

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Síndrome de Rasmussen: Análise de uma Série de Doentes num Centro de Referência de Epilepsia Refratária e Revisão da Literatura**Rasmussen's Syndrome: Case-Series Study from a Refractory Epilepsy Reference Center and Revision of Literature**

Miguel Seródio^{1,*}, **Marcela Pires**², **Laura Azurara**², **Alexandra Santos**³, **Francisca Sá**¹, **Rita Silva**⁴, **Nuno Canas**¹, **José Carlos Ferreira**¹, **Pedro Cabral**¹

1-Serviço de Neurologia / Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

2-Serviço de Pediatria / Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

3-Serviço de Neurocirurgia / Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

4-Serviço de Neurologia Pediátrica / Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Lisboa, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AO/230070/2023>

Informações/Informations:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 4, outubro-dezembro 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Original Article, published in Sinapse, Volume 23, Number 4, October-December 2023. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY 4.0. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY 4.0. No commercial re-use.

Keywords:

Child;
Encephalitis/diagnostic imaging;
Encephalitis/drug therapy;
Encephalitis/physiopathology.

Palavras-chave:

Criança;
Encefalite/diagnóstico por imagem;
Encefalite/fisiopatologia;
Encefalite/tratamento farmacológico.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Miguel Seródio
Rua da Junqueira 126
1349-019 Lisboa, Portugal
miguelserodio.457@gmail.com

Recebido / Received: 2023-10-19

Aceite / Accepted: 2023-12-29

Publicado / Published: 2024-01-22

Resumo

Introdução: A síndrome de Rasmussen (SR) é uma doença imunomediada rara de início predominantemente infantil, com epilepsia refratária e défices neurológicos associados a hemiatrofia cerebral progressiva. O mecanismo fisiopatológico não é bem compreendido e o efeito da imunoterapia não está esclarecido. A cirurgia hemisférica surge como terapêutica eficaz para a epilepsia, apesar das sequelas focais e cognitivas. Não estão ainda definidas terapêuticas curativas nem o tempo ideal de cirurgia. O objetivo do nosso estudo é descrever uma série de casos pediátricos com SR avaliados no nosso Centro de Referência de Epilepsias Refratárias e comparar os nossos resultados com a literatura existente.

Métodos: Revisão de características clínicas, neurofisiológicas, imagiológicas, terapêuticas e prognóstico de doentes pediátricos avaliados no nosso centro com o diagnóstico de SR desde 2006.

Resultados: Foram incluídas oito crianças (idade mediana no início da clínica 8,0 anos). Sete apresentando disfunção do hemisfério esquerdo. Até à cirurgia/momento atual, quatro tinham epilepsia partialis continua, seis défices focais e quatro défice cognitivo. A maioria evidenciava atrofia e hipersinal T2 unilateral na última ressonância magnética (RM) cranioencefálica com predomínio na região frontal. Todos apresentavam na última avaliação vídeo-EEG atividade epileptiforme interictal ipsilateral ao hemisfério afetado e um doente também no hemisfério contralateral. Em três usou-se PET/SPECT, e em dois RM-funcional para lateralização da linguagem. Quatro foram operados (três hemisferectomias, uma resseção frontal), sendo todos previamente tratados com imunoglobulina, corticoterapia em três e tacrolimus em dois. Ao primeiro ano após cirurgia, dois casos ficaram livres de crises, os restantes com uma franca melhoria da frequência de crises; o doente submetido a resseção frontal não apresentou sequelas pós-cirúrgicas, os restantes ficaram com sequelas motoras e cognitivas (um apresentou melhoria da linguagem). Nos casos não operados, todos mantêm epilepsia refratária com pelo menos quatro fármacos anti-convulsivos, tendo três realizado imunoglobulina, dois corticoterapia e um tacrolimus.

Conclusão: A abordagem da SR é desafiante em relação ao controlo das crises e minimização das sequelas inerentes à cirurgia. A nossa amostra reflete os dados da literatura, nos quais a hemisferectomia é a forma mais eficaz de controlar as crises,

condicionando, contudo, elevada morbidade, sendo atualmente controverso o momento para a sua realização.

Abstract

Introduction: Rasmussen's syndrome (RS) is a rare immunomediated disease of childhood-predominant onset, presenting with refractory epilepsy and neurological deficits associated to progressive brain hemiatrophy. Its pathophysiological mechanisms are not well understood, and the effect of immunotherapy is not ascertained. Hemispheric surgery is an efficacious therapy for epilepsy, despite focal and cognitive sequelae. Curative treatment and ideal timing for surgery are still not defined. Our study aim is to describe a pediatric case-series with RS evaluated in a Reference Center for Refractory Epilepsy and compare our results with the available literature.

Methods: Review of clinical, neurophysiological, radiological, therapeutics and prognosis characteristics of pediatric patients evaluated in our center with RS since 2006.

Results: Eight children were included (median age of onset 8.0 years), seven with left hemisphere dysfunction. Up until surgery/present moment, four presented epilepsy partialis continua, six had focal deficits and four had cognitive decline. Most patients revealed unilateral atrophy and T2/FLAIR hyperintensity with frontal predominance in the last magnetic resonance imaging (MRI). In the last video-EEG, all patients had ipsilateral interictal epileptiform activity and one had contralateral epileptiform activity as well. PET/SPECT was used in three patients and functional MRI in one patient for language lateralization. Four were submitted to surgery (three hemispherectomies, one frontal resection), having all previously done immunoglobulin, three corticosteroids and two tacrolimus. In the first year post-surgery, two patients were seizure-free, with the others with a significant improvement of their seizures; the patient submitted to frontal resection did not present surgical sequelae, with the remaining having motor and cognitive sequelae (albeit one with language improvement). Among patients not submitted to surgery, all maintain refractory epilepsy with at least four antiseizure drugs, with immunoglobulin been used in three patients, corticosteroids in two and tacrolimus in one.

Conclusion: The management of RS is challenging regarding the balance between seizure control and the neurological surgical deficits. Our sample reflects the literature data, according to which hemispherectomy is the most effective therapy for seizure control, despite causing significant morbidity, rising questions about its timing.

Introdução

A síndrome de Rasmussen (SR), descrita inicialmente por Rasmussen T *et al* em 1958,¹ é uma doença neurológica imunomediada caracterizada por epilepsia refratária, sinais neurológicos focais e declínio cognitivo associados a atrofia cerebral hemisférica progressiva.² É uma condição rara, apresentando uma incidência de 1,7-2,4 casos por 10 000 000 por ano e uma prevalência de 0,18:100 000.³ Desconhece-se predominância de sexo e distribuição geográfica.³ A idade mediana de início da doença é de 6 anos, com cerca de 10% dos doentes a apresentarem-se na adolescência ou idade adul-

ta.² Crises focais recorrentes são o sintoma inicial mais comum, embora estejam também descritos sintomas iniciais como perturbações do movimento ou paresias unilaterais.² Um período prodromico variável com crises pouco frequentes pode preceder a fase aguda, com epilepsia refratária, início de défices focais motores e declínio cognitivo em um ou vários domínios (incluindo a linguagem, no caso do hemisfério afetado ser o dominante).^{2,3} Até 50% dos doentes com SR apresentam *epilepsia partialis continua* (EPC), e à medida que a doença progride surgem diferentes semiologias de crises, com estabelecimento do défice motor, cognitivo e hemianóp-

tico.³ A duração mediana desta fase aguda é de 8 meses, evoluindo subsequentemente para um estadio residual, com défices neurológicos estáveis e permanentes, mas com crises menos frequentes.⁴ Existe, no entanto, uma grande variabilidade na duração dos estadios da doença, refletindo uma elevada heterogeneidade da evolução e gravidade do processo destrutivo em diferentes doentes.⁴ Alguns meses após o início de crises, surgem na ressonância magnética cranioencefálica (RM-CE) alterações atróficas e hipersinal T2/FLAIR em regiões corticais e/ou subcorticais do hemisfério afetado (incluindo gânglios da base), com distribuição heterogénea e carácter temporal flutuante.² Com a progressão da doença, RM-CE seriadas evidenciam também uma progressiva atrofia hemisférica e aumento do hipersinal nas estruturas envolvidas, progressão mais evidente nos primeiros 8 meses de doença (fase aguda).^{5,7} O eletroencefalograma (EEG) não é específico da síndrome, revelando atividade lenta e/ou epileptiforme também alguns meses após o início da doença.³ Tal como na RM-CE, o EEG mostra agravamento progressivo consequente à evolução da doença, com atividade epileptiforme ipsilateral cada vez mais abundante e traçados ictais.^{2,8} A neuroimagem funcional com PET e SPECT evidenciam alterações no metabolismo e perfusão, respetivamente, numa fase precoce da doença, podendo preceder as alterações na neuroimagem estrutural.^{2,9} Adicionalmente, a RM-CE funcional permite lateralizar a linguagem, podendo ser clinicamente útil nos doentes com SR com afeção do hemisfério dominante.¹⁰

Estudos neuropatológicos evidenciam achados compatíveis com inflamação, perda neuronal e gliose, restritos a um hemisfério cerebral.² Pardo CA *et al*¹¹ mostraram haver um envolvimento patológico no hemisfério cerebral inicialmente focal e descontínuo, definindo estadios de progressão com a evolução da doença. O mecanismo fisiopatológico não é bem compreendido: não se determinou nenhum antigénio responsável pela doença, sugerindo-se que a imunidade mediada por células T e a imunidade inata com ativação glial sejam os principais processos fisiopatológicos.^{2,12}

Bien CG *et al*⁴ definiram, em 2005, critérios de diagnóstico que contemplam dados clínicos, achados de EEG e RM-CE e neuropatológicos: o diagnóstico é feito na presença de crises focais e défices corticais unilaterais, com lentificação lateralizada e traçado ictal unilaterais e atrofia cortical focal lateralizada acompanhada de hi-

perintensidade T2/FLAIR ou atrofia/hipersinal T2/FLAIR da cabeça do núcleo caudado. O diagnóstico pode também ser feito com base em dois dos seguintes: EPC ou défices corticais unilaterais progressivos, atrofia cortical lateralizada progressiva e achados neuropatológicos compatíveis com síndrome de Rasmussen. Os critérios de Bien permitem um diagnóstico precoce previamente à progressão da doença, mas podem subdiagnosticar casos atípicos ou mais ligeiros.^{2,13} A modificação dos critérios proposta por Olson HE *et al*¹³ em 2013 aumenta a sensibilidade de diagnóstico, na medida em que permite o diagnóstico em doentes com biópsia positiva, mesmo com manifestações clínicas e no EEG menos comuns, sem EPC, sem progressão de défices corticais ou com RM-CE normal. A ILAE publicou em 2022 um parecer sobre a terminologia preferencial a usar (síndrome de Rasmussen em detrimento da prévia encefalite de Rasmussen) bem como critérios de diagnóstico obrigatórios, de alerta e de exclusão para a condição.¹⁴

Em relação ao tratamento do SR, os fármacos anti-crisas epiléticas (FACE) não são eficazes no controlo de crises, devendo ser equacionado o risco de efeitos adversos e da politerapia, tendo em conta a melhoria da qualidade de vida dos doentes.² Dadas as características inflamatórias da síndrome, tem sido estudada a eficácia de diversas imunoterapias, desde corticoides (em alta dose e de manutenção), imunoglobulina humana endovenosa (IVIg), plasmáfereze, inibidores da calcineurina (como o tacrolimus), bem como outros imunossuppressores mais recentemente descritos em casos únicos e séries de casos, como o alemtuzumab, metrotrexato, rituximab e adalimumab.² Até à data, o efeito da imunoterapia na estabilização (ou não) da doença e o efeito que tem nas crises, na função motora e na cognição não está esclarecido.^{2,15} A terapêutica cirúrgica com hemisferectomia (funcional ou anatómica) surge como a terapêutica mais eficaz no controlo das crises, condicionando, contudo, uma elevada morbilidade por sequelas funcionais e cognitivas.² Está por estabelecer o *timing* ideal da intervenção cirúrgica de modo a limitar ao máximo as sequelas e permitir que a plasticidade cerebral possa compensar os défices focais e cognitivos condicionados pela doença e pela cirurgia.

O objetivo do nosso estudo é descrever uma série de casos de doentes pediátricos com SR avaliados no nosso Centro de Referência de Epilepsia Refratária e comparar os nossos resultados com a literatura existente.

Material e Métodos

Realizámos um estudo retrospectivo e descritivo de uma série de casos pediátricos com o diagnóstico de síndrome de Rasmussen (segundo os critérios de Olson HE *et al*¹³) incluídos no Centro de Referência de Epilepsia Refratária do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (CHLO) e do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central (CHULC) entre janeiro de 2006 e março de 2023, com avaliação pré-cirúrgica de epilepsia refratária (discussão multidisciplinar com resultados de neuroimagem estrutural e monitorização vídeo-EEG prolongada). Os dados recolhidos para caracterização da amostra provieram de registos eletrónicos. Recolhemos:

- Dados demográficos (sexo, idade de início de doença correspondendo ao surgimento de epilepsia, idade atual no momento de recolha dos dados e tempo até cirurgia nos doentes operados);
- Dados clínicos na avaliação pré-operatória ou no momento de recolha dos dados (tipo de crises, sinais neurológicos focais, défice cognitivo) bem como no pós-operatório (frequência de crises classificada segundo a classificação de Engel,¹⁶ sequelas focais e cognitivas);
- Resultados paraclínicos (pré-operatórios ou os mais recentes) de monitorização vídeo-EEG prolongada, RM-CE e neuroimagem funcional (PET, SPECT, RM funcional); foi também recolhida informação sobre agravamento imagiológico na RM-CE comparativamente a exames prévios de RM para cada caso;
- Terapêutica efetuada (FACE, IVIg, corticoterapia,

tacrolimus, dieta cetogénica e cirurgia);

- Resultado neuropatológico nos doentes operados.

Foi feita estatística descritiva dos dados recolhidos com recurso ao Microsoft Excel®. Realizámos também uma revisão simples da literatura existente com comparação de alguns resultados com a nossa série de casos. A pesquisa destes artigos foi efetuada na base PubMed com os termos: “Rasmussen encephalitis” ou “Rasmussen syndrome” e “surgery” ou “hemispherectomy” ou “case series” ou “review” ou “systematic review”. Foram privilegiados os artigos mais recentes e com língua de base Europeia.

O estudo está em conformidade com os princípios éticos e legais de acordo com as recomendações da Declaração de Helsínquia, do International Committee of Medical Journal Editors e do Committee on Publication Ethics, tendo sido aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do local.

Resultados

Incluímos oito doentes, quatro (50%) do sexo feminino. Sete (87,5%) apresentam afeção do hemisfério esquerdo. A idade mediana de início de epilepsia é de 8,0 anos (intervalo interquartil (IQ) 4,5-10,0) e a idade atual mediana é de 17,0 anos (IQ 13,5-18,5). Todos os doentes apresentavam crises focais sugestivas de disfunção uni-hemisférica, motoras ou sensitivas, com ou sem perturbação do estado de consciência e com ou sem evolução para tónico-clónica bilateral. Quatro (50%) doentes apresentavam EPC. Seis (75%) revelavam sinais focais (cinco com hemiparésia, dois com afasia). Quatro (50%) apresentavam dificuldades cognitivas detalhadas na **Tabela 1**.

Tabela 1. Caracterização demográfica e clínica dos doentes incluídos.

	Doente 1	Doente 2	Doente 3	Doente 4	Doente 5	Doente 6	Doente 7	Doente 8
Idade de início de epilepsia (anos)	9	8	4	5	4	14	8	11
Idade atual (anos)	28	17	19	15	5	17	12	18
Sexo	Feminino	Feminino	Masculino	Feminino	Feminino	Masculino	Masculino	Masculino
Hemisfério afetado	HE	HE	HE	HE	HE	HD	HE	HE
Tipo de crises	Focal M Automotora Aura visual	Focal SM c/ ou s/ PEC Focal → TC bilateral	Focal M c/ ou s/ PEC	Focal M s/ PEC Focal → TC bilateral	Focal M c/ ou s/ PEC	Focal M c/ ou s/ PEC	Focal M s/ PEC Focal → TC bilateral	Focal M c/ ou s/ PEC
Epilepsia partialis continua	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim
Sinais focais	Não	Hemiparesia direita Afasia	Hemiparesia direita	Hemiparesia direita	Não	Hemiparesia esquerda	Hemiparesia direita	Afasia
Défice cognitivo caracterizado	Não	Sim (++linguagem)	Não	Não	Não	Sim (leitura e escrita)	Sim (global exceto leitura e memória visual pura)	Sim (agressividade, desinibição)

HD – hemisfério direito; HE – hemisfério esquerdo; M – motora; PEC – perturbação do estado de consciência; S – sensitiva; TC – tónico-clónica

Em relação aos resultados da monitorização vídeo-EEG prolongada, quatro (50%) mostravam uma atenuação ipsilateral do ritmo de base (dois com atenuação focal, dois com atenuação hemisférica). Apenas um caso (doente 1) não mostrou atividade interictal epileptiforme no vídeo-EEG pré-operatório, apresentando atividade interictal lenta ipsilateral e focal, bem como atividade ictal com projeção ipsilateral focal. Os restantes casos evidenciavam atividade interictal lenta e epileptiforme ipsilateral focal, bem como atividade ictal com projeção ipsilateral focal. A existência de atividade interictal epileptiforme contralateral ao hemisfério afetado foi apenas observada num caso (doente 3). A região frontal foi a mais frequentemente reportada na atividade interictal e a região central a mais frequentemente reportada no traçado ictal (**Tabela 2**).

Relativamente a dados imagiológicos, na RM-CE, todos os doentes apresentavam atrofia cerebral, sendo descrita como hemisférica em quatro (50%). Apenas um caso (doente 1) não apresentava hipersinal nas sequências T2/FLAIR e esse caso foi também o único a não mostrar agravamento imagiológico comparativamente a RM-CE prévia. Nos doentes com hipersinal T2/FLAIR, dois apresentavam envolvimento hemisférico. Tanto na descrição de atrofia como na de hipersinal hemisféricos

ou sub-hemisféricos havia predomínio de afeção frontal, temporal e insular em todos os casos (**Tabela 3**). Dois casos foram submetidos a PET (com hipometabolismo sub-hemisférico temporoparietal direito no doente 6 e frontoinsular esquerdo no doente 8). Outros dois casos foram submetidos a SPECT (interictal no doente 1 com hipoperfusão frontoparietal esquerda e temporal bilateral, ictal no doente 8 com hiperperfusão insular esquerda). A RM funcional foi utilizada em dois casos: no doente 2 (evidenciando ativação bilateral das áreas da linguagem, com predomínio esquerdo nas áreas posteriores da linguagem, e ativação unilateral à direita no processamento de faces); e no doente 8 (com ativação unilateral da linguagem à esquerda).

A mediana de número de FACE testados era de 4,5 (IQ 4,0-7,5). Sete (87,5%) doentes estiveram sob IVlg, seis (75%) sob corticoterapia (indução e/ou manutenção), três (37,5%) sob tacrolimus e dois (25%) sob dieta cetogénica. Quatro (50%) doentes prosseguiram para cirurgia, com duração mediana do início da epilepsia até à cirurgia de 2,0 anos (IQ 2,0-3,0). Os restantes quatro casos não operados mantêm epilepsia refratária apesar da terapêutica médica (utilizando-se IVlg em três, corticoterapia em três e tacrolimus num) (**Tabela 4**).

Tabela 2. Resultados da monitorização vídeo-EEG prolongada dos doentes incluídos.

	Doente 1	Doente 2	Doente 3	Doente 4	Doente 5	Doente 6	Doente 7	Doente 8
vEEG Base	Normal	Atenuação fronto-central E	Lentificação HE	Atenuação centro-parietal E	Atenuação HE	Normal	Atenuação HE no sono	Normal
vEEG Interictal	L fronto-centro-temporal E	L + EPI fronto-central E	L + EPI frontal E EPI frontal D	L + EPI centro-parietal E	L temporo-parieto-occipital E EPI temporo-parietal E	L + EPI fronto-centro-temporal D	L + EPI parietal E	L + EPI fronto-central E
vEEG Ictal	Frontal e centro-temporal E	Central E	Temporal e frontal E	Centro-parietal E	Parieto-temporal E	Fronto-centro-temporal D	Parieto-occipital E	Fronto-central E

D – direita; E – esquerda; EPI – atividade epileptiforme; HE – hemisfério esquerdo; L – atividade lenta; vEEG – monitorização vídeo-EEG prolongada.

Tabela 3. Achados da RM-CE dos doentes incluídos.

	Doente 1	Doente 2	Doente 3	Doente 4	Doente 5	Doente 6	Doente 7	Doente 8
RM-CE Atrofia	Fronto-temporal E	Fronto-parietal-insular E	HE++fronto-temporo-parietal Caudado E	Fronto-parieto-occipito-temporal E Hipocampo e putamen E	Fronto-temporo-insular e parietal E	Ligeira HD Hipocampo e caudado D	HE++fronto-temporal e opercular	HE++fronto-temporo-parietal Caudado, putamen e pálido E
RM-CE Hipersinal	Não	Frontal-parietal-insular E	HE++fronto-temporo-parietal Hipocampo E	Frontal superior, rolândico, insular E	Fronto-temporo-insular e parietal E	Temporal superior D	HE++fronto-temporal e opercular	Putamen e subs branca subcortical ++ frontal E
RM-CE Agravamento	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

D – direita; E – esquerda; HD – hemisfério direito; HE – hemisfério esquerdo.

Tabela 4. Tratamentos efetuados nos doentes incluídos.

	Doente 1	Doente 2	Doente 3	Doente 4	Doente 5	Doente 6	Doente 7	Doente 8
	11	6	2	4	4	4	9	5
FACE testados	PER, LCS, LEV, PB, CLB, CBZ, VPA, LTG, TPM, VGB, FBM	LEV, CLB, CBZ, LCS, VPA, PER	VPA, CBZ	PHT, VPA, LEV, CLB	PHT, CBZ, PER, LEV	VPA, PER, LEV, OXC	LEV, CBZ, PRM, VGB, VPA, CLB, LCS, ESL, PER	LEV, OXC, LTG, CLB, VPA
IVIg	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Corticoterapia	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Tacrolimus	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não
Dieta cetogénica	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
Cirurgia	Exérese de lesão frontal	Hemisferotomia	Hemisferotomia	Hemisferotomia	Não	Não	Não	Não
Duração até cirurgia (anos)	4	2	2	2	--	--	--	--

CBZ – carbamazepina; CLB – clobazam; ESL – eslicarbazepina; FACE – fármacos anticrises epiléticas; FBM – felbamato; IVIg – imunoglobulina humana endovenosa; LCS – lacosamida; LEV – levetiracetam; LTG – lamotrigina; OXC – oxcarbazepina; PB – fenobarbital; PER – perampnel; PHT – fenitoína; PRM – primidona; TPM – topiramato; VGB – vigabatrina; VPA – valproato.

Tabela 5. Resultados pós-cirúrgicos dos doentes incluídos submetidos a cirurgia.

	Doente 1	Doente 2	Doente 3	Doente 4
Engel 1º ano	2a	1a	1b	1a
Follow-up (anos)	15	7	13	8
Engel atual	1c	2a	1b	1a
Sequelas focais	Não	Sim	Sim	Sim
Sequelas cognitivas	Não	Sim (mas melhoria da linguagem)	Sim (défice de atenção)	Sim (necessidades educativas especiais)
Resultado neuro-patológico	Sim	Sim	Sim	Sim

Dos quatro casos operados, apenas o doente 1 foi submetido a exérese de lesão frontal, os restantes foram submetidos a hemisferectomia. No primeiro ano pós-cirurgia, o doente 1 apresentava um Engel de IIa, o doente 2 Engel Ia, o doente 3 Engel Ib e o doente 4 Engel Ia. Num seguimento mediano de 10,5 anos (IQ 7,5-14), o doente 1 melhorou para Engel Ic, o doente 2 agravou para Engel IIa e os restantes mantiveram a classificação. Os três doentes submetidos a hemisferectomia ficaram com sequelas focais e cognitivas, apesar de uma melhoria a longo prazo da linguagem no doente 2. O doente 1 não apresentou sequelas focais nem cognitivas após a cirurgia. Todos os casos operados apresentam um resultado neuropatológico com evidência de encefalite de Rasmussen (**Tabela 5**).

Discussão

A nossa série de casos apresenta características demográficas e clínicas semelhantes a outras séries descritas na literatura,¹⁷⁻²¹ nomeadamente quanto à idade

de início da epilepsia, duração até cirurgia, presença de EPC e classificações de Engel nos doentes tratados com hemisferectomia, resseções lesionais e imunoterapia.

A maioria dos nossos doentes apresentava atrofia e hipersinal T2 na RM-CE com predomínio frontal, temporal e insular. De facto, estudos prévios mostram um envolvimento preferencial das regiões perissilvicas frontal, temporal e insular nas fases mais precoces,^{6,22} com posterior progressão da atrofia nestas, além de atrofia da cabeça do núcleo caudado e alastramento do hipersinal cortical e subcortical ipsilateral.⁷ Estudos neuropatológicos evidenciam também uma maior predileção das regiões frontoinsulares bem como menor afeção occipital.^{2,11} O envolvimento de áreas parietais, occipitais ou um envolvimento pan-hemisférico parece associar-se a idades mais jovens e com maior agressividade da doença.²² Noutro estudo, uma maior duração de epilepsia e de hemiparésia correlacionaram-se com estádios neuropatológicos mais graves, embora não modificassem o prognóstico relativo às crises após hemisferectomia.²³

O mecanismo fisiopatológico responsável por atividade epileptiforme interictal independente no hemisfério não afetado permanece por esclarecer na SR. Segundo uma revisão de casos pediátricos com SR e com displasia cortical focal por Longaretti F *et al.*,⁸ atividade epileptiforme interictal contralateral ao hemisfério afetado surgiu em 25% após seis meses e em 62% após 5 anos de doença de Rasmussen, não surgindo em doentes com displasia cortical focal, refletindo resultados semelhantes aos de Granata T *et al.*²⁴ Adicionalmente, a presença de atividade epileptiforme interictal contralateral mostrou correlação com um maior declínio cognitivo.⁸ Dada a ausência de alterações patológicas do hemisfério contralateral em termos clínicos, na RM-CE e nos estudos neuropatológicos, postula-se que possa ocorrer epileptogênese secundária nestes doentes, não traduzindo um processo bilateral da doença.^{8,25}

Relativamente ao tratamento, os doentes tratados com imunoterapia na nossa série (corticoterapia, imunoglobulina humana ou tacrolimus) não obtiveram controlo da sua epilepsia refratária. O início de imunoterapia em doentes com SR sem epilepsia refratária parece estar associado a menor taxa de refratariedade.²⁶ Em casos com epilepsia refratária, no entanto, o tratamento com imunoterapia não promove o total controlo de crises, apesar de uma aparente estabilização da função motora e atrofia cerebral.^{2,26-28} Ao contrário do que ocorre em adultos, uma série de 49 casos de SR mostrou que o uso de imunoglobulina humana endovenosa parece estar associado a pior prognóstico motor, cognitivo e de controlo de crises face às outras alternativas imunoterapêuticas em casos pediátricos.²⁹ Nesse estudo, é proposto que, em fases mais precoces da doença, pulsos de corticoides e tacrolimus sejam a terapêutica privilegiada pelo melhor prognóstico cognitivo e de controlo de crises; a hemisferectomia funcional é proposta quando surgem défices focais equivalentes aos sequelares à cirurgia.²⁹ Outros estudos mostram que a imunoterapia poderá ter maior efeito benéfico em fases precoces (mais inflamatórias) da doença.^{28,30} Não é conhecido o prognóstico motor e cognitivo a longo prazo da imunoterapia. A noção de estabilização fornecida pela imunoterapia, apesar do mau controlo de crises e desconhecimento sobre o impacto prognóstico a longo prazo, pode condicionar o acesso à única terapêutica curativa de crises (hemisferectomia).^{3,26,28,31}

No que toca à terapêutica cirúrgica, uma meta-aná-

lise de Harris WB *et al.*,³² que incluiu 187 doentes com SR, mostrou uma mediana de idade na cirurgia de 9,0 anos (intervalo interquartil (IQ) 6,0-13,0), com mediana de duração entre início de epilepsia e cirurgia de 4,4 anos (IQ 1,1-6,0). A meta-análise reporta classificações de Engel I de 60,4% para uma mediana de seguimento de 4,3 anos, um valor ligeiramente inferior ao que obtivemos na nossa série (75% para uma mediana de 10,5 anos). Reporta ainda que 77% dos doentes foram submetidos a hemisferectomia, 75,3% destes obtendo Engel I no seguimento. Os restantes 23% foram submetidos a ressecção sub-hemisférica, obtendo Engel I em apenas 9,3%. Os resultados que descrevemos em relação aos doentes operados na nossa série vão ao encontro dos valores que a meta-análise apresenta, na medida em que a hemisferectomia é a técnica que mais se associa a Engel I no pós-operatório. Na nossa série, apenas um dos casos operados (doente 2) mostrou recorrência de crises a longo prazo, apesar de com uma frequência ocasional (Engel IIa). Uma série de casos de doentes pediátricos submetidos a hemisferectomia³³ (14 com SR) mostrou que a percentagem de doentes livres de crises diminuiu de cerca de 80% para 65% durante o seguimento. A recorrência de crises após hemisferectomia significa mais frequentemente uma desconexão incompleta do que evidência de doença bilateral, havendo lugar a nova cirurgia para completar a desconexão, com bom prognóstico pós-cirúrgico.^{34,35}

A hemisferectomia acarreta invariavelmente défices focais sequelares. Em casos de SR sem expressão completa de défices focais hemisféricos, torna-se difícil propor cirurgia, todavia não há evidência suficiente para recomendar técnicas cirúrgicas mais limitadas nesta situação. Nas síndromes de Rasmussen de início em idade adulta e lentamente progressivas, pode haver bom prognóstico de crises a longo prazo após ressecções corticais limitadas em casos de zonas epileptogénica bem reconhecidas e espacialmente bem delimitadas.³⁶ No entanto, uma revisão de casos²¹ de epilepsia refratária submetidos a cirurgia hemisférica (4 casos de SR, idade média na cirurgia de 97 (\pm 54) meses), todos os doentes mantiveram capacidades motoras grosseiras ou capacidade ambulatoria, apesar de perda da função manual. Este estudo mostra adicionalmente relativa preservação das habilidades verbais (apesar de se encontrarem abaixo do expectável para a idade) e sugere também uma melhoria do prognóstico cognitivo e funcionamento adaptativo, mais frequente nas cirurgias

mais precoces (com menor duração de epilepsia). Outro estudo²⁰ de série de casos pediátricos submetidos a hemisferectomia (3 casos de SR, idade média na cirurgia de 7,61 anos) mostrou relativa manutenção das capacidades psicomotoras adquiridas, com exceção de tarefas motoras e um desenvolvimento psicomotor mais lento. Numa revisão narrativa da literatura, a função motora a longo prazo parece permanecer relativamente estável em doentes submetidos a hemisferectomia, com mais prováveis melhorias da capacidade motora em cirurgias no primeiro ano de vida, e o prognóstico motor parece ser melhor em condições adquiridas (como a síndrome de Rasmussen) face a malformações do desenvolvimento cortical.³⁷ O declínio cognitivo parece também estabilizar, com descrição de casos com melhoria das capacidades cognitivas.^{18,37} Mesmo em relação a outros défices focais, pode haver melhoria da linguagem e preservação de função visual residual, em provável relação com reorganização cerebral após cirurgias em idade precoce.³⁷ O doente 2 da nossa série apresentou melhoria da afasia após hemisferectomia, apesar de apresentar doença no hemisfério esquerdo (e, por conseguinte, afasia prévia à cirurgia). Neste caso, a RM-CE funcional prévia à cirurgia mostrou uma ativação bi-hemisférica da linguagem, por provável reorganização dos centros da linguagem para o hemisfério não afetado. Vários casos descritos na literatura refletem este fenómeno, mesmo em formas de síndrome de Rasmussen de início mais tardio.^{20,38} Esta reorganização cerebral parece ocorrer também após hemisferectomia do hemisfério esquerdo em doentes com SR, alcançando relativo bom prognóstico linguístico a longo prazo mesmo sem afasia prévia à cirurgia.^{18,19,39,40} Apesar de tudo, não há ainda evidência suficiente sobre o melhor *timing* para propor cirurgia, especialmente nos casos com afecção do hemisfério dominante para a linguagem.

O doente 1 da nossa série poderá apresentar uma forma atípica de SR, na medida em que, apesar de a idade de início de clínica não parecer diferir dos outros casos, não manifestou EPC, sinais focais e défice cognitivo prévio à cirurgia, mostrou atrofia frontotemporal esquerda sem hipersinal T2/FLAIR nem agravamento imagiológico e foi o único caso operado que não ficou livre de crises incapacitantes no primeiro ano pós-cirurgia. Foi submetido, após avaliação pré-cirúrgica de epilepsia refratária, a exérese de lesão frontal por se considerar que esta corresponderia a uma displasia cortical focal, sendo o diagnóstico de SR apenas estabelecido definiti-

vamente pelo resultado anatomopatológico. Poderá haver alguma associação entre malformações do desenvolvimento cortical e síndrome de Rasmussen? Apesar de pouco frequente, alguns estudos sugerem a existência de patologia dupla nas amostras neuropatológicas com displasia cortical focal ou esclerose tuberosa associadas a inflamação compatível com SR.⁴¹⁻⁴⁴ Ainda não se compreende, no entanto, se a inflamação da SR se inicia a partir da malformação do desenvolvimento cortical ou se os achados displásicos e dismórficos do córtex representam lesão neuronal secundária à SR.^{2,3} Fica também a questão de poder haver formas limitadas de SR, com menos manifestações clínicas, menor progressão imagiológica e melhor prognóstico com cirurgias mais restritas. Estudos prévios^{45,46} descrevem casos de SR com início de crises na idade infantil, adolescência e idade adulta como variantes limitadas, mais ligeiras e menos progressivas, com bom prognóstico após cirurgias mais restritas. A ausência de EPC nestes casos é sugerida também como um indicador de uma forma menos progressiva e agressiva de doença.

A natureza retrospectiva deste trabalho e o reduzido tamanho da amostra são as principais limitações que não permitem realizar comparações entre subgrupos da série de casos, mas representam uma amostra nacional. Apesar das limitações, consideramos que o estudo acaba por representar a prática clínica de um Centro de Referência em Epilepsia Refratária e que seria especialmente útil no futuro um estudo multicêntrico com um maior número de casos para poder tirar mais conclusões e melhor comparar os doentes com SR com os resultados da literatura.

Conclusão

Em conclusão, a nossa amostra parece refletir os dados da literatura existente, segundo os quais a hemisferectomia é a forma mais eficaz de controlo de crises, não obstante a sua elevada morbilidade. A síndrome de Rasmussen constitui um desafio no que toca ao balanço entre o controlo de crises e a limitação de sequelas focais e cognitivas, sendo necessários mais estudos para melhor definição da estratégia terapêutica. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

MS, MP e LA: Desenho e execução do estudo; aquisição, análise e interpretação do trabalho; elaboração do manuscrito; aprovação final.

AS, FS, RS, NC, JCF, PC: Desenho e execução do estudo;

aquisição, análise e interpretação do trabalho; revisão crítica do conteúdo intelectual; aprovação final.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pela Comissão de Ética responsável e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology*. 1958;8:435-5. doi:10.1212/wnl.8.6.435
- Cay-Martinez K, Hickman R, II GM, Provenzano F, Sands T. Rasmussen Encephalitis: An Update. *Semin Neurol*. 2020;40:201-10. doi:10.1055/s-0040-1708504
- Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, Jensen FE, Bauer J, Pardo CA, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol*. 2014;13:195-205. doi:10.1016/s1474-4422(13)70260-6
- Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: A European consensus statement. *Brain*. 2005;128:454-71. doi:10.1093/brain/awh415
- Bien CG, Widman G, Urbach H, Sassen R, Kuczaty S, Wiestler OD, et al. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain*. 2002;125:1751-9. doi:10.1093/brain/awf176
- Bien CG, Urbach H, Deckert M, Schramm J, Wiestler OD, Lassmann H, et al. Diagnosis and staging of Rasmussen's encephalitis by serial MRI and histopathology. *Neurology*. 2002;58:250-7. doi:10.1212/wnl.58.2.250
- Chiapparini L, Granata T, Farina L, Ciceri E, Erbetta A, Ragona F, et al. Diagnostic imaging in 13 cases of Rasmussen's encephalitis: can early MRI suggest the diagnosis? *Neuroradiology*. 2003;45:171-83. doi:10.1007/s00234-002-0923-7
- Longaretti F, Dunkley C, Varadkar S, Vargha Khadem F, Boyd SG, Cross JH. Evolution of the EEG in children with Rasmussen's syndrome. *Epilepsia*. 2012;53:1539-45. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03565.x
- Kuki I, Matsuda K, Kubota Y, Fukuyama T, Takahashi Y, Inoue Y, et al. Functional neuroimaging in Rasmussen syndrome. *Epilepsy Res*. 2018;140:120-7. doi:10.1016/j.eplepsyres.2018.01.001
- Ganesan K, Ursekar M. Clinical utility of BOLD fMRI in pre-operative work-up of epilepsy. *Indian J Radiology Imaging*. 2014;24:22-36. doi:10.4103/0971-3026.130688
- Pardo CA, Vining EPG, 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. doi:10.1111/j.0013-9580.2004.33103.x
- Tang C, Luan G, Li T. Rasmussen's encephalitis: mechanisms update and potential therapy target. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020;11:2040622320971413. doi:10.1177/2040622320971413
- Olson HE, Lechpammer M, Prabhu SP, Ciarlini PD, Poduri A, Gooty VD, et al. Clinical application and evaluation of the Bien diagnostic criteria for Rasmussen encephalitis. *Epilepsia*. 2013;54:1753-60. doi:10.1111/epi.12334
- Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabbout R, Schefker IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63:1443-74. doi:10.1111/epi.17240
- Liba Z, Vaskova M, Zamecnik J, Kayserova J, Nohejlova H, Ebel M, et al. An immunotherapy effect analysis in Rasmussen encephalitis. *BMC Neurol*. 2020;20:359. doi:10.1186/s12883-020-01932-9
- Engel JJ, Ness PV, Rasmussen T, Ojemann L. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J, editor. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press; 1993. p.609-21.
- Benjamin RN, Thomas M, Muthusamy K, Yoganathan S, Mathew V, Chacko AG, et al. Age-Dependent Reduction in Severity and Discrete Topographical Patterns in Rasmussen Encephalitis: A Link to Cortical Maturation? *Pediatr Neurol*. 2020;112:25-33. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2020.07.016
- Borne A, Perrone-Bertolotti M, Jambaqué I, Castaignède C, Dorfmüller G, Ferrand-Sorbets S, et al. Cognitive outcome after left functional hemispherectomy on dominant hemisphere in patients with Rasmussen encephalitis: beyond the myth of aphasia. *Patient series*. *J Neurosurg Case Lessons*. 2022;4:CASE22410. doi:10.3171/case22410
- Bulteau C, Grosmaître C, Save-Pédebos J, Leunen D, Delalande O, Dorfmüller G, et al. Language recovery after left hemispherotomy for Rasmussen encephalitis. *Epilepsy Behav*. 2015;53:51-7. doi:10.1016/j.yebeh.2015.07.044
- Villarejo-Ortega F, García-Fernández M, Castillo CF, Fabregate-Fuente M, Álvarez-Linera J, De Prada-Vicente I, et al. Seizure and developmental outcomes after hemispherectomy in children and adolescents with intractable epilepsy. *Child's Nerv Syst*. 2013;29:475-88. doi:10.1007/s00381-012-1949-8
- Basheer SN, Connolly MB, Lautzenhiser A, Sherman EM, Hendson G, Steinbok P. Hemispheric surgery in children with refractory epilepsy: seizure outcome, complications, and adaptive function. *Epilepsia*. 2007;48:133-40. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00909.x
- Wagner J, Schoene-Bake J, Bien CG, Urbach H, Elger CE, Weber B. Automated 3D MRI volumetry reveals regional atrophy differences in Rasmussen encephalitis. *Epilepsia*. 2012;53:613-21. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03396.x
- Bingaman JR, Sundar SJ, Hsieh JK, Lu E, Jehi L, Wyllie E, et al. The Clinical Utility of Surgical Histopathology in Predicting Seizure Outcomes in Patients with Rasmussen Encephalitis Undergoing Hemispherectomy. *World Neurosurg*. 2022;162:e517-e525. doi:10.1016/j.wneu.2022.03.043
- Granata T, Gobbi G, Spreafico R, Vignevano F, Capovilla G, Ragona F, et al. Rasmussen's encephalitis: Early characteristics allow diagnosis. *Neurology*. 2003;60:422-5. doi:10.1212/wnl.60.3.422
- So N, Gloor P. Electroencephalographic and electrocorticographic findings in chronic encephalitis of the Rasmussen's type. In: Andermann F, Rasmussen T, editor. *Chronic*

- Encephalitis and Epilepsy: Rasmussen's Syndrome. Boston: Butterworth-Hainemann; 1991. p.37-45.
26. Bien CG, Tiemeier H, Sassen R, Kuczaty S, Urbach H, von Lehe M, et al. Rasmussen encephalitis: Incidence and course under randomized therapy with tacrolimus or intravenous immunoglobulins. *Epilepsia*. 2013;54:543-50. doi:10.1111/epi.12042
 27. Bien CG, Gleissner U, Sassen R, Widman G, Urbach H, Elger CE. An open study of tacrolimus therapy in Rasmussen encephalitis. *Neurology*. 2004;62:2106-9. doi:10.1212/01.wnl.0000128044.94294.87
 28. Lagarde S, Boucraut J, Bartolomei F. Medical treatment of Rasmussen's Encephalitis: A systematic review. *Rev Neurol*. 2022;178:675-91. doi:10.1016/j.neurol.2022.01.007
 29. Takahashi Y, Yamazaki E, Mine J, Kubota Y, Imai K, Mogami Y, et al. Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood. *Brain Dev*. 2013;35:778-85. doi:10.1016/j.braindev.2013.01.010
 30. Liba Z, Muthaffar O, Tang J, Minassian B, Halliday W, Branson H, et al. Rasmussen encephalitis: response to early immunotherapy in a case of immune-mediated encephalitis. *Neurology Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2015;2:e69. doi:10.1212/nxi.0000000000000069
 31. Orsini A, Foiadelli T, Carli N, Costagliola G, Masini B, Bonuccelli A, et al. Rasmussen's encephalitis: From immune pathogenesis towards targeted-therapy. *Seizure*. 2020;81:76-83. doi:10.1016/j.seizure.2020.07.023
 32. Harris WB, Phillips HW, Chen JS, Weil AG, Ibrahim GM, Fallah A. Seizure outcomes in children with Rasmussen's encephalitis undergoing resective or hemispheric epilepsy surgery: an individual participant data meta-analysis. *J Neurosurg Pediatrics*. 2020;25:274-83. doi:10.3171/2019.9.peds19380
 33. Schramm J, Kuczaty S, Sassen R, Elger CE, Lehe M von. Pediatric functional hemispherectomy: outcome in 92 patients. *Acta Neurochir*. 2012;154:2017-28. doi:10.1007/s00701-012-1481-3
 34. Santos MV, Teixeira TL, Ioriatti ES, Thome U, Hamad AP de A, Machado HR. Risk factors and results of hemispherotomy reoperations in children. *Neurosurg Focus*. 2020;48:E5. doi:10.3171/2020.1.focus19944
 35. Sundar SJ, Lu E, Schmidt ES, Kondylis ED, Vegh D, Poturski MJ, et al. Seizure Outcomes and Reoperation in Surgical Rasmussen Encephalitis Patients. *Neurosurgery*. 2022;91:93-102. doi:10.1227/neu.0000000000001958
 36. Villani F, Didato G, Deleo F, Tringali G, Garbelli R, Granata T, et al. Long term outcome after limited cortical resections in two cases of adult onset Rasmussen encephalitis. *Epilepsia*. 2014;55:e38-e43. doi:10.1111/epi.12596
 37. Alotaibi F, Albaradie R, Almuarak S, Baeesa S, Steven DA, Girvin JP. Hemispherotomy for Epilepsy: The Procedure Evolution and Outcome. *Can J Neurological Sci*. 2021;48:451-63. doi:10.1017/cjn.2020.216
 38. Loddenkemper T, Wyllie E, Lardizabal D, Stanford LD, Bingaman W. Late Language Transfer in Patients with Rasmussen Encephalitis. *Epilepsia*. 2003;44:870-1. doi:10.1046/j.1528-1157.2003.66402.x
 39. Telfeian AE, Berqvist C, Danielak C, Simon SL, Duhaime AC. Recovery of Language after Left Hemispherectomy in a Sixteen-Year-Old Girl with Late-Onset Seizures. *Pediatr Neurosurg*. 2002;37:19-21. doi:10.1159/000065096
 40. Qun W, Zhanpeng Z, Guangming W, Jiqing Q, Lichao S. Functional hemispherectomy for adult rasmussen encephalitis: a case report and literature review. *Turk Neurosurg*. 2017;29(6):945-949. doi:10.5137/1019-5149.jtn.21188-17.1
 41. Takei H, Wilfong A, Malphrus A, Yoshor D, Hunter JV, Armstrong DL, et al. Dual pathology in Rasmussen's encephalitis: A study of seven cases and review of the literature. *Neuropathology*. 2010;30:381-91. doi:10.1111/j.1440-1789.2009.01079.x
 42. Hart YM, Andermann F, Robitaille Y, Laxer KD, Rasmussen T, Davis R. Double pathology in Rasmussen's syndrome. *Neurology*. 1998;50:731-5. doi:10.1212/wnl.50.3.731
 43. Hohenbichler K, Lelotte J, Lhommel R, Tahry RE, Vrielynck P, Santos SF. Adult onset Rasmussen encephalitis associated with focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord*. 2017;19:476-80. doi:10.1684/epd.2017.0947
 44. Gilani A, Kleinschmidt-DeMasters BK. How frequent is double pathology in Rasmussen encephalitis? *Clin Neuropathol*. 2020;39:55-63. doi:10.5414/np301231
 45. Gambardella A, Andermann F, Shorvon S, Piane EL, Aguglia U. Limited chronic focal encephalitis. *Neurology*. 2008;70:374-7. doi:10.1212/01.wnl.0000298723.96653.99
 46. Rizek P, Cheung C, McLachlan RS, Hayman-Abello B, Lee DH, Hammond RR, et al. Childhood-onset nonprogressive chronic encephalitis. *Epilepsy Behav*. 2014;31:85-90. doi:10.1016/j.yebeh.2013.11.005