



Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo Original

El estatus epiléptico refractario de reciente inicio: presentación de serie de casos



Jhon Perea Cossio*, Luciana Grimanese Lázaro, Sergio Scollo, Agustina Tamargo, Nora Fernández Liguori y Ricardo Alonso

Departamento de Neurología, Hospital Universitario Sanatorio Güemes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de noviembre de 2019

Aceptado el 11 de junio de 2020

On-line el 30 de julio de 2020

Palabras clave:

Estatus epiléptico refractario de reciente inicio

Encefalitis autoinmune

Tratamiento inmunomediado

Fármacos antiepilépticos

R E S U M E N

Introducción: El estatus epiléptico de reciente inicio (NORSE, por sus siglas en inglés) es un síndrome clínico caracterizado por un estatus epiléptico refractario en un paciente sin antecedentes de enfermedad neurológica previa. El objetivo del presente trabajo es describir una serie de pacientes con diagnóstico de NORSE presentados en un centro de alta complejidad.

Material y métodos: Se seleccionaron 48 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de estatus epiléptico internados durante julio del 2014 a julio del 2018, se identificaron 5 casos que cumplieron con los criterios diagnósticos de NORSE. Se describieron: datos demográficos, forma de presentación clínica, tratamiento farmacológico, estudios complementarios y escala de Rankin modificada (eRm) a los 3 meses. Según su etiología se clasificaron en indeterminado: NORSE-I; criptogénico: NORSE-C y con etiología definida: NORSE-D.

Resultados: El rango etario fue de 17 a 79 años. Según su etiología se identificaron: un caso de NORSE-I, 2 casos de NORSE-C, un caso de NORSE-D de causa autoinmune (anti-NMDA) y una enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. El electroencefalograma mostró descargas generalizadas en todos los pacientes. Tres de ellos recibieron tratamiento inmunológico empírico, presentando buena respuesta solo un caso. En relación a su evolución a 3 meses, 2 pacientes presentaron eRm 5, uno eRm 1 y 2 fallecieron.

Conclusiones: El NORSE es un síndrome clínico que representa una urgencia neurológica. En nuestra serie la mortalidad fue elevada, similar a lo reportado en la literatura. La única etiología potencialmente tratable identificada fue la autoinmune.

© 2020 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The new-onset refractory status epilepticus: Case series presentation

A B S T R A C T

Introduction: New-onset refractory status epilepticus (NORSE) is a clinical syndrome described as refractory epileptic status in a patient without history of prior neurological disease.

Keywords:

New onset refractory epileptic status

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: malutherdenz@hotmail.com (J. Perea Cossio).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2020.06.004>

1853-0028/© 2020 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Autoimmune encephalitis
Immunomediated treatment
Antiepileptic drugs

The objective of the present work is to describe a series of patients diagnosed with NORSE in a highly complex center.

Material and methods: 48 patients diagnosed with epileptic status hospitalized during July 2014 to July 2018 were selected. 5 cases with diagnostic criteria of NORSE were identified. Demographic data, clinical presentation, pharmacological treatment, complementary studies, and modified Rankin scale (eRm) at 3 months were described. According to their etiology, they were classified as undetermined: NORSE-I, cryptogenic: NORSE-C and with a defined etiology: NORSE-D.

Results: The age range was from 17 to 79 years. Based on their etiology, one case of NORSE-I, two cases of NORSE-C, one case of NORSE-D of autoimmune cause (anti-NMDA) and Creutzfeldt-Jakob disease were identified. The electroencephalogram showed generalized discharges in all the patients. Three of them received empirical immunological treatment, with only one case presenting a good response. Regarding its evolution at 3 months, two patients presented eRm 5, one eRm 1 and two died.

Conclusions: NORSE is a clinical syndrome that represents a neurological emergency. In our series, mortality was high, similar to that reported in the literature. The only potentially treatable etiology identified was autoimmune.

© 2020 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El estatus epiléptico (SE) es una de las emergencias neurológicas más frecuentes¹. La importancia de su diagnóstico radica en que hasta el 40% de los SE son refractarios (SER), teniendo como consecuencia una alta morbimortalidad²⁻⁴.

El SER es definido por la falta de respuesta al tratamiento de primera y segunda línea a dosis adecuadas, incluyendo fármacos antiepilepticos y benzodiazepinas^{5,6}. Las causas sintomáticas agudas son generalmente las más frecuentes y tienden a asociarse con tasas de mortalidad más elevadas que las de etiologías crónicas⁶. Dentro de estas etiologías el accidente cerebrovascular es la causa más frecuente, seguida de alteraciones metabólicas, hipoxia e infecciones. En pacientes con antecedente de epilepsia bajo tratamiento, la baja concentración de fármacos antiepilepticos es reconocido como lo más frecuente. Otras entidades a tener en cuenta son secuelas vasculares, traumatismo encefalocraneano, tumores cerebrales y enolismo^{7,8}. Con menor frecuencia, el SER podría ser la presentación inicial de una crisis comicial en un paciente sin antecedentes de epilepsia (estatus *de novo*) y sin una clara etiología que lo justifique. Esta entidad ha sido denominada NORSE, proveniente del acrónimo en inglés *new-onset refractory status epilepticus*⁹.

El NORSE representa un verdadero desafío diagnóstico, y según diferentes series, solo en la mitad de los casos se llega a un diagnóstico etiológico. Dentro de las causas más frecuentes se mencionan a las entidades inmunomediadas, principalmente las encefalitis autoinmunes por anticuerpos anti-receptores NMDA¹⁰. Dada su alta morbimortalidad, requiere una rápida identificación y un tratamiento oportuno. Algunos autores sugieren que la inmunoterapia temprana podría ser beneficiosa, incluso cuando no se ha identificado una etiología autoinmune definida¹¹⁻¹⁴.

Muchos aspectos relacionados con el abordaje diagnóstico y terapéutico continúan siendo inciertos, y existen pocos

registros de esta entidad en nuestro medio. El objetivo de este trabajo es presentar una serie de pacientes con diagnóstico de NORSE, así como también realizar una revisión de la literatura (figs. 1 y 2).

Materiales y métodos

Se analizó en forma retrospectiva una serie de casos, basados en el análisis de historias clínicas electrónicas. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 16 años internados por SE en el Hospital Universitario Sanatorio Güemes de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires entre julio 2014 y julio 2018. De un total de 48 pacientes, se identificaron 5 que cumplieron criterios diagnósticos de NORSE (figs. 3 y 4).

Según lo reportado en otras series, se utilizaron los siguientes criterios de inclusión para definir el NORSE¹⁰:

1. Presencia de SER según criterios del consenso internacional de epilepsia (guía ILAE del 2015)¹⁵.
2. Electroencefalograma (EEG) realizado durante la internación, compatibles con SE¹⁶.
3. Ausencia de antecedentes neurológicos previos que justifiquen el cuadro. Los antecedentes fueron obtenidos del interrogatorio a familiares y/o registros médicos.
4. Ausencia de etiología fácilmente identificable durante las primeras 48 h luego de realizar un abordaje diagnóstico amplio (tabla 1).

El protocolo utilizado para el tratamiento de SE fue: benzodiazepinas EV (lorazepam, diazepam o midazolam), como segunda línea se realizaron cargas EV de (fenitoína, levetiracetam o ácido valproico), la tercera línea utilizada fueron fármacos anestésicos, midazolam (MDZ) o propofol (PRF). Las dosis máximas utilizadas: de MDZ (1 mg/kg/h) y de PRF (6 mg/kg/h).

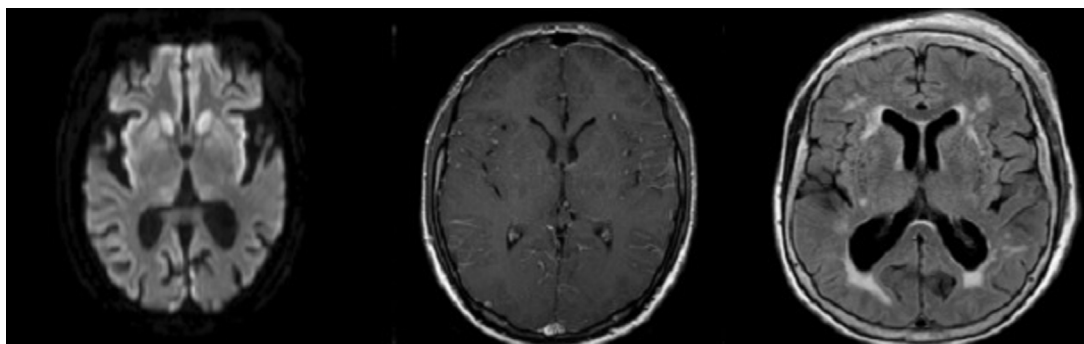


Figura 1 – Hallazgos en la imagen de la resonancia magnética (IRM) de encéfalo: A) Paciente 2: IRM de control 30 días posterior. B) Paciente 3: IRM de ingreso. C) Paciente 5: IRM de ingreso.

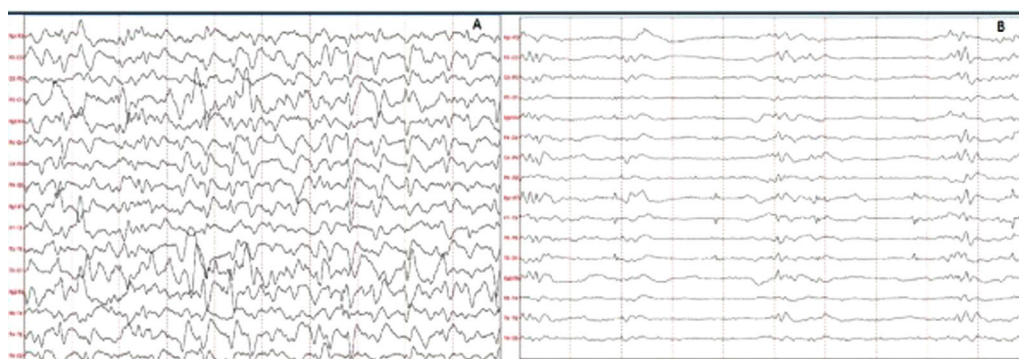


Figura 2 – Paciente 2: A) El EEG de ingreso con presencia de actividad epileptiforme de alto voltaje, 2 a 3 Hz, generalizada continua compatible con patrón de SE. B) Control sin SE a las 48 h en donde se observa ritmo de fondo identificado sin actividad epileptiforme.

Se registraron las siguientes variables: edad y sexo. Síntomas iniciales, tipo de estatus (SE no convulsivo o no convulsivo), presencia de SE super refractario¹⁷. Patrón de electroencefalograma (focal o generalizado), hallazgos en la neuroimagen y en el líquido cefalorraquídeo. Número de fármacos antiepilépticos utilizados como tratamiento inmunológico y la escala de Rankin modificado (mRS) a los 3 meses¹⁸.

A los fines prácticos para este trabajo, clasificamos a los pacientes en 3 categorías según su etiología: NORSE criptogénico (NORSE-C) pacientes estudiados según protocolo

sin evidencia de etiología¹⁹; NORSE indeterminado (NORSE-I) pacientes estudiados según protocolo sin evidencia de etiología, pero en los cuales no se realizó dosaje de anticuerpos anti neuronales y NORSE con etiología definida (NORSE-D).

El abordaje diagnóstico se describe en la [tabla 1](#)²⁰.

Resultados

Se identificaron 5 pacientes que cumplieron los criterios de NORSE. Cuatro fueron del sexo femenino. La edad de

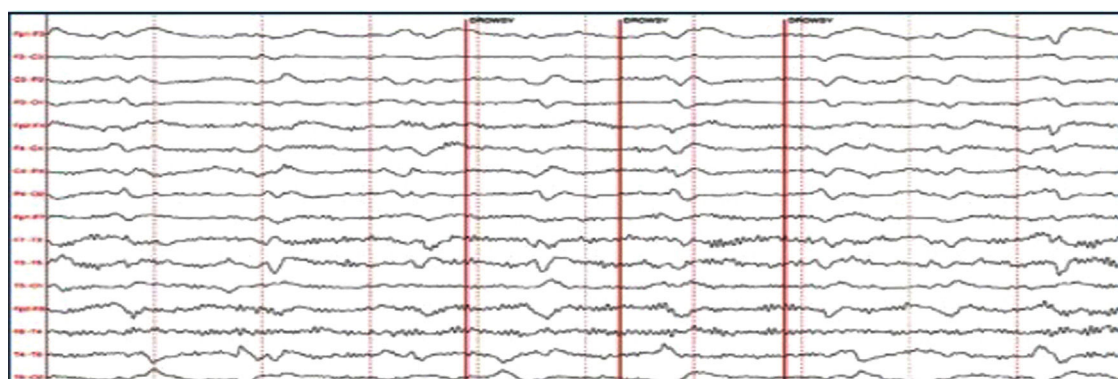


Figura 3 – Paciente 2: Ondas trifásicas generalizadas y de aparición periódica. Este patrón se repite durante el 80% del trazado. Aparecen 21 días posterior al SE.

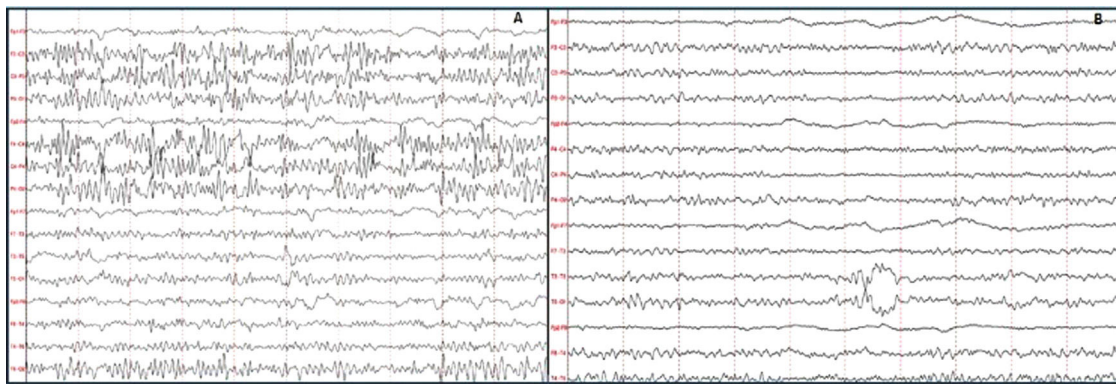


Figura 4 – Paciente 3: A) El EEG al ingreso con actividad epileptiforme de ondas agudas y espiga onda a nivel fronto-central bilateral de aparición continua compatible con el SE. B) El EEG de control a las 48 h evidenciándose un ritmo de fondo de mediano voltaje, sin actividad epileptiforme.

Tabla 1 – Abordaje diagnóstico para definir la etiología del estatus

- Historial clínico: inmunosupresión, medicamentos y suplementos, viajes recientes a áreas endémicas, exposición accidental a animales, insectos, drogas, toxinas. *En todos los pacientes*
- Laboratorio general (hemograma, ionograma, función tiroidea, renal, hepática y metabólico). *En todos los pacientes*
- Cultivos (hemocultivo, retro cultivo, urocultivo, punta de catéter). *En todos los pacientes*
- Serología HIV, sífilis. *En todos los pacientes*
- RM de encéfalo con secuencia de difusión y protocolo de epilepsia. Con angio-RM y tiempos venosos. *En todos los pacientes*
- Electroencefalograma diario o continuo. *En todos los pacientes*
- TAC de tórax, abdomen y pelvis, ultrasonografía testicular, mamografía, citología y citometría de flujo de LCR. *Recomendado*
- Biopsia médula ósea, PET/TC corporal, marcadores tumorales. *Opcional*
- Serología y análisis LCR: IgG e IgM, *Chlamydia pneumoniae*, *Bartonella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetti*, *Shigella*, *Chlamydia psittaci*. *Recomendado*
- Serología IgG *Cryptococcus*, *Toxoplasma gondii*, IgM e IgG histoplasma, esputo para TBC. *Recomendado pacientes inmunosuprimidos*
- Serología IgM e IgG Lyme. *Según zona endémica*
- Punción lumbar (físico químico, cultivo de LCR, VDRL sífilis, PCR: HSV1, HSV2, VZV, EBV, HIV, TBC, toxoplasma, anticuerpos para listeria. *En todos los pacientes*
- Análisis LCR eosinófilos, IgG toxoplasma, PCR: JC, HHV 6, enterovirus, parvovirus. *Recomendado pacientes inmunosuprimidos*
- Análisis LCR y serología arbovirus, *Rickettsia*, flavivirus, bunyavirus. *Según zona endémica*
- Serología y análisis LCR anticuerpos antineuronales NMDA, Caspr2, GABA A, GABA B, AMPA, LGI1, anti-Tr, anfísina, Ma2, GAD65, CV-2/CRMP-5, Yo, Hu, Ri, citoplasmático contra células de Purkinje, adenilato kinasa, neurexina-3 α , anti-Tr. *Recomendado*
- Serología: ANA, ANCA, anticuerpo antitiroglobulina, anti-DNA, eritrosedimentación, proteína C reactiva, ENA, anti-Jo, anti-La, Ro, Scl-70, ECA. Proteinograma inmunolectroforético. *Recomendado*
- PET/FDG cerebral. *Opcional*²¹

LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; PET/FDG: tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa; PET/TC: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; TAC: tomografía axial computarizada.

presentación varió entre los 17 y 79 años. Dentro de las variables analizadas, se identificó como síntoma inicial más frecuente las alteraciones en la conducta en 4 pacientes. Todos los casos presentaron SE super refractario y el EEG mostró un patrón generalizado. Con relación al líquido cefalorraquídeo, se observó hiperproteinorraquia en 4 pacientes. Las características de la RMN se describen en la [tabla 2](#).

De los 5 pacientes, 2 se clasificaron como NORSE-C, uno como NORSE-I y uno cumplió criterios de NORSE-D (encefalitis por NMDA). El caso número 2 al ingreso cumple con criterios para NORSE, luego se definió como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Dentro del grupo NORSE-C, un paciente recibió inmunoterapia, con una evolución favorable (mRS 1 a los 3 meses). El paciente clasificado como NORSE-D recibió terapia inmunosupresora temprana presentando una evolución tórpida ([tabla 2](#)).

Discusión

El NORSE es una condición poco frecuente, caracterizada por un SER, sin una causa fácilmente identificable en individuos previamente sanos²². Las etiologías más frecuentes reportadas en la literatura son: encefalitis autoinmune (principalmente asociado a anticuerpos NMDAR), encefalitis paraneoplásicas, encefalitis virales (varicela zóster, virus Epstein-Barr, etc.), carcinomatosis meníngea, encefalopatía respondedora a corticoides y, en raras ocasiones, encefalopatía de Creutzfeldt-Jakob¹⁰. En nuestra serie identificamos un caso de encefalitis por NMDAR siendo este el más frecuente descrito en la literatura seguido de anticuerpos contra canales de potasio dependiente de voltaje (Caspr2-LGI1). Estos se unen a los epítomos extracelulares en la superficie

Tabla 2 – Datos descriptivos de las variables analizadas

Paciente	Edad/ sexo	S. ini	P. clinic	P. EEG	SSR	N.º de DAE	Etiología	RM de encéfalo	LCR	Tto inmunológico	SRm 3 meses
1	58 F	Comp de la reactividad	CTCG	Generaliz	Sí	6	NORSE I	Normal	Prot	Sin tratamiento	6
2	64 F	Alt conductuales	SENC	Generaliz	Sí	7	NORSE D Creutzfeld-Jakob	Hiperintensidad en ribete cortical insular y ganglio de la base en DWI	Prot	CT, PL y RTX	5
3	79 F	Alt conductuales	SE tipo mioclónico	Focal	Sí	3	NORSE C	Cambios microangiopáticos seculares en FLAIR.	Normal	Sin tratamiento	5
4	17 F	Alt conductuales	SENC	Generaliz	Sí	3	NORSE C	Normal	Prot	PL	1
5	18 M	Alt conductuales	CTCG	Generaliz	Sí	8	NORSE D (NMDA)	Realce leptomeníngeo generalizado en T1+C	Prot	CT, PL y CF	6

Alt: alteraciones; CF: ciclofosfamida; Comp: compromiso; CT: corticoides; CTCG: convulsiones tónico-clónicas generalizadas; DWI: imagen ponderada por difusión; F: femenino; FLAIR: fluido atenuado por recuperación invertida; Generaliz: generalizado; IRM: imagen de resonancia magnética; LCR: líquido cefalorraquídeo; M: masculino; N.º de DAE: número de fármacos antiepilépticos; NMDA: N-metil-D-aspartato; NORSE C: criptogénico; NORSE D: definido; NORSE I: indeterminado; P. clinic: presentación clínica; P. EEG: patrón electroencefalograma; PL: plasmaféresis; Prot: proteínas; RIT: rituximab; RM: resonancia magnética; SE: estatus epiléptico; SENC: estatus epiléptico no convulsivo; S. ini: síntomas iniciales; SSR: estatus super refractario; T1+C: T1 con contraste; SRm: escala de Rankin; Tto: tratamiento.

celular y a menudo están asociados con buena respuesta al tratamiento²³. Otros anticuerpos encontrados fueron el GABAB y el AMPA que son anticuerpos contra la superficie celular y a menudo se asocian a neoplasias con tendencia a mostrar peor respuesta al tratamiento²⁴.

Otro cumplió criterios de encefalopatía de Creutzfeldt-Jakob²⁵. El NORSE es una manifestación muy poco frecuente de encefalopatía de Creutzfeldt-Jakob¹⁰, por lo que hay que plantear en estos casos, como diagnóstico diferencial al SENC refractario con una encefalopatía priónica, considerando su curso fatal independiente del patrón en el EEG y tratamiento disponible en la actualidad^{26,27}.

Gaspard et al. (2015) evaluaron 130 casos de NORSE donde el 52% fueron criptogénicos, el 19% encefalitis autoinmune y el 18% encefalitis paraneoplásicas, siendo estos porcentajes los que se siguen reportando en la actualidad^{9,20}. A pesar de que en el NORSE criptogénico no se logró encontrar anticuerpo, lo que se postula es que su etiología en la mayoría de los casos es de características inmunomediada o ser debido a encefalitis infecciosa requiriendo un amplio abordaje diagnóstico²⁸.

Las características clínicas descritas como síntomas prodrómicos fueron alteraciones conductuales, confusión y registros febriles en el 34% de los casos. Los factores predictivos de mal pronóstico observados fueron la duración del estatus epiléptico, utilización de anestésicos y complicaciones médicas (principalmente neumonía broncoaspirativa). La mortalidad fue del 22%. El 17% de la población desarrolló epilepsia¹⁰. Dentro de las características clínicas que se han observado en estudios referentes al NORSE criptogénico, las diferencias más relevantes fueron la fiebre prodrómica, la menor frecuencia de movimientos involuntarios y la ausencia de alteraciones conductuales¹⁹. En varios reportes de casos se observó la fiebre como síntoma prodrómico y múltiples complicaciones dentro de las cuales están las etiologías infecciosas y en segunda instancia las alteraciones hidroelectrolíticas²⁹. La hiperproteorraquia y la pleocitosis leve (menor a 10 células/ml) se observaron en un porcentaje del 30 al 50% en múltiples series de casos, si bien es un LCR inflamatorio estos hallazgos podrían resultar de la intensa actividad convulsiva en lugar de indicar una etiología inflamatoria o infecciosa³⁰. Es difícil proporcionar una estimación precisa de la incidencia de NORSE. Sin embargo, es probable que sea responsable de al menos entre el 10 al 20% de los casos de SE refractaria. Esta proporción puede alcanzar del 50 al 70% cuando se consideran solo los casos de EE que persisten o recurren a pesar del tratamiento anestésico (SESR)³¹.

Con relación al tratamiento etiológico y teniendo en cuenta la relación con enfermedades inmunomediadas, algunos autores sugieren como terapia de primera línea corticoides intravenosos, inmunoglobulinas y/o plasmaféresis. En el estudio se evaluaron 20 casos de los cuales 14 recibieron terapia inmunosupresora con pulsos de corticoides, observando buena evolución en 12 pacientes²¹. El rituximab y la ciclofosfamida corresponden a los fármacos de segunda línea. Estos últimos demostraron buenos resultados observando mejor evolución clínica a largo plazo y menor tasa de mortalidad sin evidenciar diferencias significativas en los diferentes grupos dentro de la clasificación³². En la actualidad se están considerando nuevos enfoques en el manejo del SESR como es el caso de la ketamina, lidocaína, hipotermia, estimulación del

nervio vago, estimulación magnética transcraneal y la terapia electroconvulsiva, de estas intervenciones con base de evidencia limitada, la ketamina y la dieta cetogénica parecen ser las más prometedoras²⁰. La utilización de la dieta cetogénica en 10 pacientes con SESR fue favorable en un 70%, sin embargo existen pocos reportes que evalúan la asociación entre la mortalidad y la mejora en la resistencia a fármacos antiepilépticos²¹. En nuestra serie 3 de los pacientes recibieron diferentes tratamientos inmunológicos con buena respuesta en un paciente. Por otro lado, todos los pacientes fueron tratados con múltiples fármacos antiepilépticos y anestésicos, requiriendo una internación prolongada en unidad de terapia intensiva. Si bien el tratamiento en casos de SE super refractario son los fármacos anestésicos, el uso de anestésicos puede asociarse con mayores tasas de complicaciones cardiovasculares y respiratorias³³. La principal complicación fue la causa infecciosa a foco respiratorio, datos que no difieren de lo publicado en otras series.

A pesar de ser un estudio retrospectivo con una población pequeña, obtuvimos resultados que se asemejan a aquellos publicados en la literatura mundial. Es importante continuar con esta línea de investigación para colaborar con la casuística del NORSE a nivel nacional, y poder lograr mejores propuestas para el enfoque terapéutico de esta enfermedad.

Conclusión

El NORSE es una entidad que representa una urgencia neurológica y requiere atención multidisciplinaria estricta por su alta mortalidad. Si bien el tratamiento inmunológico temprano ha demostrado buenos resultados en algunas series, se necesitan más investigaciones para conocer el correcto abordaje del mismo.

Financiación

Declaramos no haber recibido ningún tipo de beneficio monetario, bienes ni subsidios de alguna fuente que pudiera tener interés en los resultados de esta investigación.

Conflicto de intereses

Los autores del presente artículo declaramos no tener ningún tipo de conflicto de intereses, ni ninguna relación económica, personal, política, interés financiero ni académico que pueda influir en nuestro juicio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harsdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester Minnesota, 1965-1984. *Neurology*. 1998;50:735-41, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.50.3.735>.
2. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelssohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: Frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol*. 2002;59:205-10, <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.59.2.205>.

3. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord HJ. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:534–9, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2004.041947>.
4. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Rüegg S. Mortality and recovery from refractory status epilepticus in the intensive care unit: A 7-year observational study. *Epilepsia*. 2013;54:502–11, <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12064>.
5. Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure*. 2017;44:65–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.001>.
6. Hocker S, Tatum WO, LaRoche S, Freeman WD. Refractory and Super Refractory Status Epilepticus—an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14:452, <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-014-0452-x>.
7. Betjemann JP. Current Trends in Treatment of Status Epilepticus and Refractory Status Epilepticus. *Semin Neurol*. 2015;35:621–8, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1564304>.
8. Betjeman JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*. 2015;14:615–24, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)2-3 0004](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)2-3 0004).
9. Lawrence JH, 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;59:739–44, <http://dx.doi.org/10.1111/epi. 6 1401>.
10. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Cabrera Kang C, Probasco JC, Jongeling AC, et al. New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome Critical Care EEG Monitoring Research Consortium (CCEMRC). *Neurology*. 2015;85:1604–13, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL. 0000000000001940>.
11. Holzer FJ, Seeck M, Korff CM. Autoimmunity and inflammation in status epilepticus: From concepts to therapies. *Expert Rev Neurother*. 2014;14:1181–202, <http://dx.doi.org/10.1586/14737175.2014. 57 9564>.
12. Corra L, Herrero M, Centella F, Macau A. Estatus epiléptico. *Med Intensiva*. 2008;32:174–82, [http://dx.doi.org/10.1016/S0210-5691\(08\)5-57093](http://dx.doi.org/10.1016/S0210-5691(08)5-57093).
13. Li J, Saldivar C, Maganti RK. Plasma exchange in cryptogenic new onset refractory status epilepticus. *Seizure*. 2013;22:70–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2012.09.011>.
14. Gall CR, Jumma O, Mohanraj R. Five cases of new onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome: Outcomes with early immunotherapy. *Seizure*. 2013;22:217–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2012.12.016>.
15. Rossetti A, Lowenstein D. Management of refractory status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*. 2011;10:922–30, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)7-97018](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)7-97018).
16. Kaplan P. The EEG of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol*. 2006;23:221–9, <http://dx.doi.org/10.1097/01.wnp.0000220837.0.669949>.
17. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: A critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011;134:2802–18, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awr215>.
18. De Haan R, Limburg M, Bossuyt P, van der Meulen J, Aaronson N. The clinical meaning of Rankin 'handicap' grades after stroke. *Stroke*. 1995;26:2027–30, <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.26.11.2027>.
19. Takahiro L, Kanazawa N, Kaneko J, Tominaga N, Nonoda Y, Hara A, et al. Cryptogenic NORSE Its distinctive clinical features and response to immunotherapy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4:396, <http://dx.doi.org/10.1212/NXI. 0000000000000396>.
20. Gofton T, Gaspar N, Hocker S, Loddenkemper T, Hirsch L. New onset refractory status epilepticus research. *Neurology*. 2019;92:1–9, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000007322>.
21. Gugger J, Husari k, Probasco J, Cervenka M. New-onset refractory status epilepticus: A retrospective cohort study. *Seizure*. 2019;19:S1059–311, <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.12.0022019>.
22. Smith W, Lim E, Theo H, Sharma V, Tan J, Cham B, et al. The NORSE (New-onset Refractory Status Epilepticus) Syndrome: Defining a Disease Entity. *Ann Acad Med Singapore*. 2005;34:417–20.
23. Kim D, Yang T, Kwon OY, Kim YS. Early immunotherapy in cryptogenic new onset refractory status epilepticus (NORSE), a case series. *Neurology Asia*. 2019;24:61–5.
24. Kodama S, Arai N, Hagiwara A, Kimura A, Takeuchi S. A favorable outcome of intensive immunotherapies for new-onset refractory status epilepticus (NORSE). *J Intensive Care*. 2018;6:43, <http://dx.doi.org/10.1186/s40560-018-70315>.
25. Manix M, Kalakoti P, Henry M, Thakur J, Menger R, Guthikonda B, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: Updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy. *Neurosurg Focus*. 2015;39:1–11, <http://dx.doi.org/10.3171/2015.8.FOCUS81532>.
26. Aiguabella M, Falip M, Veciana M, Bruna J, Palasí A, Corral LET-AL>. Refractory nonconvulsive status epilepticus in Creutzfeldt-Jakob disease. *Epileptic Disord*. 2010;12:239–42.
27. Rakitin A, Vibo R, Veikat V, Ūnapuu A, Liigant A, Haldre S. Creutzfeldt-Jakob Disease Presenting as Nonconvulsive Status Epilepticus. *Case Rep Neurol Med*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1155/2018/018 3092>.
28. Costello D. Cryptogenic New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) in adults-Infectious or not? *J Neurol Sci*. 2008;26–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.10.0072008>.
29. Aurangzeb S, Prisco L, Adcock J, Speirs M, Raby S, Westbrook J, et al. New-onset super refractory status epilepticus: A case-series. *Seizure*. 2019;19:1059–311, <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.10.005 2019>.
30. Sculier C, Gaspard N. New onset refractory status epilepticus (NORSE). *Seizure*. 2018;68:72–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.09.0182018>.
31. Gaspard N. New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) and Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES). *National Organization for Rare Disorders*. 2018:0100–744.
32. Khawaja AM, DeWolfe JL, Miller DW, Szaflarski JP. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) - The potential role for immunotherapy. *Epilepsy Behav*. 2015;47:17–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.04.0542015>.
33. Dillien P, Ferrao S, Santos B, van Pesch V, Suind V, Lamorald S, et al. New-Onset Refractory Status Epilepticus: More Investigations. More Questions. *Case Rep Neurol*. 2016;8:127–33, <http://dx.doi.org/10.1159/5 00044729>.