

Evaluación neuropsicológica en un caso de síndrome de Rasmussen de inicio tardío

Neuropsychological evaluation in a case of late-onset Rasmussen syndrome

André Salviaierra PhD, Ana Ruth Díaz-Victoria MSc

Resumen

El síndrome de Rasmussen (SR) es una rara encefalitis caracterizada por la inflamación de un hemisferio cerebral que cursa con atrofia, deterioro neurológico y cognitivo. Se presenta a una paciente de 42 años, sin antecedentes previos significativos y con diagnóstico de epilepsia desde los 24 años, reporta crisis epilépticas en distintas ventanas de tiempo con cese temporal, pero con constantes reinstalaciones de episodios más agudos y farmacorresistentes. La exploración neurológica destaca hiperkinesia de las extremidades, con movimientos de flexión y extensión persistentes. La evaluación neuropsicológica realizada con el test de MoCA, figura compleja de Rey y Token test, evidencian deterioro cognitivo severo con presencia de síntomas psiquiátricos. Asimismo, los resultados del electroencefalograma muestran enlentecimiento unilateral hemisférico con comienzo focal unilateral y la resonancia magnética evidencia atrofia generalizada del hemisferio izquierdo, elementos que respaldan el diagnóstico para SR de inicio tardío. Para finalizar, se ofrece información sobre las manifestaciones neuropsicológicas asociadas.

Palabras clave: Síndrome de Rasmussen; Encefalitis; Epilepsia; Neuropsicología.

Abstract

Rasmussen syndrome (RS) is a rare encephalitis characterized by inflammation of one cerebral hemisphere that causes atrophy, neurological and cognitive impairment. We present a 42-year-old female patient, with no significant previous history and diagnosed with epilepsy since she was 24 years old, epileptic seizures are reported in different time windows with temporary cessation, but with constant reinstalations of acute and drug-resistant episodes. Neurological examination revealed hyperkinesia of the extremities, with persistent flexion and extension movements. The neuropsychological evaluation carried out with the MoCA test, Rey's complex figure and Token test, shows severe cognitive impairment with psychiatric symptoms. In addition, electroencephalogram results show unilateral hemispheric slowing with unilateral focal onset and MRI evidence of generalized atrophy of the left hemisphere, elements supporting the diagnosis of late-onset RS. Finally, information is offered about the associated neuropsychological manifestations.

Keywords: Rasmussen syndrome; Encephalitis; Epilepsy; Neuropsychology.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 2, 2024

Introducción

El síndrome de Rasmussen (SR) es una rara encefalitis caracterizada por la inflamación unilateral de un hemisferio cerebral que cursa con atrofia, deterioro progresivo a nivel neurológico y cognitivo¹ afectando típicamente a población infantil.

Su prevalencia no supera los 2.4 casos por cada 10 millones de personas y a pesar de ser considerada una enfermedad infantil, se reportan casos de pacientes adultos, representando aproximadamente el 10% del total de casos de SR² La causa aún no está definida, pero se considera

una respuesta autoinmune anormal en el cerebro. Algunos estudios inmunológicos e histopatológicos sugieren que el daño cerebral en el SR está mediado por células T, particularmente por la producción de anticuerpos séricos contra receptores de glutamato R3 (GluR3)³

El curso clínico incluye un periodo inicial prodrómico, caracterizado por síntomas relativamente menores pasando después a una etapa aguda, donde destaca la pérdida progresiva de tejido cerebral del hemisferio afectado, desencadenando una disminución funcional (hemiparesia, hemianopsia y deterioro cognitivo) acompañada de frecuentes

convulsiones motoras focales reñentes a medicación. Por último, en la etapa residual el deterioro cognitivo y las convulsiones siguen siendo significativas pero menores a las de la fase aguda⁴. Independientemente de la etapa, la manifestación de síntomas es contralateral al hemisferio afectado.

El tratamiento está orientado a controlar las convulsiones y reducir la inflamación, empleándose antiepilépticos y esteroides, respectivamente. Eventualmente, es posible emplear inmunomoduladores para retardar su progresión. No obstante, las técnicas de resección quirúrgica suelen ser más efectivas, particularmente la hemisferectomía funcional (desconexión quirúrgica del hemisferio afectado) es actualmente, la mejor opción terapéutica para de detener el SR!¹

Presentación del caso

Paciente mujer de 41 años de edad, con bachillerato concluido, ama de casa, casada. Niega consumo de sustancias psicoactivas, tabaco, sin antecedentes de enfermedades en la infancia, cirugías o traumatismos. Como único antecedente patológico, diagnóstico de epilepsia a los 24 años, debutando con crisis generalizadas. Un año después, presenta un episodio similar, por lo que recibe tratamiento con lamotrigina, manteniendo así un control parcial durante 8 meses, pero vuelve a presentar episodios por lo que se agrega lacosamida y arginina vasopresina al tratamiento, manteniendo las crisis controladas durante 8 años.

No obstante, a los 38 años de edad presenta nuevamente las crisis, acompañadas además de arresto del lenguaje, balbuceo y contracción forzada de todas las extremidades con movimientos de golpeteo cefálico contra las superficies. Se ajusta el tratamiento a lamotrigina, citalopram y clonazepam, manteniendo así ausencia de crisis durante 8 meses. Al año siguiente, se reinstala la crisis, presentando un mayor compromiso del habla con movimientos autolesivos y aumento de 2 a 3 episodios por semana.

Respecto al padecimiento actual, es ingresada a la unidad hospitalaria por sus familiares, reportan que desde hace dos semanas presenta una instalación súbita de crisis durante 30 a 60 minutos que se acompaña de agresividad, risas injustificadas, neologismos, fonemas incomprensibles, con pérdida de fuerza muscular de sostenimiento en extremidades inferiores y golpeteo cefálico posterior con superficies de apoyo.

Los reportes de la Unidad de Neurología, manifiestan que, la paciente se muestra somnolienta, pero con respuesta a estímulos verbales, lenguaje no fluente, no nomina, sin comprensión y repetición. En cuanto a la evaluación de nervios craneales, no fueron posibles de valorar debido a la falta de cooperación y condición de la paciente. Respecto a la evaluación de tono y trofismo, adecuados, aunque con hipercinesia de las cuatro extremidades (movimientos de flexión y extensión persis-

tentes), ausencia de reflejos patológicos, signos meníngeos ausentes y sin datos de disfunción autonómica.

Discusión

Las características histopatológicas del SR, incluyen inflamación cortical, pérdida neuronal y gliosis de un solo hemisferio cerebral, acompañada de nódulos microgliales junto a linfocitos perivasculares y muerte neuronal. Destacando en etapas avanzadas astrogliosis marcada. Por otro lado, los mecanismos inmunopatológicos incluyen degeneración causada mediada por anticuerpos, citotoxicidad de células T y degradación de células nerviosas inducidas por microglías⁵.

Es frecuente encontrar artículos que indican la participación del GluR3. No obstante, recientes hallazgos reportan que los anticuerpos anti-GluR3 no son sensibles ni específicos del SR. Por tanto, se toma interés en otros anticuerpos, como la deficiencia de la proteína presináptica Munc18-1, asociada con el bloqueo de la liberación de neurotransmisores, generando apoptosis y neurodegeneración generalizada⁶. Asimismo, se reporta que aproximadamente el 10% de las células T en las lesiones inflamatorias, son linfocitos T citotóxicos positivos que liberan moléculas granzima-B, en posiciones cercanas a las neuronas y astrocitos, provocando su apoptosis y contribuyendo así con la patogénesis del SR³. Para este caso no se realizó un análisis histopatológico, pero sí punción lumbar, con resultados dentro de los parámetros normales, con perfil reumatológico sin alteraciones, serologías virales negativas y anticuerpos onconeuronales con resultados negativos.

En cuanto a la valoración con técnicas de neuroimagen y registro electrofisiológico, el SR se asocia con deterioro de la actividad electroencefalográfica (EEG) de fondo, particularmente enlentecimiento unilateral del EEG; conforme se encuentra en este caso EEG con actividad epiléptica frontocentral izquierda. Por otro lado, las imágenes por resonancia magnética (IRM) evidencian hemiatrofia y la tomografía por emisión de positrones reporta hipometabolismo de un solo hemisferio afectado⁷; los estudios de IRM de la paciente evidencian atrofia generalizada del hemisferio izquierdo y atrofia hipocampal izquierda (figura 1). Así mismo, el análisis por volumetría cerebral confirma las impresiones (tabla 1).

Tabla 1. Volumetría cerebral por resonancia magnética.

Estructura	Volumen (cm3/%)	Derecho (cm3/%)	Izquierdo (cm3/%)
Cerebro	785.15/64.81	411.20/33.94	373.95/30.82
Cerebelo	106.34/8.78	52.84/4.36	53.52/4.42
Mesencéfalo	19.81/1.63	-	-
Fluido cerebro espinal	300.23/24.78	-	-
Total	1211.53cm/100		

Por otro lado, la evaluación neuropsicológica realizada con el test de MoCA, figura compleja de Rey y test de Token, evidencian un cuadro neuropsicológico con deterioro severo (tabla 2). Es preciso mencionar que, cuando se realizaba la evaluación, la paciente presentó una crisis epiléptica focal de más de 4 minutos de duración, motivo por el cual se tuvo que suspender la evaluación y reanudarla después.

En general, durante la evaluación de las funciones cognitivas se observaba inusualmente lentificada, eviden-

ciando claras alteraciones significativas (tabla 3), semejante a los reportes de otros estudios de SR de inicio tardío.⁸

De forma particular, al momento de presentar la crisis, inició con risas inmotivadas, seguidas de un episodio de ira, donde elevaba la voz y realizaba ademanes despectivos a los evaluadores, para después oscilar aleatoriamente entre llanto, carcajadas y enojo, con un incremento de movimientos faciales de algunos segundos de duración. En el postictal, se mostró ligeramente confusa y llorosa.

Si bien el SR es una forma rara de epilepsia asociada a una inflamación unihemisférica con atrofia progresiva, considerada un padecimiento de la infancia, se reportan casos de pacientes con inicio tardío (a los 20, 25 y 45 años), que suelen ser infradiagnosticados en etapas tempranas debido a una lenta progresión de la enfermedad. No obstante, los cuadros incluyen remisión temporal de las convulsiones epilépticas que generan farmacoresistencia gradual hasta progresar a una epilepsia parcial continua, asociada a alteraciones psiquiátricas y déficit neurológico cortical unilateral progresivo.⁹ En efecto, para este caso la paciente presentó remisión temporal de las crisis epilépticas espaciadas por largos periodos de tiempo, haciéndose en cada reinstalación más resistentes al tratamiento farmacológico y agregándose sintomatología psiquiátrica como disfunción cognitiva.

Existen reportes de pacientes de 52 años con inicio tardío del SR, presentando síntomas semejantes a los narrados: inicio tardío de la epilepsia, con ausencia de hemiplejía, progresión lenta y sin complicaciones cerebrales en las IRM iniciales. En general, se caracteriza una fase prodrómica más larga y un inicio tardío.¹⁰ Solo para mencionar, se han encontrado hasta 68 casos de pacientes con criterios diagnósticos para SR de inicio tardío.¹¹

En ese sentido, esta paciente de 42 años, cumple con los criterios establecidos en la Declaración de Consenso Europeo para el diagnóstico y tratamiento del SR² y los criterios de evaluación clínica.¹² (a) Presentación clínica con predominio de convulsiones focales con epilepsia parcial continua y déficit cortical proveniente de un hemisferio cerebral, (b) EEG con hallazgos que muestran actividad focal lenta asociada con descargas ictales epileptiformes multifocales lateralizadas, (c) IRM con evidencia de atrofia hemisférica unilateral correlacionado con el déficit neurológico y cognitivo; criterios suficientes para el diagnóstico de SR.¹³

Respecto al tratamiento, los medicamentos anticonvulsivos no suelen detener las convulsiones y los anti-moduladores reportan mejoría en las primeras etapas del síndrome o en pacientes con progresión lenta. Por su parte, el uso de inmunoglobulinas intravenosas, tacrolimus, azatioprina, adalimumab, micofenolato mofetilo o natalizumab, son temporalmente paliativos y solo logran retrasar la progresión del SR.⁷

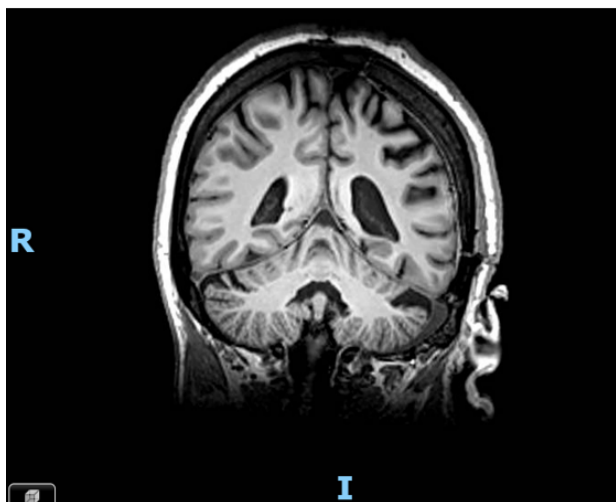


Figura 1. IRM: T2. Atrofia generalizada del hemisferio izquierdo con predominio de área parietal, dilatación ventricular y atrofia cerebelosa izquierda.

Tabla 2. Evaluación neuropsicológica.

Instrumento	Puntuación	Interpretación
Test de MOCA	Pd= 4/30	Deterioro severo
Figura compleja de Rey	Pd=0/36 [Pc<5]	Deterioro severo
Copia	Pd=0/36 [Pc<5]	
Memoria inmediata	Pd=0/36 [Pc<5]	
Token test	Memoria diferida Pd=3.5/36	Deterioro severo

Pd= Puntuación directa; Pc= Percentil

Tabla 3. Evaluación de funciones cognitivas.

Función	Observaciones
Orientación	Persona, lugar y tiempo conservados
Atención	Tónica conserva, fásica con afectación leve
Lenguaje	Fluencia semántica, fonológica y comprensión, con afectación severa. Lectura y escritura no valorable
Memoria	Registro, mantenimiento, evocación con afección severa
Gnosias	Visual y auditiva conservada, visoespacial con afectación moderada
Praxias	Afectación moderada

*No se realizaron evaluaciones de otros dominios por la condición de la paciente, hospitalizada y en cama.

Pueden considerarse técnicas quirúrgicas de desconexión. La callosotomía tiene como objetivo desenlazar los hemisferios cerebrales mediante la disrupción de la sustancia blanca que los conecta (cuerpo calloso). Sin embargo, es asociada con mayores complicaciones, hematomas (epidurales o subdurales), meningitis, trombosis profunda o la presencia de síndromes generados como resultado de la propia desconexión (mutismo, síndrome de la desconexión crónica o agudo).¹⁴ Por otro lado, la hemisferectomía funcional es un procedimiento quirúrgico que consiste en la preservación del árbol vascular y la desconexión de las fibras frontales horizontales, estructuras mesiales temporales, cuerpo calloso, capsula interna y corona radiada. Esta técnica, reporta mayor eficacia para el tratamiento del SR.¹⁵

En esa misma línea, es posible contemplar técnicas quirúrgicas de resección, como la hemisferectomía anatómica que consiste en la resección de un hemisferio cerebral, pero únicamente cuando no se logran objetivos terapéuticos tras una hemisferectomía funcional previa.¹⁴

En cualquier caso, el tratamiento debe adaptarse a cada individuo en función de la gravedad de los síntomas. No obstante, resulta complejo determinar cuándo es el momento adecuado para realizar una intervención quirúrgica.

Conclusiones

El síndrome de Rasmussen se describe clásicamente como una rara encefalopatía infantil, caracterizada por la inflamación unilateral de un hemisferio cerebral que cursa con atrofia, deterioro progresivo a nivel neurológico y cognitivo. No obstante, también se reportan casos de adultos que pueden verse afectados. La causa aún no está definida, pero se considera una respuesta autoinmune anormal en el cerebro, aunque no son claros los anticuerpos específicos presentes en la aparición del SR.

Este reporte presenta el caso de una paciente de 42 años sin antecedentes previos significativos y con diagnóstico de epilepsia desde los 24 años. Reporta crisis epilépticas en distintas ventanas de tiempo con un cese temporal, pero con constantes reinstalaciones de episodios más agudos y farmacorresistentes. Los reportes de la exploración neurológica destacan hipercinesia de las cuatro extremidades con movimientos de flexión y extensión persistentes. Asimismo, la evaluación neuropsicológica, evidencian un cuadro neuropsicológico con deterioro severo y presencia de síntomas psiquiátricos. Por su parte los estudios de EEG reflejan un enlentecimiento unilateral hemisférico con comienzo focal unilateral y la IRM evidencian atrofia generalizada del hemisferio izquierdo; compatible con los criterios para el diagnóstico de SR.

Concerniente al tratamiento, está orientado a controlar las convulsiones y reducir la inflamación, pueden usarse antiepilépticos y esteroides, respectivamente.

No obstante, solo ralentizan el proceso, por lo que son usuales las intervenciones quirúrgicas que buscan desconectar el hemisferio afectado.

Para finalizar, existen reportes de pacientes con SR de inicio tardío, los cuales suelen ser infradiagnosticados en etapas tempranas debido a una lenta progresión de la enfermedad. El análisis de este reporte puede contribuir a entender las manifestaciones asociadas al SR en pacientes adultos, los cuales parecen caracterizarse por un inicio tardío de la epilepsia, con progresión lenta y sin complicaciones neuropsicológicas significativas en estadios iniciales.

Referencias

1. Mastrangelo M, Mariani R, Menichella A. Eponym: Rasmussen syndrome. *European journal of pediatrics*. 2010;169(8):919–24. <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1148-0>
2. Bien C, Granata T, Antozzi C, Cross J, Dulac O, Kurthen M, Lassmann H, Mantegazza R, Villemure J, Spreafico R, Elger C. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain: A journal of Neurology*. 2005;128(3): 454–71. <https://doi.org/10.1093/brain/awh415>
3. Granata T. Rasmussen's syndrome. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2003; 24(4):239–43. <https://doi.org/10.1007/s10072-003-0086-2>
4. Bien C, Schramm J. Treatment of Rasmussen encephalitis half a century after its initial description: Promising prospects and a dilemma. *Epilepsy Research*. 2009; 86(2-3): 102-12. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.06.001>
5. Varadkar S, Bien C, Kruse C, Jensen F, Bauer J, Pardo C, Vincent A, Mathern G, Cross J. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *The Lancet. Neurology*. 2014;13(2):195–205. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70260-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70260-6)
6. Álvarez-Barón E, Bien G, Schramm J, Elger C, Becker A, Schoch S. Autoantibodies to Munc18, cerebral plasma cells and B-lymphocytes in Rasmussen encephalitis. *Epilepsy Research*. 2008;80(1):93-7. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2008.03.007>
7. Lagarde S, Boucraut J, Bartolomei F. Medical treatment of Rasmussen's Encephalitis: A systematic review. *Revue neurologique*. 2022; 178(7):675–91. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.01.007>
8. Wang Q, Zhu Z, Wang G, Sun L, Qiu J. Functional Hemispherectomy for Adult Rasmussen Encephalitis: A Case Report and Literature Review. *Turkish neurosurgery*. 2019; 29(6):945–9. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.21188-17.1>

9. Rodríguez-Vega O, Barreto-Acevedo E, Becerra-Zegarra A, Cortez-Salazar L. Retos en el diagnóstico y tratamiento de la Encefalitis de Rasmussen de inicio tardío: Reporte de tres casos. *Revista de Neuro-Psiquiatría*. 2022;85(4):294-302. <https://doi.org/10.20453/rnp.v85i4.4370>
10. Jamoussi M, Jamoussi H, Fray S, Echebbi S, Ben-Ali N, Fredj M. Adult-onset Rasmussen encephalitis and Parry Romberg syndrome overlap. *Neurological Sciences*. 2021;42(11):4815-20. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05488-5>
11. Dupont S, Gales A, Sammey S, Vidailhet M, Lambrecq V. Late-onset Rasmussen Encephalitis: A literature appraisal. *Autoimmunity Reviews*. 2017;16(8):803-10. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.022>
12. Olson H, Lechpammer M, Prabhu S, Ciarlini P, Poduri A, Gooty V, Anjum M, Gorman M, Loddenkemper T. Clinical application and evaluation of the Bien diagnostic criteria for Rasmussen encephalitis. *Epilepsia*. 2013; 54(10):1753-60. <https://doi.org/10.1111/epi.12334>
13. González L, Galdámez G. Encefalitis de Rasmussen: Reporte de un caso. *Crea Ciencia*. 2009;10(7): 6-12. <https://doi.org/10.5377/creaciencia.v0i10.8151>
14. Hodelin E, Quintanal N, Morales L, Hernández Z, Abreu A. Apuntes sobre la cirugía de la epilepsia farmacorresistente. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*. 2021;11(3):e972. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-01062021000300026&lng=es&tlng=es.
15. Fandiño J, Tejada K, Suarez M, Rocha J, De León K, Dorado M, Camargo L. Hemisferectomía: experiencia institucional y revisión sistemática de la literatura. *Neurología Argentina*. 2020;12(2):90-7. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2020.02.001>