

NAUJAI PASIREIŠKUSI REFRAKTERINĖ EPILEPSINĖ BŪKLĖ (NORSE): KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS, DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Lukas Strelkauskas¹, Saulė Cyrolytė¹, Viktorija Mačiulytė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Intensyvios terapijos klinika

Raktažodžiai: naujai pasireiškusi refrakterinė epilepsinė būklė, NORSE, NORSE etiologija, klinikinė išraiška, diagnostika ir gydymas.

Santrauka

Tyrimo tikslas – išanalizuoti ir aptarti įrodymais pagrįstą informaciją apie naujai pasireiškusių refrakterinės epilepsinės būklės etiologiją, klinikinę išraišką, diagnostiką ir gydymą. Atlikta sisteminė mokslinės literatūros bei dokumentų apžvalga ir analizė. Duomenų buvo ieškoma Google Scholar, Cochrane bei Medline (PubMed) duomenų bazėse. Atrinkti, išanalizuoti ir apibendrinti 22 viso teksto straipsniai, išspausdinti anglų kalba.

Tyrimo rezultatai. Naujai pasireiškusi refrakterinė epilepsinė būklė (NORSE) yra klinikinė būklė, kuriai būdingas naujas atsparios gydymui epilepsijos būklės atsiradimas pacientui, kuris neserga aktyvia epilepsija ar kitu neurologiniu sutrikimu, kai nėra aiškios ūminės ar aktyvios struktūrinės, toksinės ar metabolinės priežasties. Nacionalinė retųjų sutrikimų organizacija NORSE pripažino retu sutrikimu, kuris dažniau pasireiškia mokyklinio amžiaus vaikams ir jauniems suaugusiesiems. NORSE etiologija net 50 proc. atvejų lieka neaiški, tačiau ši būklė dažniausiai siejama su autoimuninėmis priežastimis, rečiau galima infekcinė sindromo etiologija. Šiuo atveju, ankstyvoji diagnostika (kraujo tyrimai, galvos smegenų instrumentiniai tyrimai, likvoro tyrimas, encefalogramos analizė) per pirmąsias 24–48 valandas padeda greitai atvesti arba patvirtinti bei pradėti gydyti tam tikras struktūrines, metaboles, toksines, infekcines patologijas.

Išvados. NORSE sindromas – tai sunki, labai sudėtingai valdoma paciento būklė, sukianti didelį mirtingumą. Specifinio gydymo sėkmingai kontroliuoti šį sindromą nėra, jis susideda iš kompleksinių medikamentinių ir nemedikamentinių priemonių bei intensyviosios medicinos specialistų priežiūros. Šiuo metu taikomas NORSE

gydymas yra retai veiksmingas ir, tikėtina, nukreiptas ne į patogenezinį mechanizmą, o į simptomų šalinimą.

Įvadas

Status epilepticus (SE) yra ūmi neurologinė būklė, kuriai būdingi pasikartojantys priepuoliai, tarp kurių neatsikuria buvusi neurologinė būklė. Maždaug 23–43 proc. sergančių pacientų SE išlieka, nepaisant skiriamų bent dviejų vaistų nuo epilepsijos – tai refrakterinė SE (RSE). Naujai pasireiškusi refrakterinė epilepsinė būklė (angl. New onset refractory status epilepticus, sutr. NORSE) pirmą kartą aprašyta 2005 metais [1].

NORSE yra reta kritinė neurologinė būklė, sukianti itin didelį mirtingumą [2], siekiantį iki 40 procentų [4].

2018 metais tarptautinė ekspertų grupė pasiūlė bendrą NORSE apibrėžimą, kad būtų galima vartoti labiau standartizuotą terminiją ir pagerinti šios būklės valdymą. NORSE yra klinikinė būklė, kuriai būdingas naujas atsparios gydymui epilepsijos būklės atsiradimas pacientui, kuris neserga aktyvia epilepsija ar kitu neurologiniu sutrikimu (pvz.: ūmus insultas, smegenų navikai ar narkotinių medžiagų perdozavimas), kai nėra aiškios ūminės ar aktyvios struktūrinės, toksinės ar metabolinės priežasties [3].

Kol kas nėra bendro sutarimo dėl geriausių NORSE gydymo metodų, tačiau nedelsiant nutraukti priepuoliai, laiku pradėta nepertraukiama anestetikų infuzija ir imunoterapija gali prisidėti prie mirtingumo nuo šios būklės mažinimo [3].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti ir aptarti įrodymais pagrįstą informaciją apie naujai pasireiškusių refrakterinės epilepsinės būklės etiologiją, klinikinę išraišką, diagnostiką ir gydymą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta sisteminė mokslinės literatūros bei dokumentų apžvalga ir analizė. Duomenų buvo ieškoma Google Scholar, Cochrane bei Medline (PubMed) duomenų bazėse.

Visateksčiai straipsniai atrinkti, jei jų pavadinimas, santrauka ar reikšminiai žodžiai nurodė, kad tyrimas tinkamas įtraukti į šią apžvalgą. Pasirinktos tik anglų kalba skelbtos publikacijos. Vartoti nurodyti raktažodžiai. Atrinkti, išanalizuoti ir apibendrinti 22 straipsniai.

Tyrimo rezultatai

Epidemiologija. NORSE yra reta ir sąlyginai naujai apibrėžta būklė, nėra daug informacijos apie jos demografinius rodiklius [1]. Nacionalinė retųjų sutrikimų organizacija NORSE pripažino retu sutrikimu [5]. 2018 metais publikuotoje studijoje apibendrinama, jog didžioji dauguma NORSE pacientų yra jauni. Ši būklė dažnesnė moterims [1]. Kituose šaltiniuose teigiama, kad NORSE dažniau pasireiškia mokyklinio amžiaus vaikams ir jauniems suaugusiesiems. Moterims ši būklė pasireiškia dažniau, o vaikų atveju – dažniau berniukams. Nėra nustatyta, kad rasė ar šeiminė anamnezė turėtų įtakos NORSE pasireiškimui [5].

Etiologija. NORSE etiologija net 50 proc. atvejų lieka neaiški, todėl itin svarbu nustatyti šios būklės patogenezę ir mechanizmus, kad būtų sumažintas didelis mirtingumas [6].

Kritinės priežiūros EEG stebėjimo tyrimų konsorciumas 2019 metais 13-oje akademinų medicinos centrų atliko retrospektyvinę analizę, kuria nustatė 130 NORSE atvejų: 52 proc. atvejų buvo neaiškios kilmės, 19 ir 18 proc. atvejų diagnozuoti atitinkamai autoimuninis ir paraneoplastinis encefalitis. Šiuo metu tai yra didžiausios imties tyrimas, analizuojantis NORSE [7].

Pradžioje buvo manoma, kad įrodytos etiologijos nebuvimas yra privalomas NORSE diagnozei nustatyti, tačiau nauji pranešimai rodo, kad šie atvejai gali būti pagrįsti autoimunine etiologija [7].

Nors NORSE etiologija nėra aiški, tačiau autoimuninis encefalitas gali būti pagrindinė šios būklės priežastis. Šiai būklei gydyti galima svarstyti imunoterapijos taikymą, tačiau jos veiksmingumas nenustatytas [2].

2020 metais aprašytas klinikinis atvejis, kai pagrindinė NORSE etiologija buvo neaiški, nepaisant itin išsamaus ištyrimo, tačiau vėliau buvo nustatyta, kad tai autoimuninė epilepsija su teigiamais anti-GAD65 antikūnais. Nors teigiami anti-GAD65 antikūnai kaip vienintelis kriterijus neturėtų būti laikomi autoimuninio encefalito priežastimi, tačiau kiti klinikiniai ir laboratoriniai duomenys, atsako nebuvimas į infekcinį, paraneoplastinį ir virusinį gydymą leido patvirtinti autoimuninę etiologiją [4].

NORSE dažniausiai siejamas su autoimuninėmis priežastimis, tačiau galima reta, bet svarbi ir infekcinė šio niojojančio neurologinio sindromo etiologija [8].

Vis daugiau kalbama ir apie SARS-CoV-2 infekcijos neurologines išraiškas. 2021 metais atliktame tyrime apra-

šomas autoimuninio encefalito po SARS-CoV-2 klinikinis atvejis, pasireiškiantis NORSE. Griežta laiko koreliacija tarp SARS-CoV-2 infekcijos pradžios, neurologinių simptomų atsiradimo ir neigiamo kitų CSF virusų PGR, rodo galimą SARS-CoV-2 infekcijos poūmio autoimuninio atsako, kuris dramatiškai pasireiškia NORSE, priežastį [9].

Klinikinė išraiška. NORSE – ypatingo dėmesio vertas sindromas dėl įvairių pradinių ligos simptomų. Pacientai dažniausiai skundžiasi nespecifiniais, vidutinio sunkumo viršutinių kvėpavimo takų, panašiais į gripo viruso arba virškinimo sistemos susirgimą, simptomais [10–12]. Šie požymiai pasireiškia prieš prasidedant traukulių epizodams. Karščiavimas pasireiškia dviem trečdaliams pacientų, kuriems vėliau diagnozuojamas šis sindromas [10,11,13,14].

Prodromo fazė prasideda ir gali trukti nuo 1 iki 14 dienų prieš išstinkant traukuliniam sindromui [10]. Kartais pasitaiko besimptomis ligos periodas. Priepuoliai iš pradžių yra trumpi ir jų dažnis retas, dažniausias pradinių traukulių tipas – židiniai, vėliau pereinantys į abipusius toninius-kloninius, kurie laikui bėgant tampa vis dažnesni, kol pacientui išsivysto status epilepticus būklė ir tolesniam gydymui ligonį reikia perkelti į reanimacijos skyrių [1].

Diagnostika. Šios ligos atpažinimas dažniausiai yra pavėluotas [15,16]. Tai lemia diagnostinių procedūrų trukmė, siekiant atmesti žinomas priežastis, todėl pacientai ne visada laiku gali gauti tinkamą gydymą. Ankstyvoji diagnostika (kraujo tyrimai, galvos smegenų instrumentiniai tyrimai, likvoro tyrimas, encefalogramos analizė) per pirmąsias 24 - 48 valandas padeda greitai atmesti arba patvirtinti bei pradėti gydyti tam tikras struktūrines, metaboles, toksines, infekcines patologijas. Šiuo metu nėra jokio specifinio žymens, kuris leistų tiksliai ir laiku diagnozuoti NORSE sindromą. Nuo pusės iki dviejų trečdalių pacientų stebima vidutinio dydžio pleocitozė ir nežymiai padidėjęs baltymo kiekis likvoroje, tačiau šie požymiai greičiausiai susiję su užsitęsusia traukulių būkle, o ne su uždegimine ar infekcine priežastimi [17,18]. Smegenų biopsija išlieka viena iš diagnostinių tyrimų galimybių, nors šiuo atveju taikoma retai.

Tyrimų pokyčiai. Encefalograma yra vienas iš svarbiausių tyrimų NORSE sindromo atveju, todėl labai svarbu anksti užrašyti EEG ir ją stebėti ligos eigoje. Pagal tyrimo rezultatus galime spręsti apie tolimesnę ligos eigą ir gydymo efektyvumą. Konkrečių EEG pokyčių šiuo metu nėra rasta, nes ūmioje ligos fazėje atlikta per mažai klinikinų tyrimų. Encefalogramoje stebima įvairių sporadinių arba besikartojančių epileptinės kilmės iškrovų, dažniausiai sklindančių iš frontalinės ir temporalinės skilties [10].

Smegenų MRT yra privalomas, siekiant atmesti tam tikras struktūrines priežastis. Apie 80 proc. pacientų magnetinio rezonanso tomogramoje matomas pakitęs signalas, T2/

FLAIR režimu. Šis pokytis stebimas limbinės sistemos ir žievės regionuose, dažnai abipus [12,18]. Pakartojus MRT, trečdaliu atvejų išryškėja difuzinė atrofija [10,13,15]. Kol kas nėra žinoma, ar šie pokyčiai išsivysto dėl ligos, kuri signalizuotų specifinį patogeninį mechanizmą, ar kaip komplikacija į užsitęsusią epileptinę būklę.

Gydymas. Specifinio gydymo, kuris leistų sėkmingai kontroliuoti NORSE sindromą, nėra. Gydymas susideda iš kompleksinių medikamentinių ir nemedikamentinių priemonių bei intensyvosios medicinos specialistų priežiūros. NORSE sindromas turėtų būti gydomas specialiaame neurologinės intensyvosios terapijos centre, kuriame yra galimybės užtikrinti adekvačias diagnostikos galimybes (pastovų ar dažnai kartojamą EEG tyrimą, sudėtingus imunologinius tyrimus). Gydymas yra sudėtingas ir reikalaujantis kelių sričių gydytojų tarpdisciplininės komandos.

Priepuolių slopinimo pasiekama naudojant traukulių malšinamųjų, anestetinių medikamentų ir ketogeninės dietos kombinaciją, kartu užtikrinant paciento gyvybines būkles ir intensyviąją slaugą. Šiuo metu siūloma laikytis liginės protokolo, skiriant gydymą nuo epilepsijos. Pradinėje stadijoje rekomenduojama rinktis slopinimą benzodiazepiniais [19, 20], tačiau veiksmingi gali būti antros eilės medikamentai - levitiracetamas, valproatai. Esant ilgalaikiams, užsitęsusiems traukuliams, tenka pridėti ir anestezinį vaistą [12], kurį nutraukus, dažnai atsinaujina status epilepticus būklė [21]. Anestezinius medikamentus stengiamasi kartu kombinuoti su midazolamo infuzija, propofoliu ir tiopentaliu, ketaminu. Reikia atidžiai stebėti pacientą dėl propofolio infuzijos sindromo. Ilgalaikis tiopentalio naudojimas gali sukelti įvairių šalutinį poveikį, tokį kaip hipotenzija, acidozė, kalio koncentracijos pokyčiai serume, infekcijos ir ileus [15]. Skiriant ketaminą vidutinėmis dozėmis, tikėtinas mažesnis šalutinis poveikis, ženkliai veikiantis paciento hemodinamiką. Siekiant geriausio rezultato, reikėtų keisti medikamentus ir jų dozuotes, stebėti šalutinį poveikį. EEG stebėjimas gali duoti labai reikšmingos informacijos apie paciento būklę. Taikant ir modifikuojant kombinuotą gydymą nuo traukulių, svarbiausia neprarasti paciento būklės stabilumo.

Kitas gydymo metodas – taikyti ketogeninę dietą. Keletas pristatytų klinikinių atvejų parodė teigiamą šios dietos poveikį [17]. Prieš skiriant gydymą ketogenine dieta, reikia atlikti paciento ištyrimą dėl retų metabolinių ligų, kurios kontraindikuotų šio metodo taikymą. Jei paciento būklė nepagerėja per dvi savaites nuo pradėtos ketogeninės mitybos, dieta laikoma neveiksminga ir nutraukiama.

Dėl iškeltos hipotezės, jog kriptogeninę (nežinomos priežasties) šios ligos formą sukelia imuninės ar infekcinės priežastys, gali būti taikoma imunosupresinė gydymo taktika. Dažniausiai pasirenkami intraveniniai kortikosteroidai ar

imunoglobulinai, antrasis pasirinkimas galėtų būti ciklofosfamido, rituksimabo ar tocilizumabo skyrimas, tačiau jokių klinikinių tyrimų, kurie pagrįstų veiksmingą šių vaistų veikimą, nėra. Esant įtarimui, kad NORSE sindromą galėjo sukelti autoimuninis encefalitas, uždelsta imunoterapija blogintų ligos baigtį [22].

Išvados

1. NORSE sindromas – tai mažai žinoma, sunki, labai sudėtingai valdoma paciento būklė, sukianti didelį mirtingumą.

2. Šiuo metu taikomas NORSE gydymas yra retai veiksmingas ir, tikėtina, nukreiptas ne į patogenezinį mechanizmą, o į simptomų šalinimą.

3. Svarbu toliau atlikti išsamius klinikinius tyrimus ir tikslinti šio sindromo patogenezę.

Literatūra

1. Rezayee M. NORSE and Super-Refractory Status Epilepticus: a Single-Center Retrospective Chart Review. University Honors Theses. Paper 675. 2018.
2. Kodama S, Arai N, Hagiwara A, Kimura A, Takeuchi S. A favorable outcome of intensive immunotherapies for new-onset refractory status epilepticus (NORSE). *Journal of Intensive Care* 2018;6(1).
<https://doi.org/10.1186/s40560-018-0315-7>
3. Sculier C, Gaspard N. New onset refractory status epilepticus (NORSE). *Seizure* 2019;68:72-78.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.018>
4. Brunker L, Hirst P, Schlesinger JJ. New-Onset Refractory Status Epilepticus with Underlying Autoimmune Etiology: a Case Report. *SN Comprehensive Clinical Medicine* 2020;2(1):103.
<https://doi.org/10.1007/s42399-019-00185-z>
5. Specchio N, Pietrafusa N. New-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2020;62(8):897-905.
<https://doi.org/10.1111/dmcn.14553>
6. Daida K, Nishioka K, Takanashi M, Kobayashi M, Yoshikawa K, Kusunoki S, et al. New-onset Refractory Status Epilepticus Involving the Limbic System, Spinal Cord, and Peripheral Nerves. *Internal Medicine* 2020;59(2):267.
<https://doi.org/10.2169/internalmedicine.3510-19>
7. Aurangzeb S, Prisco L, Adcock J, Speirs M, Raby S, Westbrook J, et al. New-onset super refractory status epilepticus: A case-series. *Seizure - European Journal of Epilepsy* 2020;75:174-84.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.10.005>
8. Kern-Smith E, Chen DF, Koh S, Dutt M. The cat's out of the bag: a rare case of new-onset refractory status epilepticus (NORSE) due to Bartonella henselae. *Seizure - European Journal of Epilepsy* 2020;81:241-3.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.08.006>

9. Dono F, Carrarini C, Russo M, Angelis MV De, Anzellotti F, Onofri M, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) in post SARS-CoV-2 autoimmune encephalitis: a case report. *Neurological Sciences* 2021;42(1):1. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04846-z>
10. 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>
11. Wilder-Smith E, Lim E, Med M, Teoh H, Sharma V, Tan J, et al. The NORSE (New-onset Refractory Status Epilepticus) Syndrome: Defining a Disease Entity. *Ann Acad Med Singap* 2005;34 (7):417-20.
12. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Kang CC, Probasco JC, Jongeling AC, et al. New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology* 2015;85(18):1604-13. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001940>
13. 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>
14. Ismail FY, Kossoff EH. AERRPS, DESC, NORSE, FIRES: multi-labeling or distinct epileptic entities? *Epilepsia* 2011;52(11):e185-9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03293.x>
15. Ritter LM, Nashef L. New-onset refractory status epilepticus (NORSE). *BMJ Publishing Group. Practical Neurology* 2021;21(2):119-27. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002534>
16. 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>
17. Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, Loddenkemper T, van Baalen A, Lancrenon J, Emmery M, Specchio N, Farias-Moeller R, Wong N, Nabbout R. 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. <https://doi.org/10.1111/epi.14022>
18. Jang Y, Kim DW, Yang KI, Byun JI, Seo JG, No YJ, et al. Clinical approach to autoimmune epilepsy. *Journal of Clinical Neurology (Korea)* 2020;16(4):519-29. <https://doi.org/10.3988/jcn.2020.16.4.519>
19. Silbergleit R, Lowenstein D, Durkalski V, Conwit R. RAM-PART (Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial): A double-blind randomized clinical trial of the efficacy of intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam in the prehospital treatment of status epilepticus by paramedics. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 8(Suppl 8):45-7. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03235.x>
20. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, et al. Intramuscular versus Intravenous Therapy for Prehospital Status Epilepticus. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(7):591-600. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107494>
21. Aurangzeb S, Prisco L, Adcock J, Speirs M, Raby S, Westbrook J, et al. New-onset super refractory status epilepticus: A case-series. *Seizure* 2020;75:174-84. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.10.005>
22. Broadley J, Seneviratne U, Beech P, Buzzard K, Butzkueven H, O'Brien T, et al. Prognosis in autoimmune encephalitis: Database. *Data Brief* 2018;21:2694-703. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2018.11.020>

NEW ONSET REFRACTORY STATUS EPILEPTICUS (NORSE): SYMPTOMS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

L. Strelkauskas, S. Cyrolytė, V. Mačiulytė

Keywords: new onset refractory status epilepticus, NORSE, NORSE etiology, symptoms, diagnosis and treatment.

Summary

NORSE is a clinical condition characterized by the emergence of new treatment-resistant epileptic condition in a patient who does not have an active epilepsy or other neurological disorders for which there is no clear acute or active structural, toxic, infectious or metabolic cause. National organization for rare disorders, has recognized NORSE as a rare disorder that is more common in school-age children and young adults. In half of all the cases, etiology of NORSE remains unclear. This condition is most commonly associated with autoimmune causes, but infectious etiology is also possible. In this case, early diagnosis (blood tests, brain instrumental tests, cerebrospinal fluid test, encephalogram analysis) during the first 24-48 hours helps to quickly reject or confirm and start treatment of certain structural, metabolic, toxic, infectious pathologies. Unfortunately, there are no specific medications to successfully treat this syndrome, as of now it consists of complex medical and non-medical measures and intensive care by medical professionals.

Conclusions. 1. NORSE syndrome is a severe and very complex condition that is very little known and unfortunately has a high mortality rate. 2. Current NORSE treatment is rarely effective and is likely to focus on the resolution of symptoms rather than the pathogenesis mechanism. 3. It is essential to continue conducting comprehensive clinical trials to clarify the pathogenesis of this syndrome.

Correspondence to: saule.cyrolyte@gmail.com

Gauta 2021-11-09