



Síndrome de Rasmussen, una encefalitis autoinmune de difícil control: el tratamiento quirúrgico como última alternativa

Ornelas-Casillas MA^a, López-Buenrostro SA^a

Resumen

El síndrome de Rasmussen es una encefalitis de tipo autoinmune, con un cuadro clínico inicial de crisis parciales continuas de difícil control a la mayoría de anticonvulsivos disponibles, más un déficit neurológico caracterizado por afasia. La evidencia muestra la existencia de auto anticuerpos contra la subunidad 3 del receptor de glutamato (Glu3), como el componente autoinmune de la enfermedad, además que se le atribuye una asociación causal con infecciones virales, principalmente la línea de los herpes virus como citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr (VEB).

Debido a la resistencia farmacológica ante los anticonvulsivos, el manejo con inmunoglobulina, en la mayoría de los pacientes, demuestra una mejoría de la clínica y disminución de la progresión de la misma. A pesar del manejo con inmunoglobulina, el único manejo terapéutico que hasta la actualidad parece dar los mejores resultados, es la hemisferectomía.

Presentamos el caso de un paciente femenino de 2 años de edad quien posterior a un traumatismo craneoencefálico inicia con crisis tónico-clónicas del hemicuerpo derecho, las cuales mostraron una pobre respuesta al manejo anticonvulsivo; se le inicia abordaje para la epilepsia y el electroencefalograma y la resonancia magnética revelan hallazgos diagnósticos de la entidad; es intervenida quirúrgicamente de una lobectomía fronto-temporal derecha, se obtiene biopsia cuyo resultado fue compatible con el síndrome de Rasmussen.

Palabras clave: *Encefalitis autoinmune, hemisferectomía, síndrome de Rasmussen.*

Rasmussen Syndrome: autoimmune encephalitis of difficult control where surgical treatment is the last alternative

Abstract

Rasmussen syndrome is an autoimmune encephalitis characterized by continuous partial seizures of difficult control and aphasia. Evidence shows that the autoimmune component of the disease relies on the existence of auto antibodies against subunit 3 of the glutamate receptor (Glu3). There is also a causal association with viral infections; most of them are part of the herpes virus family, like cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr Virus (EBV).

Due to resistance to antiepileptic drugs, management with immunoglobulin shows slower progression of the disease and clinical improvement in most patients. Despite the benefits shown with immunoglobulin, the only therapeutic strategy that has shown better results is hemispherectomy.

We present the case of a 2-year-old girl with seizures after suffering traumatic brain injury. She experienced tonic-clonic seizures on the right side of the body with poor response to anti-seizure medications. Magnetic resonance imaging and electroencephalography revealed characteristics that suggested this disease. The patient underwent right fronto-temporal lobectomy and biopsies confirmed the Rasmussen Syndrome diagnosis.

Key words: *Autoimmune encephalitis, hemispherectomy, Rasmussen syndrome.*

a. Médico interno de pregrado, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Universidad de Guadalajara, Guadalajara, MX.

Autor para correspondencia
Sergio Antonio López Buenrostro, Internado Médico de Pregrado, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Universidad de Guadalajara, Guadalajara, MX.
Contacto al correo electrónico: sergio_salb_100@hotmail.com

Introducción

Históricamente, el síndrome de Rasmussen fue descrito por primera vez en 1958, por un médico que bautizó la entidad con su apellido, estudiando a pacientes que se presentaron con crisis parciales continuas y un déficit neurológico.^{1,5}

El síndrome de Rasmussen se trata de una encefalitis autoinmune que en su gran mayoría afecta a un sólo hemisferio cerebral. Es una entidad bastante inusual, y se presume que se han descrito 500 casos en el mundo. Tiene un predominio epidemiológico en la niñez, teniendo su máximo pico entre los 5 a 10 años, con una media de 6, y son extraordinarios los casos de niños menores 5 años y en los adultos.^{2,3,5}

La fisiopatología de esta encefalitis corresponde al proceso autoinmune, demostrado por la presencia de autoanticuerpos frente a la subunidad 3 del receptor de glutamato (Glu3); los estudios histopatológicos han demostrado que el componente celular del proceso inflamatorio corresponde en su mayoría a linfocitos T citotóxicos, los cuales median sus efectos deletéreos a través de la granzima-B, traduciéndose como la apoptosis de neuronas y astrocitos, pero sin afección de los oligodendrocitos y de la vaina de mielina.^{1,4,5}

Los estudios inmunohistoquímicos a diferentes pacientes, revelan que existe la asociación de la encefalitis de Rasmussen con infecciones virales, principal a herpes virus como: citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr.⁵

Presentación de caso

Paciente femenino de 2 años de edad sin antecedentes de importancia, inicia su padecimiento a finales del mes de marzo del año 2013, presentando una caída libre referida de 40 cm aproximadamente, recibiendo el golpe en cráneo y cuello, sin eventualidades al momento. Pasadas 3 horas y media inicia con vómitos de contenido gastrobiliar, pérdida del estado de consciencia y posteriormente presenta una crisis convulsiva tónico-clónica del hemicuerpo derecho, es trasladada a un centro de salud donde se maneja con diazepam y se realiza una Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cráneo simple, cuyo reporte refiere que no hay hallazgos patológicos; las crisis desaparecen y es dada de alta. A principios del mes de abril comienza con crisis tónico-clónicas generalizadas a pesar del tratamiento, por lo cual es llevada al Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”, donde se realiza una resonancia magnética de cráneo la cual no muestra anormalidades; además de una punción lumbar sin hallazgos patológicos, se le da de alta con tratamiento a base de carbamazepina suspendiendo el diazepam. Dos semanas después se presentan nuevas crisis de mismas características, acude al mismo centro hospitalario y se inicia manejo con valproato de magnesio y se le da de alta sin necesidad de hospitalización; al no mejorar, se acude con médico particular quien decide elevar la dosificación del valproato, se mantiene estable la paciente y se controla por un mes. La paciente, ya pasado un mes, comienza con nuevas crisis caracterizadas por nistagmos unilaterales derechos hasta 300 veces al día, se eleva la dosificación nuevamente y se obtiene control de las crisis. A mediados de julio reinciden las crisis acompañadas de movimientos involuntarios del labio

inferior, que pronto progresan a movimientos mandibulares circulares y sialorrea; es llevada al Hospital General de Occidente “Zoquepan” donde manejan con diazepam intranasal y al no mejorar es trasladada al Antiguo Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, donde se impregna con levetiracetam y dosis de mantenimiento aunado al diazepam y valproato, donde se obtiene un control de las crisis y es internada en dicha institución.

Ya hospitalizada se le realiza un electroencefalograma en el cual se observa actividad alfa hipersincrónica en hemisferio derecho posterior a la administración de diazepam, y se demostró actividad epiléptica en la misma zona, lo cual despertó la sospecha de un síndrome de Rasmussen y se inicia tratamiento con inmunoglobulina, con la cual se observa una leve mejoría, pero sin resultados satisfactorios.

Posteriormente se realiza resonancia magnética de cráneo, la cual revela múltiples zonas de inflamación en el hemisferio derecho con aumento en la señal de la sustancia gris en *FLAIR* (*Fluid Attenuation Inversion Recovery*) y en T2, así como disminución de la señal en T1, de la sustancia gris cortical del hemisferio derecho; tallo y el hemisferio izquierdo sin alteraciones (Figura 1). La conclusión del estudio fue que los hallazgos son compatibles con el síndrome de Rasmussen.

A principios de agosto se programa cirugía en la cual se realiza lobectomía fronto-temporal derecha además de biopsia del tejido, cuyo estudio histopatológico reporta acúmulo de linfocitos perivasculares, proliferación de nódulos microgliales y pérdida neuronal con gliosis; todos estos hallazgos compatibles y diagnósticos del síndrome de Rasmussen.

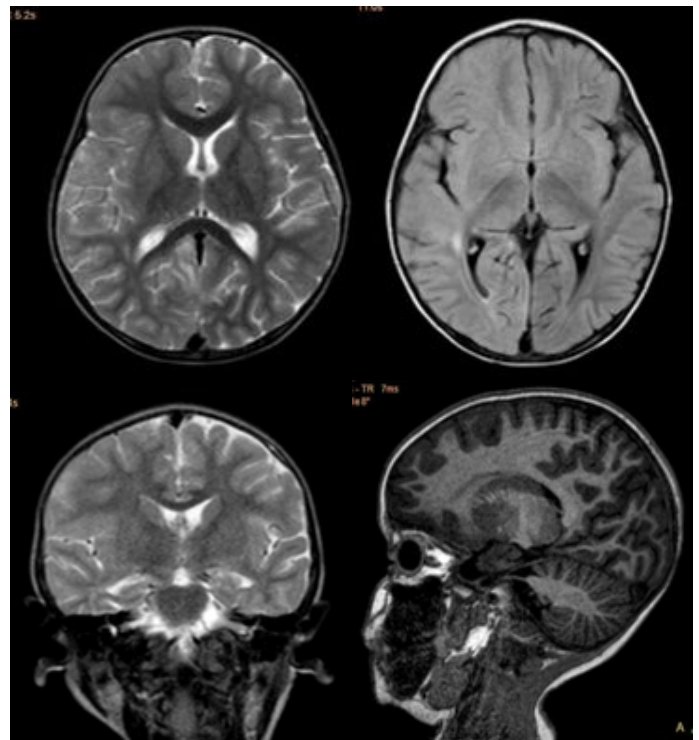


Figura 1. Resonancia magnética de cráneo, en la cual se observa edema en hemisferio derecho, predominante en lóbulos frontal y temporal; se aprecian con claridad el borramiento de cisuras en contraste con el hemisferio izquierdo.

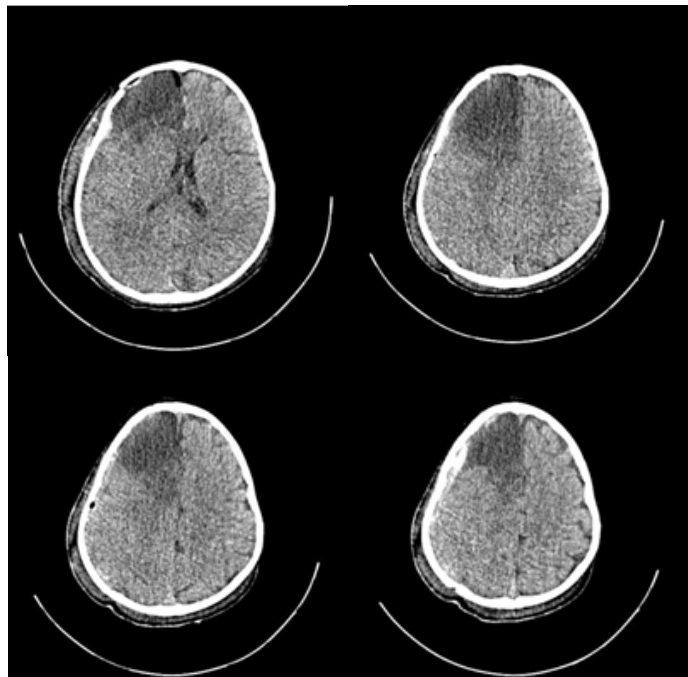


Figura 2. Tomografía Axial Computarizada simple de cráneo posquirúrgica, se aprecia una zona hipodensa en lo que corresponde a la lobectomía fronto-temporal derecha, además de edema cerebral con desviación de la línea media.

Después del acto quirúrgico, se ingresa la paciente a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica de la misma institución, en donde se le mantiene estable y con manejo anticonvulsivo a base de levetiracetam, lacosamida, clobazam y topiramato; a pesar del esquema la paciente quedó con crisis residuales presentadas como nistagmo unidireccional hacia el lado derecho, presentándose con una frecuencia de 4 ocasiones al día.

Discusión

El punto clave de la clínica del síndrome de Rasmussen son las crisis parciales continuas, las cuales suelen afectar a un hemicuerpo; además de un déficit neurológico que se presenta como retraso mental, hemiparesia la cual puede comprometer la marcha, disartria, disfasia, hemianopsia y trastornos psiquiátricos. Actualmente se reconocen 3 etapas por las cuales se desarrolla la enfermedad. Inicialmente comienza con un pródromo con crisis esporádicas y hemiparesias; seguido viene la etapa aguda en donde las crisis son cada vez más frecuentes, además del inicio del deterioro neurológico, como afección cognitiva, hemiparesias, hemianopsia y afasia (si está afectado el hemisferio dominante). Después de ello los pacientes pasan a una fase residual donde ya se establecieron de forma permanente el déficit neurológico y las crisis, aunque con menor frecuencia que en la fase aguda; si bien, algunos pacientes quedarán hemipléjicos. En cuanto al carácter de las crisis las predominantes son las motoras parciales simples de un hemicuerpo, al menos la mitad evolucionarán a la generalización secundaria, otra mitad desarrollarán estatus epiléptico y en un tercio se añaden las crisis parciales complejas. Etariamente se reconocen a 2 tipos de pacientes:

los tipo 1, que corresponden a los niños cuyo curso de la enfermedad es más rápido y severo; y los tipo 2, que corresponden a los adolescentes y adultos, que aunque es poco común, ellos presentan menor severidad y un curso más prolongado.^{1-4,6}

Para realizar el diagnóstico del síndrome, además de la clínica, es de suma importancia la realización de un electroencefalograma y resonancia magnética, y en su conjunto reunir criterios diagnósticos (Cuadro 1). En cuanto al electroencefalograma, los hallazgos comunes son ondas delta polimórficas en el hemisferio afecto y actividad epileptiforme, además de ondas lentas y asincrónicas en el hemisferio sano. El estudio de imagen de elección consta de la resonancia magnética, en donde los hallazgos compatibles con la entidad son datos de inflamación con aumento en la señal de la sustancia gris en FLAIR y en T2, especialmente en etapas iniciales; para después progresar a la atrofia del hemisferio afecto. La biopsia suele mostrar hallazgos inflamatorios, tales como acúmulo de linfocitos

Cuadro 1. Criterios diagnósticos del síndrome de Rasmussen.

El síndrome de Rasmussen puede ser diagnosticado si todos los criterios de la parte A, o 2 de la parte B están presentes

Parte A

1. Clínica

Crisis focales (con o sin epilepsia parcial continua) y déficit cortical unilateral.

2. EEG

Desaceleración inihemisférica con o sin actividad epileptiforme y el inicio de crisis unilaterales.

3. RMN

Atrofia cortical focal de un hemisferio y al menos uno de los siguientes:

- * Señal hiperintensa en T2/FLAIR de la materia gris o blanca.
- * Señal hiperintensa o atrofia del núcleo caudado ipsilateral.

Parte B

1. Clínica

Epilepsia parcial continua o progresiva con déficits corticales unilaterales.

2. RMN

Atrofia cortical focal progresiva de un hemisferio.

3. Histopatología

Datos de encefalitis con predominio de linfocitos T con células microgliales activadas (típicamente formando nódulos, pero no necesario) y astrogliosis reactiva. Numerosos macrófagos en el parénquima, linfocitos B o células plasmáticas, o cuerpos de inclusión viral excluyen el diagnóstico del síndrome de Rasmussen.

Abreviaturas: EEG - Electroencefalograma, RMN - Resonancia Magnética Nuclear.

perivasculares, proliferación de nódulos microgliales, pérdida neuronal y gliosis. De igual forma pueden rastrearse los anticuerpos anti-Glu3 en suero.^{1,4,6}

El tratamiento supone un verdadero reto, puesto que el médico se enfrenta a una enfermedad rebelde ante la mayoría de los anticonvulsivantes disponibles, pero son la primera línea del manejo ante un paciente con crisis convulsivas, pronto se irán escalando los medicamentos sin obtener un control satisfactorio. Cuando ya se tiene diagnosticada la encefalitis de Rasmussen y ante la resistencia farmacológica; la aplicación de inmunoglobulina ha demostrado brindar una mejoría clínica y una detención del progreso de la enfermedad, pero no es efectiva en todos los pacientes, y muchos de los que ya habían mostrado mejoría, presentan recaídas y resistencia a los efectos de la inmunoglobulina. Los esteroides por sí solos muestran pobres o nulos beneficios, la única eficacia vista es en el estatus epiléptico, sobre todo a

largo plazo con el uso de metilprednisolona o prednisona. El tacrolimus se ha usado en algunos pacientes y muestra mejoría de los síntomas del déficit neurológico, más no da resultados en el control de las crisis convulsivas.^{2,4,6}

El tratamiento quirúrgico es la última opción y es la que ha demostrado los mejores resultados, ya que detiene el progreso de la enfermedad por completo, lo que muestra un relativo control de las crisis; es decir, el déficit neurológico jamás será corregido, pero se detiene su progreso, y en algunos pacientes las crisis muestran una frecuencia y severidad mucho menor, y en algunos otros desaparecen por completo. La hemisferectomía es la intervención de elección; sin embargo, el propio acto quirúrgico conlleva un riesgo y las secuelas se harán presentes, como hemianopsia homónima contralateral, hemiplejía espástica contralateral, pérdida del movimiento fino de las manos, crisis residuales y trastornos del lenguaje.^{2,4,6}

Referencias bibliográficas

1. Pryson R & Frater J. Rasmussen encephalitis, a clinicopathologic and immunohistochemical study of seven patients. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 776-782.
2. Bian CG & Schramm J. Treatment of Rasmussen encephalitis half a century after its initial description: Promising prospects and a dilemma. *Epilepsy Res.* 2009; 86(2-3): 101-12.
3. Bian CG, Widman G, Urbach H, et al. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Guarantors of Brain* 2002; 125: 1751-1759.
4. Bian CG, Granata T, Antozzi T, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis. A European consensus statement. *Guarantors of Brain* 2005; 128: 454-471.
5. Aguilar F, Ruvalcaba C, Rayo D, y Rojas JC. Síndrome de Rasmussen. Seguimiento de siete años. Aspectos relacionados con plasticidad cerebral en epilepsia. *Revista de Investigación Clínica* 2002; 54(3): 209-217.
6. Caraballo R, Tenenbaum S, Cersósimo R, et al. Síndrome de Rasmussen. *Revista de Neurología* 1998; 26(154): 978-983.