



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**
FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN.

SECRETARÍA DE SALUD.
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

**ENCEFALITIS DE RASMUSSEN
CARACTERIZACIÓN CLÍNICA,
INMUNOLÓGICA Y ETIOLÓGICA.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA
DRA. MARIA DE LOS ANGELES EUROZA VAZQUEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA



TUTORES DE TESIS
DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA
DR. DANIEL CARRASCO DAZA

México, D.F.

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central




UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

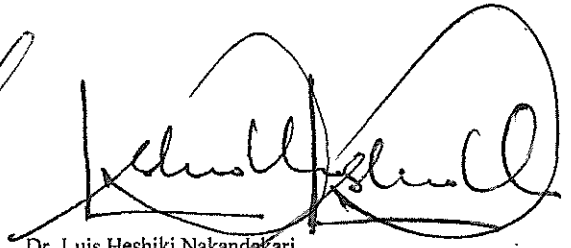
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“Encefalitis de Rasmussen caracterización clínica, inmunológica y etiológica”



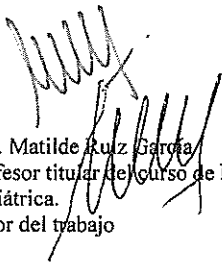
Dr. Pedro A. Sánchez Márquez

Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Pediatría

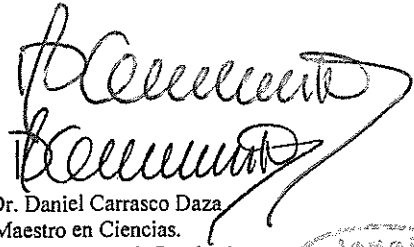


Dr. Luis Heshiki Nakandakari

Jefe del Departamento de Pre y Posgrado
Instituto Nacional de Pediatría



Dra. Matilde Ruiz García
Profesor titular del curso de Neurología
Pediátrica.
Tutor del trabajo



Dr. Daniel Carrasco Daza
Maestro en Ciencias.
Departamento de Patología
Cotutor del trabajo



INDICE.

1.Resumen.....	4
2.Introducción.....	7
3.Justificación , objetivos.....	15
4.Hipótesis, material y metodos.....	16
5.Análisis de resultados, cuadros e imágenes.....	17
6.Discusión.....	21
7.Conclusiones.....	26
8.Bibliografía.....	27
9.Agradecimientos.....	31.

Resumen.

Introducción.

La encefalitis de Rasmussen es un tipo de proceso inflamatorio manifestado por epilepsia refractaria, que se caracteriza por la presencia a su inicio de epilepsia parcial continua, hemiparesia progresiva y deterioro de las funciones cognitivas . Es un padecimiento raro; se han publicado aproximadamente 100 casos a partir de los descritos en 1958 por Rasmussen.

Su etiología aún no esta bien definida, se sugiere una encefalitis crónica localizada de tipo viral con involucro de autoinmunidad e incremento de anticuerpos antireceptores de glutamato. Recientemente se aislaron citomegalovirus y herpes tipo I por medio de reacción de polimerasa en cadena e hibridización.

La sospecha del diagnostico se hace considerando el patrón temporal, la refractariedad de las crisis y el deterioro neurológico asociado que se presenta en el primer año del padecimiento.

La neuroimagen demuestra hemiatrofia progresiva a nivel fronto-temporal con reforzamiento y los hallazgos del electroencefalograma muestran ondas lentas generalizadas, con puntas focales. Se han intentado varios manejos médicos que incluyen uso de antivirales, inmunoglobulina Intravenosa y esteroides. La resección focal rara vez es útil, siendo efectiva la hemisferectomia; la morbilidad postoperatoria incluye y hemiparesia y hemianopsia.

El análisis neuropatológico establece el diagnóstico definitivo.

Objetivo:

1. Descripción de las manifestaciones clínicas y evolución postquirúrgica de los casos de encefalitis de Rasmussen documentados histopatologicamente.
2. Abrir linea de investigación para obtener una evaluación completa de nuevos casos de Encefalitis de Rasmussen.

Hipotesis

La infección viral crónica produce una respuesta de autoinmunidad perpetuada, la conjunción de ambos fenómenos son los responsables del fenómeno clínico patológico de encefalitis de Rasmussen.

Material y métodos.

1. Análisis de los expedientes clínicos con obtención de datos de edad, sexo, antecedentes tiempo de evolución, manifestaciones clínicas, tratamiento y evolución posterior a tratamiento quirúrgico.
2. Comparar estos hallazgos con lo publicado en la literatura mundial.
3. Se abre nueva línea de investigación para poder realizar a futuro una valoración completa de los casos nuevos de encefalitis de Rasmussen.
3. Este estudio tiene como continuación una caracterización histopatológica completa de piezas de tejido cerebral resecado enfocándose a etiología viral y autoinmune de encefalitis de Rasmussen.

Resultados.

Se diagnosticaron en un periodo de 10 años, 7 casos de Encefalitis de Rasmussen, de acuerdo a tiempo de evolución cuadro clínico, neuroimagen y resultados de histopatología. La edad de inicio fue en etapa escolar, la evolución de la epilepsia fue progresiva predominando como tipo de crisis la parcial motora, el deterioro motor (hemiparesia) y cognitivo apareció al segundo año de la enfermedad. Todos los pacientes recibían al momento de su diagnóstico politerapia. Los estudios de laboratorio enfocados a etiología viral y autoinmune no fueron concluyentes. Cinco pacientes se sometieron a más de un tiempo quirúrgico, no hubo fallecimientos. La evolución postquirúrgica en su mayoría hacia la mejoría de las crisis, disminución de los fármacos antiepilépticos y mejoría en su funcionalidad.

Conclusión.

La encefalitis de Rasmussen es una enfermedad rara y poco frecuente en nuestro medio, solo se ha publicado un caso hasta el momento. Su etiología no está bien definida, la hipótesis más factible es la infección viral crónica y autoinmunidad o la posible combinación de ambas, por lo que se necesita un estudio más completo apoyándose en estudios histopatológicos ultraestructurales como nueva línea de investigación. Los tratamientos médicos como antiepilépticos y no convencionales siguen siendo poco efectivos en esta entidad. La hemisferectomía sigue siendo el tratamiento de elección para estos pacientes.

INTRODUCCIÓN.

Historia

El Dr. Wilder Penfield identificó en 1941 el primer caso prototipo de encefalitis de Rasmussen, en un niño de 7 años que presentó crisis hemicorporales motoras derechas y subsecuentemente hemiparesia, una biopsia cortical izquierda reveló encefalitis.(1)

En 1958 Rasmussen (2), publica el curso clínico de tres niños entre los 18 meses y ocho años de edad, con un cuadro de encefalitis localizada, manifestada al inicio con crisis parciales refractarias, hemiparesia y deterioro intelectual. La etiología de este cuadro no estaba determinada, los hallazgos patológicos del autor sugirieron la posibilidad de una infección viral. Desde 1894 Kozhevnikov informa sobre pacientes (3) que tenían atrofia de hemicorporal con encefalitis y esclerosis secundaria. Informes subsecuentes de la literatura rusa establecieron una asociación entre síndrome de Kozhevnikov y la encefalitis de primavera-verano rusa.

Definición

Es una enfermedad progresiva, que afecta primariamente un hemisferio cerebral, y que se acompaña de epilepsia refractaria, deterioro cognitivo severo y déficit hemicorporal. Las características clínicas principales son:

1. Desarrollo de epilepsia parcial continua.
2. Hemiparesia progresiva y deterioro mental.
3. Atrofia progresiva del hemisferio afectado que se demuestra por estudios de neuroimagen. (4,5)

Epidemiología.

Es una enfermedad rara, se han informado un poco más de 100 casos en la literatura, de acuerdo al Instituto Neurológico de Montreal de los pacientes con

encefalitis de Rasmussen constituyeron el 1% de todos los pacientes admitidos en este centro de referencia con diagnóstico de epilepsia. Los casos informados en la literatura mundial no demuestran ningún patrón epidémico, por lo que se supone que es un padecimiento esporádico.(6).

Espectro clínico

De acuerdo con lo publicado en la revisión de Anderson y Rasmussen (5) la mayoría de los casos inician en la infancia comúnmente entre la edad de un año y 10 años de edad, sin predilección de género. La mayoría de los pacientes no tienen antecedentes perinatales de importancia y tienen un desarrollo normal antes del inicio de la enfermedad. Alrededor del 50% de los casos presenta un episodio infeccioso 6 meses antes de la presentación del cuadro, ya sea de vías aéreas o gastrointestinal posiblemente de etiología viral. La manifestación más común es el inicio de crisis parciales simples, con o sin generalización secundaria que afectan un brazo, la pierna, la hemicara o hemicuerpo. También puede haber crisis parciales complejas. Las convulsiones son muy frecuentes y refractarias al tratamiento médico. El estado epiléptico convulsivo generalizado ocurre en un 20% de los pacientes. El deterioro cognitivo, inicia en el primer año del padecimiento en el 40% de los pacientes y de 4 a 15 años después en el 20% de los pacientes. La hemiparesia es lentamente progresiva y se hace evidente durante el desarrollo de las crisis repetidas o en el contexto de la epilepsia parcial continua. Los cuadros atípicos incluyen el desarrollo de la enfermedad durante la adolescencia o la edad adulta.(6)

Etiología.

El concepto básico es que este padecimiento es una encefalitis crónica localizada. Se han determinado posibles causas virales y autoinmunes recientemente.

Virus

Aproximadamente el 50% de los pacientes, presenta un cuadro viral 6 meses antes del inicio de la enfermedad (5). No se ha aislado un virus, un prion o partículas directamente en tejido cerebral o LCR de pacientes o animales de experimentación afectados (7) sin embargo, desde 1989 Walker y Renella(27)

publicaron la positividad de virus del Ebstein Barr a nivel intranuclear en dos casos de encefalitis de Rasmussen no especificando el tipo de célula afectada. En 1990 (28) Farrel, Cheng y colabores publicaron la positividad de citomegalovirus en especímenes de pacientes con encefalitis Rasmussen.

Vet y cols (8) utilizando técnicas de reacción de polimerasa en cadena, detectaron el genoma de algunos tipos de Herpes virus mas frecuentemente el Citomegalovirus . Becker y cols encontraron en estudios neuropatológicos de varias lobectomías de niños con epilepsia refractaria 8 casos positivos para virus, herpes tipo I y tipo 6. (9) Los autores sugieren que la PCR debido a su alta sensibilidad debe de utilizarse como herramienta diagnóstica y debe ser seguida de la hibridización en vivo. El estudio de más casos y de controles apropiados puede ser útil para demostrar causalidad del citomegalovirus en esta enfermedad.

Harvey y Anderson (10) también sugieren etiología viral analizando los caso de dos niños que presentaron uveítis aguda durante la fase progresiva de encefalitis de Rasmussen por lo que concluyen la posibilidad de afección ocular primaria y paso por diseminación neurotrópica a sistema nervioso central.

Etiología autoinmune.

Desde 1990 Andrews y colaboradores han sugerido mecanismos inmunopatogénicos en la génesis de la encefalitis de Rasmussen(11; encontraron en una paciente con diagnóstico de encefalitis de Rasmussen títulos elevados de anticuerpos antinucleares, bandas oligoclonales en liquido cefalorraquídeo y aumento de inmunoglobulina G, aumento del índice de producción albúmina globulina. Por medio de técnicas de inmunofluorescencia se han demostrado en un espécimen de hemisferectomía subtotal datos de vasculitis de vasos cerebrales, con depósitos de IgG, IgM, IgA, C3 C1q, responsables del daño vascular, además de atrofia cortical y pérdida neuronal. De acuerdo a lo descrito por Farrel, Drogan y colabores (31), estudios inmunohistológicos demostraron que los linfocitos T que predominan en lesiones activas de encefalitis de Rasmussen (ER), son el tipo de célula infiltrante, mientras que en las lesiones crónicas, en donde la

destrucción del tejido ocurrió en forma extensiva, predominan los macrófagos. La presencia temprana de linfocitos T en lesiones cerebrales por ER sugieren que una respuesta inmune mediada por estas células puede contribuir a la progresión de la enfermedad.

Anticuerpos anti receptores Glutamato (GR3)

El glutamato y aminoácidos relacionados son los neurotransmisores excitatorios en el sistema nervioso central de los mamíferos, y han sido implicados en enfermedades neurodegenerativas y epilepsia. Rogers y Andrews (12) inmunizaron dos conejos, con proteínas derivadas de bacterias, similares a receptores de G1,2,3,5 y 6, los conejos desarrollaron títulos altos de anticuerpos anti Gr3 y un cuadro similar a ER. Se han medido por las concentraciones de Gr3 y Gr2 en suero de individuos con confirmación patológica de ER de sistema nervioso central y se encontraron títulos altos de Gr3. Estos datos establecen una relación entre anticuerpos circulantes Gr3 contra un canal ion-receptor en el sistema nervioso central y encefalopatía progresiva con crisis refractarias. La ER se ha identificado hasta en un 5 a un 10% de los individuos sometidos a lobectomía temporal por epilepsia refractaria.

Se ha informado un caso aislado de Rasmussen con displasia cortical concomitante caracterizada por displasia neuronal con la presencia de AntiGR3 circulantes de acuerdo a lo publicado por Palmer y cols (13).

Palcoux y cols (14) sustentan la presencia de antiGr3, en una niña con encefalitis de Rasmussen y su mejoría al someterse a Plasmaferesis.

Electroencefalograma.

Rasmussen y Anderson(15) de acuerdo a su experiencia en 51 casos refieren que el electroencefalograma(EEG) muestra ondas lentas generalizadas, con puntas focales, y lentificación en el hemisferio afectado, y descargas epileptógenas independientes en ocasiones del lado contrario. Capovilla y cols (16) sugieren que en etapas tempranas de la enfermedad el EEG muestra frecuentemente alteraciones del ritmo de base en ambos hemisferios, aunque las crisis son lateralizadas. Subsecuentemente las anomalías electroencefalográficas tienden

a lateralizarse al hemisferio involucrado. Beaumanoir, y cols (17) han informado ondas lentas en el hemisferio afectado, y algunas descargas independientes del lado contrario en dos casos.

Fisiopatología

Tryman y colaboradores (29) sugieren activación excesiva de los GLU-R3 que contienen canales iónicos y subsecuentemente muerte neuronal excitotóxica,

Neuroimagen y estudios funcionales

Rasmussen(2) al describir por primera vez la enfermedad, utilizó el pneumoencefalograma que demostró atrofia de un hemisferio. Desde el advenimiento de la tomografía axial y la resonancia magnética también se corrobora esta anormalidad. En la serie de Montreal 11 de 15 pacientes examinados con tomografía mostraron hemiatrofia, otros tuvieron atrofia difusa y aquellos que se encontraban en etapas tempranas tenían imagen normal, la progresión de la atrofia se demostró que afecta frecuentemente la región temporoinular.(6)

Cuando la enfermedad se encuentra en etapas avanzadas la característica más común en la neuroimagen, es la atrofia unilateral progresiva que generalmente inicia en la región temporoinular. Yacuvian, y cols (18) corroboraron mediante la valoración en forma retrospectiva las imágenes de 8 pacientes con espectroscopia de foton único (SPECT) y resonancia magnética la afección predominante en la región temporoinular del hemisferio afectado. Se observó incremento en flujo cerebral focal en 4 pacientes con epilepsia parcial continua al mismo tiempo que se inyectó hexametilpropileneamoxina. Se encontró hipoperfusión extensiva a nivel cortical en los otros 4 pacientes que recibieron la inyección durante el periodo interictal. También demostraron anomalías cerebelosas funcionales en 6 pacientes, dos de ellos con daño estructural. La

combinación de la imagen anatómica y funcional es indispensable para sustentar el diagnóstico y planear la biopsia cerebral. (19)

Patología

Los cambios patológicos vistos en la encefalitis de Rasmussen, no son específicos y varían de acuerdo a la duración y actividad de la enfermedad. En estados tempranos, la encefalitis crónica se caracteriza por nódulos de microglia, infiltrado perivascular de linfocitos pequeños y monocitos, frecuentemente neuronofagia, además de inflamación perivascular crónica. En los casos activos, las células inflamatorias llenan los espacios de Virchow-Robin y se extienden hasta la pía y los neuropilos. La pérdida neuronal multifocal ocurre entre la corteza inflamada, predominando en la capa superficial y la capa intermedia, de la corteza cerebral, el foco de la pérdida neuronal tiende a confluir y produce áreas de colapso estructural, rodeado de cambios inflamatorios crónicos entre la corteza preservada además hay abundante astrocitosis, que involucra a todos los elementos corticales.(6)

La coexistencia de la encefalitis de Rasmussen y la displasia cortical es extremadamente rara. Siete casos se han publicado y la disgenesia cortical consiste en Esclerosis tuberosa. Otros casos publicados como doble patología coexistían con un Astrocitoma y un cavernoma angiomatoso. Se sugiere que la presencia de displasia cortical puede iniciar las crisis parciales refractarias, ocasionando daño celular y disrupción de la barrera hematoencefalica. Esto incrementa el paso de sustancias antihigiénica a través de la barrera al liquido cefalorraquídeo contribuyendo a un proceso inflamatorio en el cerebro.(13).

Tratamiento médico.

Las crisis epilépticas son refractarias al tratamiento médico, incluso con los antiepilépticos recientemente disponibles. La mayoría de los pacientes se encuentran con politerapia y muestran signos relacionados a toxicidad,(6).

La evidencia de que la epilepsia de Rasmussen es una enfermedad de etiología viral con involucro de mecanismos autoinmunes, ha permitido proponer un

manejo inmunomodulador con inmunoglobulinas, esteroides además de la utilización de antivirales.

De Toledo y Smith (21) reportan mejoría parcial con Zidovurina en una paciente de 18 años con encefalitis de Rasmussen después de ser administrada por 62 días se disminuyeron las crisis por un periodo de 21 meses y se obtuvo detención del deterioro neurológico. Ya que el Citomegalovirus se ha implicado en la patogénesis de la encefalitis de Rasmussen por lo que Maclachlan, y cols (21) han tratado cuatro pacientes con Ganciclovir. La administración de ganciclovir mejoró en forma parcial a estos pacientes por lo que sugieren que cuando hay sospecha de la enfermedad puede ser útil este medicamento antiviral.

Chinchilla, y cols (22) administraron dosis altas de esteroides a 8 pacientes con epilepsia de Rasmussen. La epilepsia y el déficit focal disminuyeron en 7 pacientes quienes experimentaron un periodo de mejoría, aunque tuvieron periodos de recaída transitoria. Ellos concluyen que el manejo con dosis altas de esteroides en forma crónica puede ser útil durante el primer año del inicio de epilepsia parcial continua, antes de que la hemiplejia se desarrolle y en casos con afección bilateral.

Hart, Cortez y Anderman (23) administraron inmunoglobulina a diecinueve pacientes, quienes concomitantemente recibieron dosis altas de esteroides. Siete pacientes tuvieron una reducción de la frecuencia de las crisis en 4 pacientes fue permanente, un paciente no mostró ningún cambio. Diez de 17 pacientes recibieron además, esteroides y 8 de 9 pacientes recibieron inmunoglobulinas, quienes tuvieron mejoría parcial de sus crisis y leve mejoría de su hemiparesia. En este estudio los efectos adversos fueron retención de líquidos, un paciente presento psicosis, y uno septicemia, por lo que ambos descontinuaron el tratamiento. El mecanismo de acción propuesto para estos tratamientos incluyen su efecto antiepiléptico conocido y su efecto anti-inflamatorio e inmunomodulador.

Hemisferectomía

El propósito de la hemisferectomía es eliminar las crisis convulsivas y mejorar las condiciones cognitivas del paciente al detener el fenómeno epiléptico continuo además de la reducción de politerapia con antiepilépticos y su toxicidad.

De acuerdo a la revisión hecha por Warwick, Peacock (24) es importante la determinación de refractariedad no requiere necesariamente de largos periodos de evolución o la utilización de varias combinaciones de antiepilépticos; unas cuantas semanas o meses de evolución con una alta frecuencia de crisis a pesar de tratamiento farmacológico adecuado con biterapia con compromiso funcional es suficiente para establecerla el paciente debe exhibir claramente hemiplegia contralateral al hemisferio afectado y evidenciarse el deterioro intelectual y social. El hemisferio contralateral al foco epiléptico debe estar estructuralmente y funcionalmente normal.

El seguimiento a largo plazo ha demostrado que de un 81 a un 85% de los pacientes que se someten a hemisferectomía están completamente libres de crisis. Rasmussen realizó 31 hemisferectomías anatómicas entre 1952 y 1972 (24), informó que 11 pacientes desarrollaron complicaciones tardías al procedimiento quirúrgico, como obstrucción de la circulación de líquido cefalorraquídeo, y 3 muertes postoperatorias, relacionadas a hidrocefalia e infección. Tres pacientes murieron por causas no relacionadas a la cirugía.

Anderson y Rasmussen (6) proponen en 1991 que el tiempo óptimo para realizar la hemisferectomía, es debatible y no es el tratamiento de elección en etapas tempranas o cuando no ocurra un déficit neurológico. Vinning, Freeman y cols informan sobre los casos de 12 niños con encefalitis de Rasmussen que se sometieron a hemisferectomía y se siguieron por un periodo de 9 a 15 años, se demostró que aunque la hemiplejía es inevitable con o sin cirugía la realización en forma temprana de la misma permite mejorar la calidad de vida del paciente y prevenir el deterioro intelectual. La recuperación después de la hemisferectomía en estos 12 niños fue excelente, nueve niños (75%) estuvieron libres de crisis sin antiepilépticos y tres tuvieron crisis en forma ocasional. Las anomalías

electroencefalográficas preoperatorias desaparecieron en 11 paciente, el restante continuo con crisis después de presentar estado epiléptico.(25).

Recientemente la hemisferectomía funcional es la técnica recomendada para disminuir la frecuencia de las complicaciones postoperatorias. (5)

Justificación.

En la etiopatogenia de la Encefalitis de Rasmussen(ER) se han observado interactuar factores virales, de autoinmunidad y neuroquinas en una serie de hechos parcialmente apoyados con evidencias experimentales y que giran tratando de explicar la enfermedad. Se ha propuesto que la ER es una enfermedad posiblemente de origen infeccioso viral en el primer evento y como secuela del mismo hay pérdida de la tolerancia inmunológica con el montaje de una autorespuesta inmune mediada por linfocitos T y macrófagos siendo el órgano blanco de la inmunidad la subunidad 3 del receptor del glutamato.(30).

La teoría infecciosa carece de soporte al no cumplir con los postulados de Koch, tanto los clásicos como los de expansión molecular, la teoría autoinmune junto con el blanco propuesto se debilitan enormemente ante la evidencia objetiva de la afección unilateral y el polimorfismo del cuadro clínico y electroencefalográfico.

De todos los hechos conocidos el más universal constante y reproducible es la expresión morfológica anatomopatológica de la enfermedad y su aparente correlación con el tiempo de evolución de la misma. El planteamiento principal ante este hecho es a.-conocer bien nuestros casos y b.-disecarlos con las herramientas que tenemos al alcance para su estudio histopatológico y elucubrar acerca de su etiopatogenia.

Objetivo.

1.Describir las manifestaciones clínicas y de evolución postquirúrgica de los 6 casos de encefalitis de Rasmussen documentados histológicamente.

2. Describir el perfil Inmunológico de los pacientes.

Tipo de estudio.

Retrospectivo

Hipótesis.

La infección viral crónica produce una respuesta de autoinmunidad perpetuada, la conjunción de ambos fenómenos son los responsables del fenómeno clínico patológico de encefalitis de Rasmussen.

Material y métodos.

1. Análisis de los expedientes clínicos con obtención de datos de edad, sexo, antecedentes tiempo de evolución, manifestaciones clínicas, tratamiento y evolución posterior a tratamiento quirúrgico.
2. Comparar estos hallazgos con lo publicado en la literatura mundial.
3. Se abre nueva línea de investigación para poder realizar a futuro una valoración completa de los casos nuevos de encefalitis de Rasmussen.
3. Este estudio tiene como continuación una caracterización Histopatológica completa de piezas de tejido cerebral resecaado enfocándose a etiología viral y autoinmune de encefalitis de Rasmussen.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Entre 1991 y 2000 se diagnosticaron 7 casos de Enfermedad de Rasmussen. En la tabla I se presentan las características demográficas de los pacientes. El inicio de la epilepsia parcial continua fue en promedio a los 5.6 años de edad ,con una evolución epiléptica al diagnóstico de 3 años. Sólo un paciente tuvo antecedente de hipoxia perinatal y problemas de aprendizaje. Cinco pacientes tuvieron un antecedente infeccioso previo al inicio de la enfermedad. Las características del perfil epiléptico, se describen en el cuadro II. Todos los pacientes iniciaron con crisis parciales motoras . El perfil evolutivo de las crisis en todos los pacientes fue progresivo, con desarrollo de estado parcial continuo, en promedio, al segundo año de inicio de la enfermedad y déficit motor y cognitivo. Solo en un paciente tuvo déficit en forma más tardía (6 años después)

En el cuadro III se describe el tratamiento antiepiléptico que recibieron durante su evolución los pacientes, al momento del diagnóstico, cuatro de 7 pacientes desarrollaron hiperamonemia dos pacientes cursaron con eritema a Fenobarbital y Lamotrigina por hipersensibilidad Se manejaron con 3.5 fármacos por paciente debido a la refractariedad de la epilepsia.

Los tratamientos no convencionales se aplicaron a tres pacientes, estos fueron esteroides mostrando mejoría, de uno a dos meses. Un caso recibió inmunoglobulina, no completo esquema por presentar una reacción alérgica.

Los estudios de laboratorio realizados fueron orientados a descartar la etiología viral y autoinmune y se describen en el cuadro VI y VI b. El perfil inmunológico sérico se hizo en tres pacientes, mostrando ANCA positivo en dos casos, uno relacionado a un evento vascular. En líquido cefalorraquídeo y suero se cuantificaron IgG, IgM e IgA, en tres pacientes, de estos solo uno tuvo incremento de la concentración de IgM .

El análisis sérico de virus se hizo en tres pacientes para IgM de Herpes, citomegalovirus, Epstein Baar, todos fueron negativos.

La IgM en líquido cefalorraquídeo para estos mismos virus se estudio solo en tres pacientes siendo negativos. En un caso estas muestras se tomaron pareadas. A un paciente se le realizo en LCR IgM para Sarampión, coxaquie y enterovirus, todos fueron negativos.

El cuadro V nos muestra los hallazgos electroencefalográficos y de videoelectroencefalograma de todos los pacientes. La disfunción cortical o subcortical lateralizada a un hemisferio fue constante, encontrándose en 6 pacientes en el hemisferio derecho. La actividad irritativa focal predomino en regiones frontocentrales. El estudio de videoelectroencefalograma se realizo en cuatro pacientes, solo un caso tuvo correlato clinico, con movimientos clónicos de la mano izquierda.

El cuadro VI muestra los hallazgos de neuroimagen y SPECT(espectroscopia de foton unico). Tanto en TAC(tomografía axial computada de craneo) como Resonancia magnética en 4 pacientes se encontró la hemiatrofia en región frontotemporal del lado derecho. Un paciente mostro atrofia difusa aunque por resonancia magnetica predomino el lado derecho. La angiografía se realizo en dos pacientes, en el caso 1 ,se encontraron anomalidades sugestivas de vasculitis en arteria pericallosa y callosa marginal izquierda, además de alteraciones en vasos de riñón e hígado. El segundo paciente solo mostró desplazamiento de la arteria cerebral media izquierda como variante normal. A tres pacientes, se les realizo SPECT ictal todoa mostraron hipoperfusión hemisférica derecha. Uno presento en ictal aumento de flujo en region frontoparietal izquierda lo que traduce actividad epileptogenica contralateral.

El cuadro VII, presenta el manejo quirúrgico al que se sometieron todos los pacientes. Cinco pacientes requirieron mas de 2 tiempos quirúrgicos antes de se la hemisferectomia. Cinco tuvieron resección parcial, con electrocorticografia en dos pacientes. Y a un paciente se le realizo biopsia por estereotaxia antes de la hemisferectomia. El tiempo promedio entre el inicio de la enfermedad y la

hemisferectomía fue de 2.8 años. Solo en un paciente se decidió esta intervención de primera intención. Las complicaciones quirúrgicas fueron diversas, tanto transoperatorias como postoperatorias. Ningún paciente falleció. Las más frecuentes fueron por infección, un paciente tuvo alteraciones por pérdida de volumen en el transoperatorio esto asociado a una discrasia sanguínea. Otras complicaciones fueron hipertensión arterial, en un paciente. Como complicaciones tardías un paciente presentó diabetes insípida e hiponatremia secundaria lo que condicionó recidiva de crisis.

El cuadro VIII muestra la evolución epiléptica después de la hemisferectomía. Cinco pacientes, se encuentran libres de crisis después de la cirugía. Dos pacientes tuvieron recidiva de crisis dos meses después de la cirugía, uno tuvo incluso estado parcial. Un paciente tuvo esta recidiva por abandono de tratamiento. Seis pacientes se manejan con bioterapia y uno con monoterapia. El estudio de EEG muestra paroxismos en tres pacientes sin traducción clínica. También se describe la funcionalidad postoperatoria, la hemiparesia residual fue la secuela principal en todos los pacientes en un caso llegó a ser incapacitante. Tres pacientes acuden a escuela especial. El cuadro IX muestra la valoración neuropsicológica pre y posoperatoria de los pacientes. La escolaridad de los pacientes antes de la cirugía, fue variable, no terminaron la primaria tres pacientes, uno la terminó en forma irregular, uno llegó al Kinder y dos no tenían estudios. Se realizó Coeficiente intelectual posterior a la cirugía solo en dos pacientes uno era normal (85%) y el segundo presentaba retraso mental. La valoración neuropsicológica antes de la cirugía se realizó en 6 pacientes, mostrando principalmente alteraciones motoras, de atención y visoespaciales; de estos cinco pacientes dos tuvieron síndrome frontal, por lo que la valoración fue difícil.

La valoración postoperatoria se realizó en 4 pacientes no teniendo cambios significativos, pero tampoco progresión del déficit cognitivo. Un paciente tuvo afección principalmente del hemisferio dominante ya que fue el único caso al que se le realizó resección parcial en este sitio (lobectomía temporal).

En todos los paciente desde el punto de vista histopatológico, se encontraron los mismos hallazgos publicados en la literatura estos asociados a un proceso inflamatorio crónico, gliosis infiltrado perivascular, infiltrado linfocitario incluso perdida neuronal. En un solo caso se observo neuronofagia.

	<i>Edad de inicio</i>	<i>Edad de DX.</i>	<i>Tiempo de evolucion</i>	<i>Sexo</i>	<i>Antecedentes inportantes previos</i>	<i>Cuadro infeccioso previo al inicio de la epilepsia</i>
<i>Caso 1</i>	4 años 6 me	8 años	4 años	Femenino	No	Faringoamigdalitis
<i>Caso 2</i>	3 años	4 años	3 años	Femenino	No	No
<i>Caso 3</i>	7 años	10 años	3 años	Femenino	No	Neuroinfeccion viral
<i>Caso 4</i>	6 años	7 años	1 año	Masculino	No	Parotiditis
<i>Caso 5</i>	7 años	10 años	3 años	Masculino	No	No.
<i>Caso 6</i>	8 años	13 años	5 años	Masculino	Hipoxia perinatal trastomo de aprendizaje previo	Abceso cerebral
<i>Caso 7</i>	9 años	15 años	6 años	Femenino	No	Sarampion, Varicela a los 10 años, adenopatia desde los 9 años etiologia desconocida.

	<i>Tiempo e- volucion epilepsia</i>	<i>Tipo crisis</i>	<i>Frecuencia Duracion.</i>	<i>Inicio de es tado parcial continuo.</i>	<i>Estado Generalizado</i>	<i>Inicio hemipare sia</i>	<i>Inicio deficit cognitivo</i>	<i>Otros sintomas</i>
Caso 1	4 años	PSM PC PSG	4-5 dia hasta incon tables	5 años	Si	4a6 meses	5 años	Extrapirami dalismo Hemianopsia
Caso 2	3 años	PSM PSG	5 al dia has- ta 15 diarias	3 años	NO	3 años 3m	4 años	Hipertension arterial
Caso 3	3 años	PC PMS PSG	15 en 24hr a incontables	10 años	No	10 años	10 años	
Caso 4	1 año	PC PMS PSG	4-5 diarias incontables	7 años	No	7 años**	7 años	Pubertad Precoz
Caso 5	3 años	PMS PSG	Incontables	9 años	Si	10 años	10 años	
Caso 6	5 años	PC PM PGS	De 2 a 5 al dia hasta una cada 10 min	13 años	Si	13 años	13 años	Pb absceso cerebral
Caso 7	6 años	PMS,PC PSG	Una cada 5 minutos	9 años	Si	14 años	14 años	Adenopatía

PC:Parcial compleja.PMS:Parcial motora(hemicorporal o hemifacial) PSG Parcial secundariamente generalizada.

	<i>Tratamiento Esquemas al DX recibidos</i>	<i>Toxicidad Sistema nervioso</i>	<i>Sistémica</i>
Caso 1	DFH,FNB, GBP	12 Somnolencia	Hiperamonemia por AVP Leucopenia Trastorno de coagulacion
Caso 2	DFH,FNB FBM	4 NO	Hiperamonemia Gastritis por felbamato
Caso 3	FNB,DFH CBZ	4 NO	NO
Caso 4	DFH,OXC, FNB	8 NO	Rash por FNB Hiperamonemia por AVP
Caso 5	AVP,LMTG TPM FNB DFH	3 Hiperactividad	Rashpor lamotrigina
Caso 6	CBZ AVP DFH PMD TPM MDZ	4 Sedacion por Midazolam	Anemia Broncorrea por Midazolam Hiperamonemia
Caso 7	OXC,PMD CBZ AVP	2 Bradpsquia	No

FNB:feobarbital,DFH:difenilhidantoina,CBZ:carbamazepina,AVP:acido valproico,OXC:oxcarbamazepina,LMTG:lamotrigina,FMB:felbamato,TPM:topiramato.

Cuadro IV Perfil Inmunologico

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7
Séricos							
IgA(44-223)		192 NR	NR	NR		109 NR	100
IgG(583-1509)		1080				1081	1077
IgM(49-229)		159				77	68
Antinuclea res	Positivo				Negativo		Positivo
Complemen to serico (77-230)		222			NR		80
C3-C4(77 177)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	70
Líquido cefalorra quídeo							
IgA(0.4-0.6)	NR	NR	NR	NR	0.15	0.3	0.3
IgG(1-3)					2.3	2	2.5
IgM0-0.2					0.2	0.3	0.1

Cuadro IV Perfil Inmunologico

<i>Liquido</i>	Caso 1	Caso 2	Caso3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7
<i>cefalorra</i>							
<i>quideo</i>							
IgA(0.4-0.6)	NR	NR	NR	NR	0.15	0.3	0.3
IgG(1-3)					2.3	2	2.5
IgM0-0.2					0.2	0.3	0.1

Cuadro IV b Perfil viral

	<i>Caso 1</i>	<i>Caso 2</i>	<i>Caso 3</i>	<i>Caso4</i>	<i>Caso 5</i>	<i>Caso 6</i>	<i>Caso7</i>
<i>Anticuerpos</i>							
<i>IgMsericos</i>							
Ebstein Barr	Negativo	Negativo	NR	NR	NR	NR	Negativo
Herpes sim pie	Negativo	Negativo	NR	NR	NR	NR	NR
Citomegalo virus	Negativo	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Parovirus	Negativo	NR	NR	NR	NR	NR	NR
ECHO	NR	Negativo	NR	NR	NR	NR	NR
Coxsackie	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Parotiditis	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Sarampion	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hepatitis A B,C	Negativo	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Rubeola	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Cuadro IV b Perfil Viral

	<i>AC IgM</i>	<i>Liquido cefalorraquideo</i>					
	<i>Caso 1</i>	<i>Caso 2</i>	<i>Caso 3</i>	<i>Caso 4</i>	<i>Caso 5</i>	<i>Caso 6</i>	<i>Caso 7</i>
Ebstein Barr	Negativo	NR	NR	NR	Negativo	Negativo	NR
Citomegalo virus	Negativo	NR	Negativo	NR	Negativo	Negativo	NR
Herpes simple	Negativo	NR	Negativo	NR	Negativo	Negativo	NR
Parotiditis	Negativo	NR	Negativo	NR	Negativo	Negativo	NR
Sarampion	NR	NR	Negativo	NR	Negativo	NR	Negativo
ECHO	Negativo	NR	NR	NR	NR	NR	Negativo
Coxsackie	Negativo	NR	NR	NR	NR	NR	Negativo
Parovirus	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Rubeola	NR	NR	Negativo	NR	NR	NR	NR

Cuadro V Hallazgos de Electroencefalograma y VideoEEG

	<i>Progresion emferme dad</i>	<i>Actividad de Base</i>	<i>Asimetria</i>	<i>Hallazgos</i>	<i>VideoEEG correlato clínico</i>
<i>Caso 1</i>	1 año	Tetha-delta	Depresion derecha	Ondas agudas frontocentrales derechas, con diseminacion contralateral y gene ralizacion secundaria.	Crisis clóni cas mano iz quierdas.
<i>Caso 2</i>	3 años	Desorganiza da	no	Complejos punta onda atipicos,ondas lentas y puntas,frontocentrales derechas con diseminacion contralateral.	Se hizo sin correlato
<i>Caso 3</i>	3 años	Theta delta posterior	no	Puntas y polipuntas frontocentrales occipitales derechas,	Se hizo sin correlato
<i>Caso 4</i>	1 año	Desorganiza	no	Ondas agudas y punta onda frontal izqui erda.	No se reali zo.
<i>Caso 5</i>	4 años	Tetha delta	Depresion derecha	Punta,frontocentrales y occipitales de rechas,con diseminacion contralateral	No se reali zo.
<i>Caso 6</i>	5 años	Theta predominio derecha	Depresion derecha	Puntas y polipuntas frontocentrales con generalizacion secundaria,puntas izquierdas independientes,complejos on da aguda onda lenta atipicos centrales Puntas temporales derechas	No se realizo
<i>Caso 7</i>	6 años	Theta delta generalizado	No	Puntas,ondas agudas y complejos pun ta onda bifrontales de predominio dere cho	Sin correlato

Cuadro VI Neuroimagen

	<i>TAC</i>	<i>RMN</i>	<i>ANGIOGRAFIA</i>	<i>SPECT*</i>
<i>Caso 1</i>	Hemiatrofia temporal derecha	Hemiatrofia temporal Infartos Cuerpo estriado.	Panangiografía, con cambios a nivel de arteria pericallosa y callosa marginal	NR
<i>Caso 2</i>	Hemiatrofia frontotemporal derecha	Hemiatrofia frontotemporal derecha	No se realizó	NR
<i>Caso 3</i>	Hemiatrofia hemisferio derecha	Atrofia cortical cosubcortical derecha	No se realizó	NR
<i>Caso 4</i>	Reforzamiento en fase contrastada temporal izquierda	Hiperintensidad T2 temporal izquierda Reforzamiento anormal.	Normal Variante anatómica	NR
<i>Caso 5</i>	Atrofia temporal derecha	Atrofia temporal derecha	No se realizó	NR Ictal con hipoperfusión de hemisferio cerebral y cerebeloso derecho. Aumento de flujo parietal derecha y ambos ganglios basales
<i>Caso 6</i>	Reforzamiento frontal derecho	Atrofia frontotemporal derecha	No se realizó	Disminución de perfusión en lóbulo frontoparietal derecho, ictal con aumento de flujo frontoparietotemporal izquierdo.
<i>Caso 7</i>	Atrofia generalizada	Atrofia generalizada frontal derecha	No se realizó	Hipoperfusión frontotemporal derecha.

**SPECT Espectroscopia de foton unico*

Cuadro VII Tratamiento quirúrgico

Cirugía
 Edad de re-
 lización
 Edad de re-
 ciones trans-
 Complica-
 ciones PO
 tardías
 Complicacio

operatorias
 inmediatas

2 años 7 Corticotomía Baños No

frontoparietal

9 años Hemisfero No

tomía anato

mica dere

Empiemto sut Recidiva de

crisis. Diabe

tes insipida

Recidiva de

crisis

Endocrinalis

Hipertension arterial

4 años Hemisfero No

tomía anato

mica der.

atención.

Tratamiento de conducta y

crisis

Recidiva de

crisis

3 años Corticoto- No

con cortico

grafa.

Hemisfero

4 años

tomía anato

mica der.

Hemisfero

10 años

tomía anato

mica der.

Hemisfero

8 años

tomía anato

Lobectomia

temporal

izquierda

con cortico

corticografía

8 a 6 meses Hemisfero

mica izquier

da.

Hemisfero-

10 años

Sangrado,

Bradicardia

tora

Diabetes in

No

sipica

Neuroftec-

No

Recidiva de

crisis por

abandono

de TX

Se intención

dos tiempos

quirúrgicos

prevos que

se suspendieron

por alteraciones

de tiempo

de sangrado

con pérdida

del 50% del

volumen

circulante

Asociada a

descontrol

metabólico

(hiponatremia)

por diabetes

insipida.

Cuadro VIII Evolucion epiléptica postquirurgica

<i>Evolucion de epilepsia</i>	<i>Tipo de crisis</i>	<i>Duracion de las crisis</i>	<i>Tratamiento antiepileptico</i>	<i>Duracion tratamiento</i>	<i>Funcionalidad</i>	<i>Electroencefalograma</i>
<i>Caso 1</i>	Libre de crisis desde hace tres años	Tónico-clónico generalizadas asociadas a alteración metabólica.	-	VGB +PMD PMD	1 año 2 años	Hemiparesia residual que no dificulta la marcha,acude a escuela especial. Disminución de voltaje derecho no paroxístico.
<i>Caso 2</i>	Sin crisis desde hace 4 años.	-	-	DFH+FNB	En control	Acude a escuela especial,hemiparésico, no paroxístico leve. Disminución de voltaje derecho, no paroxístico.
<i>Caso 3</i>	Sin crisis después de la cirugía*	-	-	FNB + CBZ	En control	Hemiparesia* Asimetría hemisférica puntas occip.
<i>Caso 4</i>	Con recidiva de crisis dos meses después de la hemisferectomía	Estado epiléptico por tablas cianil Parciales complejas Tónico-clónico generalizadas	Crisis inconscientes tres cuatro crisis por semana	FNB DFH Infusion diazepam. FNB+DFH+ Topiramato	6 meses No	Mejoría en lenguaje,hemiparesia residual. Disminución de voltaje izquierdo puntas occip.
<i>Caso 5</i>	Sin crisis después de la cirugía(6 meses)	-	-	CBZ	En control	Hemiparesia incapacitante, no acude a la escuela sin problemas de lenguaje. Disminución de voltaje derecho.
<i>Caso 6</i>	Sin crisis	No	No	AVP FNB	En control	Hemiparesia residual,Disfunción de la memoria No tales y occipales a la escuela. Lentificación derecha puntas frontales y occipales.
<i>Caso 7</i>	Recidiva por abandono de tratamiento farmacológico	TCC	No	FNB DFH	6 meses	Hemiparesia residual Paroxismo frontal derecho

Cuadro IX Valoracion Neuropsicologica

	<i>Escolaridad</i>	<i>Valoracion Prequirurgica</i>	<i>Valoracion postquirurgica</i>
<i>Caso 1</i>	Kinder	Dificultad por limitacion motora Lenguaje normal. CI No se realizo	Dificultad para tareas visoespaciales, comprension de lenguaje completa y adecuada retencion verbal. CI 85%
<i>Caso 2</i>	Sin escolaridad.	No se realizo CI No se realizo*	Alteraciones conductuales, disminucion de atencion, dificultad para el calculo, hemianopsia izquierda. Alteraciones visoespaciales CI 41 Retraso mental
<i>Caso 3</i>	2 año de primaria (reprobado)	Alteraciones visoespaciales CI no se realizo	Se desconoce por abandono al seguimiento. CI no se hizo

Cuadro IX Valoracion Neuropsicologica(continuacion)

<i>Caso 4</i>	6 año(repro- bado)	Anomia y afasia CI no se hizo	Funciones izquierdas afectadas, dificultad para realizacion de tareas verbales, alteracion en el area de asociacion dominante. CI no se hizo
<i>Caso 5</i>	Sin escuela ridad	Sindrome frontal, con poca cooperacion para la valoracion CI no se hizo.	Mejoria de conducta, alteraciones motoras mejoria en la comunicacion CI no se hizo
<i>Caso 6</i>	Tercero de primaria	Disminucion de la atencion visual y auditiva y de la memoria inmediata disminucion de la coordinacion motriz Sx frontal CI no se hizo	No se realizo. CI no se hizo
<i>Caso 7</i>	Primaria completa irregular	Disfuncion bihemisferica, agnosia, apraxias, las crisis continuas no permiten proceso de pensamiento CI no se realizo	No se realizo CI no se hizo

*CI coeficiente intelectual

Cuadro X Histopatología

Hallazgos

- Caso 1* Corteza frontotemporal derecha con engrosamiento de leptomeninges. Infiltrado linfocitario. Parenquima con edema y necrosis focal laminar. Nódulos de microglia y necrosis neuronal. Pieza de Hemisferectomía con micrcalcificaciones, vasos con esclerosis, nódulos de microglia. Infiltrado perivascular.
- Caso 2* Pieza de cortitectomía con meninges engrosadas, lesión axónica neuronal y daño neuronal inespecífico.
- Caso 3* Pieza de hemisferectomía con proliferación de células de tipo gemistocístico, proliferación de microglia, infiltrado perivascular ocasional, disminución de número de neuronas. Meningoencefalitis focal no específica.
- Caso 4* Pieza de lobectomía temporal con inflamación perivascular, leptomenígea, astrogliosis .

CuadroX Histopatologia(continuacion)

Caso 5 Pieza de hemisferectomia con nódulos de microglia, inflamacion perivascular, neuronofagia, gliosis focal y atrofia.

Caso 6 Biopsia por estereotaxia lobulo frontal con perivascularitis linfocitica focal y gliosis reactiva
Lobulo temporal con necrosis neuronal gliosis y edema

Lobectomia Lobulo frontal Perdida neuronal, necrosis gliosis reactiva. Perivascularitis linfocitica. Edema focal. Inmunohistoquimica ENE (-) en neuronas, Sinaptosina (+) en neuronas PAGF(+) en sustancia blanca EBV (-).

Caso 7 Corteza del Lóbulo temporal y corteza motora con vacuolizacion y Gliosis.

Figura 1

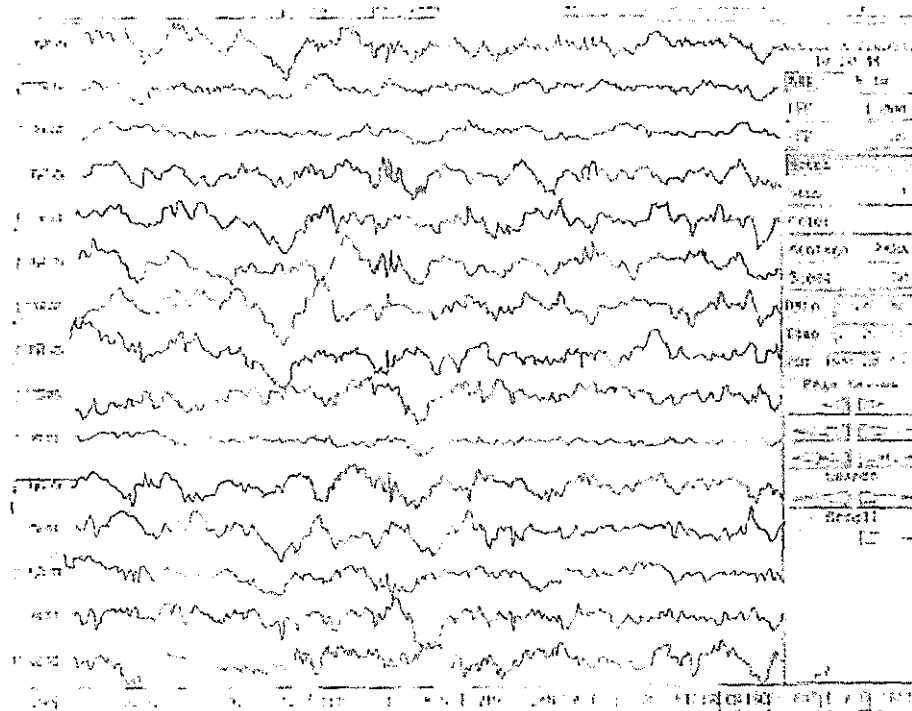


Fig 1. Estudio de EEG, el cual muestra actividad tetha delta difusa , con menor Voltaje en derivaciones derechas y presencia de ondas agudas en regiones Frontocentrales en forma bilateral.

Fig.2

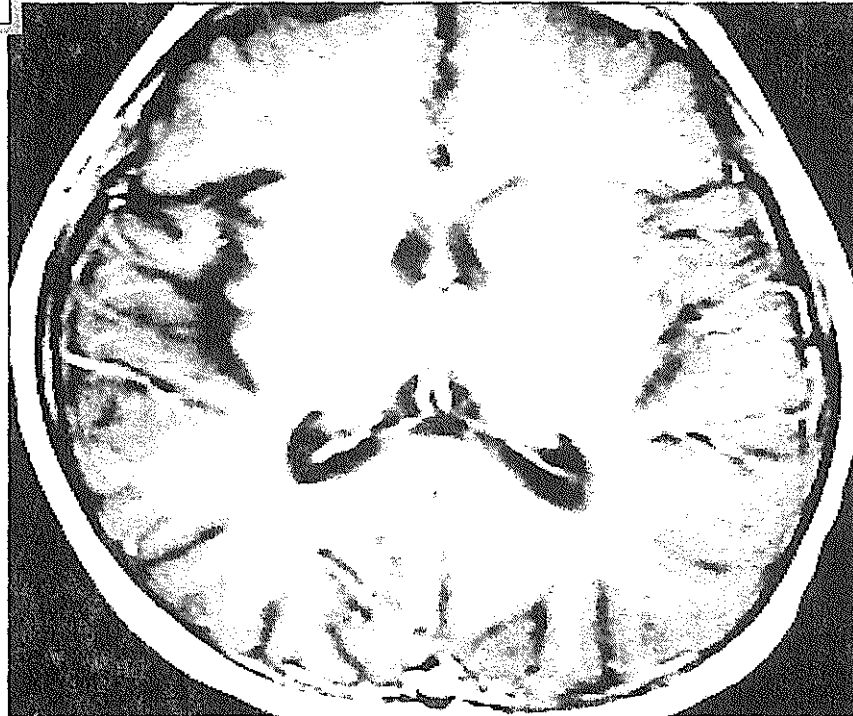
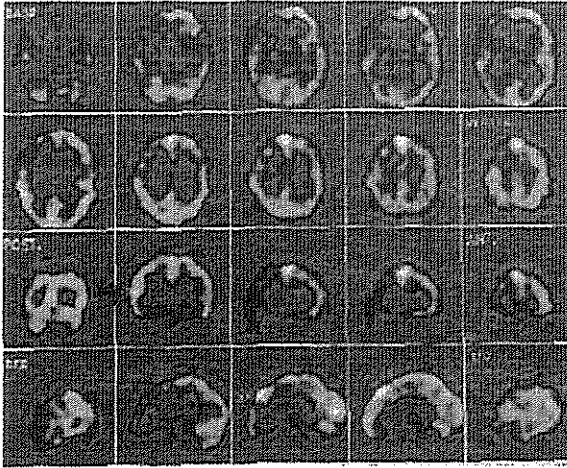
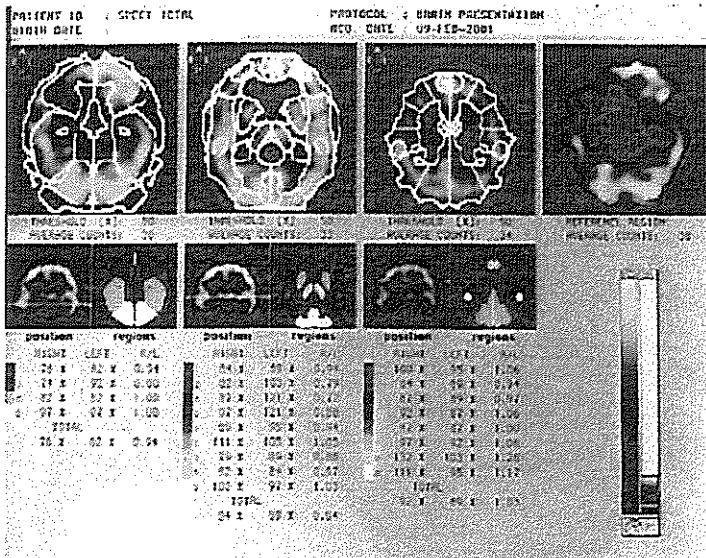


Fig 2. Estudio de Resonancia magnetica de paciente femenino de 5 años, con cuadro clinico de ER, la cual muestra hemiatrofia a nivel de region temporoinsular derecha. La paciente cursaba con mas de 2 años de evolucion con el cuadro clinico.



FIGURAS 3 Y 4



Estudio de SPECT de masculino de 13 años con diagnostico clinico de Encefalitis de Rasmussen, en Ictal el cual muestra aumento de flujo en la region frontotemporal izquierda e hipoperfusión en lóbulos frontoparietales predominando el lado derecho.

DISCUSIÓN.

La Encefalitis de Rasmussen es una entidad poco común, que de acuerdo a lo publicado se estudia en forma retrospectiva, ya que sus manifestaciones son hacia la progresión en un periodo de tiempo prolongado. En nuestro país oficialmente solo se ha publicado un caso por Rebolledo, Rojas y cols en 1996(26), el cual tuvo adecuada evolución posterior al tratamiento quirúrgico, pero se hace énfasis en la utilidad del Spect como herramienta diagnóstica para esta patología. No hay una estadística publicada por lo que tal vez nuestra serie es la más extensa.

Al igual que lo visto en la literatura anglosajona la edad de inicio de la enfermedad en nuestros pacientes fue la escolar.

De los antecedentes de importancia en estos pacientes, es importante la presencia de infección viral previa al inicio de la enfermedad, lo cual se observó en 4 pacientes, por lo que esto apoya de cierta manera la etiología viral como causa de esta encefalitis, solo un paciente tuvo antecedente de infección previa por herpes (varicela zoster). Este tipo de virus es el que más se ha (Vinters y Wang 1993 Jay y Becker en 1995) aislado por técnicas de histopatología en biopsias de pacientes afectados por ER y otras encefalitis.(9 y 10) no se menciona si en estos casos los pacientes afectados tuvieron antecedente de infección viral por herpes.

El deterioro motor y cognitivo fue igual que en otras series publicadas(22) es decir, dos años en promedio posterior al inicio de la enfermedad. La valoración del CI fue difícil en nuestros pacientes ya que algunos no tenían escolaridad, además de que el descontrol de crisis no permitía hacer una valoración correcta.

El patron de crisis que predomino en todos los casos fue parcial motor con evolucion ha estado parcial continuo a pesar de el tratamiento con politerapia , no difiere de lo ya publicado, este es un dato importante para el diagnostico de encefalitis de Rasmussen(ER). Es importante recalcar que tambien hubo presencia de crisis parciales complejas ,por lo que esto no excluye el diagnostico.

Todos los pacientes presentaron sintomatología asociada a politerapia y los manejos no convencionales(esteroides) funcionaron poco tiempo en los tres pacientes a los que se aplicaron, por lo que queda la duda de que si funcionan o posiblemente sea mejor su aplicación en etapas muy tempranas de la enfermedad lo cual es difícil de determinar ademas de que se necesitaria un estudio comparativo, es decir dos opciones de manejo con un numero mayor de pacientes con un esquema estandarizado de tratamiento, como el propuesto por Anderman, Hart y Cortez (23) con esteroides, comparándose con Inmunoglobulinas o plasmateresis , la cual fue ya valorada por Andrews y cols. (32) .

Los estudios de imagen fueron en nuestros casos una herramienta útil para determinar el diagnostico de ER en combinación con la clínica, ya que mostraron hemiatrofia en todos los casos.El SPECT(espectroscopia de fotón unico) solo se realizo en dos pacientes por lo que no podemos concluir su utilidad.

El estudio de EEG en nuestros pacientes mostro afección de un hemisferio en cuanto a patron estructural tanto cortical como subcortical y focalización, teniendo correlacion con la cronicidad de la enfermedad. El videoelectroencefalograma solo mostro correlato clinico en un paciente, por lo que este estudio no es especifico

para hacer el DX de ER al igual que el EEG si no más bien nos ayuda a definir la focalización y a decidir el tratamiento quirúrgico. No hay diferencia de estos hallazgos con otras series publicadas.(16, 17).

Los estudios de laboratorio, no dieron algún resultado en particular que orientara a que la etiología del cuadro de ER fuera de origen autoinmune y/ o viral, solo dos casos tuvieron anticuerpos antinucleares positivos al igual que el caso publicado por Andrews y cols, en donde se encontro por histopatología daño vascular a nivel ultraestructural en un caso, posiblemente por vasculitis(12). Dos pacientes tuvieron niveles discretamente elevados de inmunoglobulinas de liquido cefalorraquideo, por lo que tal vez el estudio inmunológico podría ser un poco mas específico a este nivel que por serología.

El análisis de IgM para virus tanto en sangre como liquido cefalorraquideo, no demostro ninguna alteración en nuestros pacientes. Como ya se menciona, lo que se ha logrado el aislamiento de partícula viral en tejido cerebral afectado(9,10) no asociado a elevación de anticuerpos para algun tipo de virus en liquido cefalorraquideo o suero. La técnica de reaccion de polimerasa en cadena podría ser de gran utilidad para definir la etiología viral en la ER. La segunda parte de nuestro trabajo esta enfocada a el análisis molecular utilizando esta tecnica a fin de aislar algun tipo de partícula viral y determinar el tipo de celular que predomina en el proceso inflamatorio, en la literatura medica se ha visto que la linea celular que predomina es la linfocitaria (30).

Podemos inferir la posibilidad de que la etiología viral y autoinmune pudieran estar mezcladas ya que posiblemente el proceso inflamatorio por la invasión viral puede desencadenándose una reacción inmunológica exagerada, lo que sugiere que sería útil buscar ambos factores en el tejido cerebral afectado.

La decisión de intervención quirúrgica en todos los casos fue basándose en el cuadro clínico, la progresión y refractariedad de la epilepsia a fin de impedir la progresión del deterioro cognitivo en los pacientes. El tiempo promedio de realización de cirugía fue de 4.7 años posterior al inicio de la enfermedad, solo un paciente se sometió a Hemisferectomía anatómica de primera intención. La mayoría de los pacientes con resección parcial al inicio por recidiva tuvieron que someterse a resección completa. De acuerdo a lo ya escrito la hemisferectomía sigue siendo el tratamiento más beneficioso hasta el momento para estos pacientes.(24, 5).

Se observaron las complicaciones trans y postoperatorias comunes a cualquier intervención quirúrgica , no hubo defunciones.

La funcionalidad mejoró en todos los pacientes, dos casos no tuvieron adecuado seguimiento por falta de atención de los padres. La hemiparesia fue la secuela más importante.

Los hallazgos histopatológicos por microscopía de luz no fueron diferentes a otros. No se encontraron alteraciones diferentes a encefalitis crónica (como displasias corticales, tumores). Un paciente tenía el antecedente de un probable absceso

cerebral por imagen sin embargo por histopatología no se halló evidencia del mismo.

La segunda parte de nuestro trabajo, ya en forma prospectiva estará enfocada a una valoración más completa de los casos sospechosos de ER enfocándose a su etiología incluye los aspectos clínicos ya conocidos, la realización de estudios neurofisiológicos y de imagen tanto estructural como funcional, un perfil inmunológico completo que incluye Inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM), complemento sérico, C3- C5 y anticuerpos antinucleares, también en líquido cefalorraquídeo se incluirá el estudio de Inmunoglobulinas, bandas oligoclonales, e índice de producción de albumina inmunoiglobulina. Se realizará perfil viral pareado de los virus más importantes asociados a esta patología sobre todo los de la familia del Herpes y el Ebstein Barr.

CONCLUSIONES.

- 1.La Encefalitis de Rasmussen es un padecimiento poco frecuente y poco estudiado en nuestro medio, con un caso publicado hasta la fecha.
- 2.La etiología de esta entidad no esta muy clara aun, se debe seguir considerando la etiología viral y autoinmune como posibilidad o la combinación de ambas, por lo que el estudio histopatológico ultraestructural hasta el momento es el podria ser de gran utilidad como nueva linea de investigación en más casos.
- 3.De todos los tratamientos el tanto antiepilépticos como farmacoso convencionales (inmunoterapia y los antivirales) no se ha demostrado su eficacia, se necesitaria estudios comparativos para demostrarla sobre todo en los no convencionales , valorando su uso en etapas más tempranas de la enfermedad.
- 4.Los estudios de gabinete deben ser complementados, con estudios funcionales como el SPECT para tener una valoración más completa de los pacientes sospechosos de ER.
- 5.La Hemisferectomia sigue siendo el unico tratamiento beneficioso para el paciente a fin de mejorar la calidad de vida y detener el deterioro cognitivo.
- 6.Los hallazgos histopatológicos fueron simllares a los ya encontrados por otros autores. No se encontraron alteraciones diferentes.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.Rasmusen TB. Chronic encephalitis and seizures: historical introduction. Chronic encephalitis Rasmussen's syndrome.Boston:Butherworth-Heinemann.1991:245-61.
- 2.Rasmussen T, Olszewki J, Lloyd-Smith D. Focal seizures due to "chronic encephalitis" and epilepsy. Neurology. 1958; 8:435-445.
- 3.Kozhevnikov AYA.A particular type of cortical epilepsy (epilepsy corticalis sive partialis continua) (in Russian). Meditsinskoye Obozrenie 1894,421:140. Translated from de Russian by Asher DM in Anderman F, ed. Chronic encephalitis and epilepsy-Rasmussen syndrome. Boston: Butherworth-Heinemann. 1991:245-61.
- 4.Anderman F, Chronic encephalitis and epilepsy-Rasmussen syndrome Boston Butherworth-Heineman. 1991.245-61
- 5.Anderman F. Rasmussen TB. Chronic Encephalitis and Epilepsy :an overview, Boston Butherworth-Heineman. 1991.245-61.
- 6.Hart .Y, Anderman F, Rasmussen TB. Chronic encephalitis and Epilepsy (Rasmussen syndrome) recent developments. Recent Advances in Epilepsy. Edit. Pedley TA Meldrum BS,,1995.189-203.
7. Gupta PC, Rapin I, Horopian DS, Roy S, Liena JF, Tandon PN. Smoldering encephalitis in children.Neuropediatrics.1984;15 191-97.
- 8..Jay V, Becker LE. Surgical pathology of epilepsy resections in childhood. Seminars en Pediartric Neurology. 1995;2(3):227-36.
- 9.Jay V, Becker LE , Otsubo H., Cortez M, Hwang P,Hoffman HJ, Zielenska M Pathology of chronic herpes infection associated with seizure disorder: a report of two cases with tissue detection of herpes simplex virus 1 by the polymerase chain reaction. Pediatric Pathology Lab Med.1995(45);131-146.
- 10.Harvey SA, Andermann F, Hopkins IJ, Kirkman T, Berkovic SF. Chronic encephalitis (Rasmussen's syndrome) and ipsilateral uveitis, Annals of Neurology. 1992(32):826-29

11. Andrews JM; Thompson J; Pyscher TJ, Walker ML, Hammond ME. Chronic encephalitis, epilepsy, and cerebrovascular immune complex deposits. *Annals of Neurology*. 1990(28):88-90.
12. Rogers RW, Andrews I, Gahring LC, Wisenhand T, Cauley K, Crain B, Hughes T, Heinemann S, Manamara J. Autoantibodies to Glutamate Receptor G3R In Rasmussen´s Encephalitis. *Science* 1994(265):649-51.
13. Palmer CA, Geyer JD, Keating J, Gillian F, Kuzniecky R, Morawetz RB, Bebin M. Rasmussen´s encephalitis with concomitant cortical displasia: the role of GluR3. *Epilepsia* 1999;40(2):242-247.
14. Palcoux JB, Carla H, Tardieu M, Carpertier C, Sebire G; Garcier JM, Lorette Y, Meyer M, Malpuech G; Plasma exchange in Rasmussen encephalitis. *Ther Apher* 1997.1(1) :79-8215.
15. Rasmussen T, Andermann F. Rasmussen syndrome: symptomatology of the syndrome of chronic encephalitis and seizures: 35 year experience with 51 cases. In: Luders Ho, ed *epilepsy surgery*. New York Raven press. 1991: 171- 182.
16. Capovilla G, Paladin F, Bernardina BD. Rasmusen syndrome: Longitudinal EEG study from the first seizure to epilepsy partialis continua. *Epilepsia* 1997;38(4):483-8.
17. Beaumanoir A, Grioni D, Kullman G, Tiberti A, Valseriati D. Electroencephalografic anomalies in the prodromic phase of Rasmussen´s syndrome. Report of two cases. *Neurophysiology Clinics* 1997;27;(1):25-32.
18. Yacubian EM, Marie SK, Valerio RM, Jorge CL, Yamaga L, Buchipiguel CA. Neuroimaging findings in Rasmussen´s syndrome. *J Neuroimaging* 1999, 7(1): 16-22.
19. Geller E, Faerber EN, Legido A, Melvin JJ, Hunter JV, Wang Z, de Charadevian Rasmussen encephalitis: complementary role of multitechnique neuroimagen. *American Journal of Neuroradiology* 1998 Marzo;19(3):445-9.

- 20 .De Toledo J.C, Smith B.D. Partial successful treatment of Rasmussen´s Encephalitis with Zidovudine: Symptomatic Improvement followed by involvement of the contralateral hemisphere. *Epilepsia*. 1994;35(2).252-55.
- 21.Mclachlan R, Levin ST, .Blame W.Treatment of Rasmussen syndrome with ganciclovir. *Neurology* 1996 47:925-28.
- 22.Chinchilla D, Dulac O, Robain O, Plouin P, Ponsot JF, Pinel D, Graber D. Reappraisal of Rasmussen syndrome with special emphasis on treatment with high doses of steroids, *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1994;57 1325-1333.
23. Hart Y, Cortez M, Anderman F, Hwuang P, Fish DR, Dulac O, Silver K, Fejerman H, Sherwin A, Caraballo R. 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.
24. Warwick J, Peacock BS. Hemispherectomy for the treatment of intractable seizures in childhood. *Neurosurgery clinics of North America*; 1995: 6, :549-6
- 25.Vinning E PG, Freeman JM, Brandt J, Carson BS, Uematsu S. Progressive Unilateral encephalopathy of childhood(Rasmussen´s syndrome)a Reappraisal. *Epilepsia* 34(4):639-650 1993.
26. Rebolledo Aguilar F,Rojas Bautista J:C,Villanuéva Perez R,Morales Hernandez S,SPECT-99Tc-HMPAO en un caso de epilepsia parcial continua y encefalitis focal *Revista de investigación clinica* .Vol 48(3) Mayo Junio de 1996.
- 27.Walter GF,Renella RR,.Ebstein-Barr virus in brain and Rasmussen encephalitis associated with epilepsy. *Lancet* 1989;1:279-280.
- 28.Power Copeland SD,Blume WT,Girvin JP,Rice GPA.Cytomegalovirus and Rasmussen encephalitis.*Lancet*;336:1282-84.
- 29.Pass Yoav. The pathophysiological mechanism underlying Rasmussen´s encephalitis: a debate. *Trends in neuroscience*1998;21(11):469-68.
- 30.Uccell A,Laxer KD,Jeong CM,Vinters HV,Tourtellotte WW,Hauser SL,Okserberg J.R.Local –clonal expansion of Infiltrating T Lymphocytes in Chronic Encephalitis of Rasmussen. *The Journal of Immunology* 1997,158:1428-1437.

31. Farrel MA, O'Droogan DL, Secon J, Poukens B, Quinn V, Vinters C. Chronic encephalitis associated with epilepsy: immunohistochemical and ultra structural studies. *Acta Neuropathologica* 1995; 89:313.

32. Andrews PI, Dicher, Berkovic SF, et al. Plasmapheresis in Rasmussen encephalitis. *Neurology* 1996; 46:242-46.

AGRADECIMIENTOS.

A mis hijas Irene, Maria Luisa, Maria Cecilia(por orden de nacimiento) que son lo mas hermoso que me ha pasado en mi vida.

A mis tutores por la paciencia y ayuda que me ofrecieron para hacer posible la realizacion de este trabajo.

A mis padres por apoyarme en todos los momentos dificiles de mi vida.

A Amairani y a el Compadre ,pacientes de los cuales aprendi mucho.

A Angel padre de mis hijas y la persona que más quiero, a pesar de todo.