llevado a un hospital extranjero, donde se le diagnosticó encefalitis de Rasmussen y se inició gabapentina a dosis altas como monoterapia, posteriormente se le sustituyó ésta por lamotrigina y ácido valproico, con un inadecuado control de las crisis. El paciente en forma progresiva presentó hemiparesia izquierda y deterioro cognitivo.

Fue evaluado nuevamente y se le planteó la realización de una biopsia cerebral estereotáctica guiado por Tomografía axial

computarizada de cráneo, la realización de estudios y un neurofisiológicos, Video-Electroencefalograma video/EEG.

El paciente clínicamente presentaba una hemiparesia espástica izquierda facio-braquio-crural, con bradipsiquia, Babinski izquierdo

Una nueva IRM mostró una discreta atrofia con dilatación del cuerno occipital del ventrículo lateral izquierdo, así como la presencia de afectación del cuerpo calloso.

Posteriormente en una cuarta IRM se observó involucramiento del hemisferio contralateral

Se le practicó una punción lumbar con examen citoquímico de líquido ceforraquídeo normal.

El Video-Electroencefalograma en estado de vigilia con monitoreo por circuito cerrado de televisión mostró una actividad delta polimorfa persistente asimétrica de franco predominio hemisférico derecho.(Fig. 1)

Figura No. 1

Video-Electroencefalograma



Los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral fueron anormales por prolongamiento de las latencias de las ondas II a la V (pontomesencefálico). Se practicó una biopsia cerebral estereotáctica dirigida por TAC sin complicaciones. En los hallazgos histopatológicos se observó astrocitos gigantes y aumento de microglia, compatible con una encefalopatía progresiva inflamatoria inespecífica.

El paciente evolucionó bien después de la biopsia, siendo manejado con valaciclovir por 14 días en dos ciclos, mejorando inicialmente para luego volver a sufrir deterioro neurológico. El paciente nuevamente volvió a recaer y se iniciaron corticoesteroides y se agregó oxcarbazepina al esquema antiepiléptico, presentando pobre respuesta.

DISCUSIÓN

La encefalitis de Rasmussen es una condición rara. Genton y colaboradores han encontrado solamente 7 casos en los pasados 9 años, 6 niñas y 1 varón; pero el grupo de Montreal estimó que este desorden representa hasta el 1 % de todos los pacientes con epilepsia. La edad de inicio de la encefalitis crónica focal va de los 18 meses a los 14 años con una media de 6.8 años, aunque casos aislados pueden ocurrir en jóvenes adultos. Un episodio infeccioso no específico precede frecuentemente a la crisis epiléptica en 1 a 6 meses (7).

La Clasificación Internacional lista 2 tipos de epilepsia partialis continua (4):

TIPO I: Es una epilepsia severa progresiva conocida como Encefalitis de Rasmussen o Síndrome de Rasmussen.

TIPO II: Involucra corteza motora y su curso y pronóstico son determinados por la etiología.

El primer tipo es la encefalopatía de Rasmussen que puede ser generalizada o focalizada. Las crisis simples motoras se hacen prominentes y son el tipo de crisis más resistente, pueden ser breves o evolucionar a crisis parciales complejas o a episodios generalizados tónico clónicos. Generalmente se hacen tan frecuentes que toman la forma de un status focal motor. La epilepsia partialis continua está presente sólo en 56% de los casos y usualmente comienza de los 18 a 30 meses del inicio del cuadro. (8).

El deterioro neurológico involucra ausencias atípicas, deterioro intelectual (85%) y hemiparesia progresiva de postictal a una hemiplejía severa permanente. Otros déficit que pueden ocurrir son hemianopsia (49%), disartria (23%) y disfasia (18%) (8).

Nuestro paciente ha tenido todas estas características clínicas.

El síndrome presenta 3 estadios clínicos (7):

I: Crisis focales algunas veces con epilepsia parcial continua, el diagnóstico es frecuentemente elusivo.

II. Epilepsia parcial continua y varias formas de déficit neurológico. Esta fase verdaderamente progresiva puede durar de 2 a 10 años,

durante la cual el tratamiento es particularmente difícil.

III: Cese del deterioro neurológico y disminución en la severidad de la epilepsia.

Actualmente nuestro paciente se encuentra en el estadio II.

En años recientes ha surgido la controversia sobre la fisiopatología de esta encefalitis. Se ha confirmado ampliamente su naturaleza inflamatoria y se ha encontrado que la infección viral juega un papel importante. Un estudio del grupo Rice utilizando hibridación in situ encontró que neuronas afectadas contenían virus de inclusión citomegálica (9). Otro grupo que estudió piezas quirúrgicas de 10 pacientes, reportó evidencia de infección crónica por citomegalovirus en 6 y por virus herpes simple I en 2 de ellos (10).

Recientemente se ha logrado la producción de una epilepsia progresiva del tipo causado por encefalitis de Rasmussen en conejos inmunizados contra el receptor de glutamato GluR3, con evidente actividad agonista de tales anticuerpos. Estos autoanticuerpos anti-GluR3 también puede encontrarse en humanos con enfermedad de Rasmussen y promueven la liberación de neurotoxinas (11).

Puede hipotetizarse que una infección viral es el gatillo para el inicio de la encefalitis y que la evolución progresiva autosostenida resulta de un fenómeno inmune con autoanticuerpos que activan un receptor aminoácido excitatorio (7). Esta concepción es de gran impacto en el enfoque terapéutico.

El estudio del líquido cefalorraquídeo puede mostrar pleocitosis y, a veces, bandas oligoclonales (12) Los estudios de neuroimagen seriados, a menudo, revelan atrofia hemisférica progresiva (5) o lesiones focales corticales y subcorticales uni o bilaterales (12) como ha sido el caso de nuestro paciente.

El electroencefalograma refleja la agresividad de esta patología, mostrando ondas lentas arrítmicas prominentes y persistentes con pérdida del ritmo de fondo, tales como el alfa así como el ritmo mu. Pueden encontrarse abundantes puntas periódicas que se propagan ampliamente a todo el hemisferio involucrado. Los registros durante vigilia y sueño pueden revelar puntas u otras anomalías en el hemisferio sano, que son menos prominentes y ocurren independientemente, a esto se le ha denominado encefalitis regionalmente acentuada (13). Este tipo de anomalías EEG se observaron también en nuestro paciente.

La biopsia es de gran valor diagnóstico y aun terapéutico. Muestra la destrucción cortical y de sustancia blanca, gliosis y reacción inflamatoria, hallazgos también observados en nuestro reporte (12), la resección parcial que se hace reduce la tendencia posterior a crisis, debido a que se remueve la mayor parte del área epileptogénica activa (3).

El tratamiento tradicional del síndrome en su forma más severa consistía en la hemisferectomía (3), pero esta posibilidad no puede considerarse antes de que ocurra un déficit motor significativo (13)

Recientes estudios muestran los grandes beneficios de las drogas antivirales. Recientemente se trataron 4 pacientes con ganciclovir, una potente droga anti-citomegalovirus. Una niña de 7 años que presentaba hasta 60 crisis por día a pesar de una triple terapia anticonvulsiva, dejó de presentar las mismas 5 días después de iniciado el tratamiento antiviral, sin recurrencia al seguimiento por 1.5 años. Los signos neurológicos focales, función cognitiva y EEG se normalizaron. Otros dos pacientes tuvieron reducción del número de crisis y uno no respondió (14)

Cuando se sospecha la enfermedad, el tratamiento con ganciclovir debe ser considerado lo más temprano posible.

Nuestro paciente inicialmente respondió al tratamiento con valaciclovir recuperando incluso la fuerza muscular para volver a recaer. Lo cual indica probablemente que nuestro paciente se hubiera beneficiado con un tratamiento más precoz

Usualmente se da esteroides antes del estado de hemiparesia. Algunos autores han reportado eficacia cuando se administran durante largo tiempo (15) mientras otros reportan buenos resultados con altas dosis por varios meses y durante el primer año de la enfermedad (16).

También se ha utilizado las inmunoglobulinas, pero sin resultados permanentes (15). El descubrimiento de autoanticuerpos circulantes contra receptores de glutamato ha motivado estudios con plasmaféresis, esto ha traído resultados ineditos

alentadores, pero con la preocupación sobre los altos costos de su corta eficacia (7).

El uso de nuevos antiepilepticos introducidos en la presente década (17), como la gabapentina, vigabatrina y lamotrigina ofrece a estos pacientes el control de crisis refractarias a las drogas tradicionales, en nuestro paciente tanto la gabapentina como la lamotrigina han tenido un pobre efecto.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology*. 1958; 8:435.
- 2 Annegers J. The epidemiology of epilepsy. In: *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practices. Edited by Elaine Wyllie, Philadelphia, Lea & Febiger*. 1993:162.
- 3 Andermann F. Functional hemispherectomy: clinical indications and outcome. In: *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practices. Edited by Elaine Wyllie, Philadelphia, Lea & Febiger*, 1993:1112-1113.
- 4 Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399

5. Duchowny M. Identification of surgical candidates and timing of operation: an overview. In: *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practices. Edited by Elaine Wyllie, Philadelphia, Lea & Febiger. 1993; 1002.*
6. Twyman R, Gahring L, Spiess J, Rogers S. Glutamate receptor antibodies activate a subset of receptors and reveal an agonist binding site. *Neuron* 1995; 14: 755-762
7. Wyllie E (Ed). *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice. 2nd ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996*
8. Andermann F. Chronic Encephalitis and Epilepsy. Rasmussen's Syndrome. *London, England: Butterworth-Heinemann; 1991.*
9. Power C, Poland S, Blume W, et al. Cytomegalovirus and Rasmussen's encephalitis. *Lancet* 1990; 336: 1282-1284.
10. Jay V, Becker L, Otsubo H, et al. Chronic encephalitis and epilepsy (Rasmussen's encephalitis): detection of cytomegalovirus and herpes simplex virus 1 by the polymerase chain reaction and in situ hybridization. *Neurology.* 1995; 45: 108-117.
11. Rogers S, Andrews P, Gahring L, et al. Antibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science.* 1994; 265:648-652.
12. Adams R, Víctor M. (Principles of Neurology. 5 ed. McGraw-Hill, Inc. New York. 1997 p 763-764.
13. Blume W. Focal motor seizures an epilepsia parcial continua. In: *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practices. Edited by Elaine Wyllie, Philadelphia, Lea & Febiger. 1993; p 1112-1113.*
14. McLachlan RS, Levin S, Blume WT. Treatment of Rasmussen's syndrome with ganciclovir. 1996; 47 (4): 925-928.
15. Hart Y, Cortez M, Andermann F, et al. Medical treatment of Rasmussen's syndrome (chronic encephalitis and epilepsy: effect of high-dose steroids or immunoglobulins in 19 patients. *Neurology.* 1994; 44: 1030-1036.
16. Chinchilla D, Dulac O, Ponsot G, et al. Reappraisal of Rasmussen's Syndrome with special emphasis on treatment with high doses of steroids. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994; 57: 1325-1333.
17. Porter R, Rogawski M. Potential antiepileptic drugs. In: *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practices. Edited by Elaine Wyllie, Philadelphia, Lea & Febiger. 1993; 974-985.*