

ENCEFALITE DE RASMUSSEN

A propósito de um caso clínico



Consulta de Neuropediatria

Departamento de Pediatria

Diretora do Departamento: Dr.^a Helena Carreiro

Joana Amaral

Catarina Luís

Caso Clínico



Identificação

Nome: CF

Idade: 7 anos

Sexo: Feminino

Raça: Caucasiana

Naturalidade: Portuguesa

Caso Clínico



Antecedentes Familiares

Mãe – patologia bipolar (não medicada); EEGs pedidos no contexto de cefaleias e alterações do comportamento: atividade paroxística sugestiva de pequeno mal epilético.

Pai – perturbação obsessivo-compulsiva (medo patológico de contaminação VIH).

Avó materna – patologia bipolar; epilepsia de ausências na infância.

Caso Clínico



Antecedentes Pessoais

- Gravidez vigiada;
- Parto eutócico às 39S
- IA 9/10
 - Sem intercorrências no período neonatal
- Seguida em consulta de Oftalmologia por estrabismo convergente do OE.
- Desenvolvimento psicomotor adequado
 - Ingresso em jardim de infância aos 4 anos, sem dificuldades de integração e/ou aprendizagem

Caso Clínico



Maio/2013

5A

Crises focais

clonias do membro superior direito

ocasionalmente com generalização

Sem hemiparésia crítica e/ou pós-crítica

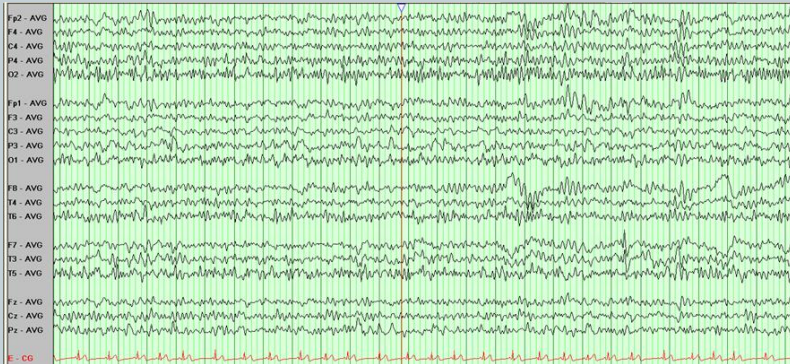
Comportamento sem alterações

Caso Clínico



Maio/2013 (5A)

Crises focais



Ressonância Magnética e angioRM:

- hipersinal difuso do córtex frontal, que se estende à região rolândica, de distribuição heterogênea, associada a alargamento dos sulcos corticais frontais à esquerda, compatível com sequela de lesão de natureza vascular

Estudos dos fatores protrombóticos

- Mutação da MTHFR em heterozigotia

Interpretado como provável
evento vascular perinatal

Caso Clínico



Maio/2013 → Agosto/2014

Crises focais

- Crises semanais – clonias do MSD, por vezes com atingimento cefálico e/ou hemicorpo direito
- Sem hemiparésia

Discussão com Grupo da Cirurgia da Epilepsia – HEM

- RM → provável lesão sequelar peri/neonatal
- Foco muito próximo da área motora esquerda



Má candidata para intervenção cirúrgica

Caso Clínico



Maio/2013 → Agosto/2014

Crises focais

- crises semanais

Perturbação do comportamento

- **Agravamento do comportamento – muito instável, dificuldades de concentração**
- **Dificuldade em aquisição de novos conteúdos no Jardim de Infância**
- **Avaliação psicológica no HFF**
 - ✦ **WISC III -Perfil heterogéneo** - área de realização (nível médio inferior) comparativamente com a verbal (nível muito inferior)
 - dificuldades na descentração
 - dificuldades de manutenção da atenção
 - dificuldades ao nível das noções temporais, auto-regulação do comportamento e empatia

Caso Clínico



Dezembro/2014

Agravamento das Crises focais

- Crises diárias, contínuas → *EPILEPSIA PARCIALIS CONTÍNUA*
- Otimização terapêutica

Hemiparésia pós-crítica

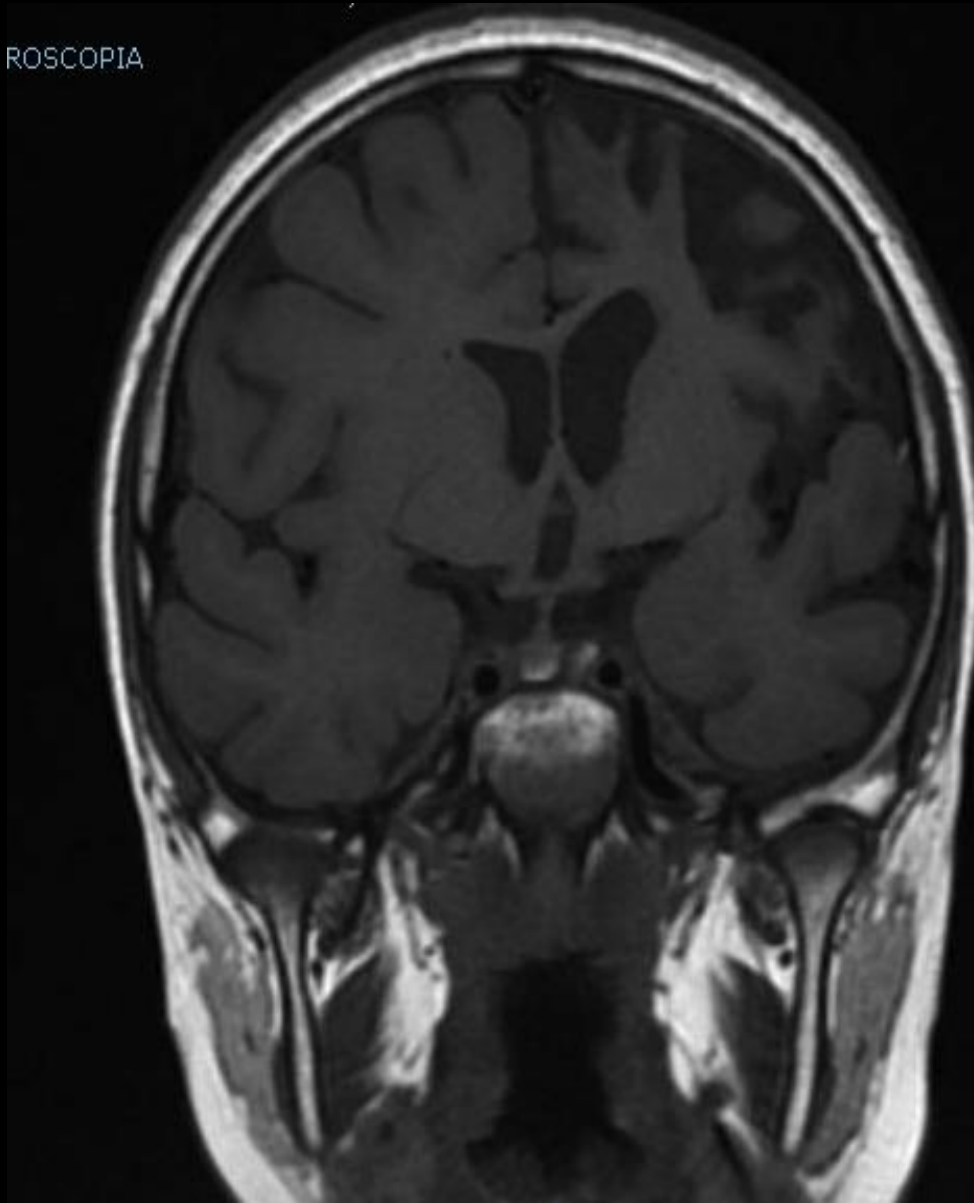
- Mantém uso funcional da mão no intervalo das crises

Perturbação do comportamento

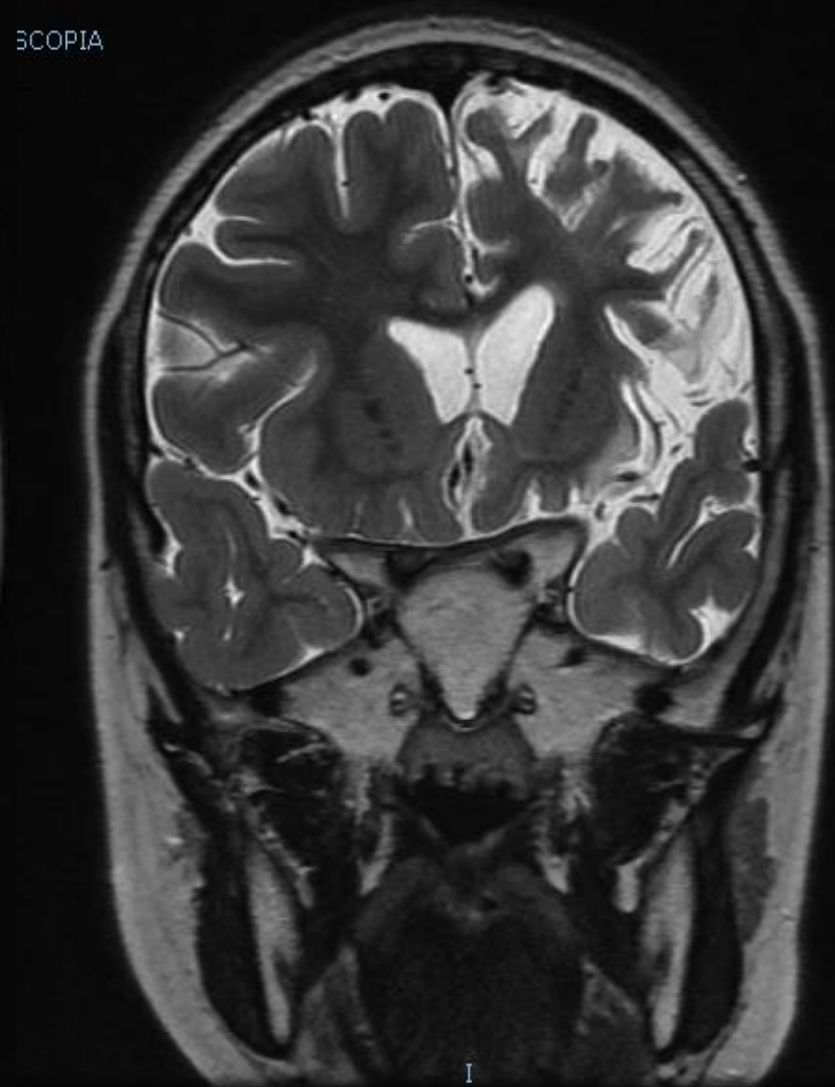
ROSCOPIA

VA MACHADO VALENTE,757122

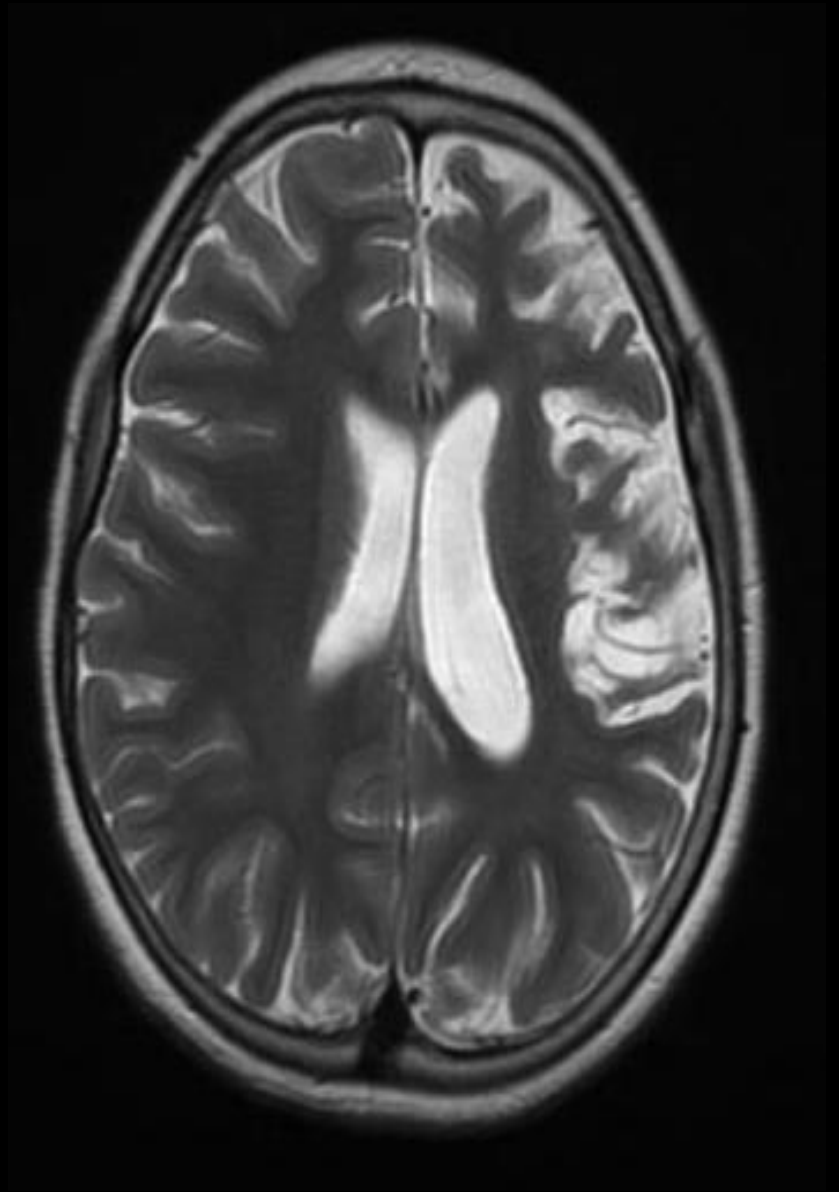
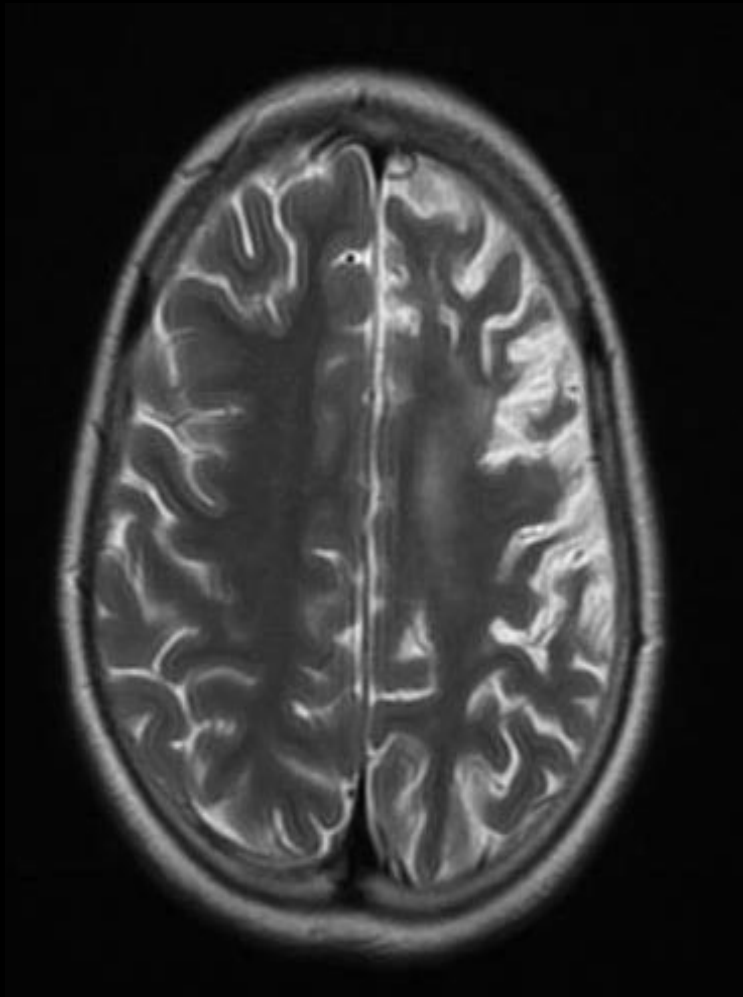
SCOPIA



Coronal T1



Coronal T2



Axial T2

Caso clínico



DIAGNÓSTICO



ENCEFALITE DE RASMUSSEN

HEMISFÉRIO DOMINANTE

Tratamento



- ✓ **Discussão com o grupo da Cirurgia da Epilepsia – HEM**
 - ✓ Atingimento do hemisfério dominante
 - ✓ Avaliação funcional dificultada pelo comportamento

Imunomodulação

Vs

Hemisferectomia funcional esquerda

Tratamento



✓ Inicia imunomodulação

1. Pulsos mensais de Ig

- ganho inicial muito exuberante durante 2 semanas
- 2 semanas sem crises, com reaparecimento gradual
- sem hemiparésia
- perda gradual de eficácia

2. Adicionados corticóides sem grande ganho clínico

Tratamento



3. Vai iniciar tacrolimus

Se ausência de resposta em 2-3 meses

→ **Hemisferectomia funcional esquerda**

→ sequelas expectáveis: hemiparésia direita, afasia, hemianópsia homónima

Encefalite de Rasmussen



REVISÃO TEÓRICA

Encefalite de Rasmussen - Introdução



- Descrita em **1950** por Theodore Rasmussen *et al*
 - Doença rara, afecta sobretudo crianças e jovens adultos
 - **Prevalência de 0,18/100.000**
 - Estudo Germânico – incidência de 2,4/10.000.000 crianças (<18 anos)
 - *UK surveillance* – incidência de 1,7/10.000.000 crianças <16 anos
 - No adulto – manifestações atípicas com evolução menos grave – sub-diagnóstico?
- Casciato *et al.* Neurosurg Rev. e-pub 16April2015
- **Sem predominância** por sexo, etnia ou zonas geograficas

Encefalite de Rasmussen - Etiologia



Desconhecida

Hipóteses:

- ✓ Etiologia viral (semelhança com Encefalite a Flavivírus)
Bien et al. *Brain* (2005), 128, 454–471
- ✓ Imunomediada
 - ✓ Anticorpo mediada
 - ✓ Citotoxicidade células T
 - ✓ Degeneração induzida pela microglia
 - ✓ Expressão de genes autoinflamatórios (interferão- γ , CCL5, CCL22, CCL23, CXCL9, CXCL10)

Encefalite de Rasmussen - Fisiopatologia



Etiologia infecciosa (viral)

→ Primeiramente defendida por Rasmussen

- ✓ Infiltração linfocítica
- ✓ Presença de nódulos microgliais
- ✓ Semelhança com Encefalite a Flavivírus

Base imunopatogénica

→ **Citotoxicidade células T**

- ✓ Infiltrado de linfócitos T monoclonais
- ✓ Expressão do MHC classe I

→ **Autoimunidade humoral**

- ✓ Ac anti-subunidade 3 do receptor ionotrópico do glutamato (GluR3)
- ✓ Ativação citotóxica do receptor do glutamato ?
- ✓ Ativação do complemento ?
- ✓ Benefício de plasmaferese em casos isolados

Encefalite de Rasmussen - Fisiopatologia



Nódulos inflamatórios microgliais e linfocíticos

Inflamação perivascular

Neuronofagia

**Desregulação
Linfócitos T**



Web <http://www.mitocorretora.com>.

Imunidade inata -
Microglia e
astroglia

Inflamação cortical multifocal
Perda neuronal
Gliose

Encefalite de Rasmussen - Clínica



- **Doença neurológica de evolução progressiva**
 - ✓ hemiplegia
 - ✓ declínio cognitivo
 - ✓ atrofia cerebral hemisférica
- Epilepsia **refractária** à terapêutica
- Idade mediana de apresentação: **6 anos**

Encefalite de Rasmussen - Clínica



- **Período prodrômico:** hemiparésia moderada e crises convulsivas pouco frequentes até fase aguda.
 - A **hemiparésia** constitui o melhor “marcador clínico” do estado evolutivo da doença
- **Fase aguda:** crises convulsivas frequentes com foco num único hemisfério.
- Cerca de 50% dos doentes têm **Epilepsia Parcial Contínua**
- Na ausência de tratamento evolui para hemiparésia, hemianópsia, declínio cognitivo (dislália – se hemisfério dominante), **um ano após** o início da epilepsia
- **Fase crónica** (estabilização): déficits neurológicos severos, motores e cognitivos.

Encefalite de Rasmussen - Diagnóstico



Table 1 *Diagnostic criteria for RE*

RE can be diagnosed if either all three criteria of Part A or two out of three criteria of Part B are present. Check first for the features of Part A. Then, if these are not fulfilled, of Part B. In addition: If no biopsy is performed, MRI with administration of gadolinium and cranial CT needs to be performed to document the absence of gadolinium enhancement and calcifications to exclude the differential diagnosis of a unihemispheric vasculitis (Derry *et al.*, 2002).

Part A:

- | | |
|-------------|---|
| 1. Clinical | Focal seizures (with or without Epilepsia partialis continua) and Unilateral cortical deficit(s) |
| 2. EEG | Unihemispheric slowing with or without epileptiform activity and Unilateral seizure onset |
| 3. MRI | Unihemispheric focal cortical atrophy and at least one of the following:
Grey or white matter T2/FLAIR hyperintense signal
Hyperintense signal or atrophy of the ipsilateral caudate head |

Part B:

- | | |
|-------------------|---|
| 1. Clinical | Epilepsia partialis continua or Progressive* unilateral cortical deficit(s) |
| 2. MRI | Progressive* unihemispheric focal cortical atrophy |
| 3. Histopathology | T cell dominated encephalitis with activated microglial cells (typically, but not necessarily forming nodules) and reactive astrogliosis.
Numerous parenchymal macrophages, B cells or plasma cells or viral inclusion bodies exclude the diagnosis of RE. |

*‘Progressive’ means that at least two sequential clinical examinations or MRI studies are required to meet the respective criteria. To indicate clinical progression, each of these examinations must document a neurological deficit, and this must increase over time. To indicate progressive hemiatrophy, each of these MRIs must show hemiatrophy, and this must increase over time.

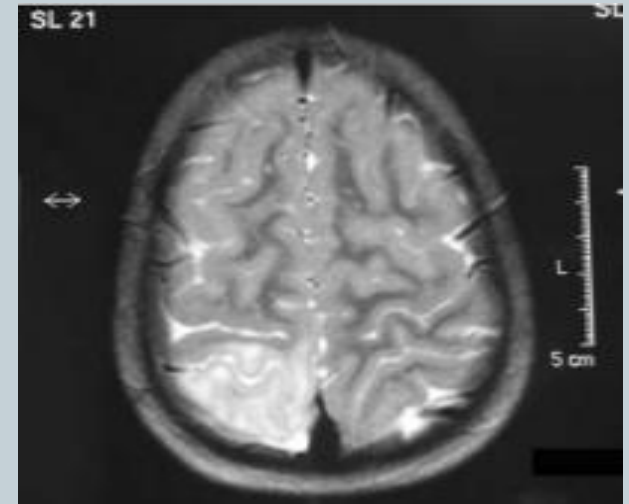
Encefalite de Rasmussen – Exames



- ***Gold-Standard – Ressonância Magnética:***

- ✓ Alargamento do sistema ventricular
- ✓ Atrofia hemisférica
- ✓ Sinal hiperintenso em T2 nas regiões corticais e subcorticais
- ✓ Região peri-silvica – diferença de sinal e diminuição de volume
- ✓ Atrofia ipsilateral da cabeça do nucleo caudado
- ✓ Distribuição lesional heterogênea

(reavaliação 6-12 meses)



Encefalite de Rasmussen – Exames



- **EEG:**

- ✓ Alterações variáveis que indicam progressão
- ✓ Inespecífico – formas epileptiformes
- ✓ Amplitude das ondas delta aumentada



Encefalite de Rasmussen - Tratamento



- 2005 – **Consenso Europeu para o diagnóstico e tratamento da Encefalite de Rasmussen**

doi:10.1093/brain/awh415

Brain (2005), **128**, 454–471

Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis A European consensus statement

C. G. Bien,¹ T. Granata,² C. Antozzi,² J. H. Cross,³ O. Dulac,⁴ M. Kurthen,¹ H. Lassmann,⁵
R. Mantegazza,² J.-G. Villemure,⁶ R. Spreafico² and C. E. Elger¹

Encefalite de Rasmussen - Tratamento



- Antiepilépticos
- Imunomodulação / Imunossupressão
 - Corticoesteróides
 - Imunoglobulina humana
 - Tacrolimus
 - Natalixumab
- Cirúrgico: hemisferectomia funcional

Imunomodulação



Imunoglobulina Humana

- Condiciona a disponibilidade de IgG para formar auto-anticorpos e impede a formação de complexos poliméricos formando autoantígenos
- Inibe a cascata do complemento
- Maior eficácia se iniciada nas fases iniciais da doença
 - Podem ser adicionados corticóides se ausência de resposta clínica
- Melhores resultados na prevenção da deterioração cognitiva
- Menos eficaz no controlo das crises e hemiparésia
 - Resultados mais favoráveis em adultos/casos tardios

Papetti *et al. Medical Hypothesis* 2011; 77:917-20

Bien *et al. Brain* (2005), 128, 454–471

Takahashi *et al. Brain & Development* 2013; 35:778-85

Bien *et al. Brain* 2005, 128, 454–471

Imunomodulação

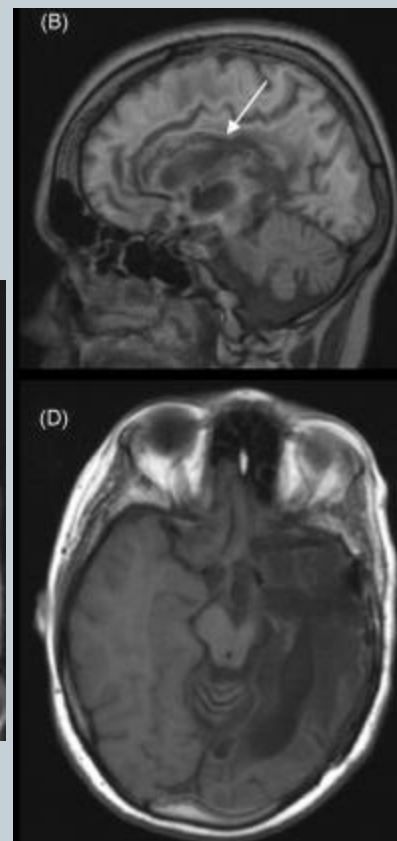
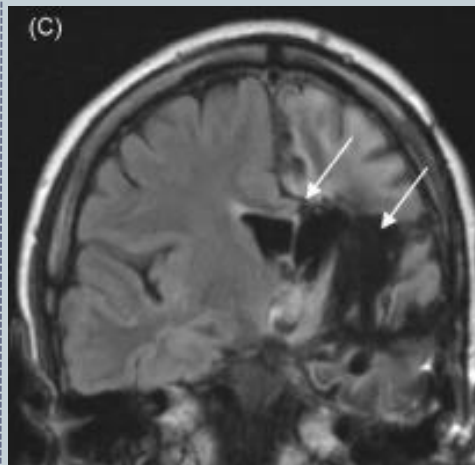


Tacrolimus

- Inibe mediação inflamatória por Linfócitos T
- Moderado efeito no controlo das crises
- Boa resposta nos sintomas motores e deterioração cognitiva
- Sem efeitos secundários relevantes

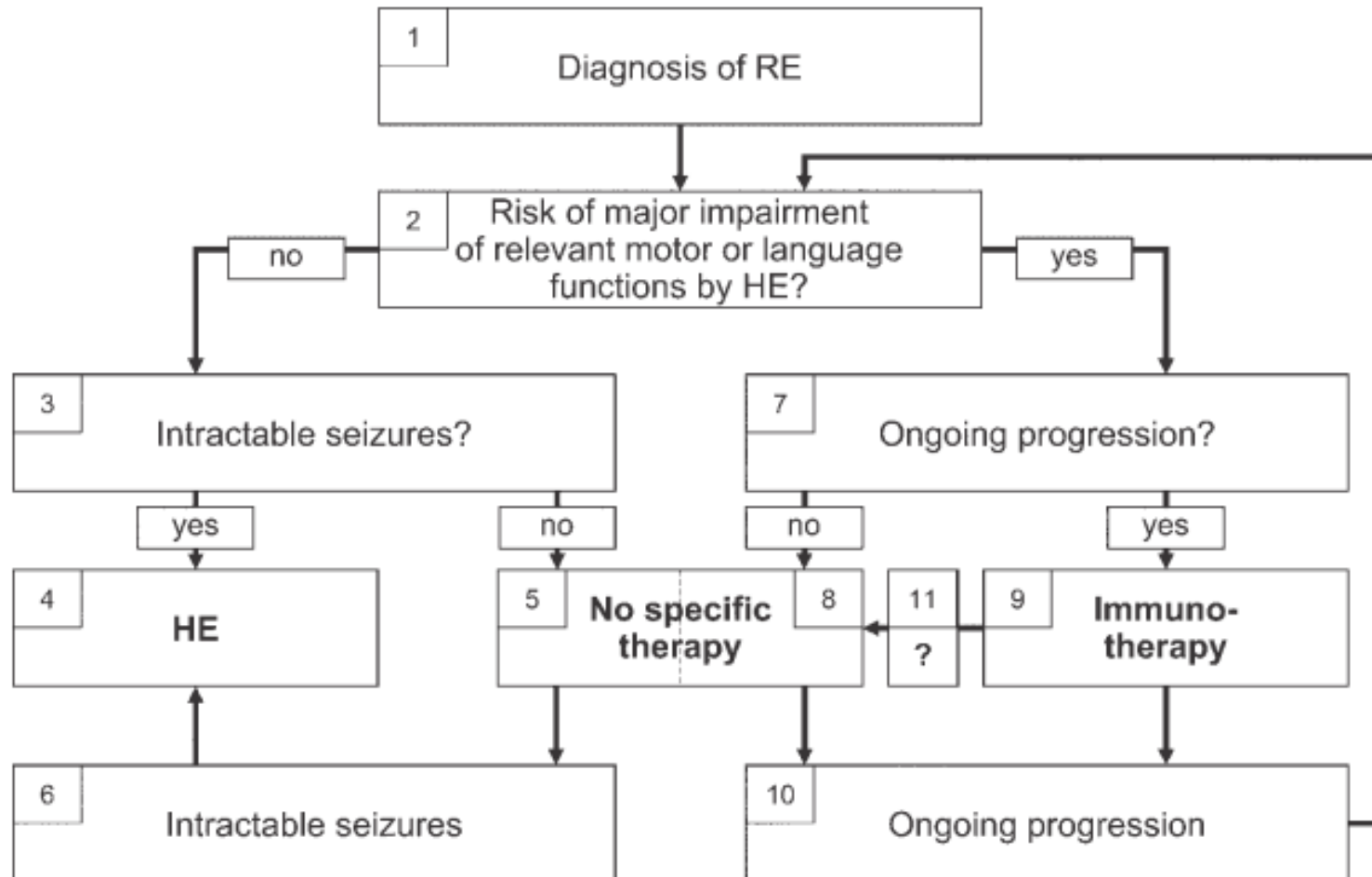
Cirurgia - Hemisferectomia

- ✓ Indicada se manutenção das crises, sem resposta à terapêutica
- ✓ Remoção e/ou isolamento funcional do foco epilético
- ✓ Visa proteger o declínio cognitivo nas crianças



Casciato *et al.* Neurosurg Rev. e-pub 16April2015

Encefalite de Rasmussen



Encefalite de Rasmussen - Prognóstico



- Depende da evolução da doença e a resposta à terapêutica instituída
- Défice cognitivo e/ou deterioração cognitivo-comportamental
- Hemiparésia
- Hemianópsia
 - Sequela da hemisferectomia
- Afasia
 - Nas lesões do hemisfério dominante