

Případ de novo vzniklého super-refrakterního epileptického statu

MUDr. Iva Marečková, MUDr. Zdeněk Vojtěch, MUDr. Tomáš Procházka, MUDr. Denisa Vondráčková
Neurologické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

Kryptogenní nově vzniklý refrakterní epileptický status (NORSE) byl popsán jak u dospělých, tak u dětí a jeho průběh bývá nepříznivý. V literatuře se setkáváme s řadou termínů, které tento syndrom popisují. Status může být spuštěn neidentifikovanou infekcí či imunologickými mechanismy. Časně užití imunoterapie může onemocnění pozitivně ovlivnit a zlepšit kvalitu přežití.

Klíčová slova: status epilepticus, imunoterapie, encefalitis.

De novo development of super-refractory status epilepticus

Cryptogenic new onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome has been described in both adults and children, and is often associated with poor outcome. A variety of terms have been used in the literature to refer to this syndrome. The condition may be triggered by as yet unidentified infections or an immunological mechanism. Early use of immunotherapy appears to be associated with better neurological outcomes.

Key words: status epilepticus, immunotherapy, encephalitis.

Úvod

Status epilepticus (SE) je život ohrožující stav vyžadující okamžitou a intenzivní péči. Pokud záchvat trvá déle než 5 minut nebo dochází ke kumulaci záchvatů, mezi kterými se pacient neprobírá k validnímu kontaktu, mluvíme o hrozícím epileptickém statu, nedaří-li se záchvat ukončit do 30 minut, jedná se již o status rozvinutý. Termín refrakterní epileptický status je používán v situaci, kdy záchvaty přetrvávají po aplikaci dvou antiepileptik s nutností uvedení do celkové anestezie. Pokud záchvaty pokračují nebo recidivují po 24 a více hodinách této léčby, pak hovoříme o super-refrakterním SE. Do této kategorie spadá přibližně 15 % všech konvulzivních statů přijímaných do nemocničních zařízení. Přibližně 10 % případů zůstává i přes extenzivní vyšetřování etiologicky neobjasněno (De Lorenzo et al., 1996).

Zdá se, že super-refrakterní epileptický status s negativní anamnézou epilepsie bez zjištěné příčiny je samostatnou klinickou jednotkou. Je možno diskutovat o tom, zda je termín NORSE pro takovéto případy adekvátní a do jaké míry je opodstatněné označení kryptogenní. Interpretovat publikované případy je obtížné, protože toto onemocnění bývá různými autory označováno nejednotně a přiřazení této diagnózy je závislé na tom, jaké vyšetřovací možnosti byly v daném čase dostupné a jaké příčiny byly identifikovatelné. Je jisté, že v řadě publikovaných případů nebylo použito celé spektrum vyšetřovacích metod (to se týká zejména vyšetření imunologických). Jelikož jsou objevovány další specifické autoprotilátky, není vyšetřování kom-

pletní ani v současnosti. Abychom splnili definici NORSE, pak je potřeba vyšetřováním vyloučit všechny známé příčiny super-refrakterního statu.

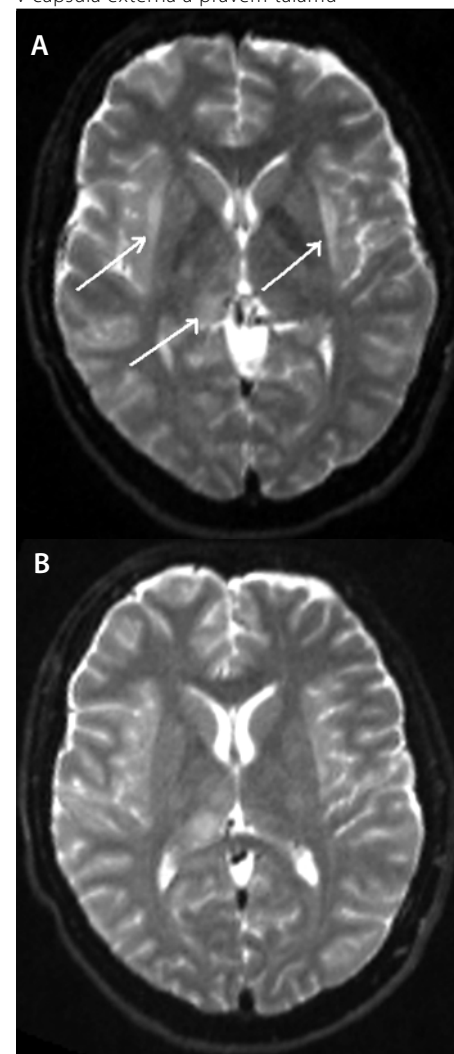
Kazuistika

Popíšeme případ 21letého občana Saudské Arábie, který se v České republice připravoval na studium medicíny. Léčil se pro asthma bronchiale, jinak byl zdravý. Několik dní před přijetím do nemocnice pro generalizovaný epileptický záchvat měl febrilní onemocnění s bolestmi hlavy a nadměrnou spavostí. Druhý den hospitalizace prodělal další stav s poruchou vědomí s křečemi, po kterém se přes přechodnou zmatenost probral k plnému vědomí. Bylo provedeno akutní CT mozku i postkontrastně s normálním nálezem, vyšetřen mozkomíšní mok s normální bílkovinou a 23/3 mononukleáry. Den před překladem na infekční oddělení byl nasazen aciclovir a ceftriaxon. V té době dominovala lehká zmatenost, pacient si stěžoval na bolesti hlavy a byl meningeální. Od 4. dne měl již kumulaci generalizovaných záchvatů, opakovaně dostal diazepam intravenózně a pro pokračující epileptický status byl uveden do thiopentalového komatu, parenterálně mu byl podáván fenytoin, valproát a od 10. dne levetiracetam. Na MRI mozku byly patrné hyperintenzní změny v pravém talamu a capsula externa oboustranně (obrázek 1). V té době byla opakována lumbální punkce s negativním nálezem pro enteroviry, lues, HIV, tetanus, HSV 1,2, taktéž provedeno kompletní imunologické vyšetření ze séra i likvoru. Protilátky anti-Yo, anti-Hu,

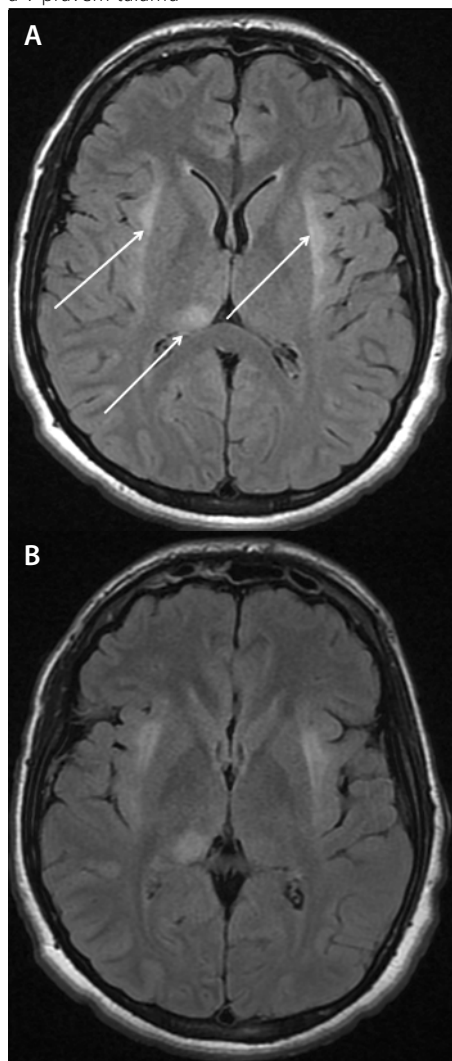
Neurol. praxi 2015; 16(6): 366–369

anti-Ma2 a antigangliosidové byly negativní, stejně tak autoprotilátky proti membránovým

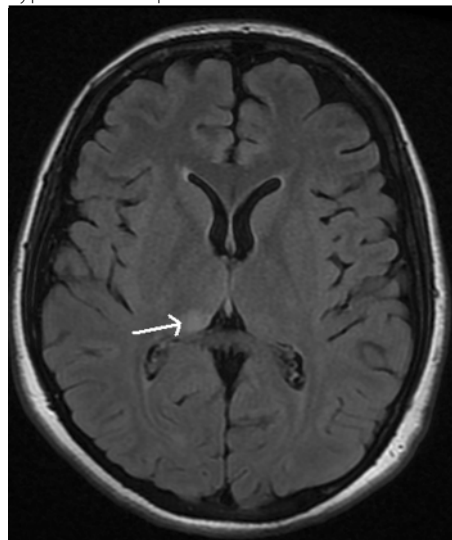
Obrázek 1A, B. MRI mozku s restrikcí difuze v capsula externa a pravém talamu



Obrázek 2A, B. MRI FLAIR sekvence. Hyperintenzní změny v capsula externa a claustru oboustranně a v pravém talamu



Obrázek 3. MRI FLAIR sekvence. Kompletní regrese ložisek v claustru a v capsula externa, zůstává hyperintenzita v pravém talamu v menším rozsahu



a synaptickým neurálním antigenům anti-NMDAR, anti-AMPA1, anti-AMPA2, anti-GABABR, anti-VGKC v séru i v likvoru. Neuron specifická enoláza a protein S-100 byly v normě.

Vzhledem k refrakternosti statu s nutností monitorace EEG byl pacient 13. den hospitalizace přeložen na naši jednotku intenzivní péče. Na kontrolní MRI mozku přetrvávaly hyperintenzní symetrické léze v claustru, capsula externa a v pravém talamu bez enhancementu (obrázek 2). Pokračovali jsme v thiopentalovém komatu po dobu pěti dnů, poté byla léčba thiopentalem ukončena a pro přetrvávající epileptické záchvaty na EEG jsme navázali kontinuální aplikací midazolamu. Antiepileptika byla podávána v maximálních dávkách (kombinace valproátu, fenytoinu, levetiracetamu a topiramátu). Jelikož epileptický status pokračoval, rozhodli jsme se s vědomím všech rizik zhoršení infekčních komplikací pro zahájení imunoterapie. Patnáctý den celkové doby hospitalizace byl podán metylprednisolon (2 dny v dávce 1g/den) a zároveň jsme zahájili aplikaci IVIg (30 g/den po dobu pěti dnů, celkově 150 g), následovala perorální kortikoterapie (prednisolon 20 mg/den). Nastaly očekávané závažné infekční komplikace s rozvojem sepse s nutností masivní antibiotické léčby. Dva dny po ukončení léčby IVIg se ještě objevovaly klinické epileptické záchvaty (záškuby víčka, tváře a rtu vpravo), nicméně od 23. dne po dobu dalších dvou týdnů byl pacient bez záchvatových projevů, vyhověl výzvám, spontánně se polohoval, komunikoval a spolupracoval. Poté při vzestupu tělesné teploty až na 40 stupňů epileptický status recidivoval, pacient měl levostranné fokální motorické záchvaty se sekundární generalizací. Po dvou dnech kontinuálního podávání propofolu byl status ukončen a pacient se probudil do validního kontaktu, posléze byl soběstačný, pamatoval si jména personálu. Na standardní oddělení byl přeložen 55. den, provedli jsme kontrolní MRI mozku s regresí nálezů, bylo patrné pouze ložisko v pravém talamu (obrázek 3). Za další týden jsme pacienta propustili do domácího ošetřování. Jeho další osud neznáme, protože pravděpodobně odcestoval do Saúdské Arábie.

Pro správné vedení léčby epileptického statu je nezbytná EEG monitorace s cílem dosažení vzorce burst-suppression a pro možnost detekce případných subklinických záchvatů. Monitoraci nelze provádět zcela kontinuálně pro nebezpečí vzniku dekubitů od elektrod, což je v praxi limitující faktor. Typickým nálezem na EEG u NORSE je podle literatury multifokální iktální aktivita a vzorce generalizované. U našeho pacienta byly natočeny desítky hodin EEG záznamů, které se pokusíme shrnout.

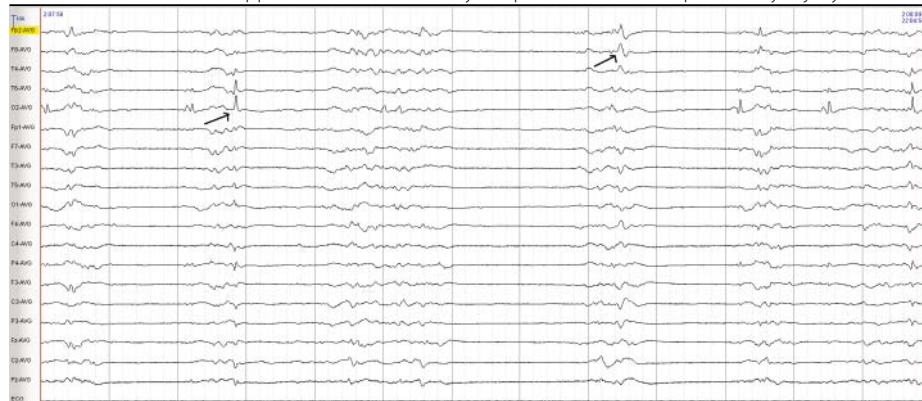
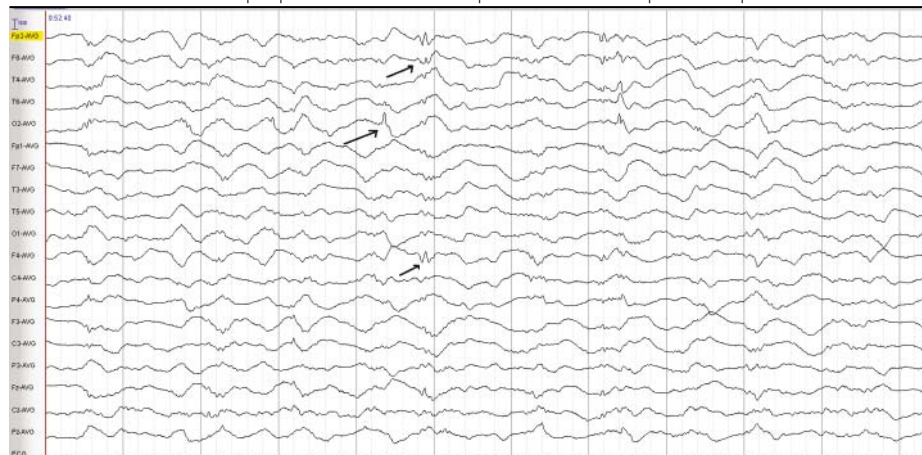
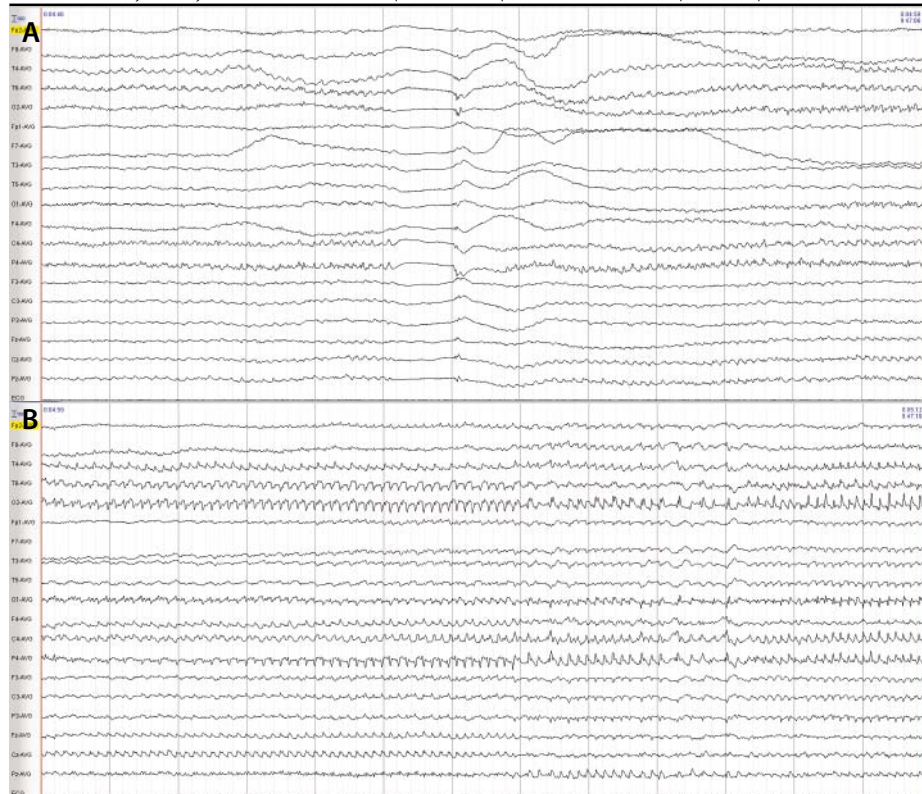
Při přijetí bylo pozadí tvořeno nepravidelnou delta aktivitou s epileptiformními vzorci

nezávisle vpravo okcipitálně a vpravo temporo-frontálně. Pro trvalý epileptický status byl pacient uveden do thiopentalového komatu s dosažením vzorce burst-suppression. Přesto byly ve výbojových úsecích přítomny fokální hroty vpravo okcipitálně a frontálně (obrázek 4). Při vyvádění z celkové anestezie se postupně objevovaly pravostranné PLEDs i GPEDs. Pozadí zůstávalo těžce abnormní s difúzní středně vysokou nepravidelnou theta-delta aktivitou. Zřetelná byla multifokální epileptiformní abnormalita převážně vpravo frontálně a vpravo okcipitálně (obrázek 5). Od 9. dne pobytu u nás se objevovaly repetitivní iktální vzorce vlevo frontálně a 23. den se na EEG rozvinul sekundárně generalizovaný status z pravé centro-parietální oblasti (obrázek 6). Po nasazení kontinuálního propofolu byly zaznamenány již jen izolované iktální vzorce vlevo temporálně, nezávisle vpravo fronto-centro-temporálně a vpravo okcipitálně na těžce abnormním pozadí. Poslední záznam zachytil jeden iktální vzorec vpravo okcipitálně s bilateralizací v trvání 30 sekund.

Diskuze

Nově vzniklý refrakterní status epilepticus (NORSE) byl poprvé popsán u skupiny pacientů, kteří neměli anamnézu epilepsie a u kterých se nepodařilo identifikovat příčinu (Wilder-Smith et al., 2005). Autoři v semiprospektivním přehledu popsali skupinu sedmi do té doby zdravých mladých pacientek s generalizovaným epileptickým statem refrakterním na agresivní antiepileptickou léčbu s katastrofickým průběhem. Ve všech případech předcházelo lehké febrilní onemocnění, SE byl extrémně prolongovaný (v průměru 32 dní). Na EEG se vyskytovaly multifokální epileptiformní výboje, na MRI byly popsány hyperintenzní změny v temporálních lalocích a na leptomeningách. Pět ze sedmi pacientek zemřelo, dvě přežily s těžkou encefalopatií a recidivujícími záchvaty. Etiologii se nepodařilo zjistit, vyloučena byla infekční, zánětlivá, metabolická i toxická příčina. Histologické vyšetření mozkové tkáně, které bylo provedeno u dvou pacientek, neprokázalo zánětlivou odpověď ani maligní buňky, patrný byl pouze difúzní úbytek neuronů s reaktivní gliózou. Kromě standardní léčby SE včetně barbiturátového komatu byly třem pacientkám podány intravenózní imunoglobuliny (IVIg v dávce 0,4 mg/kg/den po dobu 3 dnů), které neměly efekt, není však uvedeno, ve které fázi onemocnění.

Další práce zpracovává případy pacientů s refrakterním epileptickým statem přijímaných na neurologickou jednotku intenzivní péče.

Obrázek 4. Obraz burst-suppression s fokálními hroty okcipitálně a frontálně vpravo ve výbojových úsecích**Obrázek 5.** Multifokální epileptiformní abnormalita vpravo frontálně a vpravo okcipitálně**Obrázek 6.** Rytmičtý iktální vzorec centroparietálně vpravo s šířením okcipitálně vpravo

Retrospektivně autoři vybrali 6, kteří splňovali kritéria NORSE (Costello et al., 2009). Opět se jednalo o mladé pacienty (průměrný věk 28,5 let), u všech předcházelo mírné febrilní onemoc-

nění. Čtyři z nich byli přijati již intubovaní po sérii konvulzivních záchvatů, dva s náhlým začátkem fokálního nekonvulzivního epileptického statu projevujícím se zmateností, jeden z pacientů

měl kumulaci parciálních komplexních záchvatů, poté se rozvinul nekonvulzivní status. MRI mozku byla provedena do 24 hodin po přijetí, u pěti s normálním nálezem, u jednoho pacienta bylo zobrazeno ložisko zvýšeného signálu frontálně vlevo, které bylo považováno za důsledek fokální iktální aktivity. Všichni byli léčeni podle algoritmu léčby epileptického statu. Kromě této základní léčby dva pacienti dostali metylprednisolon v dávce 1 g/den po dobu 3 dnů, jeden podstoupil plazmaferézu, po které následovala aplikace IVlg (0,4 mg/kg/den po dobu 5 dnů) avšak bez klinického efektu. Jeden pacient zemřel, ostatní přežili s těžkým kognitivním deficitem a farmakorezistentní epilepsií.

V komentáři k této práci je zmíněno, že u žádného z těchto pacientů nebylo provedeno podrobné imunologické vyšetření (Rathakrishnan, 2009), o které se pátrání po možné příčině v posledních letech rozšířilo. Objeveny byly protilátky proti NMDA receptorům, proti komplexu napěťově řízených draslíkových kanálů (anti-VGKC) a jsou identifikovány další. Lze provést screeningové vyšetření protilátek proti membránovým a synaptickým antigenům (anti-LGI1, anti-caspr-2, anti-AMPA 1, anti-AMPA2, anti-GABAB). Většinou stačí vyšetření séra, u některých syndromů s výraznou intratékální produkcí protilátek (anti-NMDAR, anti GAD-LE) je výhodné vyšetření jak ze séra, tak z likvoru (Krýsl, 2012).

Dále autoři upozorňují, že imunoterapie byla použita až v pokročilých fázích onemocnění a tudíž její neefektivnost může být dána pozdním zahájením této léčby.

V literatuře se setkáváme s řadou termínů, které označují nově vzniklý SE, a to jak u dospělých, tak dětí (např. DeNovo Cryptogenic Refractory Multifocal Febrile Status Epilepticus, Idiopathic Catastrophic Epileptic Encephalopathy, Severe Refractory Status Epilepticus owing to Presumed Encephalitis, Devastating Epilepsy In School-Age Children-DESC, Acute Encephalitis with Refractory Repetitive Partial Seizures-AERRPS and Fever-Induced Refractory Epileptic Encephalopathy-FIRES) (Gall et al., 2013). Hlavními klinickými příznaky je super-refrakterní epileptický status předcházený mírným febrilním onemocněním u jinak zcela zdravých a většinou mladších pacientů. Vzhledem k lehké pleocytóze v mozkomíšním moku bez nálezu infekčního agens bývá pracovní diagnóza virová encefalitida. Interpretace pleocytózy a případných změn na MRI může být pojmána jako důsledek epileptického statu, ale zdá se, že se spíše jedná o změny primární. Onemocnění je protrahované

s katastrofickým průběhem, končící převážně fatálně nebo s velmi závažnými neurologickými následky včetně těžkého kognitivního deficitu. Typické je selhání běžného léčebného algoritmu používaného pro léčbu statu s rozvojem komplikací intenzivní péče. Onemocnění bývá spouštěno nevýznamným infektem, nabízí se tedy imunologický mechanismus vzniku. Z etiopatogenetického hlediska se tedy nabízí zařazení NORSE do skupiny autoimunních encefalitid.

Gall se spolupracovníky popisuje skupinu pěti do té doby zdravých pacientů s nevýraznými prodromálními příznaky 2–7 dní před rozvojem statu. V mozkomíšním moku byla zjištěna nevýrazná a přechodná pleocytóza, MRI mozku byla popsána jako normální. Epileptický status vyžadující uvedení do celkové anestezie trval 7–30 dnů. Léčebný postup je podrobně popsán pouze u jednoho pacienta. První dva týdny dostával aciclovir, současně ceftriaxon a ampicilin a po vyloučení infekční etiologie s podezřením na autoimunní onemocnění byl 12. den aplikován intravenózní metylprednisolon (3 dny po 1 g) s následným perorálním podáním prednisolonu (60 mg/den). IVIg byly podávány od 18. dne (celková dávka 150 mg během 5 dnů). Pacient se zotavil a neuropsychologické vyšetření po dvou měsících prokázalo lehký mnestický a kognitivní deficit. Další dva pacienti, kteří dostávali imunoterapii (vysoké dávky kortiko-

steroidů a jeden z nich IVIg), přežili s lehkými neurologickými následky, u jednoho pacienta není další osud znám a jeden pacient zemřel.

Uvedené kazuistiky podporují názor, že imunoterapie v léčbě refrakterního statu je indikována i při absenci průkazu imunologické příčiny, kterou ale můžeme předpokládat (Shorvon, 2011).

Závěr

Super-refrakterní epileptický status u pacientů bez předchozí anamnézy epilepsie a bez identifikované etiologie byl nazván NORSE syndrom. Popsali jsme případ jednoho pacienta, o kterém se domníváme, že tato kritéria splňuje. Průběh podobných případů popsaných v literatuře podporuje předpoklad, že významnou roli mohou hrát imunologické mechanismy. Tímto směrem se ubírá i stále podrobnější vyšetřování a lze předpokládat, že případů kryptogenních bude ubývat. Jelikož v léčbě selhávají standardní postupy léčby statu, nezbyvá než v určité fázi rozhodnout o z hlediska infekčních komplikací rizikové imunosupresní léčbě.

Je pravděpodobné, že včasná imunoterapie pomohla i našemu pacientovi nejen přežít, ale překonat onemocnění ve velmi dobrém stavu. Vzhledem k popsaným spíše jen sporadickým případům považujeme za důležitou multicentrickou spolupráci ke stanovení diagnostických kritérií a pravidel léčby.

Literatura

1. Baxter P, Clarke A, Cross H, Harding B, Hicks E, Livingston J, Surtees R. Idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy presenting with acute onset intractable status. *Seizure* 2003; 12: 379–387.
2. Costello DJ, Kilbride RD, Cole AJ. Cryptogenic New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) in adults-Infectious or not? *J Neurol Sci* 2009; 277: 26–31.
3. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, Garnett L, Fortner CA, Ko D. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996; 46: 1029–1035.
4. Gall CR, Jumma O, Mohanraj R. Five cases of new onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome: outcomes with early immunotherapy. *Seizure* 2013; 22: 217–220.
5. Krýsl D, Marusič P. Autoimunní limbické encefalitidy. *Neurol. praxi* 2012; 13: 160–164.
6. Rathakrishnan R, Wilder-Smith EP. New onset refractory status epilepticus (NORSE). *J Neurol Sci* 2009; 284: 220; author reply 220–221.
7. Shorvon S. Super-refractory status epilepticus: an approach to therapy in this difficult clinical situation. *Epilepsia* 2011; 52(Suppl 8): 53–56.
8. Wilder-Smith EP, Lim EC, Teoh HL, Sharma VK, Tan JJ, Chan BP, Ong BK. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34: 417–420.

Článek doručen redakci: 30. 5. 2014

Článek přijat k publikaci: 5. 8. 2014

MUDr. Iva Marečková

Neurologické oddělení Nemocnice
Na Homolce, Praha
Roentgenova 2/37, 150 30 Praha 5
iva.mareckova@homolka.cz

