
REPORTE DE CASO

**REPORTE DE CASO DE: EVOLUCION ATIPICA DE
ENCEFALITIS DE RASMUSSEN
ATYPICAL EVOLUTION OF RASMUSSEN'S
ENCEPHALITIS: A CASE REPORT
RELATO DE CASO DE: EVOLUÇÃO ATÍPICA DA
ENCEFALITE DE RASMUSSEN**

Joshua Amed Rodríguez Serrano MD¹, María Victoria Calderón Hernández Ms², Gregorio A. Sierra Del Villar, MD³, Jairo Hernández Pinzón MD, Msc⁴, Nicolas Pineda Trujillo MD, Msc, PhD⁵

1. Medico interno del Hospital María Inmaculada. Florencia (Caquetá) /Universidad Cooperativa de Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2953-5469>

2. Estudiante de la Universidad del Valle. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4841-9714>

3. Neurólogo Infantil del Hospital María Inmaculada. Florencia (Caquetá). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1245-2103>

4. Neuroradiólogo del Centro De Imágenes Diagnosticas. Florencia (Caquetá). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2760-5651>

5. Doctor en genética de University College London, Master of Science en genética de la Universidad de Antioquia, y profesor de pediatría de la Universidad de Antioquia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8342-2510>

Correspondencia

Joshua Amed Rodríguez Serrano MD

Correo electrónico: joshuaamed@gmail.com

Resumen

Introducción: La encefalitis de Rasmussen es una entidad severa y poco frecuente, que predomina en la infancia. Su etiología es desconocida. Se caracteriza por ser una enfermedad progresiva, y por afectar un hemisferio, en forma de epilepsia parcial continua farmacorresistente, y atrofia hemisférica unilateral. A largo plazo deja secuelas neurológicas, lo que conlleva a una discapacidad desde una edad temprana.

Materiales y Métodos: Es un artículo de caso, sobre la evolución de un paciente con Encefalitis de Rasmussen.

Resultados: Se reporta un paciente de 9 años con una evolución atípica de la enfermedad, quien ha estado libre de crisis en más de 2 años y en monoterapia con bajas dosis de medicación.

Conclusiones: El reconocimiento y manejo temprano de esta patología incide en pronóstico y complicaciones de un paciente con encefalitis de Rasmussen. Palabras clave: Estatus epilepticus; Encefalitis de Rasmussen; Epilepsia parcial continua

Palabras clave: Estatus epilepticus; Encefalitis de Rasmussen; Epilepsia parcial continua

Abstract

Introduction: Rasmussen encephalitis is a severe and rare entity that predominates in childhood. Its etiology is unknown. It is characterized by being a progressive disease, and by affecting one hemisphere, in the form of drug-resistant continuous partial epilepsy, and unilateral hemispheric atrophy. In the long term, it leaves neurological consequences, which leads to disability from an early age.

Materials and Methods: It is a case report, on the evolution of a patient with Rasmussen Encephalitis.

Results: A 9-year-old patient is reported with an atypical evolution of the disease, who has been seizure-free for more than 2 years and on monotherapy with low doses of medication.

Conclusions: Early recognition and management of this pathology affects the prognosis and complications of a patient with Rasmussen encephalitis.

Keywords: Status epilepticus; Rasmussen encephalitis; Epilepsy partialis continua

Resumo

Introdução: A encefalite de Rasmussen é uma entidade grave e rara que predomina na infância. Sua etiologia é desconhecida. Caracteriza-se por ser uma doença progressiva e por afetar um hemisfério, na forma de epilepsia parcial contínua resistente a medicamentos e atrofia hemisférica unilateral. A longo prazo deixa sequelas neurológicas, que levam à incapacidade desde cedo.

Materiais e Métodos: É um artigo de caso, sobre a evolução de um paciente com Encefalite de Rasmussen.

Resultados: É relatado um paciente de 9 anos com evolução atípica da doença, há mais de 2 anos sem crises e em monoterapia com baixas doses de medicação.

Conclusões: O reconhecimento e tratamento precoce desta patologia afeta o prognóstico e as complicações de um paciente com encefalite de Rasmussen.

Palavras-chave: Estado de mal epiléptico; encefalite de Rasmussen; Epilepsia parcial contínua

Introducción.

La Encefalitis de Rasmussen es un trastorno asociado a una encefalitis unilateral hemisférica que posteriormente termina en atrofia hemisférica, deterioro cognitivo progresivo e invariablemente con epilepsia refractaria en su historia natural ¹. Se presenta con una incidencia de 2-4 casos por 10.000.000 de personas menores de 18 años con una prevalencia de 0.8 casos por 100.000 personas. Se ha estimado que hay 200-500 casos en todo el mundo ^{2,3}.

Dentro de las bases fisiopatológicas del desarrollo de la enfermedad, se han descrito asociaciones con infecciones virales, autoinmunes y genéticas. Entre las infecciones virales se destacan aquellas por Epstein-Barr, citomegalovirus

humano, herpes humano 6 y virus del papiloma humano. En cuanto a la autoinmunidad se incluyen aquellas contra el receptor de glutamato (GluR3), el Munc-18, el receptor alfa-7-acetilcolina, contra LGI1, receptores AMPA, receptores GABA-B y receptor NMDA^{3,4}. Además, se ha asociado a otras patologías como la esclerosis tuberosa, displasia cortical, tumor de bajo grado. También, se han descrito recientemente alteraciones en genes NOD2/CARD15 o SCN1A, o las variantes de nucleótidos únicas; al igual que la respuesta del huésped (inmunidad innata y adaptativa)⁵⁻⁷.

Dentro de la historia natural, Bien et al. describen la evolución de la patología en tres fases. 1) La fase prodrómica caracterizada por la baja frecuencia de crisis convulsivas –e infrecuentemente– algún grado de hemiparesia^{1,8}. 2) La fase aguda, caracterizada por la epilepsia parcial continua, hemiparesia y cambios neuro-imagenológicos crono-dependientes con hallazgos de hiperintensidad de la corteza y la sustancia blanca subcortical en T2 y FLAIR, especialmente en la región perisilviana, al igual que evidencia de signos de atrofia cerebral^{1,8,9}. No obstante, los signos de atrofia no son uniformes, tiende a predominar la pérdida de volumen frontal lobar e insular, y en menos frecuencia el lóbulo occipital. 3) Deterioro neurológico progresivo y crisis epilépticas persistentes, denominándose esta etapa: fase residual^{1,8,10,11}.

En cuanto al manejo, se fundamenta en dos categorías: en la primera línea se encuentran los pulsos de corticoides en dosis altas, seguido del uso de inmunoglobulina intravenosa mensual y plasmaféresis; así como el uso de inmunomoduladores como el tacrolimús, azatioprina o bien enfocados en interleucinas como el anakinra^{11,12}. Y en la segunda línea, pero no menos importante, el manejo quirúrgico, hemisferectomía el cual podría dejar secuelas funcionales inevitables (p. ej. Hemianopia, hemiplejía) pero dejando libres de convulsiones a los pacientes, en un 71% a 5 años¹¹⁻¹³. Cabe resaltar que la elección del manejo (Figura 1) depende de las características del paciente desde su evolución, comorbilidades, servicios disponibles, entre muchos otros⁷.

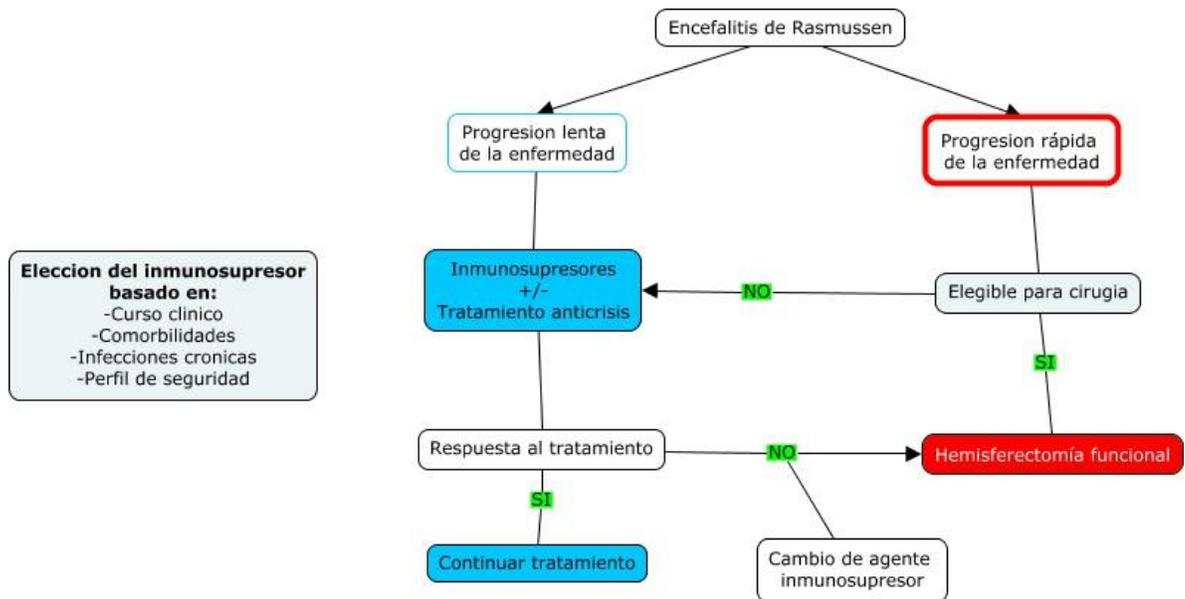


Figura 1. Adaptado y traducido por los autores. Algoritmo para el tratamiento de la encefalitis de Rasmussen teniendo en cuenta contexto del paciente como comorbilidades, evolución clínica y procedimientos invasivos. Según lo propuesto por Orsini A, et al (2020). Rasmussen's encephalitis: From immune pathogenesis towards targeted-therapy.

A continuación, se relata el caso de un paciente de 9 años de edad con encefalitis de Rasmussen de evolución atípica y aparentemente autoresolutiva.

Metodos

Se realiza artículo de reporte de caso, además con seguimiento directo del paciente, desde su ingreso hasta controles por 2 años por parte de neuropediatría y revisión de imágenes por neuro radiología. Además, se profundiza caso con literatura actual por medio del motor de búsqueda de PUBMED y OVID, tales como: "(rasmussen encephalitis[Title/Abstract]) AND (child[Title/Abstract])", (management[Title/Abstract]) AND (rasmussen encephelatis[Title/Abstract]), (review[Title/Abstract]) AND (sturge weber[Title/Abstract]), (resonance[Title/Abstract]) AND (rasmussen[Title/Abstract]), (resonance[Title/Abstract]) AND (cortical unilateral brain edema[Title/Abstract]).

Presentación del caso:

Se trata de un paciente masculino de 9 años de edad de lateralidad diestra,

quien es remitido de centro de atención primaria por clínica de versión cefálica a la derecha no forzada, hemiclónicas faciales ipsilaterales, emisión de ruidos guturales, anartria seguido de postura tónica en flexión de miembros superiores y extensión de miembros inferiores con relajación de esfínteres de más de tres horas de duración. Como antecedentes, madre refiere que había presentado tres (3) episodios muy estereotipados en sueño (hípnicos) de un año de evolución manejado en casa con “paico” con duración promedio de 5 minutos y la penúltima de 30 minutos, nunca asistieron a consulta. Ninguno de estos episodios los asocia a fiebre. En cuanto a la familia, sin consanguinidad de los padres, sin otros familiares con epilepsia.

En el primer nivel de atención, le administraron fenitoína 15 mg/kg de dosis, al ingreso a la institución, se encontró encefalopático, disartrico y bradipsíquico con hemiparesia derecha (se interpretó como parálisis de Todd). Se le toman laboratorios los cuales muestran transaminasas elevadas (transaminitis) al igual que los de creatin fosfoquinasa (725.2 U/L), función renal y electrolitos conservados, prueba molecular para SARS-Cov2 negativo. Tomografía automatizada computarizada (TAC) de cráneo simple que reportó asimetría ventricular con dominancia del lateral (Figura 1). Se asocia al manejo levetiracetam oral (no se contaba con presentación endovenosa), al día siguiente de ingreso se realiza video electroencefalograma que reporta estado epiléptico focal izquierdo (Figura 2). Se inicia infusión continua de midazolam con ajuste de medicación anticrisis mejora estado de conciencia, se toma resonancia magnética cerebral, mostrando cambios agudos por estatus convulsivo (Figura 3).

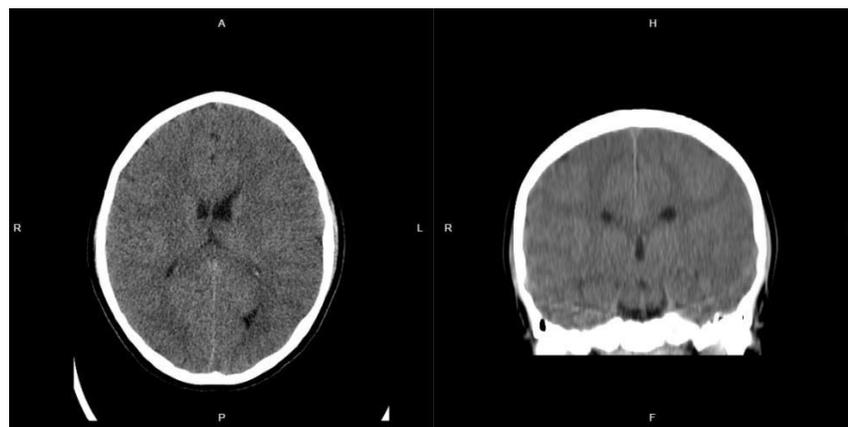


Figura 2. Tomografía computarizada de en corte transversal y coronal respectivamente. Asimetría ventricular izquierda. Sin demás lesiones ocupantes de espacio y sin alteraciones en la calota.

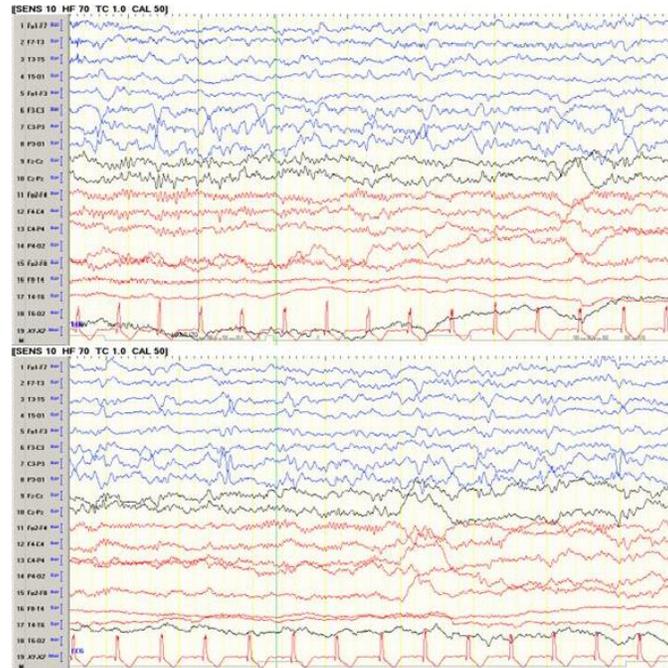


Figura 3. Electroencefalograma. Hemisferio derecho (Rojo) e izquierdo (Azul), reportando asimetría en la actividad de base con evidente compromiso del hemisferio izquierdo y presencia de ondas epileptiformes periódicas lateralizadas (PLEDs) con máximo en la región centro-parieto-temporal izquierdas.

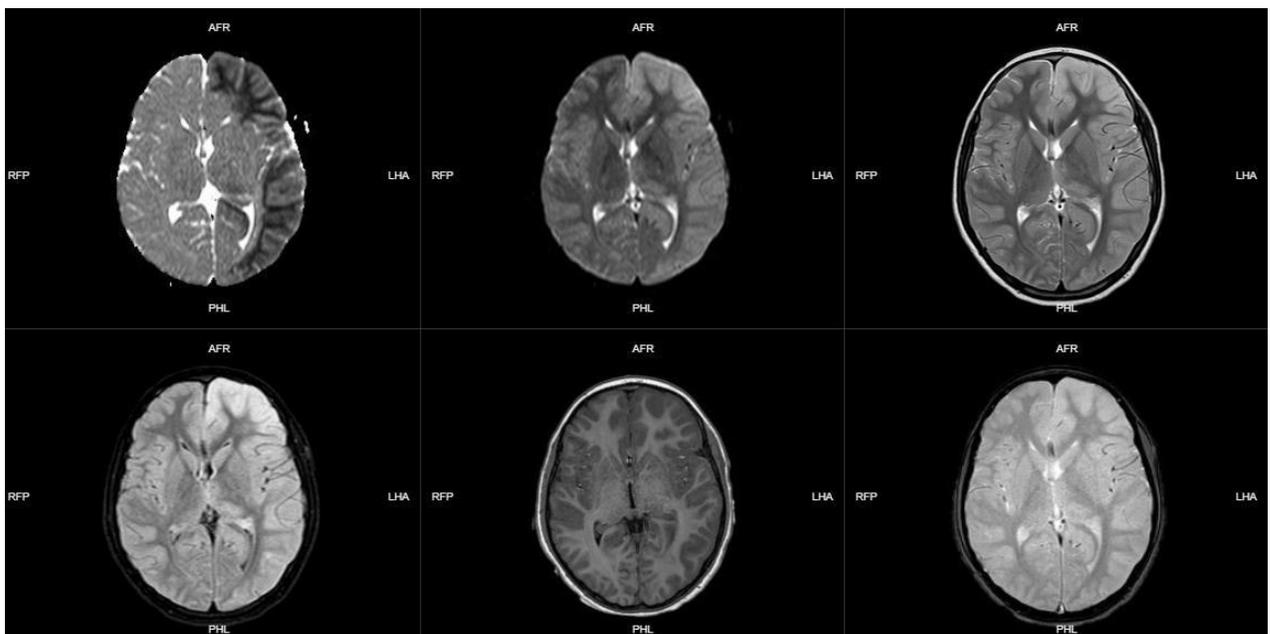


Figura 4. Resonancia Magnética nuclear en planos axiales y secuencias de ADC (A), DWI (B), FLAIR (C), T1 (D) y T2 (E), respectivamente. Se evidencia hiperintensidad de señal en T2/FLAIR, hipo intensidad en T1 con restricción en DWI asociado a borramiento de surcos cerebrales a nivel de la convexidad cerebral fronto–parieto–occipital y núcleo pulvinar de tálamo del lado izquierdo.

Se decide traslado a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrico de otra ciudad para continuar neuromonitoreo y manejo integral por equipo multidisciplinario. Durante la estancia hospitalaria documentaron deterioro clínico por presencia de bradicardia e hipertensión arterial. Por tal motivo, se realiza TAC de cráneo simple (17/09/2020) reportando edema cerebral vasogénico izquierdo, asociado a desviación de la línea media hacia contralateral; con hernias: uncal, subfalcial y central izquierdas.

Por lo que, ante el riesgo de falla ventilatoria central, se decide llevar a cabo craneotomía descompresiva y toma de biopsia, sin complicaciones perioperatorias. La biopsia reporta: gliosis reactiva e inflamación crónica perivascular, no se observan alteraciones en duramadre, meninges, corteza cerebral y tejido subcortical; al igual que no se aprecian infección por citomegalovirus, herpes simple 1 y/o 2.

Tras una estancia prolongada no asisten a controles médicos hasta casi 2 años después cuando se solicita realización de resonancia magnética cerebral de control (Figura 3) y videotelemedicina de 6 horas de control (Figura 4) evidenciando compromiso cognitivo importante (pasó de cuarto a primero de primaria), no sabe leer ni escribir, cuenta hasta el “3”, fallos atencionales y mnésicos con paresia facio–braquio–crural derecha; es independiente en las actividades básicas del hogar. Recibe manejo anticrisis con levetiracetam a bajas dosis sin recurrencia desde hace más de 2 años.

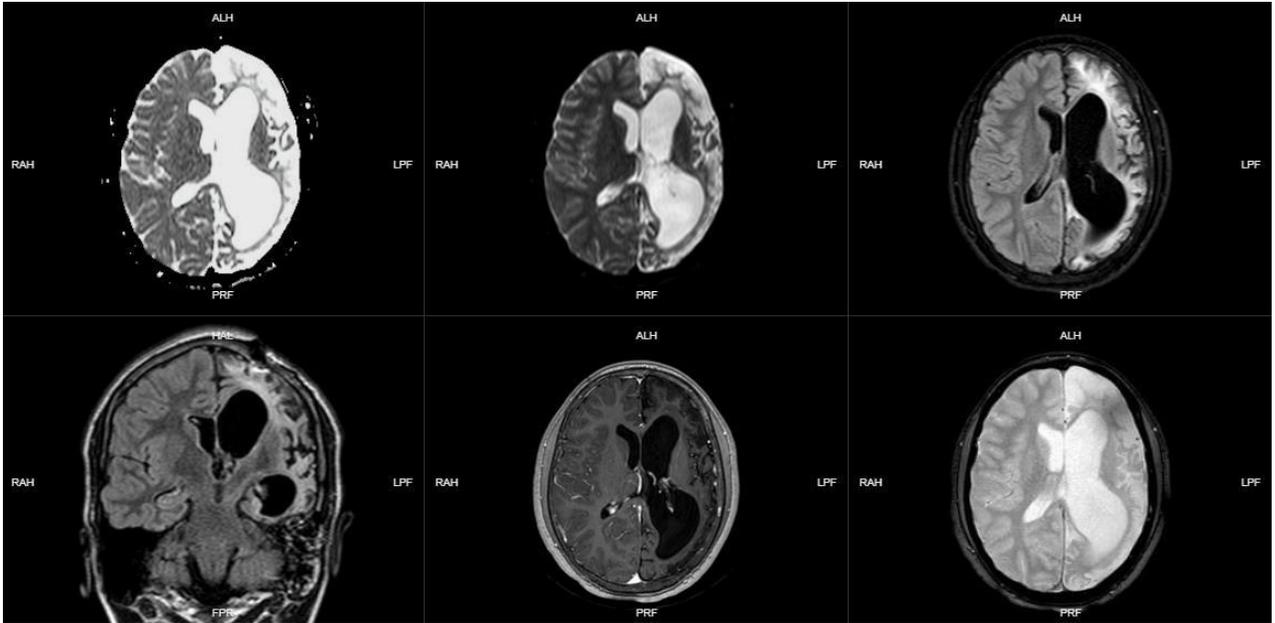


Figura 5. Resonancia Magnética nuclear en planos axiales y secuencias de ADC (A), DWI (B), FLAIR (C), T1 con contraste gadolinio (D) y T2 (E), respectivamente. Atrofia difusa del hemisferio cerebral izquierdo con severo adelgazamiento el sustancia blanca y severa dilatación del sistema ventricular homolateral asociado a atrofia de sustancia gris profunda principalmente del tálamo.



Figura 6. Videoteleetría de 6 horas control. Se aprecia presencia de asimetrías interhemisférica con disminución de amplitud de hemisferio cerebral izquierdo. Presencia de actividad epileptiforme interictal focal con ondas lentas con máximo en F4 ocasional durante el sueño.

Discusión

El propósito de este caso es reportar la evolución “atípica” de la encefalitis de Rasmussen, desde su fase aguda hasta su fase residual, sin administración de inmunomoduladores y sin realización de hemisferectomía. Imagenológicamente se presentó inicialmente como edema hemisférico cortical completo unilateral (CUBE acrónimo en inglés *Cortical Unihemispheric Brain*) el cual se ha descrito en el marco de Síndrome de hemiconvulsión–hemiplejía epilepsia (HEE) o en la encefalitis de Rasmussen. Analizando el caso retrospectivamente, vemos como nuestro paciente cumple con los criterios del consenso europeo de Bien et al. (2005), (Véase tabla 1) ¹⁴.

Tabla 1. Criterios diagnósticos instaurados por el consenso europeo en 2005. EEG: Electroencefalograma; EPC: Epilepsia parcial continua; RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

| Parte A | |
|-------------------|--|
| 1. Clínica | Epilepsia focal (con o sin EPC) y déficit cortical unilateral |
| 2. EEG | Enlentecimiento del hemisferio unilateral del EEG con o sin actividad epileptiforme y inicio de convulsiones unilaterales |
| 3. RMN | Atrofia cortical focal unihemisférica por resonancia magnética y al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Señal hiperintensa de sustancia gris o blanca T2/FLAIR; • Señal hiperintensa o atrofia de la cabeza caudada ipsilateral |
| Parte B | |
| 1. Clínica | EPC o déficit(s) cortical(es) unilateral(es) progresivo(s). |
| 2. RMN | Atrofia cortical focal unihemisférica progresiva. |
| 3. Histopatología | Encefalitis dominada por células T con células microgliales activadas (normalmente, pero no necesariamente, forman nódulos) y astrogliosis reactiva. Numerosos macrófagos parenquimatosos, células B o células plasmáticas o cuerpos de inclusión viral excluyen el diagnóstico de RE |

En cuanto a la parte clínica, se evidenció el estatus epiléptico focal clasificado como epilepsia parcial continua, al igual que un déficit neurológico focal, en este caso es la hemiplejía derecha y con algún grado de involución en el lenguaje. Por otro lado, en las imágenes se aprecia inicialmente edema cortical unilateral que puede corresponder al daño neuronal secundario al estatus epiléptico refractario, el cual se expresa -molecularmente- por cambios en la internalización de receptores GABA_A (ácido γ -aminobutírico) sinápticos y aumento de receptores postsinápticos NMDA (N-metil-D-aspartato).

Secundariamente, generan agotamiento de las reservas de energía, fallo de la bomba sodio/potasio (Na/K ATPasa) con aumento de la permeabilidad celular que da como resultado un aumento del potasio extracelular y la acumulación de calcio intracelular que junto con el fenómeno de neuroinflamación se traduce en edema tanto vasogénico como citotóxico y posteriormente apoptosis¹⁵⁻¹⁷; estas alteraciones celulares pueden tener representación imagenológica en estudios de resonancia magnética donde se puede evidenciar restricción en la secuencia de difusión (DWI) con caída de la señal en el mapa de ADC e hiperreal en pulsos que ponderan el T2 en corteza cerebral, hipocampos, regiones mesiales de los lóbulos temporales, talamos y cerebelo^{16,18}.

Ulteriormente, como se evidencia en la figura 3, hay una pérdida de volumen en el hemisferio afectado tanto a nivel de sustancia gris y blanca, en un periodo de dos años. Demostrando, en el electroencefalograma claramente actividad epiléptica unilateral. Si bien este patrón de atrofia no es uniforme.

Dentro de los diagnósticos diferenciales, se descarta el síndrome de hemiconvulsión–hemiplejia–epilepsia, el cual se caracteriza por la aparición, en el curso de una enfermedad febril en niños menores de 4 años, de crisis epilépticas clónicas unilaterales de larga duración que dan como consecuencia hemiplejia flácida contralateral al hemisferio afectado, de duración variable; con hallazgos imagenológicos de restricción de la difusión unihemisférica, tras una serie de días dichos hallazgos desaparecen, dejando así en evidencia la atrofia cerebral.¹⁹. Otro diagnóstico a determinar es el síndrome de Sturge–Weber (SWW), que en muchos casos se asocia a la mutación del gen “GNAQ”, aunque no se cree que sea de carácter hereditario. Este es caracterizado por la malformación capilar facial y malformación capilar–venosa leptomenígea ocular y angiomas leptomenígeas, que generalmente son ipsilaterales a la facial²⁰. Esta entidad puede manifestarse con eventos tipo isquémicos o transitorios y actividad epiléptica unilateral, al igual que atrofia de hemisferio afectado. A pesar de lo mencionado, en la situación del paciente, no cumple el criterio de intervalo de edad e inicio de la patología en el caso del síndrome de hemiconvulsión–hemiplejia–epilepsia; y en el caso de SWW no presenta manifestaciones neurocutáneas evidentes que lo sugieran. Mientras que, otras etiologías como neuroinfección y procesos autoinmunes fueron descartados, dejando como diagnóstico final por presentación y evolución clínica sumados al claro correlato electro clínico semiológico e imagenológico el diagnóstico de: Encefalitis de Rasmussen.

El manejo actual de esta patología radica en su prevención teniendo en cuenta el control oportuno de las convulsiones y recordando la irreversibilidad de daño cerebral tiempo-dependiente. Con el fin de evitar secuelas neurológicas e intervenciones innecesarias y con gran comorbilidad.

Conclusión

La encefalitis de Rasmussen es una entidad infrecuente que puede confundirse con otras entidades infecciosas, neoplásicas o proliferativas, autoinmunitarias al tener diversas formas de presentación. Es importante el manejo óptimo y oportuno de la etiología desde un estadio inicial con el fin de reducir secuelas que afecten la calidad de vida de los pacientes al igual que intervención de un grupo multidisciplinario experto en neurorehabilitación.

Conflicto de Interés: Ningún integrante del equipo reporta conflictos de interés.

Referencias.

1. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, 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;63(6):1349–1397. doi:10.1111/epi.17239
2. Bien CG, Tiemeier H, Sassen R, et al. Rasmussen encephalitis: Incidence and course under randomized therapy with tacrolimus or intravenous immunoglobulins. *Epilepsia*. 2013;54(3):543–550. doi:https://doi.org/10.1111/epi.12042
3. Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol*. 2014;13(2):195–205. doi:10.1016/S1474-4422(13)70260-6
4. Tang C, Luan G, Li T. Rasmussen's encephalitis: mechanisms update and potential therapy target. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020;11:2040622320971413. doi:10.1177/2040622320971413
5. Ai J, Wang Y, Liu D, et al. Genetic Factors in Rasmussen's Encephalitis Characterized by Whole-Exome Sequencing. *Front Neurosci*. 2021;15:744429. doi:10.3389/fnins.2021.744429

6. Westfall JJ, Schwind WN, Sran S, et al. Molecular and spatial heterogeneity of microglia in Rasmussen encephalitis. *Acta Neuropathol Commun.* 2022;10(1):168. doi:10.1186/s40478-022-01472-y
7. Orsini A, Foiadelli T, Carli N, et al. Rasmussen's encephalitis: From immune pathogenesis towards targeted-therapy. *Seizure.* 2020;81:76–83. doi:https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.07.023
8. Bien CG, Widman G, Urbach H, et al. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain.* 2002;125(8):1751–1759. doi:10.1093/brain/awf176
9. Holec M, Nagahama Y, Kovach C, Joshi C. Rethinking the MRI findings in early Rasmussen encephalitis: a case report and review of the current literature. *Pediatr Neurol.* 2016;59:85–89. doi:https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.12.004
10. Wang ZI, Krishnan B, Shattuck DW, et al. Automated MRI Volumetric Analysis in Patients with Rasmussen Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(12):2348–2355. doi:10.3174/ajnr.A4914
11. Cay-Martinez KC, Hickman RA, II GMM, Provenzano FA, Sands TT. Rasmussen Encephalitis: An Update. 2020;40:201–210. doi:https://doi.org/10.1055/s-0040-1708504. ISSN 0271-8235.
12. Lagarde S, Boucraut J, Bartolomei F. Medical treatment of Rasmussen's Encephalitis: A systematic review. *Rev Neurol (Paris).* 2022;178(7):675–691. doi:https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.01.007
13. Bellamkonda N, Phillips HW, Chen JS, et al. Epilepsy surgery for Rasmussen encephalitis: the UCLA experience. *J Neurosurg Pediatr PED.* 2020;26(4):389–397. doi:https://doi.org/10.3171/2020.4.PEDS2098
14. Bien CG, Granata T, Antozzi C, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain J Neurol.* 2005;128(Pt 3):454–471. doi:10.1093/brain/awh415
15. Dalby T, Wohl E, Dinsmore M, Unger Z, Venkatraghavan T. Pathophysiology of Cerebral Edema—A Comprehensive Review. *J Neuroanaesth Crit Care.* 2020;8:163–172. doi:https://doi.org/10.1055/s-0040-1721165
16. Sanoussi S, Comet C, Kaefer K, Attou R, De Bels D, Gazagnes MD, Honoré PM RS. Can Magnetic Resonance Imaging make the Differential Diagnosis between Cerebral Ischemia and Epilepsy? *J Transl Int Med.* 2019;7(4):123–125. doi:10.2478/jtim-2019-0025

-
17. Fernández IS, Goodkinc HP, Scott RC. Pathophysiology of convulsive status epilepticus. *Seizure Eur J Epilepsy*. 2019;6:16–21. doi:<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.08.002>
 18. Maramattom BV, Rao T. Cortical unihemispheric brain edema (CUBE) due to a multi–system inflammatory syndrome in adults (MIS–A). *Epileptic Disord*. 2022;24(3):595–601. doi:10.1684/epd.2022.1429
 19. Bhargava H, Dwivedi D. Hemiconvulsion–hemiplegia–epilepsy Syndrome: A Case Series. *J Pediatr Neurosci*. 2020;15(3):274–278. doi:10.4103/jpn.JPN_27_19
 20. Sánchez–Espino LF, Ivars M, Antoñanzas J BE. Sturge–Weber Syndrome: A Review of Pathophysiology, Genetics, Clinical Features, and Current Management Approache. *Appl Clin Genet*. 2023;16:63–81. doi:<https://doi.org/10.2147/TACG.S363685>