

Estado Epiléptico Refractario de Aparición Reciente (NORSE): Revisión y actualización

New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE): Review and Update

Michael Palacios-Mendoza

Resumen

El Estado Epiléptico Refractario de Aparición Reciente (NORSE) es una entidad infrecuente que se define como una presentación clínica, en un paciente sin epilepsia activa u otro desorden neurológico relevante, que presenta un estado epiléptico refractario (EER) sin una clara causa estructural, tóxica o metabólica aguda o activa. El NORSE constituye un reto diagnóstico que implica una alta morbi-mortalidad a corto y largo plazo. Clínicamente, se caracteriza por una fase prodrómica, una fase aguda, donde se presentan crisis epilépticas con semiología diversa que evolucionan a un EER, y una fase crónica, con deterioro neurológico y epilepsia farmacorresistente. Tras un estudio diagnóstico extenso, se identifica la causa del NORSE únicamente en la mitad de los casos. El tratamiento inicial se basa en el uso de fármacos anti-crisis convencionales, requiriendo la mayoría de pacientes el uso de anestésicos y ventilación mecánica. Se han observado mejores resultados con el uso de inmunoterapia, más recientemente con fármacos anti-citoquinas, como tocilizumab y anakinra, en concordancia con los mecanismos inmunológicos/inflamatorios propuestos como parte de la fisiopatología del NORSE.

Palabras clave: Estado epiléptico refractario de aparición reciente, estado epiléptico, fisiopatología, diagnóstico, tratamiento

Abstract

The New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) is a rare entity that is defined as a clinical presentation, in a patient without active epilepsy or other relevant neurological disorder, who presents a refractory status epilepticus (RSE) without an acute or active structural, toxic, or metabolic cause. NORSE constitutes a diagnostic challenge that implies high morbidity and mortality in the short and long term. Clinically, NORSE is characterized by a prodromal phase, an acute phase, where seizures with diverse semiology that evolve to an RSE occur, and a chronic phase, with neurological deterioration and drug-resistant epilepsy. After an extensive work-up, the cause of NORSE is identified in only half of the cases. The initial treatment is based on the use of conventional anti-seizure drugs, requiring most of patients the use of anesthetics and mechanical ventilation. Better results have been observed with immunotherapy, more recently with anti-cytokine drugs, such as tocilizumab and anakinra, consistent with the immunological/inflammatory mechanisms proposed for the pathophysiology of NORSE.

Keywords: New-onset refractory status epilepticus, status epilepticus, physiopathology, diagnosis, treatment

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 3, 2021

Introducción

La Liga Internacional contra la Epilepsia definió en 2015 el Estado Epiléptico (EE) como: “una condición resultante de la falla en los mecanismos encargados de la finalización de las crisis epilépticas (CE) o del inicio de mecanismos que conllevan a CE anormalmente prolongadas, la cual puede tener consecuencias a largo plazo dependiendo del tipo y duración de las CE”.¹ Hasta un 35%

de estos casos evolucionará a un EE refractario (EER), que se define como la persistencia del EE tras la administración de dosis adecuadas de una benzodiazepina y, al menos, un fármaco anti-crisis (FAC), el mismo que se asocia a una alta morbi-mortalidad.^{2,3}

En la mayoría de los casos, tras un correcto abordaje clínico, radiológico y de laboratorio, la causa del EE puede ser identificada. Sin embargo, en un grupo de estos

pacientes, que asciende hasta el 60% de los casos de EER de novo y que está constituido principalmente por sujetos sanos y sin condiciones neurológicas conocidas, el abordaje diagnóstico no permite hallar dicha etiología, implicando retrasos en el tratamiento y empeoramiento del pronóstico funcional del individuo.^{4,5} Esta condición ha recibido varias denominaciones, siendo la más conocida la de Estado Epiléptico Refractario de Aparición Reciente (NORSE, por sus siglas en inglés: New-Onset Refractory Status Epilepticus).

La importancia en el conocimiento de esta entidad radica en que constituye un reto diagnóstico con particularidades terapéuticas y mal pronóstico a corto y largo plazo. El objetivo del presente trabajo es hacer un repaso y actualización sobre los aspectos epidemiológicos, diagnósticos, terapéuticos y pronósticos del NORSE.

Definiciones

Un consenso de expertos reunido en 2017 estandarizó el concepto de NORSE, con la finalidad de facilitar el reconocimiento y tratamiento tempranos del mismo. Esta entidad se definió como: “una presentación clínica, y no un diagnóstico específico, en un paciente sin epilepsia activa u otro desorden neurológico relevante, que presenta un EER de nueva aparición sin una clara causa estructural, tóxica o metabólica aguda o activa”. Esta definición no excluye pacientes con daño cerebral remoto o epilepsia resuelta. Asimismo, se incluyen sujetos con infecciones virales del sistema nervioso central (SNC) o síndromes autoinmunes, como la encefalitis por anticuerpos anti-NMDA. Los casos en que, tras un extenso proceso diagnóstico, no se evidencia la causa del NORSE son clasificados como NORSE criptogénico o de etiología desconocida.⁶

Este mismo consenso, intentó normalizar la definición del Síndrome Epiléptico relacionado con infección febril (FIRES por sus siglas en inglés: Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome), que clásicamente se había considerado una condición análoga al NORSE, pero de presentación en edad pediátrica.⁴ El consenso definió el FIRES como una subcategoría del NORSE que aplica a todas las edades y que requiere un infección febril previa, con inicio del síndrome febril 2-4 semanas previo al comienzo del EER, con o sin presencia de fiebre en el momento de inicio de las CE.⁶

Epidemiología

El NORSE es una entidad infrecuente, que afecta principalmente a adultos jóvenes y niños en edad escolar, aunque una cohorte reciente mostró una distribución bimodal con un segundo pico de frecuencia sobre los 60 años.^{7,8} Su incidencia no está bien establecida, pero según diversas series podría abarcar el 10-20% de casos de EER; correspondiendo en su mayor parte a EE súper-re-

fractarios (EESR), definidos como la persistencia o recurrencia del EE tras 24 horas de tratamiento con fármacos anestésicos.^{3,4,8}

La mayoría de estudios en adultos han mostrado que el NORSE es más prevalente en mujeres, mientras que en población pediátrica se ha visto un predominio de frecuencia en varones.⁸⁻¹⁰ Por otro lado, no se han registrado diferencias étnicas en estos pacientes ni se han publicado, hasta el momento, casos con distribución familiar.¹¹

Fisiopatología

Se ha propuesto la presencia de un mecanismo inmune/inflamatorio como eje de la fisiopatología del NORSE.¹¹ Este mecanismo se basa en la hiperproducción de citoquinas inflamatorias con actividad pro-convulsiva, según los hallazgos de suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con FIRES.¹²

Se ha teorizado que la respuesta inflamatoria desencadenada tras una noxa inicial, como un proceso infeccioso, podría dar paso a la activación de la inmunidad innata dentro del SNC y la consecuente neuroinflamación que sería clave para la epileptogénesis, a través de la reducción del umbral epileptogénico producto de alteraciones en diversos canales iónicos y en la liberación/recaptación de neurotransmisores como el glutamato. Además, la propia actividad epiléptica podría contribuir a mantener dicha neuroinflamación, originando un ciclo que favorecería la persistencia de las CE.^{11,13}

En relación con lo previo, uno de los primeros trabajos al respecto encontró un aumento de citoquinas y quimioquinas pro-inflamatorias, principalmente IL-6, IL-8 y CXCL10, en el LCR y suero de sujetos con FIRES, al ser comparados con muestras de individuos con otras patologías neurológicas inflamatorias y no inflamatorias.¹² Asimismo, Jun et al objetivaron un aumento marcado de la IL-6 en el LCR de pacientes con esta entidad.¹⁴ Posteriormente, un estudio en una cohorte de niños con FIRES también mostró resultados a favor de un proceso inflamatorio intratecal. Esta investigación reportó un aumento de varias citoquinas y quimioquinas en niños FIRES al compararlo con controles con epilepsia crónica y otros trastornos neurológicos; además, el patrón de elevación de estas proteínas fue más prominente para citoquinas Th1-específicas en los sujetos con FIRES frente a aquellos con encefalitis, que mostraron un patrón de elevación más amplio.¹⁵

Probablemente, la hiperproducción de citoquinas y quimioquinas, por sí sola, no justificaría el espectro de alteraciones ocurridas en el NORSE; por lo cual, otros mecanismos como la disfunción mitocondrial o variaciones alélicas en las vías de estas citoquinas contribuyan probablemente a la predisposición de un individuo a presentarlo.¹¹ La evidencia proporcionada por Clarkson et al reveló un incremento de los niveles de IL-1 β y del anta-

gonista del receptor de IL-1 (IL-1RA) en suero y LCR de pacientes con FIRES, junto con un déficit funcional de la actividad del IL-1RA endógeno, reducción en la expresión de isoformas intracelulares de IL-1RA y múltiples variantes en el estudio del gen asociado a dicho receptor.¹⁶ Los resultados de estas investigaciones han aportado información sobre las posibles vías de relación entre la neuroinflamación y el origen del NORSE y, aunque hacen falta más estudios para esclarecer el papel exacto de muchos de estos hallazgos, han proporcionado nuevas opciones terapéuticas para esta entidad.

Características clínicas

En el curso clínico del NORSE pueden identificarse 3 fases: prodrómica, aguda y crónica. Estas fases no son siempre sucesivas y pueden solaparse a lo largo de la evolución del NORSE.¹¹

Fase prodrómica

La fase prodrómica precede al inicio de las CE en un rango habitual de 1-14 días, aunque se han registrado casos en las que esta fase inicia hasta 30 días antes.^{7,10,17} En un 60% de los casos de NORSE con etiología identificada y 90% de los casos de causa desconocida, esta fase se ve caracterizada por síntomas inespecíficos pseudo-gripales, gastrointestinales o de vías respiratorias superiores, pudiendo estar los pacientes asintomáticos durante algunos días entre el comienzo de esta clínica y el de la fase aguda del NORSE.^{7,10} Se han reportado síntomas psiquiátricos como parte de esta fase prodrómica, siendo las alucinaciones las más frecuentes, sobre todo en casos secundarios a encefalitis autoinmune.^{8,18} Además, se puede objetivar fiebre, en hasta la mitad de los pacientes con NORSE, siendo un síntoma definitorio en los casos de FIRES.^{3,8,17,18}

Fase aguda

La fase aguda viene caracterizada por el inicio y empeoramiento progresivo de las CE junto con deterioro del nivel de consciencia, pudiendo durar esta etapa desde pocos días hasta varios meses.^{10,11} En primera instancia, las crisis suelen ser breves e infrecuentes; pero, a menudo en las primeras 24 horas, aumentan de manera drástica en frecuencia, habiéndose reportado desde docenas hasta cientos de crisis/día en niños con FIRES, y evolucionando a un EER con la totalidad de los pacientes, requiriendo ventilación mecánica y estancia prolongada en unidades de vigilancia intensiva y con un 75% evolucionando a EESR.^{5,7,8,10,17} Los casos de NORSE criptogénico se han asociado a mayor refractariedad al tratamiento.⁵ El tipo de CE más frecuente son las crisis focales (CF) con/sin progresión a tónico-clónica bilateral, con una semiología diversa que va desde CF motoras hasta crisis mioclónicas o autonómicas.^{7,8,10,11}

Fase crónica

A diferencia de lo que sucede con la fase prodrómica, en la que el paciente puede estar algunos días asintomático hasta iniciar las CE, en este caso no existe período libre entre la fase aguda y la fase crónica en la que el desarrollo de epilepsia farmacorresistente y deterioro neurológico son las características principales.¹¹ Entre el 75 y el 90% de sujetos que alcanzan la fase crónica del NORSE desarrollan epilepsia farmacorresistente, requiriendo una mediana de 3 FAC para su tratamiento e inmunoterapia crónica en hasta un cuarto de los casos.^{10,17} Por otro lado, casi la mitad de sujetos presentan deterioro cognitivo, la mayoría en grado leve-moderado, el mismo que se ha asociado a una edad más temprana de presentación y a mayor duración del coma inducido en brote-supresión como parte del tratamiento del EER.¹⁰ Otras manifestaciones a largo plazo incluyen las alteraciones del comportamiento y el déficit motor relacionado con neuropatía periférica producto de la hospitalización prolongada.^{10,11}

Diagnóstico

Hasta el momento, no existe una prueba complementaria única o algún biomarcador específico que permita identificar sujetos con NORSE, lo que lleva, habitualmente, a un retraso diagnóstico. El abordaje diagnóstico se basa en las características clínicas del paciente y en una serie de pruebas que permitan descartar causas habituales de EER y buscar la causa del NORSE.^{4,7} Se recomienda que las pruebas iniciales se realicen en las primeras 24-48 horas desde el inicio del EER, para facilitar un tratamiento temprano.¹⁹ A continuación, se detallan los hallazgos más frecuentes de laboratorio, neuroimagen y electroencefalograma (EEG) en sujetos con NORSE; además, la Tabla 1 muestra las pruebas diagnósticas recomendadas ante su sospecha clínica.

Análisis de Laboratorio

Dada la alta frecuencia de encefalitis autoinmune como causa de NORSE, una de las partes fundamentales de los análisis de laboratorio es un estudio de autoinmunidad completo, tanto en LCR como en suero, sin olvidar la necesidad de excluir infecciones y otros procesos inflamatorios.¹¹ Hasta un 70% presenta elevación de marcadores inflamatorios séricos como proteína C reactiva o velocidad de eritrosedimentación.¹⁷ Por otro lado, entre el 60% y 70% de los casos, tanto de NORSE criptogénico como de aquellos con causa identificada, presentan alteraciones en el análisis de LCR que, aunque son inespecíficas, sugieren un proceso inflamatorio.^{17,18} Los hallazgos más frecuentes son leve pleocitosis y discreta elevación de los niveles de proteínas.^{4,11} También se ha encontrado elevación de bandas oligoclonales o del índice de IgG en LCR en un 50% de casos.¹⁷ Como se indicó anteriormente,

Tabla 1. Pruebas diagnósticas recomendadas para pacientes con NORSE.

Cribado	Enfermedad/agente evaluado
Sección 1. Abordaje inicial.	<ul style="list-style-type: none"> • RM cerebral con y sin contraste +/- ARM/VRM y monitorización continua mediante EEG. Recomendado en todos o la mayoría de los pacientes: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Sangre/Suero</u>: Hemograma completo, cultivos de bacterias y hongos, RPR-VDRL (sífilis), VIH 1-2 con carga viral confirmatoria si es apropiado. • <u>Suero</u>: IgG e IgM para Chlamydia pneumoniae, Bartonella henselae, Mycoplasma pneumoniae, Coxiella burnetti, Shigella sp., y Chlamydia psittaci. • <u>Hisopado nasal o nasofaríngeo (de preferencia el último)</u>: Panel de anticuerpos fluorescentes directos para virus respiratorios, SARS-CoV-2. • <u>LCR</u>: <ul style="list-style-type: none"> - Contaje celular, proteínas, glucosa, cultivos de bacterias y hongos. - PCR para VIH, VHS1, VHS2, VVZ, VEB, Mycobacterium tuberculosis. Considerar virus del Nilo Occidental, VDRL y panel de encefalitis. - Panel de epilepsia autoinmune (ver sección 2). - Considerar: estudio metagenómico para material genético no humano, perfil de citoquinas (ver sección 7), citología y citometría de flujo. Recomendado en pacientes inmunocomprometidos: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Suero</u>: IgG para Cryptococcus sp. y Toxoplasma gondii, IgG e IgM para Histoplasma capsulatum. • <u>Esputo</u>: Prueba GeneXpert para Mycobacterium tuberculosis. • <u>LCR</u>: eosinófilos, tinción de plata para hongos, PCR para VJC, CMV, VEB, VHH6, Encefalitis equina del este, enterovirus, influenza A/B, VIH, virus del Nilo Occidental, parvovirus, Listeria, Rubeola. • <u>Heces</u>: PCR para adenovirus y enterovirus. Recomendado si riesgo de exposición geográfica/estacional/ocupacional. <ul style="list-style-type: none"> • Capa leucocitaria y frotis de sangre periférica. • Inmunoensayo enzimático para enfermedad de Lyme con determinación de IgG e IgM. • Inmunoensayo para VHC y carga viral si es apropiado. • Suero y LCR para diagnóstico de Arbovirus. Paneles en suero y LCR para rickettsias, flavivirus y bunyavirus. • Test serológico para Acanthamoeba spp, Balamuthia mandrillaris, Baylisascaris procyonis. • Otros. Considerar estudio metagenómico para material genético de microorganismos en LCR.
Sección 2. Autoinmune/ paraneoplásico.	<p>Recomendado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Panel de epilepsia autoinmune y paraneoplásica en suero y LCR</u>: <ul style="list-style-type: none"> - Incluir anticuerpos contra: LGI-1, CASPR2, Ma1, Ma2/Ta, DPPX, GAD65, NMDA, AMPA, GABA-B, GABA-A, receptor de glicina, Tr, anfiisina, CV-2/CRMP-5, neurexina-3α, adenilato quinasa, anticuerpos anti-neuronales nucleares (Hu, Yo, Ri), citoplasma de células de Purkinje, GFAP-alfa, SOX1, canales de calcio dependiente de voltaje (tipo N y tipo P/Q), receptor de acetilcolina, AQP4, MOG, IgLON5, D2R. • <u>Estudios serológicos adicionales (probablemente no patogénicos pero que orientan a etiología autoinmune)</u>: <ul style="list-style-type: none"> - ANA, ANCA, anticuerpos anti-tiroideos (anti-tiroglobulina y anti-TPO), anti-endomisio, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, electroforesis de proteínas séricas, factor reumatoide, enzima convertidora de angiotensina, aglutininas frías y calientes, test para SAM/LHH (triglicéridos, receptor soluble de IL-2 en suero, ferritina). <p>Recomendación: Reservar suero y LCR congelados para posibles test inmunológicos posteriores en laboratorio de investigación.</p>
Sección 3. Neoplásico.	<p>Recomendado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TC toraco-abdomino-pélvica, ultrasonido pélvico o escrotal, mamografía, citología de LCR, citometría de flujo, marcadores tumorales, RM pélvica. • PET-TC si los anteriores no son concluyentes. <p>Opcional: Biopsia de médula ósea.</p>
Sección 4. Metabólico.	<p>Recomendado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Sangre/suero</u>: BUN/Creatinina, LDH, pruebas de función hepática, electrolitos, calcio/fósforo/magnesio, amonio. • <u>Orina</u>: test para porfirias. Uroanálisis y microscopia urinaria. <p>Considerar: Vitamina B1, vitamina B12, homocisteína, folato, lactato, piruvato, CK, troponinas, test para desórdenes mitocondriales (lactato, piruvato, espectroscopia por RM, biopsia muscular).</p>
Sección 5. Toxicológico.	<p>Recomendado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Benzodiazepinas, anfetaminas, cocaína, fentanilo, etanol, éxtasis, metales pesados, cannabinoides sintéticos, sales de baño. <p>Considerar: Panel de opiáceos, LSD, heroínas, fenciclidina, cannabis.</p>
Sección 6. Genético.	<p>Considerar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consulta de Genética, si es posible. • Test genéticos para desórdenes mitocondriales (MERRF, MELAS, POLG1, SURF1, MT-ATP6) y adrenoleucodistrofia. <p>Ceruloplasmina y cobre en orina de 24 horas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Secuenciación de exoma completo (incluir polimorfismos genéticos para IL-1β, IL-6, IL-10, TNF-α, HBMG-1, TLR-4, IL-1RN, SCN1A y SCN2A), secuenciación de genoma mitocondrial y array de hibridación genómica comparada.
Sección 7. Ensayo de citoquinas.	<p><u>Suero y LCR</u>: Ensayo para medición cuantitativa de IL-1β, IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, TNF α, HMGB1, CCL2, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11.</p>

Adaptada y traducida con el consentimiento de NORSE institute. Se recomienda visitar la página web <https://www.norseinstitute.org/> para acceso a tablas complementarias y futuras actualizaciones.

RM = Resonancia magnética; ARM = Angiografía por resonancia magnética; VRM = Venografía por resonancia magnética; EEG = Electroencefalograma; LCR = Líquido cefalorraquídeo; SAM/LHH = Síndrome de Activación Macrofágica/ Linfocitocitosis Hemofagocítica; TC = Tomografía computarizada.

se ha reportado elevación de niveles de diversas citoquinas y quimioquinas en suero y LCR de pacientes con NORSE, destacando la IL-1 β , IL-6, IL-8 y CXCL10.^{12,14-16}

Electroencefalograma

No se han establecido marcadores diagnósticos o pronósticos en EEG para el NORSE, aunque su uso es de gran importancia para la monitorización de la evolución del paciente.¹⁹ Gaspard et al, en su cohorte de adultos con NORSE, identificaron distintos patrones de CE y descargas periódicas o epileptiformes en registros de EEG realizados en las primeras 24 horas desde el ingreso hospitalario. Los hallazgos más frecuentes fueron las CE de inicio unilateral (46%) y descargas también unilaterales (38%), aunque también se describieron CE y descargas bilaterales independientes, generalizadas y multifocales con menor frecuencia, sin que hubiese diferencias en las alteraciones en EEG entre NORSE criptogénico o con causa identificada.¹⁸ No se han encontrado patrones característicos en las series que han recogido resultados de EEG de adultos con NORSE.¹⁹

En cuanto a la población pediátrica, un estudio analizó los hallazgos electroencefalográficos tempranos en niños con FIRES y encontró un patrón electrográfico inicial en todos los pacientes, compuesto por actividad focal rápida de pequeña/mediana amplitud acompañado de CE focales que cambiaban al hemisferio contralateral en más del 50% de los casos. También se describieron otros dos patrones: CE infrecuentes con evolución gradual a SE y complejos beta-delta similares al patrón “delta-brush” o “delta en cepillo”. La identificación de estos patrones podría facilitar el diagnóstico temprano de esta entidad en dicha población.²⁰

Neuroimagen

La resonancia magnética (RM) cerebral es la prueba de neuroimagen de elección ante la sospecha de NORSE, ya que permite identificar anomalías estructurales y descartar varias etiologías que podrían explicar el EER.¹¹ Se han encontrado anomalías no específicas en RM cerebral entre el 50% y 70% de adultos con NORSE, tratándose principalmente de lesiones hiperintensas en secuencias T2 y FLAIR. Estas lesiones pueden ser bilaterales, sobre todo en sujetos con NORSE criptogénico, o unilaterales, ubicándose con mayor frecuencia en áreas límbicas y neocorticales.^{8,9,11,18,21} En niños con FIRES hasta un 40% tiene una RM cerebral inicial patológica, siendo el lóbulo temporal y los ganglios de la base las estructuras más afectadas.¹¹ El aumento de señal en el claustrum se ha descrito como un signo radiológico temprano en niños con FIRES, el cual suele desaparecer tras cesar el EE.¹⁹

En la fase crónica del NORSE, puede haber resolución de las hiperintensidades mencionadas, siendo

el hallazgo más frecuente en la RM cerebral la atrofia tanto cortical como de distribución difusa.^{9,11} La presencia de atrofia del hipocampo se ha relacionado con la duración del EE.¹⁹

En cuanto al PET-FDG, se han observado alteraciones en esta prueba en la gran mayoría de pacientes con NORSE, incluso en etapas tempranas y en ausencia de afectación estructural en la RM cerebral, y se ha planteado como posible marcador de la enfermedad.^{21,22} Estas anomalías incluyen tanto hiper como hipometabolismo, uni o bilateral, principalmente en la amígdala y el hipocampo, pudiendo persistir en algún grado tras la inmunoterapia. Además, la presencia de hipometabolismo en el PET-FDG inicial se ha mostrado como predictor de mal pronóstico funcional al momento del alta hospitalaria.²¹

Etiología

Tras un estudio diagnóstico extenso, se consigue establecer una causa aproximadamente en la mitad de los pacientes adultos con NORSE.^{18,19} En el NORSE de etiología conocida, la causa más frecuente está comprendida por las encefalitis autoinmunes, tanto paraneoplásicas como idiopáticas, en un 40% de los casos, siendo los anticuerpos contra el receptor anti-NMDA y contra el canal de potasio dependiente de voltaje los más frecuentemente reportados. No se ha identificado de forma consistente anticuerpos asociados con NORSE en niños.^{7,11,18,19}

Las encefalitis infecciosas abarcan cerca del 10% de pacientes con NORSE, producidas por agentes como el virus de Epstein-Barr, virus de la varicela-zoster o *Mycoplasma pneumoniae*. Otras etiologías mucho más raras incluyen cuadro genéticos, neoplásicos – como la carcinomatosis leptomeningea – o de origen tóxico-metabólico.^{3,7,18}

Algunos datos clínicos y de pruebas complementarias, permitirían distinguir los casos de NORSE criptogénico de aquellos con alguna causa conocida. Al compararse con pacientes con NORSE secundario a encefalitis por anticuerpos anti-NMDA, los sujetos con NORSE criptogénico presentan: fiebre prodrómica y alteraciones bilaterales simétricas en RM cerebral con mayor frecuencia, menos prevalencia de movimientos involuntarios, ausencia de síntomas psiquiátricos y ausencia de bandas oligoclonales en LCR.⁹ Además, se ha propuesto una escala para intentar predecir el desarrollo de NORSE criptogénico en las fases tempranas del EER. Esta escala, diseñada por Yanagida et al, se basa en una serie de 6 criterios clínicos que se pueden ver en la Tabla 2 y ha demostrado una sensibilidad de 93.9% y especificidad de 100% para predecir la aparición de NORSE criptogénico en sujetos con EER con síntomas motores predominantes y sin etiología clara, cuando el puntaje es ≥ 5 .²³

Tabla 2. Criterios clínicos de la Escala para predicción de NORSE criptogénico.

Criterio clínico	Puntaje
1. EER de reciente aparición altamente resistente a FAC convencionales	1
2. Individuo sano previo al inicio del EE	1
3. Presencia de fiebre como parte de los pródromos previos al inicio del EE	1
4. Ausencia de alteraciones del comportamiento o de memoria durante los pródromos previos al inicio del EE	1
5. Ausencia de disquinesias oro-faciales o de extremidades a pesar de disminución profunda del nivel de consciencia.	1
6. Hiperintensidades simétricas (localizadas en hipocampos, fimbria, amígdala, claustrum, o corteza opercular perisilviana) en secuencias DWI o T2/FLAIR en la RM cerebral.	1
TOTAL	6

Adaptado de Yanagida et al, 2020.(22)
 EER = Estado epiléptico refractario; FAC = Fármacos anti-crisis; EE = Estado epiléptico; RM = Resonancia magnética.

Tratamiento

Hasta el momento, no existe tratamiento específico para el NORSE. El tratamiento inicial para el control de las CE y el EE siguen siendo los FAC tradicionales; sin embargo, estos tienen una baja tasa de efectividad, principalmente en la fase aguda del NORSE, por lo que la gran mayoría de pacientes requerirán el uso de fármacos anestésicos y hasta un tercio necesitarán múltiples anestésicos para el control de las CE.^{7,11} Por su parte, el uso de barbitúricos a dosis suficientes para inducir patrón brote-supresión en EEG ha mostrado detener las CE.²⁴ El problema con estas opciones de tratamiento es que el uso de anestésicos se ha relacionado con peor pronóstico funcional y mortalidad en el NORSE, en tanto que la inducción prolongada de patrón brote-supresión se ha asociado a mayor duración de la ventilación mecánica, aumento del índice de complicaciones y peor pronóstico cognitivo en sujetos con EER.^{11,18}

Dada la fisiopatología propuesta para el NORSE, basada en un mecanismo neuroinflamatorio, se han utilizado diferentes inmunoterapias como parte de su tratamiento. Aunque se carece de ensayos clínicos que permitan demostrar la eficacia real de estos fármacos, algunos reportes de casos o estudios observacionales han sugerido una mejoría en el desenlace de los pacientes con su uso y, aunque parecen ser menos efectivos en población pediátrica, recomiendan su instauración temprana.^{7,11}

A continuación, se detallan las distintas opciones de inmunoterapia y otros tratamientos adicionales que se han ensayado en NORSE. Además, la Figura 1 muestra un algoritmo de tratamiento secuencial para el NORSE según las alternativas propuestas.

Tratamientos de 1° línea

La 1° línea de inmunoterapia en el NORSE la constituyen los corticoesteroides intravenosos, Inmunoglobulinas intravenosas (Ig-IV) y plasmaféresis. Los resultados en cuanto a la eficacia de estos fármacos son dispares, llegando a ser desalentadores en algunos casos, aun cuando el tratamiento se ha iniciado de forma temprana.^{19,24} Sin embargo, algunas publicaciones han reportado la eficacia del uso de pulsos de Metilprednisolona intravenosos e Ig-IV en pacientes con FIRES.²⁵ Estas terapias también se han empleado de forma crónica como parte del tratamiento de la epilepsia propia de esta entidad, sin clara mejoría clínica.²⁴ Por otro lado, se ha reportado control de las CE en una serie de 3 adultos con NORSE tratados con plasmaféresis, uno de ellos como primera inmunoterapia y los restantes con mala respuesta a corticoesteroides +/- Ig-IV, y, más recientemente, en una mujer adulta con NORSE con mala respuesta a corticoesteroides.^{26,27}

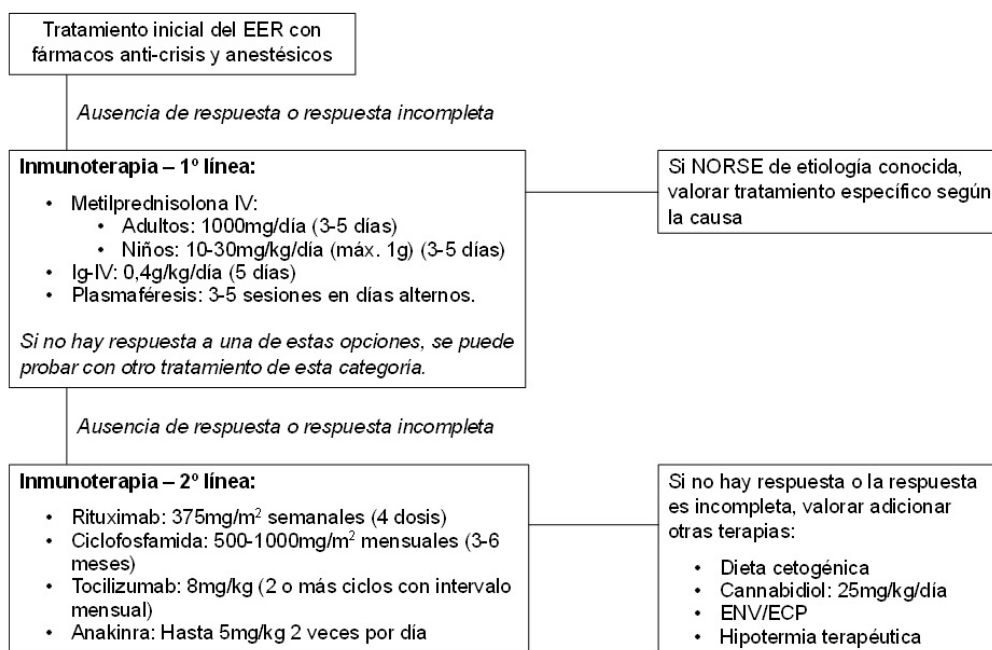
Tratamientos de 2° línea

La segunda línea de tratamiento la conforman, clásicamente, fármacos inmunosupresores como tacrolimus, azatioprina y ciclofosfamida, y el rituximab, que es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20. Estos fármacos han revelado resultados mixtos en cuanto a su eficacia en NORSE.^{3,9,11} Se han reportado casos aislados de FIRES y mejoría tras inicio azatioprina y tacrolimus; en tanto que, estudios observacionales con números limitados de pacientes han mostrado respuesta clínica con el uso de rituximab y ciclofosfamida en NORSE criptogénico.¹⁹

Por otro lado, las publicaciones más recientes sobre inmunoterapia en NORSE se basan, principalmente, en el uso de fármacos anti-citoquinas como tocilizumab y anakinra. Cantarin et al han aportado datos sobre el beneficio clínico y seguridad del tocilizumab, un inhibidor del receptor de la IL-6, en dos pacientes pediátricos con NORSE en los que se había hallado elevación de niveles de IL-6 en LCR.²⁸ También se ha registrado mejoría de las CE y de los cambios electroencefalográficos asociados tras dos dosis de tocilizumab en una mujer adulta con NORSE y mala respuesta a inmunoterapia de 1° línea y rituximab.²⁹ De igual manera, Jun et al reportaron la eficacia del tocilizumab en 6 de 7 adultos con NORSE refractario a inmunoterapia convencional (incluyendo rituximab en varios de los casos) tras 1 o 2 dosis de dicho fármaco y en un intervalo de 3-10 días desde su administración.¹⁴

Anakinra, un inhibidor recombinante del receptor de IL-1, se ha ensayado tanto en adultos como niños con NORSE. Una cohorte pediátrica de FIRES de publicación reciente, demostró que el anakinra redujo la duración de la ventilación mecánica, tiempo de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos y tiempo de hospitalización en esta población, registrándose sólo un caso en el que el trata-

Figura 1. Algoritmo de tratamiento para NORSE.



Adaptado de Sculier et al, 2018 (7); Specchio et al, 2020 (11); y Mantoan et al, 2021 (19).
EER = Estado epiléptico refractario; Ig-IV = Inmunoglobulinas intravenosas; ENV = Estimulación del nervio vago; ECP = Estimulación cerebral profunda

miento tuvo que ser suspendido debido a infección grave.³⁰ También se ha reportado su eficacia en un adulto de 21 años con FIRES refractario a inmunoterapia de 1º línea, en el que se observó cese de las CE en las 24 horas posteriores al inicio del fármaco.³¹

Otras terapias

La dieta cetogénica se ha utilizado ampliamente en pacientes con epilepsia refractaria y también se ha empleado en NORSE, tanto en la etapa aguda como en la crónica. Se ha teorizado que la dieta cetogénica tiene un efecto anti-crisis, mediado por la inhibición de los receptores AMPA, pero también un efecto anti-inflamatorio.^{11,32} La dieta cetogénica ha mostrado reducir las CE y mejorar el pronóstico cognitivo de niños con FIRES; además, se ha objetivado mejoría del EE en adultos con EER, algunos de ellos cumpliendo con la definición de NORSE.^{25,33}

El cannabidiol, es otra alternativa terapéutica en NORSE que ha mostrado control de las CE, actuando a través de la reducción de la neurotransmisión mediada por glutamato y GABA.³² En una cohorte de niños con FIRES sin respuesta a FAC e inmunoterapia, 5 de 7 niños tratados con cannabidiol, en dosis de hasta 25mg/kg/día, registraron reducción de la frecuencia y duración de las CE en la fase crónica, en tanto que otro de los pacientes presentó cese del EER al usarse el cannabidiol en la fase aguda.³⁴

La estimulación cerebral profunda y la estimulación

del nervio vago (ENV) también parecen tener efectos favorables, al menos parciales, en el control de la epilepsia refractaria en pacientes con FIRES.^{11,24,32} Existe un caso publicado en el que se suprimió por completo el EE durante 72 horas tras implantarse la ENV en un adulto con NORSE y, aunque las CE reaparecieron y el paciente acabó falleciendo, proporciona información sobre el posible uso de esta alternativa en la fase aguda del NORSE.³⁵

Otras alternativas de las que hay escasa evidencia de mejoría clínica en niños con FIRES incluyen la hipotermia terapéutica a 33°C, como terapia adyuvante, y la infusión intravenosa de sulfato de magnesio.^{19,32} Finalmente, la cirugía podría ser una opción para la epilepsia refractaria al tratamiento médico, en casos en que los estudios de neuroimagen, medicina nuclear y electroencefalográficos indiquen alguna anomalía focal limitada y unilateral asociada al NORSE.^{36,37}

Pronóstico

El NORSE suele asociarse a una alta morbi-mortalidad a corto y largo plazo. Durante la fase aguda del NORSE, la mortalidad oscila entre el 12% y 40% según distintas series. La mortalidad se ha relacionado principalmente con el desarrollo de complicaciones sistémicas (acidosis, hipernatremia, infecciones, etc.), el uso de anestésicos y la presencia de EE incontrolable.^{5,10,17,18} De aquellos supervivientes a la fase aguda, un 30% man-

tienen algún grado de discapacidad durante el seguimiento, con una mediana de 2 puntos en la Escala de Rankin modificada; mientras que hasta el 10% fallecen en los 6 meses próximos.^{5,17}

NORSE y COVID-19

La infección por SARS-CoV-2 se ha asociado a múltiples complicaciones neurológicas, entre ellas a la aparición de CE en pacientes sin antecedentes neurológicos relacionados y a la descompensación de las CE en sujetos con epilepsia previa. Se han propuesto múltiples mecanismos que conectan las CE y la infección por SARS-CoV-2, que van desde afectación indirecta del SNC producto de las alteraciones metabólicas que conlleva la respuesta inflamatoria sistémica que puede acompañar a esta infección, hasta lesiones cerebrales estructurales de naturaleza isquémica, inflamatoria o por invasión directa del virus.³⁸

Desde el comienzo de la pandemia de COVID-19 se han registrado varios casos de pacientes con NORSE en el contexto de la infección por SARS-CoV-2. La mayoría de éstos, corresponden a cuadros de encefalitis autoinmune posible o definida, identificándose anticuerpos anti-NMDA en LCR, de probable origen post-infeccioso, con respuestas a inmunoterapia y desenlaces discordantes.³⁹⁻⁴¹ También se ha reportado el caso de un individuo con NORSE, presentándose como EENC, sin síntomas o signos de infección sistémica por SARS-CoV-2 y sin alteraciones en neuroimagen, con presencia de RNA viral en el estudio de LCR, con respuesta parcial tras tratamiento con inmunoterapia (corticoesteroides e Ig-IV) y remdesivir.⁴²

Recientemente, se ha publicado el caso de un paciente que 10 días después de la administración de la primera dosis de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (desarrollada por Oxford-AstraZeneca) presentó un NORSE, sin hallarse positividad para el RNA viral en repetidas pruebas de PCR y con alteraciones en RM cerebral que se correlacionaron con cambios post-ictales. Tras tratamiento con varios FAC y corticoesteroides el sujeto presentó buena evolución clínica, pudiendo descenderse la dosis de FAC durante el seguimiento. Los autores de esta publicación teorizan que, al ingresar al SNC, el vector viral de la vacuna podría haber inducido una cascada inflamatoria con la consecuente epileptogénesis, simulando uno de los mecanismos por los que la infección por SARS-CoV-2 produce clínica neurológica.⁴³

Conclusiones

El NORSE es una presentación clínica que puede constituir un verdadero desafío diagnóstico y se asocia a porcentajes altos de mortalidad y discapacidad. El conocimiento de su fisiopatología, así como de las distintas opciones terapéuticas, es de vital importancia para su tratamiento oportuno e intentar mejorar el pronóstico de esta

entidad. Se requieren más estudios que permitan definir con mayor certeza los aspectos fisiopatológicos y terapéuticos del NORSE.

Referencias

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-23. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>
2. Falco-Walter J, Bleck T. Treatment of Established Status Epilepticus. *J Clin Med*. 2016;5(5):49. <https://doi.org/10.3390/jcm5050049>
3. Gofton TE, Gaspard N, Hocker SE, Loddenkemper T, Hirsch LJ. New onset refractory status epilepticus research: What is on the horizon? *Neurology*. 2019;92(17):802-10. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007322>
4. Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, Loddenkemper T, van Baalen A, Lancrenon J, 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):745-52. <https://doi.org/10.1111/epi.14022>
5. Jayalakshmi S, Vooturi S, Sahu S, Yada PK, Mohandas S. Causes and outcomes of new onset status epilepticus and predictors of refractoriness to therapy. *J Clin Neurosci*. 2016;26:89-94. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.06.032>
6. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T, 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):739-44. <https://doi.org/10.1111/epi.14016>
7. Sculier C, Gaspard N. New onset refractory status epilepticus (NORSE). *Seizure*. 2019;68:72-8. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.018>
8. Matthews E, Alkhachroum A, Massad N, Letchinger R, Doyle K, Claassen J, et al. New-onset super-refractory status epilepticus: A case series of 26 patients. *Neurology*. 2020;95(16):e2280-5. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010787>
9. Iizuka T, Kanazawa N, Kaneko J, Tominaga N, Nonoda Y, Hara A, et al. Cryptogenic NORSE: Its distinctive clinical features and response to immunotherapy. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2017;4(6):e396. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000396>
10. Kramer U, Chi C-S, Lin K-L, Specchio N, Sahin M, Olson H, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Pathogenesis, treatment, and outcome: A multicenter study on 77 children. *Epilepsia*. 2011;52(11):1956-65. <https://doi.org/10.1111/>

- j.1528-1167.2011.03250.x
11. Specchio N, Pietrafusa N. New-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(8):897-905. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14553>
 12. Sakuma H, Tanuma N, Kuki I, Takahashi Y, Shiomi M, Hayashi M. Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infection-related refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(7):820-2. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309388>
 13. van Baalen A, Vezzani A, Häusler M, Kluger G. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome: Clinical Review and Hypotheses of Epileptogenesis. *Neuropediatrics.* 2016;48(01):005-18. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597271>
 14. Jun J-S, Lee S-T, Kim R, Chu K, Lee SK. Tocilizumab treatment for new onset refractory status epilepticus: Tocilizumab for NORSE. *Ann Neurol.* 2018;84(6):940-5. <https://doi.org/10.1002/ana.25374>
 15. Kothur K, Bandodkar S, Wienholt L, Chu S, Pope A, Gill D, et al. Etiology is the key determinant of neuroinflammation in epilepsy: Elevation of cerebrospinal fluid cytokines and chemokines in febrile infection-related epilepsy syndrome and febrile status epilepticus. *Epilepsia.* 2019;60(8):1678-88. <https://doi.org/10.1111/epi.16275>
 16. Clarkson BDS, LaFrance-Corey RG, Kahoud RJ, Farias-Moeller R, Payne ET, Howe CL. Functional deficiency in endogenous interleukin-1 receptor antagonist in patients with febrile infection-related epilepsy syndrome. *Ann Neurol.* 2019;85(4):526-37. <https://doi.org/10.1002/ana.25439>
 17. Gugger JJ, Husari K, Probasco JC, Cervenka MC. New-onset refractory status epilepticus: A retrospective cohort study. *Seizure.* 2020;74:41-8. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.12.002>
 18. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Cabrera C, Probasco JC, Jongeling AC, et al. New-onset refractory status epilepticus. *Neurology.* 2015;85:1604-13. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001940>
 19. Mantoan Ritter L, Nashef L. New-onset refractory status epilepticus (NORSE). *Pract Neurol.* 2021;21(2):119-27. <https://doi.org/10.1136/pract-neurol-2020-002534>
 20. Farias-Moeller R, Bartolini L, Staso K, Schreiber JM, Carpenter JL. Early ictal and interictal patterns in FIRES: The sparks before the blaze. *Epilepsia.* 2017;58(8):1340-8. <https://doi.org/10.1111/epi.13801>
 21. Strohm T, Steriade C, Wu G, Hantus S, Rae-Grant A, Larvie M. FDG-PET and MRI in the Evolution of New-Onset Refractory Status Epilepticus. *Am J Neuroradiol.* 2019;40(2):238-44. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5929>
 22. Nardetto L, Zoccarato M, Santelli L, Tiberio I, Cecchin D, Giometto B. 18F-FDG PET/MRI in cryptogenic new-onset refractory status epilepticus: a potential marker of disease location, activity and prognosis? *J Neurol Sci.* 2017;381:100-2. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.021>
 23. Yanagida A, Kanazawa N, Kaneko J, Kaneko A, Iwase R, Suga H, et al. Clinically based score predicting cryptogenic NORSE at the early stage of status epilepticus. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2020;7(5):e849. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000849>
 24. Howell KB, Katanyuwong K, Mackay MT, Bailey CA, Scheffer IE, Freeman JL, et al. Long-term follow-up of febrile infection-related epilepsy syndrome: FIRES: A Neocortical Epileptic Syndrome. *Epilepsia.* 2012;53(1):101-10. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03350.x>
 25. Sakuma H, Horino A, Kuki I. Neurocritical care and target immunotherapy for febrile infection-related epilepsy syndrome. *Biomed J.* 2020;43(3):205-10. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.03.009>
 26. Li J, Saldivar C, Maganti RK. Plasma exchange in cryptogenic new onset refractory status epilepticus. *Seizure.* 2013;22(1):70-3. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.09.011>
 27. Shrivastava M. Plasma Exchange as a Therapeutic Modality in a Rare Case of Cryptogenic New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE). *J Clin Diagn Res.* 2017;11(7):ED33-4. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/29878.10292>
 28. Cantarín-Extremuera V, Jiménez-Legido M, Duat-Rodríguez A, García-Fernández M, Ortiz-Cabrera NV, Ruiz-Falcó-Rojas ML, et al. Tocilizumab in pediatric refractory status epilepticus and acute epilepsy: Experience in two patients. *J Neuroimmunol.* 2020;340:577142. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.577142>
 29. Donnelly JP, Kasatwar N, Hafeez S, Seifi A, Gilbert A, Barthol C, et al. Resolution of cryptogenic new onset refractory status epilepticus with tocilizumab. *Epilepsy Behav Rep.* 2021;15:100431. <https://doi.org/10.1016/j.ebr.2021.100431>
 30. Lai Y, Muscal E, Wells E, Shukla N, Eschbach K, Hyeong Lee K, et al. Anakinra usage in febrile infection related epilepsy syndrome: an international cohort. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(12):2467-74. <https://doi.org/10.1002/acn3.51229>
 31. Westbrook C, Subramaniam T, Seagren RM, Tarula E, Co D, Furstenberg-Knauff M, et al. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) treated successfully with Anakinra in a 21-year-old woman. *WMJ.* 2019;118(3):135-9.
 32. Serino D, Santarone M, Caputo D, Fusco L. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): prevalence, impact and management strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:1897-903. <https://doi.org/10.1111/epi.13801>

- org/10.2147/NDT.S177803
33. Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, Roehl K, Henry B, Kossoff EH, et al. Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology*. 2014;82(8):665-70. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000151>
 34. Gofshteyn JS, Wilfong A, Devinsky O, Bluvstein J, Charuta J, Ciliberto MA, et al. Cannabidiol as a Potential Treatment for Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) in the Acute and Chronic Phases. *J Child Neurol*. 2017;32(1):35-40. <https://doi.org/10.1177/0883073816669450>
 35. Kurukumbi M, Leiphart J, Asif A, Wang J. Vagus Nerve Stimulation (VNS) in Super Refractory New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE). *Case Rep Neurol Med*. 2019;2019:1-4. <https://doi.org/10.1155/2019/7852017>
 36. Juhász C, Buth A, Chugani DC, Kupsky WJ, Chugani HT, Shah AK, et al. Successful surgical treatment of an inflammatory lesion associated with new-onset refractory status epilepticus. *Neurosurg Focus*. 2013;34(6):E5. <https://doi.org/10.3171/2013.3.FOCUS1336>
 37. Marashly A, Lew S, Koop J. Successful surgical management of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) presenting with gelastic seizures in a 3 year old girl. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2017;8:18-26. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2017.05.002>
 38. Narula N, Joseph R, Katyal N, Daouk A, Acharya S, Avula A, et al. Seizure and COVID-19: Association and review of potential mechanism. *Neurol Psychiatry Brain Res*. 2020;38:49-53. <https://doi.org/10.1016/j.npbr.2020.10.001>
 39. Dono F, Carrarini C, Russo M, De Angelis MV, Anzellotti F, Onofri M, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) in post SARS-CoV-2 autoimmune encephalitis: a case report. *Neurol Sci*. 2021;42(1):35-8. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04846-z>
 40. Monti G, Giovannini G, Marudi A, Bedin R, Melegari A, Simone AM, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as new onset refractory status epilepticus in COVID-19. *Seizure*. 2020;81:18-20. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.07.006>
 41. Manganotti P, Furlanis G, Ajčević M, Moras C, Bonzi L, Pesavento V, et al. Intravenous immunoglobulin response in new-onset refractory status epilepticus (NORSE) COVID-19 adult patients. *J Neurol*. 2021;268(10):3569-73. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10468-y>
 42. Karvigh SA, Vahabizad F, Mirhadi MS, Banihashemi G, Montazeri M. COVID-19-related refractory status epilepticus with the presence of SARS-CoV-2 (RNA) in the CSF: a case report. *Neurol Sci*. 2021;42(7):2611-4. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05239-6>
 43. Aladdin Y, Shirah B. New-onset refractory status epilepticus following the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. *J Neuroimmunol*. 2021;357:577629. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577629>