

Nově vzniklý refrakterní status epilepticus

MUDr. Michaela Nová, doc. MUDr. Zdeněk Vojtěch, Ph.D., MBA

Centrum pro epilepsie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Nově vzniklý refrakterní status epilepticus (new-onset refractory status epilepticus, NORSE) je vzácně se vyskytující závažný klinický syndrom s možnými fatálními důsledky, jehož etiologie často zůstává neobjasněna. NORSE je ve své podstatě popisný termín, který se vztahuje ke klinickému obrazu a absenci anamnézy epilepsie, nikoliv ke konkrétní etiologii stavu. Přestože stejně jako u jakéhokoliv jiného epileptického stavu (SE) je naší prioritou zvládnutí záchvatové aktivity, pátrání po vyvolávající příčině má velký význam pro správné vedení terapie a pro prognostifikaci pacienta. V tomto článku přinášíme z literatury vyplývající doporučené diagnostické a terapeutické postupy v závislosti na předpokládané/potvrzené etiologii NORSE.

Klíčová slova: nově vzniklý refrakterní status epilepticus, kryptogenní NORSE, autoimunitní encefalitida, kortikosteroidy, imunoterapie, ketogenní dieta.

New-onset refractory status epilepticus

New-onset refractory status epilepticus (NORSE) is a rare severe condition with possible fatal consequences. Etiology of the syndrome often remains unclear. The term NORSE describes the clinical condition according to patient's symptoms and history but has no connection with a specific etiology. Achievement of the control of seizures is our main priority in management of every status epilepticus (SE), however finding the etiology of SE has both therapeutic and prognostic implications. Aim of this article is to suggest diagnostic and therapeutic processes based on the considered/confirmed underlying cause of NORSE.

Key words: new-onset refractory status epilepticus, cryptogenic NORSE, autoimmune encephalitis, corticosteroids, immunotherapy, ketogenic diet.

Úvod

Termín NORSE byl poprvé použit Wilder-Smithem v jeho práci z roku 2005, kdy popsal výskyt superrefrakterního epileptického stavu (SRSE) u pacientů bez předchozí anamnézy epilepsie či jiné prokazatelné příčiny záchvatů. V současné době je pod pojmem NORSE chápán refrakterní status epilepticus (RSE), který vznikl de novo bez předchozí známé diagnózy epilepsie a v době jeho rozvoje není identifikovatelná akutní či aktivní strukturální, toxická nebo metabolická příčina (Wickstrom et al., 2022). V naprosté většině případů u NORSE dochází k přechodu RSE do SRSE; není to však podmínkou diagnózy. Přibližně u 80 % pacientů s epileptickým

stavem (SE) se podaří běžně rozšířenými a dostupnými diagnostickými metodami (podrobná anamnéza, základní laboratorní vyšetření krve a mozkomíšního moku, zobrazovací vyšetření mozku) rychle příčinu SE odhalit. O rychle detekovatelných příčinách SE, jako je noncompliance při užívání protizáchvatové léčby (ASM) či změna ASM, intoxikace, infekce centrální nervové soustavy (CNS), strukturální patologie CNS, metabolický rozvrat či odnětí alkoholu u závislé osoby (Hirsch et Gaspard, 2013), bylo pojednáno v předchozích článcích. Ve zbylých 20 % případů SE se nepodaří etiologii základním diagnostickým algoritmem odhalit (Gaspard et al., 2018), pak mluvíme o klinické diagnóze NORSE.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(3):198-202

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.026>

Článek přijat redakcí: 10. 3. 2024

Článek přijat k publikaci: 15. 4. 2024

MUDr. Michaela Nová

michaela.nova@homolka.cz

V managementu zvládnutí SE má přednost co nejrychlejší potlačení záchvatové aktivity, abychom předešli nezvratnému poškození mozku; přesto je podrobnější pátrání po konkrétní etiologii SE zásadní pro správnou kauzální léčbu a pro stanovení prognózy pacienta. Ač výše uvedená definice NORSE předpokládá, že kauzální příčina není známa, není to tak ve všech případech. O NORSE mluvíme i v situacích, kdy za vznikem RSE stojí autoimunitní či infekční (mimo infekcí herpes simplex virus, HSV1 a HSV2) encefalitida. Specializované diagnostické metody vedoucí k odhalení těchto příčin jsou však časově náročné, výsledky je zpravidla možno obdržet v časovém okně až do 72 hodin, proto i tyto „ex-post“ etiologicky objasněné RSE spadají do kategorie NORSE (Hirsch et al., 2018).

V ostatních případech, kdy zůstává etiologie NORSE neobjasněná, hovoříme o kryptogenním NORSE. V dospělé populaci se jedná přibližně o polovinu všech případů (Sculier et Gaspard, 2018). Kryptogenní NORSE je charakteristický závažnějším průběhem – jeho zvládnutí trvá déle, záchvaty jsou více refrakterní na léčbu. Pacienti s kryptogenním NORSE mají též větší riziko rozvoje následného postižení kognice (Wickstrom et al., 2022).

Specifickou podkategorií NORSE je epileptický syndrom asociovaný s febrilním onemocněním (febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES) vyskytující se dominantně v pediatrické populaci. FIRES je asociován s anamnézou febrilního onemocnění, které se vyskytuje v časovém rozmezí dva týdny až 24 hodin před vznikem SE. Přítomnost horečky v okamžiku rozvoje SE není podmínkou, ač je u NORSE obecně přítomna u třetiny pacientů (Wickstrom et al., 2022; Körtevelyessy et al., 2012). FIRES bude podrobněji zmíněn v příštím sdělení.

Jiným syndromem specifickým pro dětskou populaci (s vrcholem výskytu do 4 let věku) je syndrom zahrnující hemikonvulzi, hemiplegii a epilepsii (idiopathic hemiconvulsion hemiplegia and epilepsy syndrome, IHHE). Stejně jako FIRES se vyskytuje velmi vzácně a v souvislosti s febrilním onemocněním. Klinicky se IHHE manifestuje unilaterálním konvulzivním SE (zpravidla trvajícím v řádu hodin), na nějž navazuje trvalá či přechodná ipsilaterální hemiplegie v trvání alespoň jed-

noho týdne (Nabbout, 2013; Nabbout et al., 2011). Korelátům na zobrazovacích vyšetřeních je hemisferální atrofie kontralaterálně klinickým projevům. Podrobnější popis této klinické jednotky přesahuje rozsah tohoto sdělení.

Epidemiologie

NORSE a FIRES vznikají zpravidla u dosud zdravých mladých dospělých a dětí školního věku, další vrchol výskytu je pak u dospělých osob nad 60 let věku (Sculier et Gaspard, 2018). Zatímco v pediatrické populaci převažuje postižení chlapců oproti dívkám, u dospělé populace je naopak výskyt NORSE častější u žen (Gaspard et al., 2015; Kramer et al., 2011). Incidence není známa, ale odhaduje se, že NORSE představuje až 20 % všech případů RSE (Gaspard, 2018).

U pacientů s již známým chronickým autoimunitním onemocněním je v případě výskytu NORSE větší pravděpodobnost závažné příčiny SE (v souvislosti s chronickou imunosupresivní léčbou a z toho plynoucí vyšší náchylností k infekčním onemocněním). U pacientů s malignitou je obdobně pravděpodobnějším podkladem vzniku NORSE paraneoplastická encefalitida (Wickstrom et al., 2022).

Patofyziologie

Kryptogenní NORSE a FIRES na první pohled svým klinickým průběhem mohou připomínat některé jiné dobře popsané epileptické syndromy spojené s horečkami (jako např. syndrom Dravetové) či s vrozenými poruchami metabolismu, kde se horečka nebo infekce uplatňují jako vyvolávající faktor záchvatů (např. mitochondriální poruchy). Patofyziologické mechanismy s nimi však nesdílí. Na rozdíl od těchto klinických jednotek dochází u NORSE a FIRES k rozvoji záchvatů s latencí po proběhlém horečnatém onemocnění, tedy v období po odeznění nejvyšších metabolických nároků na organismus (Gaspard et al., 2018).

Patofyziologie NORSE dosud není zcela objasněna, svou roli hrají závažné změny a narušená hematoencefalická bariéra, což vede ke vzniku refrakterních epileptických záchvatů (Wickstrom et al., 2022; van Baalen et al., 2016). Některé studie prokázaly intrathekální nadprodukcii

prozánětlivých cytokinů a chemokinů, které mají prokonvulzivní vlastnosti (Sakuma et al., 2015). K akumulaci těchto molekul dochází v důsledku aktivace T lymfocytů a gliových buněk; tato aktivace může trvat až několik dní, čímž lze vysvětlit časový odstup rozvoje RSE od febrilní epizody (Gaspard et al., 2018). Je však potřeba mít na paměti, že není jasno, zda zjištěné zánětlivé změny CNS jsou příčinou nebo již důsledkem RSE.

Klinický obraz

V rozmezí 14 dnů až 24 hodin před rozvojem samotného NORSE se objevuje prodromální stadium, které je charakterizováno nespecifickými pocity mírného nachlazení, nezávažných gastrointestinálních příznaků či mírnou respirační infekcí. Může, ale nemusí být přítomna horečka (s výjimkou FIRES, u něhož je z definice horečka přítomna vždy). Po prodromálním stadiu následuje asymptomatická fáze, na niž navazuje rozvoj epileptických záchvatů, jejichž frekvence během hodin či dní narůstá až do finálního obrazu RSE/SRSE. Nejčastějším typem záchvatů jsou fokální záchvaty s přechodem do bilaterálních tonicko-klonických záchvatů (van Baalen et al., 2017; Kramer et al., 2011).

Po zvládnutí záchvatů přechází onemocnění do subakutní fáze, která je charakterizována rozvojem farmakorezistentní epilepsie s častými kumulacemi záchvatů; stejně tak častý je i přetrvávající kognitivní deficit (van Baalen et al., 2017). Často je nutná dlouhodobá léčba vícekombinací ASM, přičemž nejsou důkazy o preferenci některých z nich.

Diagnostika

Stanovení diagnózy NORSE/FIRES je na základě klinického obrazu a anamnestických údajů. V anamnéze je třeba se zaměřit na předchozí imunosupresi, užívání léků, cestovatelskou anamnézu, kontakt se zvířaty, úzus drog, možnost vystavení dalším toxickým látkám (Trinka et Leitingner, 2022). V dalším diagnostickém postupu pátráme po možných příčinách, protože to má vliv na rozhodování o způsobu léčby. Péče o pacienty s NORSE a jejich diagnostika by měla být v rukou neurointenzivistů a epileptologů (Wickstrom et al., 2022).

Základním předpokladem je **kontinuální EEG monitorace** (cEEG). Na EEG jsou přítom-

ny epileptiformní výboje, ať již sporadické, nebo periodické, které mohou být lateralizované, bilaterální nezávislé, multifokální nebo i generalizované (Sculier et Gaspard, 2018). cEEG provádíme bez ohledu na to, zda má pacient klinicky manifestní konvulzivní projevy (Trinka et Leitingner, 2022). Zároveň je cEEG nepostradatelné při léčbě celkovými anestetiky k monitoraci terapeutického kómatu a vzorce *burst-suppression*.

Magnetická rezonance (MRI) mozku včetně podání kontrastu a MR angiografie a venografie by měla být provedena během prvních 48 hodin (Wickstrom et al., 2022), dle některých doporučení dokonce během prvních 24 hodin (Trinka et Leitingner, 2022) od vzniku NORSE. Přibližně u 70 % případů nacházíme na MRI T2/FLAIR hypersignální změny v limbických a/nebo neokortikálních oblastech, často oboustranně (Gaspard et al., 2015). Popsány byly i změny v bazálních gangliích (Mikaeloff et al., 2006) a periinsulárně (Caraballo et al., 2013). MRI mozku můžeme s časovým odstupem zopakovat s cílem monitorace progresu onemocnění (Wickstrom et al., 2022), asi u třetiny pacientů dochází k difúzní atrofii (Caraballo et al., 2013). Dvě práce Mellettiho et al. z roku 2015 a 2017 prokázaly změny v T2/FLAIR obraze claustra oboustranně, není však zřejmé, zda má tento nálezní patogenetickou souvislost s NORSE, nebo je jen důsledkem protražované iktální aktivity.

V základním vyšetření **likvoru (CSF)** nacházíme u poloviny až dvou třetin případů NORSE mírnou pleocytózu (do 10 buněk v μ l) a minimální zvýšení celkové bílkoviny. Tento nálezní je opět spíše důsledkem probíhající záchvatové aktivity než známkou zánětlivé či infekční příčiny NORSE (Sculier et Gaspard, 2018).

K vyloučení **infekční příčiny** NORSE je doporučeno (Trinka et Leitingner, 2022; Wickstrom et al., 2022):

- z krve vždy vyšetřit: krevní obraz, hemokulturu, sérologii lues, virus lidského imunodeficitu (HIV),
- ze séra a z likvoru vyšetřit: IgG a IgM proti *Chlamydia pneumoniae*, *Bartonella Henselae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Shigella* sp., *Chlamydia psittaci*,

- z CSF vyšetřit: počet buněk, biochemie (celková bílkovina, glykorhachie), kultura, polymerázová řetězová reakce (PCR) HSV1 a HSV2, varicella-zoster virus (VZV), virus Epstein-Barrové (EBV), HIV, lues, mykobakteria,
- u imunokompromitovaných pacientů dále doporučeno:
 - ze séra: IgG proti *Cryptococcus* sp., IgG a IgM proti *Histoplasma capsulatum*, IgG proti *Toxoplasma gondii*,
 - ze sputa: vyšetření na tuberkulózu,
 - ze séra a z CSF: IgG proti *Toxoplasma gondii*,
 - z CSF: eozinofily, PCR JC virus, cytomegalovirus, EBV, humánní herpetický virus 6, enteroviry, viry chřipky A a B, HIV, západonilská horečka, *Listeria* sp., zarděnky,
 - ze stolice: PCR adenoviry, enteroviry.

Při zvažované **autoimunitní/paraneoplastické** etiologii vyšetřujeme (Trinka et Leitingner, 2022; Wickstrom et al., 2022):

- ze séra a z CSF: panel paraneoplastických protilátek: proti *leucine-rich glioma inactivated protein 1* (LGI1), proti *contactin-associated proteinlike 2* (CASPR2), proti *Ma2/Ta dipeptidyl-peptidase-like-protein 6*, proti glutamát dekarboxyláze 65 (GAD65), proti glutamátovému receptoru N-methyl-D-aspartátu (NMDA), proti glutamátovému receptoru, proti α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol propionátu (AMPA), proti receptoru kyseliny γ -aminomáselné A a B ($GABA_A$, $GABA_B$), proti glycinovému receptoru, proti Tr, amphiphysin, proti CV2/collapsin response mediator protein-5 (CRMP-5), proti neurexin-3 α , proti adenylát kináze, antineuronální nukleární protilátky anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri,
- ze séra: antinukleární protilátky (ANA), protilátky proti cytoplasmě neutrofilů (ANCA), protilátky proti *double-stranded* DNA (anti-dsDNA), sedimentace erytrocytů, C reaktivní protein (CRP), elektroforéza bílkovin, imunofixace, revmatoidní faktor, angiotenzin-konvertující enzym, protilátky proti tkáňové transglutamináze, protilátky proti endomysiu, chladové a tepelné aglutininy, protilátky proti thyreoperoxidáze a thyreoglobulinu.

K vyloučení **neoplazie** je doporučeno provedení (Trinka et Leitingner, 2022; Wickstrom et al., 2022):

- výpočetní tomografie hrudníku, břicha, pánve,
- u mužů ultrazvukové vyšetření skrota a varlat, u žen ultrazvukové vyšetření ovarií,
- mamografie,
- cytologie CSF,
- průtokové cytometrie,
- MRI pánve,
- při vysokém klinickém podezření a negativních nálezech výše uvedených vyšetření: biopsie kostní dřene, celotělový PET, vyšetření onkomarkerů z krve.

V případech kryptogenního NORSE existují silná doporučení pro opakování onkologického screeningu (včetně celotělového PET) s časovým odstupem.

Při podezření na **metabolickou příčinu** NORSE vyšetřujeme (Trinka et Leitingner, 2022):

- v séru: urea, kreatinin, laktátdehydrogenáza, jaterní testy, mineralogram, kalcium, magnesium, fosfáty, amonemie,
- screening porfyrií,
- zvážit vyšetření: hladiny vitamínu B₁₂, folátu, laktátu, pyruvátu, kreatinkinázy, troponinu,
- zvážit i vyšetřování směrem k mitochondriálními poruchám (vč. svalové biopsie a MR spektroskopie).

Při vylučování **toxické příčiny** NORSE je kladen důraz na (Trinka et Leitingner, 2022):

- benzodiazepiny, amfetaminy, kokain, fentanyl, ethylalkohol, extázi, těžké kovy, kanabinoidy.

Při zvažování **genetického podkladu** NORSE je doporučený postup (Trinka et Leitingner, 2022; Wickstrom et al., 2022):

- konzultovat klinického genetika,
- vyloučit: myoklonickou epilepsii s potřhanými červenými vlákny (MERRF), syndrom mitochondriální encefalopatie, laktátové acidózy a „stroke-like“ epizod (MELAS),
- s NORSE/FIRES jsou spojeny mutace genů SCN1A, SCN2A, SCN10A, KCNT1, CACNA1A,
- zvážit vyšetření ceruloplazminu a sběr moči na vyšetření mědi.

V rámci sledování průběhu/progrese onemocnění má význam opakování MRI mozku a vyšetření cytokinů z CSF, které přináší informaci též o odpovědi na léčbu (Wickstrom et al., 2022).

Terapie

Terapeutické postupy u SE, RSE a SRSE byly obsahem předchozích sdělení. Jak již bylo uvedeno, neexistují *evidence-based* či konsenzuální strategie pro léčbu RSE ani SRSE. U NORSE je s ohledem na jeho vzácný výskyt situace ještě komplikovanější. V akutní fázi se léčebný postup nijak neliší od postupů dříve uvedených; doporučení pro užití **ASM** jsou stejná jako u epileptických záchvatů jiné etiologie. Existují doporučení pro užití preferenčně blokátorů sodíkových kanálů pro jejich potenciální imunomodulační účinek (Cabezudo-Garcia et al., 2018; Kessi et al., 2020). Do definitivního vyloučení herpetické encefalitidy se doporučuje podávání adekvátní antivirové terapie (Trinka et al., 2022).

U více než 75 % pacientů se i přes adekvátní léčbu ASM nepodaří záchvatovou aktivitu zastavit a je nutno přistoupit ke kontinuálnímu podávání **celkových anestetik** (midazolam, propofol, pentobarbital, thiopental) s cílem navození vzorce *burst-suppression* na EEG. Pro NORSE je typické, že při pokusu o snížení/vysazení celkových anestetik dochází k rekurenci záchvatů. Zhruba u třetiny pacientů je nutno ke zvládnutí SE podávat kombinaci více anestetik (Sculier et al., 2018). Léčba celkovými anestetiky by neměla trvat déle než 24–48 hodin, delší léčba (a déle trávající vzorec *burst-suppression*) je spojena s horším outcome (Sutter et al., 2014). Zahájení imunoterapie je doporučováno do 48 hodin od počátku NORSE a panuje jednoznačná shoda na tom, že imunoterapie 1. linie (kortikosteroidy, intravenózní imunoglobuliny – IVIG, plazmaferéza) by měla být zahájena do 72 hodin. Opožděné zahá-

jení imunoterapie vede k horšímu outcome (Wickstrom et al., 2022).

Léčba **kortikosteroidy** (KS) by měla být zahájena v okamžiku, kdy je vyloučena infekční etiologie NORSE. Ač u kryptogenního NORSE jsou KS zpravidla neúčinné, jejich podání by nemělo být zdrženo čekáním na výsledky specifických protilátek (Iizuka et al., 2017). KS jsou prioritně podávány intravenózně v podobě methylprednisolonu v dávce 20–30 mg/kg/den podávané po dobu 3–5 dnů; dávkování vychází z obecných doporučení při podávání KS, neexistují dostatečná data specificky pro podávání u NORSE. Alternativně lze podávat dexamethason, který snadněji proniká hematoencefalickou bariérou.

Alternativou podání KS jsou v imunoterapii 1. linie **IVIG**. Jsou užívány jako doplněk ke KS; k podávání samotných IVIG přistupujeme v případech, kdy není zcela vyloučena infekce (zejm. bakteriální) etiologie NORSE a podání KS není doporučeno (Wickstrom et al., 2022). IVIG a KS mohou být podávány současně. Dávkování podobně jako u KS vychází z obecných principů podávání IVIG a doporučuje se 2 g/kg po 2–5 dnů.

V dostupných studiích nepanuje zcela shoda stran užití **plazmaferézy**. Někteří autoři poukazují na to, že plazmaferézou z krve odstraní i dříve podaná léčiva (např. ASM); zároveň s sebou plazmaferéza přináší vyšší riziko infekčních komplikací než podání IVIG (Eyre et al., 2019). Realizace plazmaferézy by každopádně neměla způsobit zpoždění postupu k dalším léčebným modalitám (ketogenní dieta, imunoterapie 2. linie).

Pokud je zvažováno léčebné užití **ketogenní diety** (KD), měla by tato být zahájena do 1 týdne od počátku NORSE. Jak již bylo zmíněno v předešlém sdělení, efekt KD lze očekávat nejdříve po několika dnech (Thakur et al., 2014). Při úspěšném užití KD je doporučeno v jejím užívání pokračovat i v postakutní fázi po dobu alespoň 3 měsíců.

U NORSE bez infekční příčiny při neúspěchu imunoterapie 1. linie zahajujeme **imunoterapii 2. linie** do 7 dnů. Imunoterapie 2. linie má šanci na úspěch i při opožděném podávání. Z dostupných látek je nejčastěji užíván rituximab (preferenčně u autoimunitní etiologie NORSE) a antagonist interleukinu-6 (IL-6) tocilizumab (preferenčně u kryptogenního NORSE). Specificky u FIRES se využívá anakinra (antagonista IL-1). V imunomodulační léčbě by se, v případě její účinnosti, mělo obdobně jako u KD pokračovat alespoň 3 měsíce a v případě zhoršení stavu po jejím vysazení je doporučeno se k předchozí léčbě vrátit (Wickstrom et al., 2022). V postakutní fázi byly s úspěchem podávány antagonisté IL-6 a IL-1 i v případě, že nebyly zkoušeny v akutní fázi onemocnění (Dilena et al., 2019).

U většiny pacientů po prodělaném NORSE je následná epilepsie multifokální, ale u těch, kde je jasný fokální začátek v temporálním laloku, lze zvážit vyšetřování směrem k resekční **epileptochirurgii**; u multifokálních záchvatů zvažujeme implantaci vagového stimulatoru, zkušenosti nicméně vyplývají ze spíše ojedinělých kazuistik (Yamazoe et al., 2017; Luo et al., 2021).

Závěr

NORSE a FIRES jsou vzácně se vyskytujícími, o to však závažnějšími klinickými jednotkami. Přestože podrobná vyšetření mohou odhalit léčitelnou příčinu, u velké části pacientů zůstává etiologie neobjasněná. Léčba je svízelná, často neúspěšná a neexistují dostatečná *evidence-based* doporučení. Je žádoucí další studium patofyziologických mechanismů a prohlubování diagnostických a léčebných možností; významná je i péče o pacienty po prodělaném a úspěšně zvládnutém NORSE/FIRES, včetně opakování onkologického screeningu u kryptogenního NORSE.

LITERATURA

1. Cabezudo-García P, Mena-Vázquez N, Villagrán-García M, et al. Efficacy of antiepileptic drugs in autoimmune epilepsy: A systematic review. *Seizure*. 2018;59:72–76. doi: 10.1016/j.seizure.2018.05.004.
2. Caraballo RH, Reyes G, Avaria MF, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome: a study of 12 patients. *Seizure*. 2013;22(7):553–9. doi: 10.1016/j.seizure.2013.04.005.
3. Dilena R, Mauri E, Aronica E, et al. Therapeutic effect of Anakinra in the relapsing chronic phase of febrile infection-

-related epilepsy syndrome. *Epilepsia Open*. 2019;4(2):344–350. doi: 10.1002/epi4.12317.

4. Eyre M, Hacohen Y, Lamb K, et al. Utility and safety of plasma exchange in paediatric neuroimmune disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(5):540–546. doi: 10.1111/dmnc.14150.

5. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, et al. Critical Care EEG Monitoring Research Consortium (CCEMRC). New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features,

and outcome. *Neurology*. 2015;85(18):1604–13. doi: 10.1212/WNL.0000000000001940.

6. Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia*. 2018;59(4):745–752. doi: 10.1111/epi.14022.

7. Gaspard N. Unusual causes of status epilepticus. Status epilepticus. *Springer, Cham*. 2018:87–110. doi: 10.1007/978-3-319-58200-9_8.

8. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*. 2018;59(4):739-744. doi: 10.1111/epi.14016.
9. Hirsch LJ, Gaspard N. Status epilepticus. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2013;19(3 Epilepsy):767-94. doi: 10.1212/01.CON.0000431395.16229.5a.
10. Iizuka T, Kanazawa N, et al. Cryptogenic NORSE: Its distinctive clinical features and response to immunotherapy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(6):e396. doi: 10.1212/NXI.0000000000000396.
11. Kessi M, Liu F, Zhan Y, et al. Efficacy of different treatment modalities for acute and chronic phases of the febrile infection-related epilepsy syndrome: A systematic review. *Seizure*. 2020;79:61-68. doi: 10.1016/j.seizure.2020.04.015.
12. Körtvelyessy P, Lerche H, Weber Y. FIRES and NORSE are distinct entities. *Epilepsia*. 2012;53(7):1276. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03517.x.
13. Kramer U, Chi CS, Lin KL, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia*. 2011;52(11):1956-65. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03250.x.
14. Luo T, Wang Y, Lu G, et al. Vagus nerve stimulation for super-refractory status epilepticus in febrile infection-related epilepsy syndrome: a pediatric case report and literature review. *Childs Nerv Syst*. 2022 Jul;38(7):1401-1404. doi: 10.1007/s00381-021-05410-6.
15. Meletti S, Slonkova J, Mareckova I, et al. Claustrium damage and refractory status epilepticus following febrile illness. *Neurology*. 2015;85(14):1224-32. doi: 10.1212/WNL.0000000000001996.
16. Meletti S, Giovannini G, d'Orsi G, et al. New-Onset Refractory Status Epilepticus with Claustrium Damage: Definition of the Clinical and Neuroimaging Features. *Front Neurol*. 2017;8:111. doi: 10.3389/fneur.2017.00111.
17. Mikaeloff Y, Jambaqué I, Hertz-Pannier L, et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. *Epilepsy Res*. 2006;69(1):67-79. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2006.01.002.
18. Nababout R, Vezzani A, Dulac O, Chiron C. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Lancet Neurol*. 2011;10(1):99-108. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70214-3.
19. Nababout R. FIRES and IHHE: Delineation of the syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(Suppl. 6):54-6. doi: 10.1111/epi.12278.
20. Sakuma H, Tanuma N, Kuki I, et al. Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infection-related refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(7):820-2. doi: 10.1136/jnnp-2014-309388.
21. Sato Y, Numata-Uematsu Y, Uematsu M, et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: Pathological findings and a new therapeutic approach using tacrolimus. *Brain Dev*. 2016;38(8):772-6. doi: 10.1016/j.braindev.2016.02.006.
22. Sculier C, Gaspard N. New onset refractory status epilepticus (NORSE). *Seizure*. 2019;68:72-78. doi: 10.1016/j.seizure.2018.09.018.
23. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, et al. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology*. 2014;82(8):656-64. doi: 10.1212/WNL.0000000000000009.
24. Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, et al. Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology*. 2014;82(8):665-70. doi: 10.1212/WNL.0000000000000151.
25. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):157-65. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
26. Trinka E, Leitinger M. Management of Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-refractory Status Epilepticus. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2022;28(2):559-602. doi: 10.1212/CON.0000000000001103.
27. van Baalen A, Vezzani A, Häusler M, et al. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome: Clinical Review and Hypotheses of Epileptogenesis. *Neuropediatrics*. 2017;48(1):5-18. doi: 10.1055/s-0036-1597271.
28. Wickstrom R, Taraschenko O, Dilella R, et al; International NORSE Consensus Group. International consensus recommendations for management of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) incl. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): Statements and Supporting Evidence. *Epilepsia*. 2022;63(11):2840-64. doi: 10.1111/epi.17397.
29. Wilder-Smith EP, Lim EC, Teoh HL, et al. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Ann Acad Med Singap*. 2005;34(7):417-20.
30. Yamazoe T, Okanishi T, Yamamoto A, et al. New-onset refractory status epilepticus treated with vagus nerve stimulation: A case report. *Seizure*. 2017;47:1-4. doi: 10.1016/j.seizure.2017.02.011.