

Encefalitis de Rasmussen: Complejidad del manejo de una epilepsia potencialmente farmacorresistente ilustrada por dos casos clínicos

Rasmussen encephalitis: the complexity of management of a potentially drug-resistant epilepsy illustrated by two cases

Carmona-Vázquez Carlos Raúl,*
Peña-Landín Dora Maricela,* Venzor-Castellanos Juan Pablo,**
Pasquel García Velarde Pedro Mario,* Dávila-Gutiérrez Guillermo*

* Instituto Nacional de Pediatría.

** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La encefalitis de Rasmussen (ER) es una enfermedad crónica focal y progresiva de la infancia con deterioro mental y hemiparesia. La hemisferectomía juega un papel importante en el tratamiento para control de las crisis desde 1950, sin embargo, la fisiopatología de base inmunológica mayormente descrita ha permitido intentar diferentes alternativas terapéuticas incluyendo inmunoglobulina intravenosa, esteroides y agentes inmunosupresores.

REPORTE DE CASOS: Se describen dos pacientes con historia de epilepsia parcial continua y hemiparesia, ambos con crisis epilépticas refractarias al tratamiento farmacológico antiepileptico. La resonancia magnética del encéfalo muestra hemiatrofia encefálica en ambos casos. Comparamos las características clínicas y de imagen con lo informado hasta el momento en la literatura.

CONCLUSIÓN: Nuestros casos ilustran que la ER es una enfermedad progresiva con mal pronóstico. En la actualidad el tratamiento es agresivo, que puede implicar secuelas importantes con eficacia clínica limitada.

Palabras clave: Encefalitis de Rasmussen, epilepsia parcial continua, epilepsia farmacorresistente, epilepsia autoinmune, hemisferectomía funcional.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Rasmussen Encephalitis (RE) is a chronic focal and progressive disease in childhood associated to mental impairment and hemiparesis. Hemispherectomy has played a major role in seizure treatment since 1950, however, the pathophysiology with immune-mediated basis, has allowed to try different treatment options including intravenous immunoglobulin, steroids and immunosuppressive agents.

CASE REPORTS: We describe two patients with history of continuous partial epilepsy and hemiparesia with seizures refractory to multiple antiepileptic drugs. The brain magnetic resonance image showed hemiatrophy in both cases. We compare the clinical and imaging features as reported so far in literature.

CONCLUSION: Our cases illustrate that the ER is a chronic progressive disease with poor prognosis. Nowadays the treatment is aggressive, which may involve significant sequelae with limited clinical efficacy.

Key words: Rasmussen encephalitis, epilepsia partialis continua (EPC), focal epilepsy, drug-resistant epilepsy, autoimmune epilepsy, functional hemispherectomy.

INTRODUCCIÓN

La encefalitis de Rasmussen (ER) es una condición crónica focal descrita en 1958 por Theodore Rasmussen y representa una epilepsia parcial continua crónica progresiva de la infancia con deterioro mental y hemiparesia.^{1,2}

La enfermedad de Rasmussen es un trastorno inflamatorio que afecta de manera regional a un hemisferio cerebral, excepcionalmente la entidad tiene un perfil evolutivo crónico y es lentamente progresivo afectando las funciones cognitivas y motoras. Se manifiesta con crisis epilépticas resistentes al tratamiento convencional.¹ La enfermedad culmina en un de-

Correspondencia: Dr. Carlos Raúl Carmona Vázquez y Dr. Guillermo Dávila Gutiérrez.
Insurgentes Sur 3700, Letra C. Col. Insurgentes Cuiculco, Deleg. Coyoacán,
C.P. 04530; México D.F.
Correo electrónico: dr_carloscarmona@hotmail.com, gdavilagtz@hotmail.com.

Artículo recibido: Marzo 18, 2014.
Artículo aceptado: Abril 24, 2014.

terioro neurológico grave (hemiparesia, hemianopsia, trastornos sensoriales, disartria, disfasias, trastornos graves del aprendizaje y trastornos psiquiátricos), representa un ejemplo paradigmático de las epilepsias con graves secuelas. La nomenclatura de la enfermedad ha sido siempre controvertida, pero la última propuesta incide en denominarlo síndrome de Kozhevnikov-Rasmussen, como equivalente del antiguo síndrome de Kozhevnikov.² Se han elaborado multitud de hipótesis etiopatogénicas en el desarrollo de la enfermedad como la infección por distintos virus neurotropos o la posibilidad de un proceso autoinmune al demostrarse de algunos pacientes la existencia de algunos pacientes la existencia de anticuerpos contra el receptor 3 del glutamato cerebral (anti-GluR3) o anticuerpos anti-descarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD), o el aumento de la mediación celular T en el proceso inflamatorio cerebral.¹⁻⁵ El único tratamiento eficaz para la mayoría de los autores es la hemisferectomía, que inicialmente era anatómica y que por su grave morbimortalidad se sustituyó por la funcional que en la mayoría de los casos se realiza antes del deterioro cognitivo. Debido a las implicaciones de los fenómenos autoinmunes en el desarrollo de la enfermedad se empezaron a aplicar tratamientos destinados a modular la reacción inflamatoria cerebral, como esteroides, inmunoglobulina, plasmaféresis e interferón, con resultados variables y con recaídas al retirar el tratamiento.³⁻⁵ Se describen dos casos de enfermedad de Rasmussen diagnosticados

en la etapa inicial de la enfermedad, a uno de ellos se le realizó una hemisferectomía funcional y el otro paciente está siendo tratado con múltiples fármacos antiepilepticos hasta el momento porque no ha aceptado el procedimiento quirúrgico (*Tablas 1 y 2*).

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

Caso 1

Masculino de 14 años de edad, originario y residente del Distrito Federal (DF). Producto de la gesta 1, embarazo normoevolutivo, obtenido por vía abdominal a las 38 semanas de la gestación por falta de progresión de trabajo de parto. Peso al nacer: 3,400 g. Periodo neonatal sin complicaciones. Desarrollo psicomotor: Normal. Terminó la primaria con regular aprovechamiento escolar. Inició su padecimiento con integridad neurológica previa a la edad de 12 años con crisis hemicorporales derechas refractarias a varios fármacos: valproato de magnesio, clonazepam, lamotrigina, levetiracetam, topiramato y fenitoína), con el tiempo se agregó progresivamente deterioro motor y deterioro de todas las funciones cognitivas: dislalia, discalculia, disgranía, disfasia mixta, trastornos del aprendizaje y de conducta, etc. Exploración física: Peso 94 kg (mayor a percentil 95), Talla 1.78 cm (percentil 75), perímetro cefálico: 56 cm (percentil 75), alerta, con discapacidad intelectual, disfasia mixta, nervios craneales sin

Tabla 1. Características clínicas encontradas en dos casos de encefalitis de Rasmussen.

Variable	Características clínicas de la encefalitis de Rasmussen	
	Caso 1	Caso 2
Sexo	Masculino	Femenino
Edad	14 años	4 años
Estado nutricional	Obesidad	Peso normal para la edad
Antecedentes	Ninguno	Epilepsia en familiares de segundo grado.
Déficit mental	Sí	Sí
Epilepsia refractaria	Sí	Sí
Crisis focales	Sí	Sí
Epilepsia parcial continua	No	Sí
Déficit cortical unilateral	Sí	Sí
Reflejos	Hiperreflexia	Hiperreflexia
Histopatología	No se realizó	Células-T (CD8 positivos). Gliosis, microglia activada y neuronofagia con manguitos perivasculares e infiltrado linfocitario intersticial.
Criterios de Bien*	Parte A	Parte B
Estadio clínico**	Estadio II	Estadio II

*Ver Tabla 3. **Ver Tabla 4.

Tabla 2. Hallazgos en resonancia magnética en los dos casos con encefalitis de Rasmussen aquí presentados.

Estructura	Hallazgos de neuroimagen	
	Caso 1	Caso 2
Hemisferio cerebral		
Anormalidad señal T2/FLAIR de sustancia blanca/gris	Hemiatrofia encefálica izquierda Hiperintensidad parieto occipital izquierda	Hemiatrofia encefálica derecha Hiperintensidad frontal derecha
Ganglios basales	Atrofia cabeza del Núcleo caudado. izquierdo	Normales

RME: Resonancia Magnética de Encéfalo.

alteraciones, hemiparesia con hemihipoestesia corporal derecha, hiperreflexia, Babinski derecho. Electroencefalograma (EEG): lento generalizado, con asimetría y asincronía por la presencia de lentificación en hemisferio cerebral izquierdo de predominio fronto-polar y frontolateral, durante la estimulación auditiva de menor integración en hemisferio cerebral izquierdo y actividad epileptiforme de puntas frontales izquierdas e independientes en región frontal derecha (*Figura 1*). Líquido cefalorraquídeo (LCR) de aspecto agua de roca, sin película, microproteínas 16 mg/dL, glucosa 51 mg/dL, células 0. Perfil de inmunoglobulinas séricas: A, G y M = normales. Perfil viral: Ac IgG para Ebstein Barr, citomegalovirus y rubeola: negativos. Perfil inmunológico anticuerpos antinucleares (ANA) ++, resto negativo. Imagen de resonancia magnética de encéfalo (RME) con atrofia hemisférica izquierda progresiva, alteración en la señal de la sustancia blanca y con atrofia progresiva de cabeza del núcleo caudado ipsilateral (*Figura 1*). Potenciales evocados visuales (PEV) con severa dispersión de la respuesta cortical en forma bilateral. Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) normales. Potenciales evocados somatosensoriales (PESS) normales. Tomografía por emisión de positrones (PET/TC) que informó disminución del volumen del hemisferio cerebral izquierdo con prominencia de los surcos e hipometabolismo en lóbulos temporal, parietal y occipital. Con base en los criterios diagnósticos del consenso europeo del ER por parte A (*Tabla 3*).

Caso 2

Femenino de cuatro años y siete meses de edad, originario y residente del Distrito Federal. Con abuela, tío y una tía, todos por rama paterna, con epilepsia, sin antecedentes de consanguinidad ni endogamia. Producto de la gesta 1, sin

complicaciones. Obtenida mediante cesárea iterativa, de término con peso al nacimiento de 3,000 g, y con un periodo perinatal normal. Desarrollo psicomotor: Normal. Inició su pa-

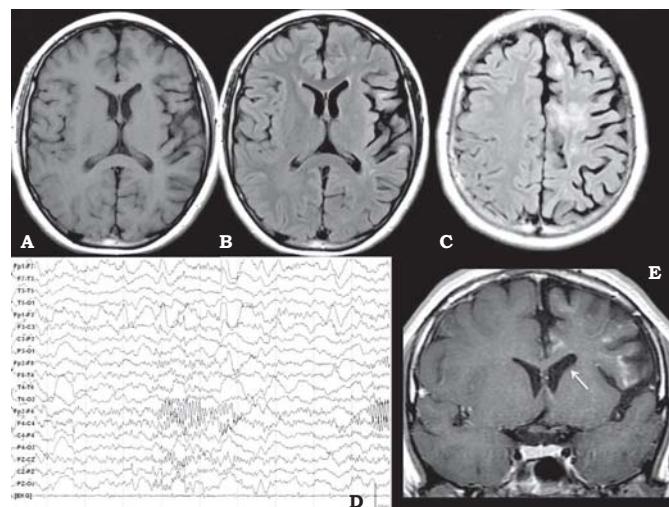


Figura 1. Caso 1. RME **A)** axial T1. Asimetría cerebral por menor volumen del hemisferio izquierdo. **B)** Axial T2 Flair: Hemiatrofia encefálica izquierda. **C)** Axial T2: Zonas focales y difusas de hiperintensidad de señal en regiones frontal, parietal y temporal izquierdas. **D)** EEG: Actividad de base con lentificación generalizada, asimetría y asincronía por lentificación en hemisferio cerebral izquierdo de predominio fronto-polar y frontolateral. Actividad epileptiforme aislada de puntas en región frontal izquierda e independientes en región frontal derecha. **E)** Coronal T2: Dilatación del asta anterior de ventrículo lateral izquierdo a expensas de atrofia de la cabeza del núcleo caudado (flecha).

Tabla 3. Criterios clínicos para la encefalitis de Rasmussen.

Criterios de diagnóstico para la encefalitis de Rasmussen	
Parte A	Necesarios : 3/3
1. Clínico	Crisis focales (\pm EPC) y déficit cortical unilateral.
2. Electroencefalografía	Enlentecimiento unihemisférico \pm actividad epileptiforme e inicio epiléptico focal unilateral.
3. IRM cerebral	Hemiatrofia encefálica y al menos uno de los siguientes: Hiperintensidad de señal en T2/ FLAIR en sustancia gris o blanca. Hiperintensidad de señal o atrofia de la cabeza del núcleo caudado ipsilateral.
Parte B	Necesarios: 3/3
1. Clínico	EPC o déficit cortical unilateral progresivo*
2. IRM cerebral	Hemiatrofia encefálica progresiva*
3. Histopatología	Encefalitis con células-T predominantes y células de la microglia activadas (pueden formar nódulos y astrogliosis reactiva). Múltiples macrófagos parenquimatosos, células-B o células plasmáticas o cuerpos de inclusión virales excluyen el diagnóstico de Encefalitis de Rasmussen.

Para el diagnóstico es necesario que cumplan los criterios de la parte A o B.

* Progresivo: al menos dos exámenes clínicos o estudios de resonancia magnética cerebral. **EPC:** Epilepsia Parcial Continua.

Modificado de Olson, et al., 2013.²⁰

decimiento con integridad neurológica previa a la edad de cuatro años dos meses presentando crisis parciales complejas que motivaron su hospitalización durante 48 h, una tomografía computada cerebral extrahospitalaria informaba la existencia de una lesión frontal, le iniciaron ácido valproico sin lograrse el control total de las crisis. Exploración física: peso 16 kg (percentil 50), talla 110 cm (percentil 50), perímetro cefálico: 50 cm (percentil 50). Se encontró a una paciente alerta, con estado parcial continuo manifestado por movimientos clónicos de brazo izquierdo, con funciones mentales superiores con disfasia motora, nervios craneales sin alteraciones, hemiparesia corporal izquierda desproporcionalada, hiperreflexia en hemicuerpo izquierdo, clonus aquileo izquierdo inagotable y Babinski izquierdo. El EEG informó actividad de base asimétrica por lentificación en región frontal, central y occipital de hemisferio derecho. Husos de sueño asimétricos en menor amplitud en región central derecha, actividad paroxística de puntas en región central y frontal derecha. PEV: disminución de la amplitud en la respuesta cortical bilateral. PESS: con alteración en la respuesta central parietal derecha a la estimulación del nervio mediano y tibial del lado izquierdo. RME: donde se observan en la región frontal derecha cortico-subcortical en sustancia blanca una zona de hiperintensidad en T2 difusa y discreta hemiatrofia encefálica derecha (*Figura 2*). PET/CT que informó lo siguiente: hemisferios cerebrales muestran en el lóbulo frontal derecho hipodensidad bien definida localizada entre el giro superior y medio con densidad similar al líquido cefalorraquídeo, con medidas de 16 mm x 16 mm.

Además de disminución del volumen focal y diminución de la densidad de la sustancia blanca del lóbulo frontal derecho. Se realizó biopsia cerebral con posterior microscopía óptica que informó tejido con gliosis, microglía activada y neuronofagia, con mangúitos perivasculares de linfocitos e infiltrado linfocitario intersticial, los linfocitos fueron positivos al marcador CD8. Se realizó el diagnóstico de ER con base en criterios de CG Bien, *et al.*⁶ parte B del consenso europeo 2005 (*Tabla 3*). Se realizó hemisferectomía funcional derecha quedando como secuela hemiplejia izquierda con plan de disminución gradual de politerapia antiepileptica.

DISCUSIÓN

La ER es padecimiento inflamatorio autoinmune focal y excepcionalmente bihemisférico catastrófico, que causa: epi-

lepsia farmacorresistente, deterioro motor y cognitivo progresivo. Diversos estudios neuropatológicos e inmunológicos apoyan una base inflamatoria mediada por una respuesta de células T a epítopos antigenicos y contribución adicional de autoanticuerpos¹ (*Tabla 4*). Ramaswamy, *et al.* identificaron en cuatro pacientes niveles incrementados de citoquinas: factor de necrosis tumoral alfa, genes proinflamatorios (IL-1B, IL-18, NLRP1, NLRP3 y CASP 1) asociados a infiltración de célula mononucleares y gliosis en biopsias cerebrales.³ Mientras que Mirones, *et al.* estudiaron el papel del CXCL-10 y CXCR3, un eje quimiotáctico implicadas en la patogénesis de varios casos de encefalitis autoinmune, analizaron piezas quirúrgicas de los niños con ER evidenciando que los linfocitos T citotóxicos que infiltran la corteza expresan CXCR3, mientras que las

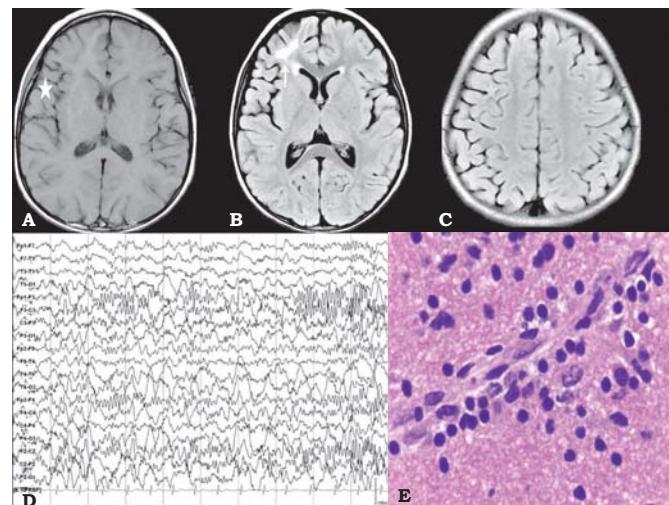


Figura 2. Caso 2. RME **A)** Axial T1. Se identifica una asimetría cerebral por menor volumen del hemisferio derecho (estrella). **B)** Axial T2 Flair: zonas de hiperintensidad de señal corticosubcortical frontal derecha en sustancia blanca (flecha). **C)** Axial T2 Flair: Hemiatrofia de hemisferio cerebral derecho. **D)** EEG: Actividad de base asimétrica por lentificación en región frontal, central y occipital de hemisferio derecho. Husos de sueño asimétricos en menor amplitud en región central derecha. En sueño muestra movimientos frecuentes de dedo índice, medio, anular y mano derecha sin correlacionar con actividad epiléptica. En forma ocasional presenta actividad paroxística de puntas en región central y frontal derecha. **E)** Biopsia cerebral: (H&E, 100x) tejido con gliosis, microglía activada y neuronofagia, mangúitos perivasculares de linfocitos e infiltrado linfocitario intersticial. Los linfocitos son CD8 positivos.

Tabla 4. Estadios clínicos en la ER y características clínicas asociadas.

Estadios clínicos en la ER

Estadio I	Crisis epilépticas focales simples motoras/somatosensitivas o epilepsia parcial continua (60%), crisis focales complejas sin automatismos o secundariamente generalizadas. Progresión y persistencia durante el sueño, mayor frecuencia y duración asociado a hemiplejia postictal. Deterioro epiléptico en semanas a meses.
Estadio II	Tres meses a 10 años del inicio. Las crisis aumentan en frecuencia y duración.
Estadio III	Déficit neurológico y mental: hemiparesia permanente, hemihipoestesia, hemianopsia, discapacidad intelectual y del lenguaje.

ER: Encefalitis de Rasmussen. Modificado de Panayiotopoulos C, 2010.¹⁰

neuronas y astrocitos expresan CXCL-10, sugiriendo que dicho eje juega un papel en el reclutamiento patogénico de los linfocitos T, cuyo tratamiento pudiese ser dirigido a este mecanismo quimiotáctico.⁴ Así, los tratamientos antiinflamatorios e inmoduladores deberían ser de utilidad, sobre todo, en las etapas tempranas de la enfermedad; sin embargo, esta situación es polémica en todo el mundo.⁵

La genética es otro campo posible de estudio para futuros tratamientos médicos más que quirúrgicos. Para identificar los genes asociados específicamente con la inmunopatología en ER, Geoffrey C Owens, *et al.* midieron las transcripciones de ARN de genes implicados en la inflamación y la autoinmunidad en el tejido cerebral, encontraron siete que codifican para el interferón, CCL5, CCL22, CCL23, CXCL9, CXCL10, y ligando de Fas, evidenciando que la enfermedad activa está caracterizada por una respuesta inmune Th1 que parece implicar tanto células T CD4 + y CD8 + y sugieren que una intervención terapéutica enfocada a receptores específicos de quimiocinas puede ser útil en la ER durante etapas iniciales.⁷

El advenimiento de nuevos fármacos inmunomoduladores, inmunosupresores, procedimientos de recambio hace pensar en la posibilidad no lejana de que el tratamiento médico supere al tratamiento quirúrgico que hasta el día de hoy es considerado el de elección.

Los resultados obtenidos con la corticoterapia han sido variables. Takahashi, *et al.*⁸ estudiaron el perfil epiléptico, pronóstico motor y cognitivo en 49 pacientes con edad de 8.7 ± 10.5 años con ER bajo terapias inmunomoduladoras: inmunoglobulina intravenosa regular (IgG IV) a una dosis de 100 mg/kg/día, pulsos con metilprednisolona a dosis de 30 mg/kg/día por tres días y tacrolimus a una dosis inicial de 0.1 mg/kg/día; comparado con tratamiento mediante hemisferectomía funcional y encontraron tasa libre de crisis de: 23% para los que recibieron IgG IV, 81% para los que recibieron pulsos con metilprednisolona, 42% con tacrolimus y 71% en los hemisferectomizados. Los coeficientes intelectuales mayores de 80 fueron: 43% IgG IV, 50% con esteroides, 29% tacrolimus y 0% para los hemisferectomizados. Mejora de la función motora (paresia) se observó sólo por la terapia inmunomoduladora. La función motora se agravó en 100% de los pacientes tratados por FH, 62% en la IgIV regular, y 10% por la terapia con esteroides pulso regular.⁸⁻¹³

Bien, *et al.* en su estudio sobre tratamiento con tacrolimus o Ig IV concluye que las dos opciones pueden retardar la pérdida de tejido y progresión de la pérdida de la función en pacientes con ER.¹⁴⁻¹⁷

Andrews, *et al.* sugieren que la plasmaféresis puede ser una terapia adyuvante útil en pacientes con ER, específicamente para el tratamiento de alteraciones agudas tales como estado epiléptico, antes de la resección quirúrgica.¹⁸ Estos estudios apoyan una nueva estrategia de terapia inmunomoduladora en pacientes que cumplen criterios para ER, principalmente en etapas tempranas.

La sospecha diagnóstica es relativamente fácil una vez que se manifiestan las crisis parciales continuas asociadas a deterioro neurológico progresivo en niños previamente sa-

nos; sin embargo, no siempre nos encontramos presentaciones típicas, y debe de realizarse como en el segundo caso el diagnóstico diferencial con otras entidades, incluyendo las displasias corticales.^{6,19} Para ello se utilizan los criterios de Bien con alta sensibilidad y especificidad, así como la correlación clínico-patológica y realizar la biopsia cerebral cuando esté indicada.²⁰⁻²⁵ El hallazgo de una hemiatrofia cerebral progresiva y/o alteraciones en la densidad cerebral en los estudios por imágenes, en particular la IRE con gadolinio en un paciente con EPC, nos confirmó el diagnóstico de ER según el Consenso Europeo 2005. Los dos pacientes presentados tuvieron epilepsia farmacorresistente y crisis focales progresivas que los llevaron al estado parcial continuo, y déficit cognitivo-motor progresivo y focal con alteraciones características en las neuroimágenes, el caso 1 cumple criterios de la parte A, mientras que el caso 2 cumple criterios de la parte B (*Tabla 3*).

Capovilla, *et al.* sugieren que la presencia de ondas lentas delta focales en el EEG interictal en etapas iniciales, a pesar de no haberse manifestado el cuadro clínico y neuroradiológico característico, permite sospechar el diagnóstico de ER. So y Gloor encuentran que las crisis parciales continuas tienen correlato electroencefalográfico en 25% de los casos. Nosotros observamos expresión electroencefalográfica en los dos casos estudiados. Ambos mostraron en los estudios por imagen alteraciones estructurales: incremento en la intensidad de señal y hemiatrofia encefálica unilateral. En cuanto al estudio histopatológico, las características patológicas típicas encontradas en el hemisferio afectado son: acúmulo de linfocitos perivasculares, proliferación de nódulos microgliales, pérdida neuronal y gliosis.²⁶⁻²⁸ En el caso 2 la biopsia reveló células-T (CD8 positivos), gliosis, microglía activada y neuronofagia con infiltrado linfocitario intersticial, elementos que apoyan una posible causa autoinmune.²⁹

Wise, *et al.* obtuvieron resultados durante un periodo de tres años suministrando gammaglobulina IV cada cuatro meses con buenos resultados de control de crisis. Según varias publicaciones, el uso de gammaglobulina IV ha permitido detener el curso progresivo de la enfermedad y puede ayudar a disminuir significativamente la frecuencia de las crisis, sin embargo, se requieren más estudios prospectivos con mayor número de casos. A pesar de los intentos terapéuticos señalados, la cirugía parece ser la intervención que permite controlar la epilepsia de los pacientes y hasta el momento las secuelas con cualquiera de los tratamientos empleados dejan aún mucho que desear, por lo que esta enfermedad requiere la atención de los neuropediatras del país para enfocar los esfuerzos conjuntos y realizar estudios multicéntricos.

CONCLUSIONES

La aparición de una epilepsia farmacorresistente con deterioro progresivo en un niño previamente sano, asociada a hemiparesia ipsilateral a las crisis focales, sugiere claramente el diagnóstico de ER. El hallazgo por RME de una hemiatrofia cerebral e hiperintensidades en ese hemisferio son criterios suficientes para su diagnóstico. Los criterios de Bien tienen

alta sensibilidad y especificidad, así como correlación clínico-patológica en la mayoría de los casos. Hasta hoy la hemisferectomía funcional sigue siendo el método de tratamiento radical que ayuda a controlar la epilepsia, no así la calidad de vida de los pacientes con ER, por lo que nuevas alternativas de tratamiento deben de ser investigadas.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

No existen potenciales conflictos de intereses para ninguno de los autores en este informe científico.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Los autores no han declarado fuente alguna de financiamiento para este informe científico.

REFERENCIAS

1. Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, Jensen FE, Bauer J, Pardo CA. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol* 2014; 13: 195-205.
2. Stahnisch FW, Nakashima AS. Theodore Brown Rasmussen (1910-2002). *J Neurol* 2013; 260: 2694-6.
3. Ramaswamy V, Walsh J, Sinclair D, Johnson E, Tang-Wai R, Wheatley B. Inflamma some induction in Rasmussen's encephalitis: cortical and associated white matter pathogenesis. *J Neuroinflammation* 2013; 109: 152-60.
4. Mirones I. Role for the CXCR3/CXCL10 Axis in Rasmussen Encephalitis. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 451-7.
5. Papetti. Immunotherapy in Rasmussen's encephalitis: when should it be taken into account? Case Reports of Rasmussen's Syndrome and Literature Review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012; 24: 367-71.
6. Owens G, Huynh M, Chang J, McArthur D, Hickey M, Vinters H. Differential expression of interferon- and chemokine genes distinguishes Rasmussen encephalitis from cortical dysplasia and provides evidence for an early Th1 immune response. *J Neuroinflammation* 2013; 10: 56-66.
7. Takahashi Y, Yamazaki E, Mine J, Kubota Y, Imai K, Mogami Y. Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood. *Brain Dev* 2013; 35: 778-85.
8. Fejerman N, Medina CS, Caraballo RN. Epilepsia. Neurología Pediátrica. Buenos Aires: Médica Panamericana SA; 2010, p. 591-642.
9. Swaiman KF, Ashwal S, Ferreiro DM. Focal and Multifocal Seizures. Pediatric Neurology: Principles and Practice. Philadelphia: Elsevier; 2012, p. 751-66.
10. Panayiotopoulos C. Severe neocortical epileptic syndromes in infancy and childhood. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. British: Springer Healthcare Ltd; 2010, p. 327-31.
11. Pellock J, Bourgeois B, Dodson W, Arthur L. Prensky and Amir Pshytycky, Prakash Kotagal. Localization-Related Epilepsies: Simple Partial Seizures, Complex Partial Seizures, and Rasmussen Syndrome In: Pediatric Epilepsy Diagnosis and Therapy. New York: Demos; 2008, p. 377-86.
12. Bittner S, Simon O J, Göbel K, Bien CG, Meuth SG, Wiendl H. Rasmussen encephalitis treated with natalizumab. *Neurology* 2013; 81: 395-7.
13. Bien CG, Tiemeier H, Sassen R, Kuczaty S, Urbach H, Von Lehe M. Rasmussen encephalitis: Incidence and course under randomized therapy with tacrolimus or intravenous immunoglobulins. *Epilepsia* 2013; 54: 543-50.
14. Rassner MP, Van Velthoven-Wurster V, Ramantani G, Feuerstein TJ. Altered transporter-mediated neocortical GABA release in Rasmussen encephalitis. *Epilepsia* 2013; 54: e41-4.
15. Papetti L, Nicita F, Granata T, Guerrini R, Ursitti F, Properzi E. Early add-on immunoglobulin administration in Rasmussen encephalitis: The hypothesis of neuroimmunomodulation. *Can J Neurol Sci* 2011; 77: 917-20.
16. Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007; 21: S57-S107.
17. Wierenfeldt M, Clare R, Tung S, Bottini A, Mathern GW, Vinters HV. Increased activation of Iba1(+) microglia in pediatric epilepsy patients with Rasmussen's encephalitis compared with cortical dysplasia and tuberous sclerosis complex. *Neurobiol Dis* 2009; 34: 432-40.
18. Granata T, Fusco L, Gobbi G, Freri E, Ragona F, Broggi G. Experience with immunomodulatory treatments in Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 2003; 61: 1807-10.
19. Andrews PI, Dichter MA, Berkovic SF, Newton MR, McNamara JO. Plasmapheresis in Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 2001; 57: S37-S41.
20. Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis - A European consensus statement. *Brain* 2005; 128: 454-71.
21. Olson H, Lechphammer M, Prabhu S, Ciarlini P, Poduri A, Gooty V, et al. Clinical application and evaluation of the Bien diagnostic criteria for Rasmussen encephalitis. *Epilepsia* 2013; 54: 1753-60.
22. Kravljancic R, Djuric M, Jovic N, Djordjevic M, Zamurovic D, Pekmezovic T. Etiology, clinical features and outcome of epilepsy partialis continua in cohort of 51 children. *Epilepsy Res* 2012; 104: 112-7.
23. Bien CG, Schramm J. Treatment of Rasmussen encephalitis half a century after its initial description: Promising prospects and a dilemma. *Epilepsy Res* 2009; 86: 101-12.
24. Thilo B, Stingele R, Knudsen K, Boor R, Bien CG, Deuschl G. A case of Rasmussen encephalitis treated with rituximab. *Nat Rev Neurol*. 2009; 5: 458-62.
25. Alvarez BE, Bien CG, Schramm J, Elger CE, Becker AJ, Schoch S. Autoantibodies to Munc18, cerebral plasma cells and B-lymphocytes in Rasmussen encephalitis. *Epilepsy Res* 2008; 80: 93-7.
26. Osorio I, Shnyra A, SantaCruz K, Brewington R, Morrison D. Rasmussen's encephalitis: Interleukin-10-dependent Tc2 cell polarization may explain its pathophysiology and clinical course. *Epilepsy Behav* 2007; 1: 206-11.
27. Freeman JM. Rasmussen's syndrome: Progressive autoimmune multifocal encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2005; 32: 295-9.
28. Bahi BN, Nababout R, Plouin P, Bulteau C, Delalande O, Pannier LH. Recent advances in pathogenic concepts and therapeutic strategies in Rasmussen's encephalitis. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161: 395-405.
29. Granata T, Fusco L, Gobbi G, Freri E, Ragona F, Broggi G. Experience with immunomodulatory treatments in Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 2003; 61: 1807-10.
30. Cavazzuti GB. Infantile encephalopathies. *Neurol Sci* 2003; 24: S244-S5.