Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Karenn Barros Bezerra

Alterações morfológicas cerebrais na
encefalite de Rasmussen

Ribeirão Preto
2016

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o programa quanto na Biblioteca digital de Teses e Dissertações da USP (BTDU).

Alterações morfológicas cerebrais na encefalite de Rasmussen

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre pelo programa de mestrado profissional em Ciências das Imagens e Física Médica. Área de Concentração: Diagnóstico por Imagem

Orientador: Sara Regina Escorsi Rosset

Ribeirão Preto

2016

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Bezerra, Karenn Barros.

Alterações morfológicas cerebrais na encefalite de Rasmussen / Karenn Barros Bezerra; Orientadora: Sara Regina Escorsi Rosset – Ribeirão Preto, 2016.

60 páginas, 10 ilustrações, 5 tabelas.

Dissertação de mestrado profissional (Programa Ciências das Imagens e Física Médica – Área de Concentração: Diagnóstico por Imagem) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

1) Ressonância magnética; 2) Encefalite de Rasmussen; 3) morfologia; 4) Epilepsia parcial contínua; 5) Epilepsia farmacoresistente.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Karenn Barros Bezerra

ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS CEREBRAIS NA ENCEFALITE DE RASMUSSEN

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de mestre.
Área de concentração: Diagnóstico por Imagem.

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Banca examinadora:

Prof. Dr.

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.

Instituição: _____ Assinatura: _____

Agradecimentos

Aos pacientes e suas famílias.

À minha família e ao meu namorado, que sempre me apoiam.

Aos meu orientadores, pela colaboração neste trabalho.

Resumo

Bezerra, KB (2016). Alterações morfológicas cerebrais na Encefalite de Rasmussen. Dissertação de mestrado profissional. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

INTRODUÇÃO: A encefalite de Rasmussen (ER) é uma doença rara e esporádica, apresentando-se como uma síndrome com disfunção cerebral multifocal e convulsões focais refratárias ao tratamento medicamentoso, por vezes se manifestando com epilepsia parcial contínua. O início das crises focais predomina na infância e afeta crianças previamente hígdas, com curso progressivo. Na maioria das vezes envolve apenas um hemisfério cerebral, que se torna atrófico. O diagnóstico é feito através da análise do eletroencefalograma, características clínicas, achados de ressonância magnética (RM) e/ou achados histopatológicos. A RM encefálica é particularmente útil no estudo destes doentes, fornecendo dados que podem contribuir para o diagnóstico, ajudar na seleção do local para biópsia, assim como no acompanhamento da evolução progressiva da doença. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foram coletados os dados demográficos, avaliações neuropsicológicas, dados cirúrgicos e achados de imagem de todos os pacientes diagnosticados com ER no HCFMRP, de 1997-2016. **RESULTADOS:** Foram incluídos 35 pacientes com média de idade de 5,8 anos. Setenta por cento destes apresentaram-se com epilepsia parcial contínua e 29 tiveram também a confirmação histopatológica. Não houve nenhum caso de acometimento bilateral confirmado nesta amostra. Os achados de imagem mais comuns foram alteração de sinal, atrofia focal ou hemisférica e dilatação ventricular, em graus variados. Trinta e três pacientes foram submetidos ao tratamento cirúrgico. **CONCLUSÕES:** A definição da conduta e tratamento dos pacientes com ER deve ser discutida por equipe multidisciplinar, levando em consideração os achados clínicos, EEG e de exames de imagem, com objetivo de controlar as crises a fim de minimizar os déficits cognitivos, motores e de linguagem destes pacientes.

Palavras Chaves: 1) Ressonância magnética; 2) Encefalite de Rasmussen; 3) Morfologia; 4) Epilepsia parcial contínua; 5) Epilepsia farmacoresistente.

Abstract

Bezerra, KB (2016). Brain morphologic alterations in Rasmussen Encephalitis. Master's Degree. Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo.

INTRODUCTION: Rasmussen encephalitis (RE) is a rare and sporadic disease, presenting as a multifocal brain dysfunction and focal seizures, refractory to drug treatment, sometimes manifesting with continuous partial epilepsy. The onset of seizures predominates in childhood, and affects previously healthy children with progressive course. Most often involves one cerebral hemisphere, which becomes atrophic. Diagnosis is made through EEG analysis, clinical, magnetic resonance imaging (MRI) findings and/or histopathological findings. Brain MRI is particularly useful, and provides data that can contribute to the diagnosis, help in site selection for biopsy, as well as in monitoring the progressive course of the disease. **MATERIALS AND METHODS:** We collected demographic data, neuropsychological evaluations, surgical and imaging findings of all patients diagnosed with RE in HCFMRP, from 1997-2016. **RESULTS:** It included 35 patients with a mean age of 5.8 years. Seventy percent of these presented with continuous partial epilepsy and 29 also had histopathologic confirmation. There were no cases of confirmed bilateral involvement in this sample. The most common imaging findings were signal change, focal or hemispheric atrophy and ventricular dilatation, in varying degrees. Thirty-three patients underwent surgical treatment. **CONCLUSIONS:** The definition of management and treatment of patients with ER should be discussed by a multidisciplinary team, taking into account the clinical, EEG and imaging findings, in order to control seizures and minimize cognitive, motor and language deficits of these patients.

Key words: 1) Magnetic resonance; 2) Rasmussen Encephalitis; 3) Morphology; 4) Epilepsia parialis continua; 5) Pharmacoresistant epilepsy.

Lista de abreviaturas e siglas

- ER: Encefalite de Rasmussen
- EPC: epilepsia parcial continua
- RM: ressonância magnética
- EEG: eletroencefalograma
- USP: Universidade de São Paulo
- HCFMRP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
- FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery
- DAE: drogas antiepiléticas

Lista de tabelas

Tabela 1. Critérios diagnósticos na encefalite de Rasmussen.	30
Tabela 2. Características clínicas e demográficas dos pacientes com ER. Idade na primeira crise, tipo de crise, tempo até desenvolver hemiparesia, tempo até cirurgia, hemisfério acometido, imunoterapia e tempo de follow up.	31
Tabela 3. Características clínicas, demográficas e de imagem nos pacientes com ER.	33
Tabela 4. Avaliação cognitiva pré e pós-operatória.	35
Tabela 5. Evolução da linguagem, motricidade e cognição no pós-operatório.	36

Lista de ilustrações

Figura 1. Paciente 10, masculino, 9a. Sequência FLAIR mostra hipersinal tipicamente acometendo substância branca e cinzenta, além de atrofia hemisférica moderada.	39
Figura 2. Paciente 2, feminino, 6a. Sequência FLAIR mostra hipersinal frontal e insular, edema discreto e ectasia ventricular.	39
Figura 3. Paciente 13, feminino, 7a. Sequência FLAIR evidencia lesão hiperintensa focal isolada, sem sinais de atrofia ou ectasia ventricular.	40
Figura 4. Paciente 20, masculino, 9a. Sequência FLAIR mostra acentuado acometimento hemisférico.	40
Figura 5. Paciente 22, feminino, 5a. Sequência coronal T1 mostra atrofia do núcleo caudado e atrofia cerebelar contralateral.	41
Figura 6. Paciente 8, feminino, 5 anos. RM sequências T2 axial evidenciando evolução da atrofia no lobo frontal e ínsula direitos, com exames realizados com 4 meses de intervalo.	41
Figura 7. Paciente 27, feminina, 4 anos. Axial T2 evidenciando evolução do estágio 0 para o estágio 1, com intervalo de 5 meses entre os dois exames.	42
Figura 8. Paciente 30, feminina, 10 anos. Axial FLAIR evidenciando evolução do hipersinal, sem alteração significativa do volume, com intervalo de 4 meses entre os dois exames.	42
Figura 9. Paciente 31, masculino, 10 a. RM sequência FLAIR mostrando surgimento de novos focos de hipersinal onze meses após a hemisferectomia.	43
Figura 10. Paciente 17, masculino, 9 a. RM sequência FLAIR mostrando evolução característica seis meses após hemisferotomia. Notar ressecção subtotal da ínsula e do pólo temporal, além de sinais de calosotomia.	43

Sumário

1. Introdução	12
2. Objetivo	15
2.1 Objetivo principal	
2.2 Objetivos específicos	
3. Materiais e Métodos	16
4. Resultados	20
5. Discussão	44
6. Conclusão	54
7. Referências bibliográficas	55

1 Introdução

Encefalite de Rasmussen (ER) é uma encefalite progressiva, catastrófica e rara que tipicamente resulta em atrofia cerebral unilateral em crianças, geralmente na infância ou idade escolar (1, 2). É classificada como uma doença esporádica, uma vez que não há evidências consistentes de um componente genético para o surgimento da encefalite (3).

ER é uma condição crônica caracterizada pelo início súbito de convulsões intratáveis em crianças com desenvolvimento previamente normal (4). Apesar de serem frequentes nos primeiros estágios da doença, as convulsões não são contínuas, e a paresia não está presente. Com a evolução, as convulsões usualmente tornam-se contínuas ou refratárias, muitas vezes evoluindo para epilepsia parcial contínua (EPC); os pacientes desenvolvem hemiparesia progressiva, contralateral ao hemisfério afetado, além de deterioração neuropsicológica e perda de outras funções, incluindo a linguagem (5, 6).

EPC está presente em aproximadamente 50% dos casos de pacientes com ER e sua presença é fortemente sugestiva da doença (7). É definida como uma síndrome de “espasmos musculares clônicos espontâneos, regulares ou irregulares, de origem cerebral cortical, por vezes agravado por estímulo ou ação sensorial, confinado a uma parte do corpo e contínuo por um período de horas, dias ou semanas” que apresenta “recorrência em intervalos de até 10 segundos” (8).

A progressão dos sintomas para comprometimento neurológico significativo usualmente ocorre em meses ou poucos anos (5). Em analogia a outras epilepsias da infância, que se apresentam com declínio neurológico progressivo, tem sido sugerido que também na ER a atividade epilética por si só pode contribuir para o declínio funcional dos pacientes (3).

Etiologia viral tem sido sugerida com base nos constituintes da reação imunológica identificada no cérebro, tais como infiltração de linfócitos e nódulos

microgliais. No entanto, até o momento, todas as tentativas para identificar um agente viral patogênico específico têm sido contraditórias e inconclusivas (3).

A ER é uma doença rara, com incidência estimada de 1,7 a 2,4 casos por 10 milhões ao ano, em pacientes com até 16-18 anos (9, 2). A prevalência é de 0,18 por 100000, e predomínio geográfico, de gênero e étnico ainda não foram caracterizados. (2).

As características histopatológicas típicas da ER são inflamação cortical, perda neuronal e gliose confinados no hemisfério cerebral afetado. A inflamação é caracteristicamente hemisférica, multifocal e progressiva. Nódulos microgliais e linfocitários, infiltrados perivasculares, morte neuronal e neuronofagia são as características patológicas mais comumente visualizadas. Características identificadas nos pacientes em estágios avançados da doença incluem cavitação cortical, marcada astrogliose e perda de células neuronais (2).

Casos de Rasmussen com envolvimento bilateral já foram publicados na literatura, apesar dos achados clínicos, patológicos e radiológicos tipicamente caracterizarem a doença como unihemisférica (3, 10). Confirmação histopatológica bilateral foi comprovada em dois pacientes até os dias atuais, e casos desta natureza apresentam-se como um desafio diagnóstico e terapêutico (11).

O diagnóstico é baseado na associação entre características clínicas, eletroencefalograma (EEG), ressonância magnética (RM) e/ou achados histológicos(12), conforme proposto por Bien et al. (Tabela 1). No entanto, a RM em combinação com dados clínicos e eletroencefalográficos no hemisfério contralateral às manifestações motoras, pode indicar o diagnóstico e, em alguns casos, evitar a realização de biópsia (13).

O objetivo do tratamento da ER é controlar as crises epiléticas e conter o declínio neurológico progressivo da doença. Até o momento nenhuma droga antiepilética demonstrou efetividade no controle da doença ou em impedir a sua progressão (14). Apesar dos dados que confirmam o efeito benéfico de intervenções imunossupressores e imunomoduladores precoces, para pacientes RE em estágio

avançado, apresentando convulsões intratáveis, a cirurgia é o tratamento de escolha para tentar evitar retardo mental, demência e morte (5).

Desconexão hemisférica (hemisferectomia funcional e hemisferotomia) é um método útil no controle das crises em pacientes com Rasmussen, e quando realizada precocemente, pode oferecer os melhores resultados de longo prazo (14). A hemisferotomia peri-insular modificada envolve ressecção opercular frontoparietal, calosotomia completa através do ventrículo lateral, desconexão frontal, temporal e do fórnix, além de ressecção insular (15). Como parte da técnica de hemisferectomia funcional, a remoção do lobo temporal anterior e do hipocampo é realizada, tanto para otimizar a desconexão como para facilitar o acesso à linha média. A desconexão do corpo caloso é passo fundamental e sua secção completa é importante para o sucesso do procedimento. Eventualmente é realizada a remoção de porções do tecido cerebral mais afetado, porém a maior parte do hemisfério afetado não é removido (14, 15, 16).

Neste trabalho nós apresentamos uma revisão dos aspectos clínicos e de imagem de 35 pacientes diagnosticados com encefalite de Rasmussen, seguidos em um único centro de epilepsia, com avaliação a longo prazo após o tratamento cirúrgico, buscando um organograma diagnóstico para embasar uma opção de tratamento, com ênfase nos achados de RM.

2 Objetivos

2.1. Geral:

Descrever os achados neuroradiológicos da encefalite de Rasmussen em estudos de ressonância magnética nesta população.

2.2. Específicos:

- a) Classificar os pacientes em grupos de acordo com a apresentação clínica;
- b) Descrever a evolução temporal dos achados de imagem;
- c) Descrever os achados do pós-operatório;
- d) Classificar os pacientes em estágios, de acordo com os achados de imagem.

3 Materiais e Métodos

O Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto aprovou este estudo observacional retrospectivo, não intervencional, em 2015 (número de protocolo: 46594015.1.0000.5440).

População do estudo

Amostra composta por 35 pacientes com ER, com exames de RM disponíveis, avaliados no Centro de cirurgia de epilepsia (CIREP) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, de janeiro de 1997 a janeiro de 2016.

Os dados demográficos avaliados foram gênero, idade no momento da apresentação da primeira crise, tipos de crises, presença da epilepsia parcial contínua (EPC), frequência das crises, idade quando desenvolveu hemiparesia, tratamentos realizados antes da cirurgia, idade na cirurgia, duração da epilepsia, tempo de seguimento, achados histopatológicos, evolução no pós-operatório, drogas antiepilépticas usadas no pós-operatório, presença e tipo de crise no período pós-operatório. EPC foi definida como presente nos pacientes que apresentavam espasmos clônicos regulares ou irregulares acometendo uma parte específica do corpo, durando menos de 1 hora e recorrendo em intervalos menores que 10 segundos.

Testes formais neurológicos/cognitivos foram aplicados aos pacientes no pré-operatório e pós-operatório, de acordo com a idade do paciente e compreendiam a avaliação das habilidades motoras, função cognitiva e linguagem. Os testes aplicados para avaliação intelectual foram a Escala de Inteligência Wechsler para adultos - Terceira Edição - David Wechsler – WAIS-III® (17), a Escala de Inteligência Wechsler para Crianças - Terceira Edição – Adaptação Brasileira - 1º Edição (WISC-III®) (18). As escalas Wechsler foram aplicadas em todas os pacientes que tinham um grau mínimo de compreensão para a realização do teste, geralmente os pacientes que conseguiam eram os que tinham no máximo uma deficiência intelectual leve e as crianças/adolescentes que conseguiram se manter no setting de

testagem. Contudo, o instrumento mais utilizado foi a Vineland Adaptive Behavior Scales devido à grande dificuldade cognitiva em que estes pacientes já se encontravam. Neste instrumento os cuidadores são questionados a respeito das seguintes áreas de funcionamento da criança: comunicação (expressão, recepção e escrita), habilidades diárias (pessoal, social e comunidade), socialização (relacionamento interpessoal, brincar e lazer e adaptação) e motor (coordenação motora grossa e fina) (19).

Os pacientes também foram avaliados com base na observação clínica, e no acompanhamento pós-operatório eram avaliados periodicamente pela equipe.

Considerando o tempo entre o início da doença e o desenvolvimento da hemiparesia, os pacientes foram classificados como “fast burn” (aqueles com desenvolvimento de hemiparesia até 1 ano após o início das crises) ou “slow burn” (pacientes que desenvolveram hemiparesia mais de 1 ano após o início das crises ou aqueles que desenvolveram apenas hemiparesia leve ou discreta alteração na linguagem) (38).

Técnicas de imagem e avaliação da RM

Todos os pacientes foram submetidos a RM estrutural, sendo que, em 15 deles foram realizados dois ou mais exames antes da cirurgia. Um total de 65 exames de imagem foram revisados por pelo menos dois radiologistas, sendo pelo menos um neurorradiologista senior. Em todos os casos, uma segunda revisão foi realizada em conjunto pelas equipes de neuroimagem, neurologia clínica e cirúrgica para a tomada de decisão. Sessenta e um exames foram realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, em equipamento de 3T, Achieva X series, Philips (Best, Netherland), ou em equipamento de 1,5T, Magnetom Vision, Siemens (Erlanger, Germany). Os outros exames foram realizados em outras instituições e estavam disponíveis no PACS (picture archiving and communication system) do hospital.

As sequências convencionais spin-echo, T1 axial e coronal, T2 axial e coronal e FLAIR axial e coronal foram usadas para avaliar a presença de lesões com

hipersinal, lesões atroficas, ectasia ventricular e de sulcos corticais, atrofia do núcleo caudado, atrofia hemisférica, predomínio de envolvimento de substância branca ou cinzenta, atrofia cerebelar e alterações pós-operatórias. Sequências pós-contraste com gadolínio foram realizadas em todos os pacientes. As variáveis atrofia hemisférica, atrofia do núcleo caudado e aumento ventricular foram classificadas em leve, moderada ou acentuada, com base na avaliação visual do observador.

As alterações identificadas nas ressonâncias pré-operatórias foram classificadas como proposto por Bien et al. (2002) em: estágio 0 (nenhuma anormalidade); estágio 1 (sinal hiperintenso em T2 e edema); estágio 2 (sinal hiperintenso em T2 e volume cerebral preservado); estágio 3 (sinal hiperintenso em T2 e atrofia); estágio 4 (sinal normal e progressão da atrofia).

Os exames de RM foram agrupados em duas categorias de acordo com o tempo de realização em relação ao início dos sintomas. O grupo 1 (achados precoces) foi definido como pacientes que realizaram exame de imagem até 2 anos após o início das crises; o grupo 2 (achados tardios) foi composto pelos pacientes que realizaram RM mais de 2 anos após o início das crises. Também foram avaliadas em conjunto as características de imagem dos pacientes classificados como fast ou slow burn.

Quinze pacientes realizaram mais de um exame de ressonância antes de serem submetidas ao procedimento cirúrgico. Os exames foram realizados com intervalos de tempo variados, dependendo da evolução clínica do paciente. As alterações evolutivas foram estudadas neste grupo.

Cirurgia

Todos os casos foram discutidos em reunião multidisciplinar com neurocirurgiões, neurologistas, neurorradiologistas, médico nuclear, neuropsicólogos, psiquiatras, assistente sociais e enfermeiros. Tratamento cirúrgico foi definido de acordo com os resultados expostos por cada profissional durante a reunião, após consentimento do paciente e/ou sua família. A técnica mais utilizada foi a hemisferotomia.

Análise estatística

Realizamos apenas estatística descritiva, sendo os dados quantitativos apresentados como porcentagens, mediana, médias com desvio padrão (DP); para variáveis categóricas foram usadas frequências.

4 Resultados

4.1 Características clínicas e demográficas

Dados clínicos e demográficos dos 35 pacientes da amostra estão sumarizados na tabela 2. Um total de 14 pacientes do sexo masculino e 17 do sexo feminino foram incluídos. Cinco casos foram excluídos previamente por não preencherem todos os critérios propostos por Bien et al. Vinte e nove pacientes preencheram todos os três critérios descritos na parte B, e seis preencheram os critérios da parte A. Parte dos dados clínicos dos nossos pacientes foram previamente publicados (5).

A idade média de início foi 5,8 anos (1-13 anos), e antes do início das crises, todos os pacientes eram neurologicamente normais. A idade média dos pacientes ao chegarem ao nosso serviço era de 7,9 anos (2-20 anos).

Em 25 (71%) dos pacientes as crises se manifestaram como epilepsia parcial contínua, enquanto seis pacientes apresentavam-se com crises clônicas focais que não apresentavam todas as características de EPC, dois apresentavam crises tônicas assimétricas, um tinha crises tônico-clônicas e um apresentava crise parcial focal motora. Trinta e dois (91%) casos apresentavam crises diárias ou contínuas quando deram entrada no CIREF. Os outros três casos tinham alta frequência de crises, porém não chegaram a se tornar diárias durante a evolução. EEG evidenciava atividade focal lenta e alterações epiléticas sobre o hemisfério afetado em todos os casos. Em cinco pacientes foram identificados focos de atividade eletroencefalográfica no hemisfério contralateral, com suspeita inicial de acometimento bilateral pela encefalite, porém, em nenhum destes casos o envolvimento do hemisfério contralateral foi confirmado em EEG subsequente ou nos exames de imagem.

Antes do tratamento cirúrgico os pacientes usavam uma média de 3,2 DAE (2 a 6), e todos os casos eram farmacoresistentes. Dezesseis pacientes (43%) receberam imunoglobulina intravenosa antes do tratamento cirúrgico, e em apenas

um caso foi observada discreta melhora no status cognitivo do paciente. Todos os casos tratados com imunoglobulina foram referidos para tratamento cirúrgico posteriormente.

Entre os nossos pacientes 77% desenvolveram hemiparesia até 1 ano após o início da doença (fast burn) e 23% após 1 ano (slow burn). Apesar do tipo de evolução, todos os pacientes mostraram um curso progressivo durante o acompanhamento clínico, com piora gradual da hemiparesia, e crises convulsivas cada vez mais graves e frequentes.

4.2 Neuroimagem

Os achados de RM estão sumarizados na tabela 3. A amostra foi composta de 35 pacientes, com um total de 65 exames de RM pré-operatórias, sendo 60 da nossa instituição e 5 realizadas em serviços externos em diferentes locais. Um total de 41 exames pós-operatórios foram incluídos no estudo. Quinze pacientes dispunham de dois ou mais exames de neuroimagem do período pré-operatório.

Os achados serão demonstrados inicialmente com todos os casos da amostra avaliados conjuntamente. A seguir os dados serão agrupados em achados precoces (Grupo 1), isto é, exames realizados entre 1 dia e 2 anos após a primeira crise; e achados tardios (Grupo 2), isto é, aqueles realizados mais de 2 anos após o início da doença. Posteriormente serão descritas as alterações evolutivas entre os exames, e os achados nos exames realizados após o tratamento cirúrgico.

O hemisfério direito foi acometido em 17 casos (48%), e o esquerdo em 18 (52%). Trinta e três pacientes estavam vivos no momento da realização desta pesquisa. A primeira RM foi considerada praticamente normal em 2 pacientes, evidenciando apenas leve hypersinal na sequência T2 no hipocampo em um dos casos, e na ínsula no outro, sem atrofia do parênquima ou ectasia ventricular.

A idade média dos pacientes no momento da realização do primeiro exame de imagem foi 7,9 anos (2-20 anos), enquanto a média de idade no início das crises foi 5,8 anos. Dos pacientes incluídos, 77% foram classificados como fast burn e 23%

slow burn. Quanto à presença de hipersinal nas sequências T2 ou FLAIR, os lobos mais acometidos foram frontal e ínsula (68% e 63%, respectivamente), seguidos pelo temporal (49%), parietal (43%) e occipital (20%). Em 16 pacientes foi identificado, em algum momento da evolução, o envolvimento simultâneo de 3 ou mais lobos cerebrais - pacientes 1, 3, 4, 7, 13, 15, 18, 20, 21, 23, 24, 29, 30, 31, 33 e 34.

Dilatação ventricular estava ausente em 26% do total de pacientes incluídos, foi considerada leve em 52%, e moderada ou acentuada em 11% cada. Por sua vez, a atrofia hemisférica foi identificada em 28 casos (80%), sendo considerada leve em 58%, moderada e acentuada em 4 pacientes cada (11% cada).

Em relação ao predomínio de envolvimento da substância branca e cinzenta, observamos acometimento de ambas em 42% dos casos, predomínio de envolvimento de substância branca em 22% e de substância cinzenta em 11%. Em quatro pacientes, a substância branca periventricular estava acometida junto ao corno frontal ou trígono. Atrofia contralateral do cerebelo estava presente em apenas 20% dos pacientes no primeiro exame de imagem.

Apenas seis (17%) pacientes apresentavam hipersinal nos núcleos da base, predominantemente na cabeça do núcleo caudado (5 casos). Apenas um paciente apresentou acometimento do núcleo lentiforme. A atrofia do núcleo caudado foi observada em 35% dos pacientes, classificada como leve em 11%, moderada em 7% e acentuada em 17%.

Foi observada alteração de sinal no hipocampo em 40% dos casos, e dentre estes, cerca de metade (57%) apresentavam também atrofia hipocampal. Quanto aos estágios propostos por Bien et al (2005), a maioria dos pacientes encontrava-se no estágio 3 (55%), seguido dos estágios 4 (17%) e 2 (15%). A minoria dos pacientes encontrava-se no estágio 0 (5%) ou 1 (8%). Destaca-se ainda que não foi identificada alteração de sinal contralateral em nenhum caso da nossa amostra.

Dez pacientes (28%) apresentaram, ao mesmo tempo, atrofia cerebral, dilatação ventricular, áreas de alteração de sinal e atrofia do núcleo caudado no primeiro exame disponível.

Achados precoces (Grupo 1)

Um total de 25 pacientes foram incluídos no grupo 1, com tempo médio de realização do exame, em relação à primeira crise de $1,1 \pm 0,56$ anos (média $\pm$ DP). Dois pacientes (8%) eram slow burn e os demais eram pacientes fast burn (92%). A idade média no início das crises foi 5,8 anos; o hemisfério direito foi envolvido em 12 (48%) casos e o esquerdo em 13 (52%).

Nesse grupo foi identificado hipersinal nas sequências T2 e/ou FLAIR envolvendo os lobos frontal e a ínsula em 64% dos casos, seguido pelo lobo temporal em 48%, parietal em 36% e occipital em 16%. A dilatação ventricular estava presente em 19 casos, classificada em sua maioria como leve (64%). Nesta amostra, 24% dos pacientes não apresentavam dilatação ventricular evidente. E quanto à atrofia hemisférica, esta foi observada em 76% do total, sendo leve em 64%, moderada em 8% e acentuada em apenas 1 paciente (4%). O envolvimento foi similar entre substância branca e cinzenta em 44% dos exames. Houve predomínio da acometimento da substância branca em 24%, e da substância cinzenta em 8%.

Dos pacientes incluídos neste grupo, 20% apresentavam hipersinal no núcleo caudado, e 32% tinham algum grau de atrofia deste. O hipocampo exibia hipersinal em 9 pacientes (36%), associado a redução volumétrica em 20%. Foi observada atrofia do hemisfério cerebelar contralateral em 12% dos exames iniciais, e quanto ao estágio na ressonância, 60% dos pacientes encontravam-se no estágio 3, 12% nos estágios 1 e 2, cada.

Achados tardios (Grupo 2)

Os 10 pacientes que realizaram o primeiro exame de imagem com mais de 2 anos após o início da doença foram incluídos no grupo 2. A idade média do início das crises foi 5,9 anos enquanto a idade média no momento da realização do exame

foi de 10,8 anos. O tempo médio entre a primeira crise e a realização do exame foi de 4,94 anos. Neste grupo 40% foram classificados como fast burn e 60% como slow burn. Os hemisférios direito e esquerdo foram acometidos em igual proporção (50% cada).

Neste grupo os lobos cerebrais mais envolvidos também foram frontal (80%) e ínsula (60%), seguidos do parietal (60%) e temporal (50%). Dilatação ventricular foi identificada em 70% dos exames, sendo considerada leve ou moderada em 2 pacientes cada e acentuada em 3 pacientes. Atrofia hemisférica foi observada em 90% dos pacientes, sendo a maioria considerada leve (40%) ou acentuada (30%). Houve alteração de sinal acometendo as substâncias branca e cinzenta em 30%, predomínio de substância branca em 20% e cinzenta em 20%.

Atrofia do núcleo caudado estava ausente em 60% e presente em 40%, sendo todos classificados como atrofia acentuada. Em apenas 1 paciente houve associação com hipersinal na cabeça do caudado. Nesta amostra, 40% dos casos apresentavam atrofia cerebelar contralateral, e 70% foram classificados como estágio 3 na ressonância.

Pacientes sem confirmação histopatológica

Dos 35 pacientes incluídos na amostra, 17% (6) tiveram seu diagnóstico através de dados clínicos, eletroencefalograma e achados na ressonância magnética, de acordo com a parte A dos critérios propostos pelo consenso de 2005. Destes pacientes 2 eram do sexo masculino e 4 do sexo feminino. A idade média de início das crises foi 6,5 anos e no momento da realização do exame foi de 9,4 anos. Três foram classificados como slow burn e três como fast burn.

Os lobos cerebrais mais acometidos foram frontal e parietal, com 83% cada, seguidos pela ínsula, que apresentava hipersinal em 67% dos exames de imagem avaliados. Dilatação ventricular e atrofia hemisférica foram identificadas em 83% e 67% dos exames, respectivamente. Atrofia do núcleo caudado estava presente em 67% dos casos, notando-se ainda hipersinal em 2 pacientes.

Três pacientes (50%) apresentavam acometimento de córtex e da substância branca, e 50% encontravam-se no estágio 3.

Achados evolutivos

Análise evolutiva da doença pôde ser realizada em 15 pacientes, e dentre estes, 10 apresentaram disseminação do hipersinal no córtex e substância branca, caracterizado tanto por surgimento de novos focos de alteração de sinal como por piora daqueles já existentes. Em 2 pacientes não houve alteração nas áreas de hipersinal nos exames de controle, e em 3 pacientes foi observada melhora nos focos de hipersinal T2/FLAIR.

Em 6 casos foi possível observar progressão do grau de atrofia hemisférica já existente, e destes pacientes, 5 foram classificados como fast burn e 4 apresentavam-se com EPC. Ainda neste grupo notou-se progressão também da atrofia do caudado em metade dos pacientes, e surgimento de novos focos de alteração de sinal T2/FLAIR em 4 pacientes. Destes seis casos, cinco apresentavam confirmação histopatológica da encefalite, e um paciente preenchia a parte A dos critérios diagnósticos propostos por Bien et al.

Em outro grupo de 6 pacientes foi identificada atrofia hemisférica leve ou moderada no primeiro exame, porém, não foi caracterizada progressão do grau de atrofia na avaliação evolutiva destes casos, que se manteve inalterada. Entre estes pacientes, 4 apresentavam EPC e 5 tinham confirmação histopatológica da doença. Em um paciente deste grupo a biópsia foi caracterizada como sugestiva de encefalite de Rasmussen, com presença de nódulos microgliais e infiltrado de células linfomononucleares, porém sem achados definitivos para tal diagnóstico.

Outros três pacientes, por sua vez, apresentaram-se com piora nas áreas de hipersinal T2/FLAIR, porém, não exibiam atrofia hemisférica, dilatação ventricular ou atrofia do caudado, em nenhum dos exames avaliados. Apenas um destes pacientes apresentava o quadro clínico clássico de epilepsia parcial continua. Todos os 3 pacientes tiveram avaliação histopatológica compatível com Encefalite de

Rasmussen, sendo que dois foram submetidos a hemisferotomia e um realizou apenas biópsia cerebral até o encerramento da pesquisa.

Padrão sugestivo de edema foi identificado em cinco casos. Em dois casos (pacientes 11 e 13) com intervalo de tempo entre os exames de 7 e 8 meses, houve melhora do hipersinal T2 nas regiões acometidas, associada a progressão da atrofia hemisférica em um paciente. Dois pacientes (pacientes 27 e 31) apresentaram surgimento de novos focos de alteração de sinal em exames realizados após 2 e 5 meses. Em um destes pacientes não ficou caracterizada atrofia hemisférica em nenhum dos dois exames, e ambos tiveram progressão rápida da hemiparesia (fast burn). No último paciente deste grupo (paciente 29) foi observada melhora das áreas de alteração de sinal frontoparietais entre o primeiro e segundo exame, com surgimento de novo foco temporal. No terceiro exame desta paciente, houve reaparecimento do hipersinal T2 frontoparietal, piora do temporal, e surgimento de nova lesão occipital. Esta paciente apresentava quadro clínico típico, com EPC e evolução para hemiparesia em menos de um ano.

Dentre os pacientes que realizaram mais de um exame, não foi identificada atrofia hemisférica inicialmente em 53% (8 pacientes). E destes, cinco progrediram com atrofia no exame subsequente, sendo apenas 1 paciente classificado como slow burn, e os demais como fast burn. Três pacientes permaneceram com volume preservado durante toda a evolução disponível para análise, e destes, 2 eram slow burn.

4.3 Cirurgia e Controle de Crises (Outcome)

Dos 35 pacientes incluídos na amostra, apenas 2 não foram submetidos ao tratamento cirúrgico, totalizando 33 procedimentos cirúrgicos.

A técnica operatória mais utilizada foi a hemisferotomia, realizada em 30 pacientes (Figura 10). Vinte e cinco pacientes realizaram RM de controle no pós-operatório. A avaliação histopatológica do parênquima evidenciou graus variados de nódulos microgliais (88%), infiltrado inflamatório linfomononuclear (73%), astrogliose (67%), além de gliose reacional, com atrofia cortical relatada em nove biópsias. O

tempo médio de seguimento no pós-operatório foi de 4,7 anos (de 1 mês até 15 anos; DP 4,91). Todos os pacientes foram avaliados clinicamente no pós-operatório.

Dentre os outros 3 pacientes, dois foram submetidos a hemisferectomia, e um paciente realizou lobectomia parcial frontotemporal em um primeiro procedimento. Três pacientes foram submetidos a um novo procedimento cirúrgico devido ao difícil controle das crises após a primeira cirurgia. Desses, um realizou calosotomia anterior, outro realizou desconexão da comissura anterior, e no paciente submetido apenas à lobectomia inicialmente, foi proposta a hemisferectomia.

De modo geral, quanto à frequência das crises após o tratamento cirúrgico final, 54% (18) dos pacientes apresentaram controle completo da epilepsia (3 deles sem uso de drogas antiepiléticas na última consulta), 21% (7 pacientes) reduziram significativamente o número de crises e 15% (5 pacientes) apresentaram piora das crises. Não foi possível obter este dado em cinco casos da amostra.

Entre os cinco pacientes que apresentaram piora das crises no pós-operatório, 3 tinham atrofia hemisférica leve no exame de imagem pré-operatório, 1 acentuada e 1 moderada. Quanto ao hipsinal das substâncias branca e cinzenta, dois tinham acometimento de ambas, dois predominavam o acometimento de substância branca e um paciente apresentava hipsinal apenas no hipocampo. Em relação ao núcleo caudado, 2 tinham atrofia acentuada e 1 atrofia leve.

Entre os pacientes que realizaram tratamento cirúrgico até dois anos após o início da doença, 65% estavam sem crises no último retorno, enquanto entre aqueles submetidos à cirurgia após 2 anos do início da doença, 56% permaneceram livres das crises.

4.4 Déficit de linguagem, motricidade e neurocognitivo no pré e pós-operatório

Vinte e cinco pacientes foram avaliados quanto ao grau de acometimento da linguagem no pré e pós-operatório. Dentre estes, pelo menos onze apresentavam déficit leve de linguagem no pré-operatório, sendo que 8 permaneceram sem

alterações significativas na avaliação pós-operatória, 1 teve melhora e 2 apresentaram piora significativa. Quatro pacientes tinham déficit moderado de linguagem, e destes, 3 evoluíram com melhora e 1 apresentou piora. Oito pacientes tinham déficit acentuado, e entre este grupo, 5 pacientes tiveram algum grau de ganho na linguagem, enquanto os outros 3 não realizaram avaliação pós-operatória. Dois pacientes não se comunicavam no pré-operatório (não falavam) e apresentaram melhora significativa quanto à avaliação da linguagem após a cirurgia. Entre os 10 pacientes que apresentavam déficit acentuado e os que não apresentavam capacidade de falar, 9 tinham envolvimento do lado esquerdo, e 1 do lado direito.

Entre os incluídos na amostra, 33 foram avaliados quanto à motricidade no período pré-operatório, e 29 no pós-operatório. Hemiparesia em diferentes graus foi observada em 100% dos pacientes antes do tratamento cirúrgico. Dez (30%) pacientes não andavam antes da realização do procedimento, estando restritos à cadeira de rodas ou ao leito. Destes, seis podiam andar no último follow-up, de maneira independente ou com mínimo suporte, 2 permaneceram restritos à cadeira de rodas, e os outros 2 não foram avaliados. Doze (36%) pacientes tinham déficit leve quanto à marcha, e apresentaram capacidade de andar sem apoio no pré-operatório. Desse grupo, 9 mantiveram-se inalterados e um apresentou piora, necessitando de apoio para deambular. Sete (21%) pacientes tinham déficit acentuado em relação à capacidade de deambular, necessitando de apoio. Após a cirurgia, 5 apresentaram melhora, e 2 encontravam-se restritos ao leito ou cadeira de rodas. Quatro pacientes apresentavam relato de marcha praticamente normal, e mantiveram-se inalterados no pós-operatório.

Avaliação neuropsicológica detalhada antes e após a cirurgia foi possível em apenas 17 crianças, que mostraram graus variáveis de comprometimento cognitivo. Quanto a avaliação intelectual ou habilidades de comportamento adaptativo, em três pacientes foi observado um discreto ganho nos itens avaliados (domínio da comunicação e socialização, habilidades da vida diária e motoras), e um paciente apresentou ganho significativo. Entre os quatro pacientes com melhora cognitiva, três apresentavam envolvimento do hemisfério esquerdo, e três foram submetidos

ao tratamento cirúrgico até dois anos após o início da doença. Os demais pacientes apresentaram piora no QI e/ou na equivalência etária após o procedimento cirúrgico.

A tabela 5 detalha a evolução da linguagem, motricidade e cognição dos pacientes, distribuídos de acordo com o tempo de realização da cirurgia em relação ao início das crises (até 2 anos após o início da doença, e mais de 2 anos depois).

4.5 Achados de imagem no pós-operatório

Na avaliação dos exames pós-operatórios o achado mais comum foi presença de cavidade cirúrgica preenchida por líquido, circundada por halo de hipersinal T2/FLAIR sugerindo gliose, acentuação da atrofia hemisférica com hipersinal difuso do parênquima remanescente e sinais de desconexão hemisférica. Nove pacientes realizaram mais de um exame no pós-operatório, e pôde ser observada progressão da gliose nas margens da cavidade cirúrgica, assim como da atrofia.

Em pelo menos dois pacientes (pacientes 17 e 31) foi observado aumento dos focos de hipersinal no hemisfério cerebral operado, porém sem relação direta com a cavidade cirúrgica, devido à distância considerável desta, sendo caracterizados como novas lesões relacionadas à doença de base. Ambos pacientes apresentavam crises tipo EPC, fizeram uso de imunoglobulina e posteriormente foram submetidos a procedimento cirúrgico, mantendo-se sem crises desde então.

Dois pacientes realizaram novo procedimento cirúrgico por controle ineficiente das crises e identificação por imagem de persistência de conexão hemisférica, sendo um submetido a calosotomia, e o outro a desconexão da comissura anterior.

Tabela 1. Critérios diagnósticos da Encefalite de Rasmussen.

Parte A	
1. Clínica	Crises focais (com ou sem epilepsia parcial contínua) e déficit (s) cortical unilateral
2. EEG	Alentecimento unihemisférico com ou sem atividade epileptiforme E início das crises unilateral
3. RM	Atrofia cortical focal unihemisférica e pelo menos um dos seguintes: hypersinal T2/FLAIR na substância branca ou cinzenta OU hypersinal na cabeça do núcleo caudado OU atrofia da cabeça do núcleo caudado.
Parte B	
1. Clínica	Epilepsia parcial continua ou déficit (s) cortical unilateral progressivo
2. RM	Atrofia cortical focal unihemisférica progressiva
3. Histopatológico	Encefalite com predomínio de células T e ativação de células microgliais (tipicamente, mas não necessariamente formando nódulos microgliais) e astrogliose reativa.

Reproduzida de C. G. Bien et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. 2005.

Tabela 2. Características clínicas e demográficas dos pacientes com ER. Idade na primeira crise, tipo de crise, tempo até desenvolver hemiparesia, tempo até cirurgia, hemisfério afetado, imunoterapia e follow up.

PACIENTE /GÊNERO	PRIMEIRA CRISE (anos)	TIPO CRISE	TEMPO ATÉ HEMIPARESIA	INÍCIO CRISE ATÉ CIRURGIA	HEMISFÉRI O AFETADO	IMUNOTERAPIA	ACOMPANHAMENTO (anos)
1 / M	7,0	EPC	FAST	1,17	E	N	3,41
2 / F	9,0	-	SLOW	17,99	D	N	6,36
3 / M	3,5	EPC	FAST	3,31	E	N	11,50
4 / F	9,5	EPC	FAST	4,08	E	S	13,48
5 / F	3,4	-	FAST	0,28	E	S	12,14
6 / F	3,8	EPC	FAST	2,10	E	N	3,85
7 / F	5,0	EPC	FAST	2,78	D	N	8,93
8 / F	2,5	EPC	SLOW	2,98	D	N	1,82
9 / F	13,0	EPC	FAST	2,18	D	S	1,67
10 / M	6,0	EPC	FAST	0,53	D	S	0,65
11 / F	8,0	EPC	SLOW	3,68	E	S	3,68
12 / F	11,0	-	SLOW	-	E	S	1,77
13 / M	12,0	EPC	FAST	1,42	E	S	12,98
14 / M	8,0	EPC	SLOW	5,41	E	N	4,01
15 / M	3,0	-	FAST	7,51	D	N	9,61
16 / F	8,0	-	FAST	-	E	S	8,92
17 / M	7,0	EPC	FAST	1,72	E	S	4,32
18 / F	4,0	-	FAST	1,87	D	N	1,47
19 / F	3,2	EPC	FAST	1,13	D	S	2,67
20 / F	6,8	EPC	FAST	1,92	D	N	0,77
21 / M	7,0	-	FAST	6,53	D	N	6,38
22 / M	7,0	EPC	FAST	1,18	E	S	0,12
23 / M	6,0	EPC	FAST	1,64	E	S	15,41
24 / F	1,3	-	FAST	0,80	E	N	3,62
25 / F	6,2	-	FAST	3,78	E	N	6,25
26 / M	5,0	EPC	FAST	1,44	D	S	9,84
27 / F	3,5	-	SLOW	0,86	D	N	2,10
28 / F	2,2	EPC	FAST	0,70	E	N	9,08

29 / F	1,8	EPC	FAST	2,66	D	S	12,28
30 / F	8,0	EPC	FAST	2,77	D	N	1,58
31 / M	8,0	EPC	SLOW	1,92	D	S	15,45
32 / F	4,7	EPC	SLOW	5,99	D	S	1,72
33 / M	4,3	EPC	FAST	2,96	E	N	0,39
34 / F	1,0	EPC	FAST	1,98	D	N	4,96
35 / M	5,9	EPC	FAST	0,87	E	N	0,93

EPC: epilepsia parcial continua; FAST: fast burn; SLOW: slow burn; S: sim, N: não; M: masculino; F: feminino; D: direito; E: esquerdo.

Tabela 3. Características clínicas, demográficas e de imagem dos pacientes com ER. Idade na primeira crise, tipo de crise, idade na primeira RM, tempo entre início da doença e primeira RM, hemisfério afetado, envolvimento de substância branca (SB) e/ou cinzenta (SC), ectasia ventricular, atrofia do caudado, envolvimento do hipocampo ou amígdala, lobos cerebrais afetados. EPC: epilepsia parcial contínua. *Predomínio de SB. **Predomínio de SC. Fr: lobo frontal. P: lobo parietal. T: lobo temporal. Oc: lobo occipital. I: insula. GB: gânglios da base. H: hipocampo.

PCT SEX O IDADE	IDA DE 1º CRISE	TIP O CR ISE	IDA DE RM (a)	TEM PO INIC IO- RM	LA DO	ENV OLV E SB e SC	PRE DO MÍNIO SB	PRE DO MÍNIO SC	ECTA SIA VENT RICULAR	CABE ÇA CAUD ADO	HIPOC AMPO/ AMIGD ALA	TEMPO ATÉ HEMIP ARESIA	Fr on tal	Pari e tal	Occ ipi tal	Te m po ral	Ins ula	Nu c bas e	Hipoca mpo
1 / M / 11,55	7,0	EP C	8,1	1,1	E	Sim	-	-	Moder ada	Não	Não	FAST	E	E	-	E	E	-	alt. sinal e atrofia
2 / F / 27,04	9,0		20, 7	11,7	D	-	-	-	Não	Não	Não	SLOW	-	-	-	-	-	-	-
3 / M / 18,25	3,5	EP C	6,8	3,3	E	Sim	-	-	Acent uada	Acent uada	Sim / E	FAST	E	E	E	E	E	E	alt. sinal e atrofia
4 / F / 23,79	9,5	EP C	10, 3	0,8	E	Sim	-	-	Leve	Leve	Não	FAST	E	E	-	E	E	E	alt. sinal
5 / F / 15,74	3,4		3,6	0,2	E	-	Sim	-	Leve	Não	Não	FAST	E	-	-	-	-	-	-
6 / F / 9,71	3,8	EP C	5,9	2,1	E	Sim	-	-	Não	Não	Sim / E	FAST	-	-	E	E	E	E	-
7 / F / 16,69	5,0	EP C	7,8	2,8	D	Sim	-	-	Acent uada	Acent uada	Não	FAST	D	D	-	D	D	-	alt. sinal e atrofia
8 / F / 7,08	2,5	EP C	5,3	2,8	D	-	-	Sim	Não	Não	Sim / D	SLOW	D	-	-	-	D	-	-
9 / F / 16,26	13, 0	EP C	14, 6	1,6	D	Sim	-	-	Leve	Leve	Não	FAST	D	-	-	D	D	-	alt. sinal e atrofia
10 / M / 6,84	6,0	EP C	6,2	0,2	D	-	-	-	Não	Não	Não	FAST	-	-	-	-	-	-	alt. sinal
11 / F / 14,69	8,0	EP C	11, 0	3,0	E	-	-	Sim	Leve	Não	Não	SLOW	E	E	-	-	E	-	-
12 / F / 16,44	11, 0		14, 7	3,0	E	-	-	-	Não	Não	Não	SLOW	E	E	-	-	-	-	-
13 / M / 25,84	12, 0	EP C	12, 9	0,9	E	-	Sim	-	Não	Não	Não	FAST	E	-	E	E	E	-	-

14 / M / 18,01	8,0	EP C	14,0	4,8	E	-	Sim	-	Moderada	Acentuada	Sim / E	SLOW	-	-	-	E	-	-	-
15 / M / 20,08	3,0		10,5	7,0	D	Sim	-	-	Acentuada	Acentuada	Não	FAST	D	D	D	D	D	-	alt. sinal
16 / F / 17,45	8,0		8,5	0,5	E	-	-	Sim	Leve	Acentuada	Não	FAST	-	-	-	-	-	E	-
17 / M / 4,71	7,0	EP C	8,7	1,7	E	Sim	-	-	Leve	Não	Não	FAST	E	-	-	-	-	-	-
18 / F / 6,99	4,0		5,5	1,5	D	-	Sim	-	Leve	Não	Não	FAST	D	D	-	D	D	-	-
19 / F / 6,95	3,2	EP C	5,3	2,1	D	-	-	-	Leve	Não	Não	FAST	-	-	-	-	-	-	alt. sinal
20 / F / 8,7	6,8	EP C	7,1	0,3	D	Sim	-	-	Leve	Não	Não	FAST	D	D	-	D	D	-	alt. sinal
21 / M / 14,22	7,0		7,8	0,8	D	-	Sim	-	Leve	Não	Não	FAST	D	-	-	-	-	-	-
22 / M / 8,18	7,0	EP C	8,1	1,1	E	-	-	-	Leve	Não	Não	FAST	-	-	-	-	-	-	-
23 / M / 22,87	6,0	EP C	7,5	1,5	E	-	Sim		Leve	Não	Não	FAST	E	E	-	E	E	-	alt. sinal e atrofia
24 / F / 5,35	1,3		1,7	0,4	E	-	Sim	-	Moderada	Não	Não	FAST	E	E	E	E	E	-	-
25 / F / 12,98	6,2		6,7	0,5	E	Sim	-	-	Leve	Leve	Não	FAST	E	-	-	-	E	-	-
26 / M / 16,22	5,0	EP C	6,4	1,4	D	-	-	-	Leve	Moderada	Sim / D	FAST	-	-	-	-	-	-	alt. sinal
27 / F / 5,88	3,5		3,8	0,3	D	-	-	-	Não	Não	Não	SLOW	-	-	-	-	D	-	-
28 / F / 11,91	2,2	EP C	2,8	0,6	E	-	-	Sim	Leve	Não	Não	FAST	-	-	-	-	E	E	-
29 / F / 15,92	1,8	EP C	3,6	1,8	D	Sim	-	-	Não	Não	Não	FAST	E	E	-	-	-	-	-
30 / F / 11,4	8,0	EP C	9,8	1,8	D	-	-	-	Leve	Não	Sim / D	FAST	-	-	-	-	D	-	alt. sinal e atrofia
31 / M / 25,04	8,0	EP C	9,6	1,6	D	Sim	-	-	Leve	Acentuada	Sim / D	SLOW	D	D	-	D	D	-	-

32 / F / 12,41	4,7	EP C	10, 7	6,0	D	Sim	-	-	Leve	Não	Não	SLOW	D	-	-	D	D	-	alt. sinal e atrofia
33 / M / 7,59	4,3	EP C	7,2	2,9	E	-	Sim		Moder ada	Não	Não	FAST	E	E	E	-	-	-	-
34 / F / 7,62	1,0	EP C	2,7	1,7	D	Sim	-	-	Acent uada	Moder ada	Não	FAST	D	D	D	D	D	atro fia D	alt. sinal
35 / M / 7,65	5,9	EP C	6,7	0,8	E	Sim	-	-	Não	Não	Não	FAST	E	-	-	E	E	-	-

EPC: epilepsia parcial continua; FAST: fast burn; SLOW: slow burn; S: sim, N: não; M: masculino; F: feminino; D: direito; E: esquerdo; Alt.: alteração.

Tabela 4. Avaliação cognitiva pré e pós-operatória.

Paciente	Idade na cirurgia (anos)	EE pré	QI pré	Idade (anos) *	EE pós	QI pós
1	8,2	2a 1m	-	-	2a 5m	-
2	26,9	-	-	-	-	-
3	6,8	-	70	-	-	67
4	13,5	-	-	19	-	64
5	3,6	-	-	-	-	-
6	5,9	2a 5m	-	6,2	2a 1m	-
7	7,7	-	85	-	-	53
8	5,4	3a 2m	66	6,5	3a 5m	-
9	15,1	-	90	15,8	-	67
10	6,5	-	84	-	-	-
11	11,6	-	<50	13,6	-	46
12	não operou	-	-	-	-	-
13	13,4	-	79	14,2	-	63
14	13,4	-	-	-	-	-
15	10,5	-	-	14,3	1m	-
16	não operou	-	61	-	-	-
17	8,7	3a	-	-	2a 6m	-
18	5,8	-	-	7,1	-	67
19	4,3	-	-	-	-	-
20	8,7	-	82	-	-	-
21	13,5	-	52	-	14,8	46
22	8,1	-	55	-	-	-
23	7,6	-	-	28	-	51
24	2,1	1a	-	-	1a 4m	-
25	9,9	3a 7m	52	-	4a	<50
26	6,4	2a	-	6,8	2a	59
27	4,3	3a 4m	104	-	-	-
28	2,9	9m	-	4,9	5a 7m	-
29	4,4	-	67	-	-	45
30	10,7	-	53	11,4	3a 5m	-
31	9,9	-	73	10	-	72
32	10,6	-	-	-	-	-

33	7,2	2a 9m	-	-	-	-
34	2,9	1a 7m	-	-	-	-
35	6,7	-	-	-	-	57

Tabela 5. Linguagem, motricidade e cognição dos pacientes submetidos à cirurgia antes e após 2 anos do início das crises.

LINGUAGEM				
Início doença até cirurgia	Nº avaliações	Melhora	Piora	Inalterado
< 2 anos	13	61% (8)	9% (1)	30% (4)
> 2 anos	10	30% (3)	20% (2)	50% (5)
MOTRICIDADE				
Início doença até cirurgia	Nº avaliações	Melhora	Piora	Inalterado
< 2 anos	13	46% (6)	16% (2)	38% (5)
> 2 anos	14	36% (5)	7% (1)	57% (8)
COGNIÇÃO				
Início doença até cirurgia	Nº avaliações	Melhora	Piora	Inalterado
< 2 anos	7	43% (3)	57% (4)	0
> 2 anos	10	0	100% (10)	0

Figura 1. Paciente 10, masculino, 9a. RM sequência FLAIR evidencia hipersinal típico acometendo substância branca e cinzenta frontal direita, além de moderada atrofia hemisférica.

Figura 2. Paciente 2, feminino, 6a. RM sequência FLAIR mostra hipersinal frontal e insular à direita, moderado edema do parênquima acometido e ectasia ventricular. Nota-se ainda atrofia da cabeça do núcleo caudado ipsilateral.

Figura 3. Paciente 13, feminino, 7a. RM sequência FLAIR evidencia lesão hiperintensa focal no giro frontal superior direito, com envolvimento preferencial da substância cinzenta. Não há sinais de ectasia ventricular ou atrofia hemisférica.

Figura 4. Paciente 20, masculino, 9a. RM sequência FLAIR mostra acentuada atrofia hemisférica esquerda.

Figura 5. Paciente 22, feminino, 5a. RM sequência T1 coronal evidenciando atrofia do núcleo caudado direito, com ectasia ventricular deste lado, além de atrofia do hemisfério cerebelar contralateral

Figura 6. Paciente 8, feminino, 5 anos. RM sequências T2 axial evidenciando evolução da atrofia no lobo frontal e ínsula direitos, com exames A e B realizados com 4 meses de intervalo.

Figura 7. Paciente 27, feminina, 4 anos. Axial T2 evidenciando evolução do estágio 0 para o estágio 1, com intervalo de 5 meses entre os dois exames.

Figura 8. Paciente 30, feminina, 10 anos. Axial FLAIR evidenciando evolução do hipersinal, sem alteração significativa do volume, com intervalo de 4 meses entre os dois exames.

Figura 9. Paciente 31, masculino, 10 a. RM sequência FLAIR mostrando surgimento de novos focos de hipersinal onze meses após a hemisferotomia.

Figura 10. Paciente 17, masculino, 9 a. RM sequência FLAIR mostrando evolução característica seis meses após hemisferotomia. Notar ressecção subtotal da ínsula e do pólo temporal, além de sinais de calosotomia.

5 Discussão

Em 1958, Rasmussen et al. relatou os casos de três pacientes com crises convulsivas causadas por encefalite crônica localizada, e desde então o nome de Rasmussen tornou-se associado a esta doença rara, de curso progressivo e catastrófico, geralmente unilateral e hemisférica (20). Este estudo retrospectivo descreve os achados de imagem, características clínicas, histopatológicas, cirúrgicas e evolução pós-operatória de 35 pacientes com diagnóstico de ER, que é um número significativo para esta doença, levando em consideração sua incidência. Esta casuística é justificada por ser nosso hospital um centro de referência nacional neste tipo de doença, recebendo encaminhamentos de diversos estados do país. Parte desta casuística foi incluída em uma publicação prévia do grupo (5), porém a superposição é apenas parcial, pois aquele estudo envolveu 25 pacientes, com ênfase na apresentação clínica, de EEG e evolução, sem discussão da neuroimagem, incluindo parte dos pacientes sem exames disponíveis para avaliação. Neste estudo, a conduta de todos os casos foi resultado de uma decisão do mesmo grupo de pesquisadores e as cirurgias foram todas realizadas pela mesma equipe.

A idade média dos pacientes no momento da primeira crise foi 5,8 anos, como descrito na literatura, que destaca idade média de início em torno de 6 anos, apesar de poder ser diagnosticado em pacientes na idade adulta (2, 3, 12). Dentre os nossos pacientes, a idade máxima para início dos sintomas foi 13 anos. Todos os pacientes apresentavam-se com desenvolvimento neurológico normal antes da primeira crise (12, 21).

Epilepsia na ER é caracterizada pelo polimorfismo das crises, inclusive com diferentes padrões no mesmo paciente, porém, destacam-se como características desta doença a elevada frequência de EPC, assim como a refratariedade ao tratamento medicamentoso (3, 21). Revisão recente destaca que 50% dos pacientes com ER apresentam-se com EPC (2). Outros autores destacam frequências variáveis, entre 50-92% dos pacientes desenvolvendo EPC em algum momento do curso da doença (3, 22). Na nossa amostra 71% dos pacientes apresentaram esse

tipo de crise. O aparecimento de crises focais com semiologia diferente durante o curso da doença sugere o surgimento de novas áreas acometidas pelo processo inflamatório (2).

No EEG, alterações na atividade de base ocorrem em todos os pacientes, comumente de forma assimétrica, e às vezes bilateral, porém com predomínio de lateralização para um dos hemisférios. Descargas epileptiformes interictais ocorrem na maioria dos pacientes, mais comumente como múltiplos focos independentes lateralizados sobre um único hemisfério, sendo descargas múltiplas independentes bilaterais menos comuns. Na série de 32 casos de Montreal o início das crises era lateralizado para um hemisfério em 69% dos pacientes, geralmente de forma multifocal: apenas cinco pacientes tiveram convulsões com um início estritamente localizado no EEG (23).

Grande variedade de alterações no EEG são vistas nos pacientes com ER, que são muitas vezes relacionada com a progressão clínica. Porém, nenhuma alteração específica pode diferenciar a ER de outras causas de epilepsia focal (2).

Nos nossos paciente o EEG evidenciava atividade focal lenta e alterações epiléticas sobre o hemisfério afetado em todos os casos. E em cinco casos foram identificados focos de atividade eletroencefalográfica no hemisfério contralateral, com suspeita inicial de acometimento bilateral pela encefalite, porém, em nenhum destes casos o envolvimento contralateral foi confirmado em EEG subsequente ou exames de imagem. Alterações eletroencefalográficas independentes sobre o hemisfério não afetado ocorrem em até 25% dos pacientes nos primeiros 6 meses, e em 62% após 3 a 5 anos do início das crises. As alterações contralaterais estão associadas com, e podem ser um marcador para declínio cognitivo, mas não parecem ser indicativas de doença bilateral (2), e também parecem estar relacionadas a generalização secundária, podendo melhorar e até desaparecer no pós-operatório (6).

Os objetivos do tratamento na ER são reduzir o processo inflamatório, a frequência e gravidade das crises, e diminuir a progressão dos déficits funcionais motores, cognitivos e sensitivos (2, 21). Entretanto, ER é uma doença altamente

farmacoresistente, como evidenciado em todos os nossos pacientes, que usavam em média 3,2 DAE antes do tratamento cirúrgico, sem controle das crises. Outras séries de casos demonstram refratariedade semelhante ao tratamento medicamentoso, especialmente no controle da EPC (23, 24). Até o momento o tratamento medicamentoso tem sido frustrante, e nenhum esquema anticonvulsivante isolado ou combinado tem sido efetivo para o controle das crises e progressão dos sintomas (14, 23, 25).

Nas últimas décadas, dados clínicos e experimentais identificaram um componente imunológico na patogênese da ER, proporcionando uma base racional para o uso de terapias imunomoduladoras nestes pacientes. Entretanto, as experiências até agora relatadas sobre diversos tratamentos imunomoduladores têm sido controversas, e os efeitos sobre a gravidade das crises e progressão da doença têm sido apenas parciais e transitórios, mesmo nas melhores respostas. Atualmente, apenas alguns casos refratários selecionados são considerados apropriados para tratamento com imunomoduladores (26). Em relação aos nossos pacientes, 43% receberam imunoglobulina intravenosa antes do tratamento cirúrgico, e em apenas um caso foi observada discreta melhora cognitiva. Todos os casos tratados com imunoglobulina foram referidos para tratamento cirúrgico posteriormente.

Relatos de casos e série de casos mostram tentativas de tratamentos diversos usando corticóides, imunoglobulina intravenosa, plasmaferese e imunossuppressores (tacrolimus, azatioprina) (2). Corticóides em doses elevadas e uso contínuo parece ter melhores resultados quando usado precocemente no curso da doença, entretanto graves efeitos colaterais têm sido notados (27), por vezes tornando necessária a interrupção do tratamento. Série de 11 casos tratados com corticóide venoso (metilprednisolona) e imunoglobulina venosa, isolados ou em associação, mostrou que 2 pacientes não apresentaram melhora e nove tiveram graus variados de resposta, sendo alcançado controle das crises em apenas 1 paciente, por um período de 2 anos. Dos nove pacientes, quatro foram referenciados para tratamento cirúrgico posteriormente (28).

Após avaliação randomizada comparando o tratamento com tacrolimus e imunoglobulina venosa, Bien et al. (9) observou que pacientes imunotratados têm

sobrevida maior, porém nenhum tratamento se mostrou mais eficaz que o outro, e em dois pacientes em uso de tacrolimus houve efeitos adversos muito graves. Neste trabalho o autor sugere que estas drogas sejam reservadas a pacientes com função cognitiva relativamente preservada e sem crises refratárias (9).

Baseado nas evidências acima, imunoglobulina venosa, esteróides e plasmaferese têm sido usadas em pacientes com encefalites graves, incluindo ER, porém, ainda não há comprovações efetivas de que estes tratamentos são capazes de alcançar o controle efetivo das crises ou melhora nos déficits neurológicos (6). Portanto, o tratamento cirúrgico continua sendo a melhor opção, e até agora o único capaz de curar as crises causadas pela ER (6, 2, 14, 28). Taxas de controle total das crises têm sido reportadas entre 63-85% após o tratamento cirúrgico (3). Ramesha et al. (28) comparou 11 pacientes tratados com imunoglobulina e 10 submetidos a procedimento cirúrgico. Foi observado controle das crises em apenas um paciente do primeiro grupo, com novas crises iniciadas 2 anos após o tratamento, enquanto nove pacientes do segundo permaneceu sem crises no seguimento (28).

De 111 hemisferectomias realizadas no Instituto Hopkins, 46 eram pacientes com ER, com controle das crises alcançado em 65% destes, a maioria sem uso de DAE. Entre aqueles com crises residuais, houve significativa redução na frequência, com melhora na qualidade de vida (29). Com tempo médio de acompanhamento de 5 anos, Guan et al. (14) avaliou vinte paciente nos pós-operatório, com melhora significativa das crises em 80% deles (Engel I). Na nossa casuística, 75% dos pacientes operados apresentaram controle completo ou melhora substancial na frequência das crises. Apenas cinco, dos 33 pacientes apresentaram algum grau de piora clínica, com tempo médio de seguimento de 4,7 anos (1 mês a 15 anos; DP 4,91).

Dentre os vinte pacientes estudados por Guan et al. (14), todos, exceto um, tiveram melhora nas habilidades cognitivas após a cirurgia, e a maioria apresentou melhora na capacidade motora avaliada, com a maioria podendo andar sem apoio.

O momento da realização da cirurgia deve ser avaliado com cuidado nos pacientes com ER. Existe evidência na literatura que a cirurgia realizada precocemente pode resultar em melhor qualidade de vida, pois atuaria como protetor sobre o hemisfério contralateral normal dos efeitos deletérios das crises repetidas (2). Os resultados do trabalho de Guan et al. (14) também concluem que cirurgia realizada antes do desenvolvimento de déficits neurológicos graves tem vantagens na proteção da função cerebral e no progresso da reabilitação pós-operatória (14).

Na nossa amostra observou-se que entre os pacientes que realizaram o tratamento cirúrgico até dois anos após o início das crises (7 casos), 43% apresentaram melhora quanto à avaliação cognitiva, enquanto todos os pacientes que realizaram o procedimento após dois anos do início da doença (10 casos) demonstraram piora desta.

Na mais recente publicação de Bien et al. (9) destaca-se que existe consenso (porém sem evidências estatísticas) que a hemisferectomia é efetiva em eliminar as crises epiléticas, sendo usualmente reservada para pacientes com doença em fase avançada com hemiparesia instalada e linguagem não localizada no hemisfério afetado. Varadkar et al. (2) ressalta que pacientes com ER e crises de menor duração estão relacionados com melhor prognóstico cognitivo, sugerindo que cirurgia precoce deve ser considerada nesses pacientes, porém destaca que os melhores resultados são observados nos pacientes que têm o hemisfério não dominante acometido (2).

As características histopatológicas da ER são bem conhecidas e descritas na literatura, caracterizando-se por inflamação cortical multifocal e progressiva, perda neuronal e gliose, comumente confinada em um hemisfério (2). Os mesmos achados foram demonstrados na maioria das biópsias dos nossos pacientes, assim como relatado por outros autores (30, 28). Prayson et al. (24) evidenciou presença de inflamação perivascular envolvendo substância cinzenta e branca, proliferação microglial e astrocitose reativa em todos os sete casos da amostra; nódulos microgliais em quatro e atrofia focal cortical em cinco (24). Guan et al. (14) estudou vinte pacientes, dos quais todos tinham destruição neuronal, 14 nódulos microgliais e 8 microgliose difusa.

Nas fases tardias da ER observa-se uma redução do infiltrado inflamatório, com predomínio de cavitação cortical, morte de células neuronais e marcada astrogliose reativa (2). Estudo recente avaliou os produtos de 45 hemisferectomias em pacientes com ER, comprovando a heterogeneidade e multifocalidade desta doença em um mesmo indivíduo. No mesmo lobo, e à vezes no mesmo giro, foram identificados estágios diferentes da doença, com áreas em estágio 0 (cérebro normal) ou 1 (processo inflamatório) em contiguidade com áreas em estágio 4 (fase tardia). Esta heterogeneidade sugere que o processo patológico na ER é contínuo, afetando diferentes partes do cérebro em diferentes momentos (30, 31). A partir destes achados, podemos compreender que a biópsia nem sempre será decisiva para o diagnóstico, tendo em vista que o fragmento analisado pode não representar todo o processo patológico em atividade naquele hemisfério, naquele momento.

Quanto às características de imagem, habitualmente observa-se hipersinal T2/FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) em regiões corticais e/ou subcorticais, com distribuição heterogênea e flutuação temporal, a qual pode estar relacionada com as crises convulsivas. O sítio mais acometido com alteração de sinal e perda de volume é a região perisilviana, seguida pelos lobos frontal e parietal. Aumento unilateral do ventrículo lateral pode ser visto já alguns meses após o início da doença (fase aguda). Atrofia ipsilateral da cabeça do núcleo caudado e atrofia cerebelar contralateral são outros achados comumente encontrados, porém não invariavelmente. O primeiro está provavelmente relacionados à perda das fibras de projeção e associação por conta do dano ao hemisfério cerebral, enquanto a diátese cerebelar ocorre devido aos danos nas vias corticopontocerebelares (2, 4, 32).

Foram definidos os seguintes estágios radiológicos (Figura 6) para a ER: estágio 0 (nenhuma anormalidade); estágio 1 (sinal hiperintenso em imagens T2 e edema); estágio 2 (sinal hiperintenso em imagens T2 e volume cerebral preservado); estágio 3 (sinal hiperintenso em imagens T2 e atrofia); estágio 4 (sinal normal em imagens T2 e progressão da atrofia) (2). A avaliação seriada através de exames de RM parece caracterizar estes estágios: após edema inicial com hipersinal T2, nota-se disseminação do hipersinal no hemisfério acometido (Figura 8) seguida por

progressão da atrofia hemisférica e desaparecimento da alteração de sinal com prolongamento de sinal T1 e T2 (2, 4, 32, 33). Deste modo, exames sequenciados de ressonância são importantes na prática clínica, e muitas vezes necessários para consolidar o diagnóstico (12). A evolução dos achados de imagem pode ocorrer logo nos primeiros meses após o início da doença, sendo assim, parece conveniente realizar exame de ressonância magnética para controle, de 6 a 12 meses após o primeiro, ou antes, em caso de piora clínica ou mudança no padrão das crises.

A maioria dos pacientes, em todos os grupos avaliados, encontrava-se no estágio 3. O estágio 1 foi identificado em cinco casos, porém, em um deles (paciente 31) caracterizamos novos focos de edema com surgimento seis meses após o tratamento cirúrgico, em áreas não relacionadas àquela inicialmente detectada no exame pré-operatório (Figura 9). Este paciente apresentou redução significativa das crises no pós-operatório e encontra-se atualmente livre de crises há 5 anos (cirurgia em 2000, sem crises desde 2010). Esta observação corrobora a afirmação que a ER pode estar presente em estágios diferentes, em um mesmo paciente (2, 31).

O edema pode resultar do processo patológico inflamatório, assim como pode estar relacionado às frequentes crises focais, portanto, não necessariamente precisa estar ligados às manifestações iniciais da doença. A frequência baixa deste achado pode estar relacionada ao seu caráter transitório, nem sempre possível de ser identificado no momento do exame. É possível observar edema em fases mais tardias na evolução clínica (34), que não necessariamente estará relacionado à atividade epilética, como no nosso paciente (33).

Nossos achados de imagem não apresentaram diferenças marcantes entre os diversos grupos analisados. As regiões mais acometidas foram os lobos frontal e ínsula, seguidos pelo lobo parietal. Dilatação ventricular e atrofia encefálica (focal ou hemisférica) estiveram presentes em mais de 70% dos pacientes de cada grupo, destacando-se que, dentre os pacientes do grupo 2, a atrofia foi identificada em 90% dos casos. Atrofia do caudado foi diagnosticada em cerca de 30-40% dos pacientes, e proporção menor exibiu alteração de sinal concomitante. Destaca-se que entre os pacientes da nossa amostra, 10 exibiam simultaneamente os principais achados

típicos da ER (atrofia hemisférica, dilatação ventricular, hipersinal T2/FLAIR e atrofia do núcleo caudado).

Apesar do foco de atenção principal do processo patológico da ER estar voltado para o acometimento cortical, aproximadamente 20% dos pacientes de cada grupo demonstrou predomínio de envolvimento da substância branca, em alguns casos, sem nítido acometimento da substância cinzenta. Este achado foi encontrado também por Chiapparini et al. (33)., que demonstrou envolvimento da substância branca em onze de quinze pacientes; por Yamazaki et al. (32), com três pacientes exibindo hipersinal exclusivo na substância branca; assim como nos estudos histopatológicos descritos por Pardo et al. (31), cujo envolvimento da substância branca foi visto principalmente nos pacientes que encontravam-se em estágios mais avançados da doença, sugerindo que o processo não é exclusivamente cortical. Assim como identificado em quatro exames da nossa população, na amostra de Chiapparini et al. (33) também foi identificado o acometimento focal da substância branca periventricular ao redor do corno frontal em cinco pacientes.

Quanto à avaliação temporal dos achados de imagem, detectamos alguns padrões entre os nossos pacientes. Em cerca de 33% foi possível caracterizar a progressão clássica da atrofia hemisférica (Figura 7), e a maioria dos pacientes apresentava EPC. Progressão das áreas de alteração de sinal foi diagnosticada em aproximadamente 65% dos casos, com ou sem progressão concomitante do grau de atrofia. Interessa destacar que em seis pacientes (33%) não houve progressão da atrofia, cinco dos quais tinham confirmação histopatológica. Observamos ainda outro padrão semelhante em cinco casos, que não demonstraram atrofia no primeiro exame, com desenvolvimento desta nas ressonâncias subsequentes. Além disso, três pacientes com confirmação histopatológica não apresentaram atrofia em nenhum momento da evolução, exibindo apenas evolução do hipersinal nas sequências T2 e FLAIR.

Chiapparini et al. (33), estudando 13 pacientes, caracterizou em todos eles alteração de sinal focal com hemiatrofia progressiva em graus variáveis, com aumento dos sulcos e ventriculomegalia, exclusivo em um hemisfério cerebral e mais acentuado na região primeiramente acometida. Faria et al. (13), do mesmo

modo, evidenciou atrofia cortical e do núcleo caudado associados a aumento do ventrículo lateral em todos os cinco pacientes incluídos, mais evidente naqueles com hemiparesia instalada. Yamazaki et al. (32), por sua vez, caracterizou atrofia e hipersinal em 13, dentre os quinze pacientes estudados, com distribuição e graus variados, com quatro casos apresentando também algum grau de atrofia no hemisfério contralateral. Dentre os vinte casos avaliados por Guan et al. (14), e dezesseis por Granata et al. (26), a maioria apresentou atrofia cortical focal unihemisférica e hipersinal T2/FLAIR, envolvendo principalmente regiões frontal e insular, além de atrofia do núcleo caudado e associação com alteração de sinal da substância branca.

O envolvimento dos núcleos da base é considerado característico da ER, podendo ser evidenciado tão cedo quanto 4-8 meses após as manifestações iniciais (2). O envolvimento do caudado pode ser interpretado como o foco mais profundo da doença. Atrofia do núcleo caudado sem alteração de sinal concomitante pode representar alteração secundária devido ao acometimento do cortex frontal e insular (33). Apesar de não ter sido um achado homogêneo entre os nossos pacientes, quando presente, a lesão nos núcleos da base, principalmente caudado, ajuda a confirma o diagnóstico. Apenas um paciente da nossa amostra apresentou hipersinal no núcleo lentiforme.

Assim como demonstrado por Yamazaki et al. (32), evidenciamos diferentes graus de evoluções temporais nos nossos pacientes, nem sempre sendo possível caracterizar o padrão típico de evolução como proposto inicialmente por Bien et al. Em alguns pacientes, inclusive, pôde ser identificada progressão de uma fase inicial em estágio 3, por exemplo, para o estágio 1 em uma fase mais tardia da doença. A atrofia encefálica hemisférica ou focal está relacionada à perda neuronal e gliose causadas pelo dano crônico ao parênquima (33). Quanto mais precocemente for realizado o tratamento definitivo nestes pacientes, menos alterações atroficas difusas serão caracterizadas nos exames de imagem.

Assim como observado em um paciente na amostra estudada por Chiapparini et al. (33), também não podemos explicar a atrofia homolateral do hemisfério cerebelar, vista em dois casos (pacientes 9 e 16).

Os achados de imagem descritos evidenciam que a maioria dos pacientes apresentam alterações nos exames de imagem, que associadas ao quadro clínico, são determinantes para definir adequadamente o diagnóstico e prosseguir com a terapêutica rapidamente, visando a redução dos danos cognitivos e motores destes pacientes. Não caracterizamos a progressão da atrofia em todos os pacientes da amostra, mas este dado pode estar limitado, uma vez que nem todos os pacientes realizaram exames sequenciais. Logo, a não caracterização dessa progressão, assim como a ausência de atrofia hemisférica no exame inicial, não devem ser usados para excluir ER dentre os diagnósticos diferenciais, no contexto clínico adequado.

A definição da conduta e tratamento dos pacientes com ER deve ser discutida por equipe multidisciplinar, levando em consideração os achados clínicos, de EEG, de vídeo-EEG e de exames de imagem, com objetivo de controlar as crises a fim de minimizar os deficits cognitivos, motores e de linguagem destes pacientes. Devido à grave morbidade da doença e encefalopatia epilética debilitante, o tratamento precoce é fundamental. Na nossa amostra a conduta cirúrgica, com desconexão hemisférica e hemisferotomia se mostrou claramente superior no controle das crises e na progressão dos deficits. Assim, nossos dados permitem concluir que o tratamento cirúrgico precoce é a melhor opção e o exame de RM é crucial para o diagnóstico, incluindo estudo evolutivo sempre que possível.

6 Conclusões

Pacientes com encefalite de Rasmussen evoluem com déficit neurológico grave, frequentemente incluindo encefalopatia epilética com comprometimento cognitivo grave e hemiparesia, além de outros déficits específicos do hemisfério envolvido, como alterações de linguagem no caso do hemisfério dominante.

Por ser uma doença com evolução catastrófica, uma intervenção decisiva, como a hemisferotomia está indicada, e nossos resultados suportam a conclusão de que é a melhor opção terapêutica, principalmente quando utilizada o mais precocemente possível no curso da doença, a fim de minimizar a deterioração neurológica.

Os achados clínicos, eletroencefalográficos e a neuroimagem devem ser analisados em conjunto e, quando congruentes, dão suporte para a decisão terapêutica. Na RM, os achados que podem ser considerados compatíveis com a ER são hipersinal T2/FLAIR e atrofia hemisférica unilateral, com extensão variável, podendo ser multifocal, com envolvimento da substância cinzenta cortical e/ou subcortical. O envolvimento da SB também pode ocorrer, em combinação com a lesão da SC, ou isoladamente. A avaliação evolutiva por imagem deve ser feita entre 6 e 12 meses após a manifestação inicial, ou em caso de deterioração clínica.

7 Referências

1. Fiorella DJ, Provenzale JM, Edward CR, Crain BJ, Al Sugair A. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and MR imaging findings in Rasmussen encephalitis. *Am J Neuroradiol*. 2001;22:1291–99.
2. Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, Jensen FE, Bauer J et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol*. 2014 Feb;13(2):195-205.
3. Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain* 2005;128:454-71.
4. Mendes CS, Moreno T, Sá G, Rodrigues D, Campos J. MRI Findings in Rasmussen's Encephalitis. *Acta Médica Portuguesa*, North America, 25, nov. 2012.
5. Terra-Bustamante VC, Machado HR, dos Santos Oliveira R, Serafini LN, Souza-Oliveira C, Escorsi-Rosset S et al. "Rasmussen encephalitis: long-term outcome after surgery." *Child's Nervous System* 25.5 (2009): 583-589.
6. Chiang, KL, Wong, TT, Kwan, SY, Hsu, TR, Wang, CH, Chang, KP. Finding on brain MRI mimicking focal cortical dysplasia in early Rasmussen's encephalitis: a case report and review. *Childs Nerv Syst*, 25 (2009) 1501-6.
7. Deirdre P. Towards a cure for Rasmussen's encephalitis: research strategies. 2010. Disponível em <https://globalgenes.org/wp-content/uploads/2010/07/Overview-of-RE-and-Possible-Research-Directions-20101.pdf>
8. Eggers C, Burghaus L, Fink GR, Dohmen C. Epilepsia partialis continua responsive to intravenous levetiracetam. *Seizure*. 2009 Dec;18(10):716-8. doi: 10.1016/j.seizure.2009.09.005.

9. Bien CG, Tiemeier H, Sassen R, et al. Rasmussen encephalitis: Incidence and course under randomized therapy with tacrolimus or intravenous immunoglobulins. *Epilepsia*. 2013;54:543–50.
10. Tobias SM, Robitaille Y, Hickey WF, Rhodes CH, Nordgren R, Andermann F. Bilateral Rasmussen Encephalitis: Postmortem Documentation in a Five-year-old. *Epilepsia*. 2003 Jan;44(1):127-30.
11. Peariso K, Standridge SM, Hallinan BE, Leach JL, Miles L, Mangano FT. Presentation, diagnosis and treatment of bilateral Rasmussen's encephalitis in a 12-year-old female. *Epileptic Disord*. 2013 Sep;15(3):324-32. doi: 10.1684/epd.2013.0594.
12. Laurent Sheybani, Karl Schaller, Margitta Seeck. Rasmussen's encephalitis: an update. *Schweizer archiv für neurologien und psychiatrie* 2011;162(6):225–31.
13. Faria, Andréia V. et al. MRI findings in the diagnosis and monitoring of Rasmussen's encephalitis. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. [online]. 2009, vol.67, n.3b, pp. 792-797. ISSN 1678-4227. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2009000500002>.
14. Guan Y1, Zhou J, Luan G, Liu X. Surgical Treatment of Patients with Rasmussen Encephalitis. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2014;92(2):86-93. doi: 10.1159/000355901. Epub 2014 Feb 6.
15. Kovanda TJ, Rey-Dios R, Travnicek J, Cohen-Gadol AA. Modified periinsular hemispherotomy: operative anatomy and technical nuances. *J Neurosurg Pediatr*. 2014 Mar;13(3):332-8.
16. Santos MV, Machado HR. Tratamento cirúrgico da epilepsia na infância. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*, v. 18, p. 156-164, 2014.

17. Wechsler D. WAIS III - Manual para administração e avaliação. Trad. E Nascimento. 1ª Ed. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004.
18. Simões M. Utilização do WISC-III na Avaliação Neuropsicológica de Crianças e Adolescentes. Paidéia. 2002. 12: 113-132
19. Sparrow SS, Balla DA, Cicchetti DV. Vineland Adaptive Behavior Scales Interview Edition, expanded form manual. Circles Pines, MN: American Guidance Service; 1984
20. Prayson R.A. Dual pathology in Rasmussen's encephalitis: a report of coexistent focal cortical dysplasia and review of the literature. Case Rep Pathol. 2012;2012.
21. Mayowa Owolabi (2011). Rasmussen's Encephalitis: An Overview, Pathogenesis of Encephalitis, Dr. Daisuke Hayasaka (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/20599. Available from: <http://www.intechopen.com/books/pathogenesis-of-encephalitis/rasmussen-s-encephalitis-an-overview>
22. T. Granata, G. Gobbi, R. Spreafico, et al. Rasmussen's encephalitis: Early characteristics allow diagnosis. Neurology 2003;60;422-425. DOI 10.1212/WNL.60.3.422
23. Hart, Y. Rasmussen's encephalitis. Epileptic Disorder 2004; 6: 133-144.
24. Prayson RA, John LF. A clinicopathologic and immunohistochemical study of seven patients. Anatomic Pathology.2002; 117:776-782.
25. Dubeau F, Sherwin AL. Pharmacologic principles in the management of chronic encephalitis. In: Chronic encephalitis and epilepsy: Rasmussen's syndrome. Boston: Butterworth-Heinemann 1991.

26. Granata, T., et al., Hemispherotomy in Rasmussen encephalitis: Long-term outcome in an Italian series of 16 patients. *Epilepsy Res.* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.03.018>
27. Bien,C.G., and Schramm,J. (2009). Treatment of Rasmussen encephalitis half a century after its initial description: promising prospects and a dilemma. *Epilepsy Res* 86, 101-112.
28. Ramesha KN, Rajesh B, Ashalatha R, Kesavadas C et al. Rasmussen's encephalitis: Experience from a developing country based on a group of medically and surgically treated patients. *Seizure* 18 (2009) 567–572.
29. Kossoff EH, Vining EP, Pillas DJ, Pyzik PL, Avellino AM, Carson BS, Freeman JM .2003. Hemispherectomy for intractable unihemispheric epilepsy etiology vs outcome. *Neurology* 61:887– 890.
30. Wang D, Blumcke I, Gui Q. Clinico-pathological investigations of Rasmussen encephalitis suggest multifocal disease progression and associated focal cortical dysplasia.
31. Pardo CA, Vining EP, Guo L, Skolasky RL, Carson BS, Freeman JM. The pathology of Rasmussen syndrome: stages of cortical involvement and neuropathological studies in 45 hemispherectomies. *Epilepsia* 2004; 45: 516–26.
32. Yamazaki E, Takahashi Y, Akasaka N, Fujiwara T, Inoue Y. Temporal changes in brain MRI findings in Rasmussen syndrome. *Epileptic Disord.* 2011;13:229–39.
33. L. Chiapparini ,T. Granata, L. Farina, E. Ciceri, A. Erbetta, F. Ragona et al. Diagnostic imaging in 13 cases of Rasmussen's encephalitis: can early MRI suggest the diagnosis? *Neuroradiology* (2003) 45: 171–183 DOI 10.1007/s00234-002-0923-7.
34. Bien CG, Widman G, Urbach H, et al. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain* 2002; 125:1751-59.

35. Holec M, Nagahama Y, Kovach C, Joshi C, Rethinking the MRI findings in early Rasmussen encephalitis: a case report and review of the current literature, *Pediatric Neurology* (2016), doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.12.004.

36. Richard AP, John LF. A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of Seven Patients. *Am J Clin Pathol* 2002;117:776-782.

37. Bien CG, Urbach H, Deckert M, et al. Diagnosis and staging of Rasmussen's encephalitis by serial MRI and histopathology. *Neurology* 2002; 58: 250-57.

38. Terra Vera C., Machado Helio R., Oliveira Ricardo dos Santos, Serafini Luciano N, Souza-Oliveira Cecília, Escorsi-Rosset Sara et al. Rasmussen Encephalitis: Long term Outcome after Surgery. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2010; 16(2) : 59-63.