

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Neuroscienze (DNS)

Tesi di Laurea Sperimentale

**“Studio real-world di efficacia della terapia
immunomodulante entro 72 ore dall’esordio in
NORSE”**

RELATRICE

Prof.ssa Del Felice Alessandra

CORRELATORE

Dott. Dainese Filippo

LAUREANDO

Areggi Luca

Anno Accademico 2025/2026

Indice

Abstract	3
1. Introduzione: Epilessia e stati epilettici	4
1.1. Uno sguardo introduttivo sull'epilessia	4
1.2. Quando la crisi continua: lo stato epilettico	8
1.3. Mortalità negli stati epilettici	11
2. NORSE: New-Onset Refractory Status Epilepticus	14
2.1. Definizione ed epidemiologia NORSE	14
2.2. Neuropatologia ed neurofisiopatologia del NORSE	15
2.3. Clinica e correlati EEG	20
2.4. Inquadramento eziologico e processo diagnostico	22
2.5. Score clinici predittivi: STESS ed EMSE	25
2.6. Pregresso trattamento dello stato epilettico	27
2.7. Aggiornamento delle linee guida sul trattamento	28
3. Immunomodulazione in NORSE	32
3.1. Infiammazione ed epilettogenesi	32
3.2. Linee iniziali nella terapia immunomodulante	34
3.3. Successive linee nella terapia immunosoppressiva	36
3.4. Utilizzo del <i>plasma exchange</i>	37
3.5. Altri possibili interventi	38
4. Materiali e metodi	40
4.1. Disegno dello studio e criteri di inclusione	40
4.2. Raccolta ed analisi dati	42
4.3. Caratteristiche del campione selezionato	42
5. Risultati studio	48
5.1. Outcome primari: durata dello stato in immunomodulazione entro le 72 ore	48
5.2. Analisi multivariate relative alla durata dello stato epilettico	50
5.3. Outcome secondari: durata dello stato, variazione GCS e sopravvivenza in	

immunomodulazione	52
5.4. Ulteriori informazioni relative al ricovero	54
5.5. Ulteriori informazioni relative alla dimissione ed agli outcome	56
6. Discussione	58
6.1. Discussione dei trattamenti	58
6.2. Discussione degli outcome e degli altri dati raccolti	59
6.3. Limiti dello studio	62
6.4. Prospettive future	63
7. Conclusioni	64
8. Bibliografia	66

Abstract

Il NORSE (*New-Onset Refractory Status Epilepticus*) è una grave forma d'esordio di stato epilettico refrattario alla terapia farmacologica di prima linea, che colpisce pazienti con anamnesi epilettologica negativa e assenza di alterazioni strutturali del parenchima cerebrale (neoplasie, traumi, malformazioni, eventi ischemici), intossicazioni o altre cause metaboliche identificabili nelle prime 72 ore.

La presentazione di NORSE è un evento raro ma caratterizzato da una grave mortalità e morbidità. Anche dopo l'iter diagnostico differenziale circa metà dei casi rimane senza una diagnosi eziologica definita, ma diverse evidenze raccolte nelle scorse due decadi indicano il possibile collegamento di queste manifestazioni ad eziologie infiammatorie autoimmuni e/o una disregolazione immunitaria all'interno del microambiente encefalico.

Seguendo l'ipotesi eziologica infiammatoria, le raccomandazioni internazionali del 2022 per il trattamento di NORSE prevedono un precoce approccio terapeutico con farmaci immunomodulanti entro le 72 ore dall'esordio, in aggiunta alla terapia antiepilettica ed anestetica già impostata.

Questo elaborato retrospettivo ha voluto verificare l'efficacia *real-world* dell'immunomodulazione in NORSE, valutando le differenze nella durata dello stato, nella variazione dello stato di coscienza e sopravvivenza alla dimissione.

Dei 190 pazienti con stato epilettico trattati all'interno dell'Azienda Ospedale-Università di Padova sono stati selezionati 39 pazienti con NORSE, di cui 19 sono stati sottoposti ad immunomodulazione (8 entro e 11 oltre le 72 ore).

I risultati raccolti hanno dimostrato che l'immunomodulazione precoce riduce significativamente la durata complessiva dello stato epilettico rispetto ad un introduzione tardiva di questi farmaci (12.63 vs 25.82 giorni, p-value: 0.038), con una durata residuale dopo l'introduzione della terapia che risulta non differire significativamente. Il confronto tra gli outcome del gruppo che ha ricevuto immunomodulazione rispetto al gruppo che non l'ha mai ricevuta durante lo specifico ricovero non sono risultati significativi, verosimilmente anche per differenze demografiche e cliniche di base tra i due gruppi. Sono infine state raccolte ulteriori informazioni sugli outcome funzionali dei pazienti a fine ricovero, le quali sono positivamente associate all'utilizzo di una terapia immunomodulante precoce, ma richiedono ulteriori studi per poter essere confermate.

1.Introduzione: Epilessia e stati epilettici

1.1.Uno sguardo introduttivo sull'epilessia

Fin dalla culla della civiltà mesopotamica, da cui ci provengono le prime testimonianze babilonesi, la condizione epilettica è stata circondata da un'aria di ineffabile mistero. Spesso interpretata come una temporanea ed improvvisa "possessione" da parte di forze soprannaturali benigne o maligne, ha trovato nel medico dell'antica Grecia Ippocrate di Coo l'iniziatore di una tradizione secolare di studio analitico della sua natura più profonda.

Già Ippocrate localizzò infatti correttamente nel cervello la sede di origine di questa patologia e nel suo trattato *"De Morbo Sacro"* pose le rudimentali basi del suo studio neuroanatomico e neurofisiologico.

Dopo Ippocrate la conoscenza della patologia rimase sostanzialmente bloccata a livello della teoria degli umori, nella totale assenza di qualsivoglia trattamento efficace, fino alla metà del XIX secolo nel quale ci furono i primi tentativi "efficaci" di trattamento empirico attraverso la somministrazione di preparati naturali o di sintesi inorganica.

Il "male sacro" ha però dovuto attendere il primo decennio del XX secolo perché venisse impiegato il primo vero farmaco che ne controllasse efficacemente le improvvise ed incontrollabili manifestazioni: la scoperta del suo uso risale al 1912 quando il medico tedesco Alfred Hauptmann (1881-1948) per serendipità intuì l'utilizzo terapeutico di una nuova molecola di sintesi: il fenobarbitale, che diventerà uno tra i barbiturici più utilizzati nella storia della medicina moderna proprio con funzione anticonvulsivante.

Oggi, quasi 150 anni dopo la nascita del Dott. Hauptmann, molte sono le conoscenze ed i nuovi farmaci che abbiamo acquisito per la patologia epilettica ma ciò nonostante permangono ancora discrete ombre sulla completa comprensione del fenomeno.

Una delle principali difficoltà nella comprensione è l'elevata variabilità delle manifestazioni neuroanatomiche, neurofisiologiche e cliniche che possono essere

riscontrate. Per questo motivo nel 2014 la ILAE (*International League Against Epilepsy*) ha nuovamente aggiornato la sua definizione di epilessia in questi termini:

“L’epilessia è una malattia cerebrale definita da una delle seguenti condizioni

- 1) Almeno due crisi non provocate (o riflesse) separate da > 24 ore;*
- 2) Una crisi non provocata (o riflessa) e una probabilità di ulteriori crisi simile al rischio generale di recidiva (almeno 60%) dopo due crisi non provocate, nei successivi 10 anni;*
- 3) Diagnosi di una sindrome epilettica.”* (Fisher et al., 2014)

Risulta necessario quindi definire clinicamente cosa sia una crisi epilettica e riprendendo la sistematizzazione operata dalla ILAE nel 2017 (Fisher et al., 2017), possiamo definire crisi *“un’occorrenza transitoria di segni e/o sintomi dovuta ad una attività neuronale cerebrale anomala, eccessiva o sincrona”*.

La diagnosi così definita di epilessia può attualmente essere operata attraverso due strade parallele: sia clinicamente a seguito di una ricorrenza di episodi critici sia attraverso una stima del rischio di recidiva attraverso una valutazione multidimensionale che integra elementi clinici, elettrofisiologici e di neuroimaging comprovati da studi di letteratura neurologica.

Diverse poi sono le ulteriori classificazioni che possono essere formulate, in base a criteri anatomici, clinici o neurofisiologici. Per gli scopi di questo elaborato è sufficiente basarsi sulla classificazione base proposta dalla ILAE, la quale inizia dalla determinazione delle manifestazioni iniziali della crisi, per avere quindi:

- crisi ad esordio focale: divise successivamente in base alla consapevolezza (integra o compromessa) ed alla clinica (con esordio motorio o non-motorio);
- crisi ad esordio generalizzato: con divisione in manifestazioni cliniche motorie o non-motorie (es. crisi d’assenza);
- crisi ad esordio sconosciuto: anche questa suddivisa in manifestazioni cliniche motorie o non-motorie.

ILAE 2017 Classification of Seizure Types Expanded Version ¹

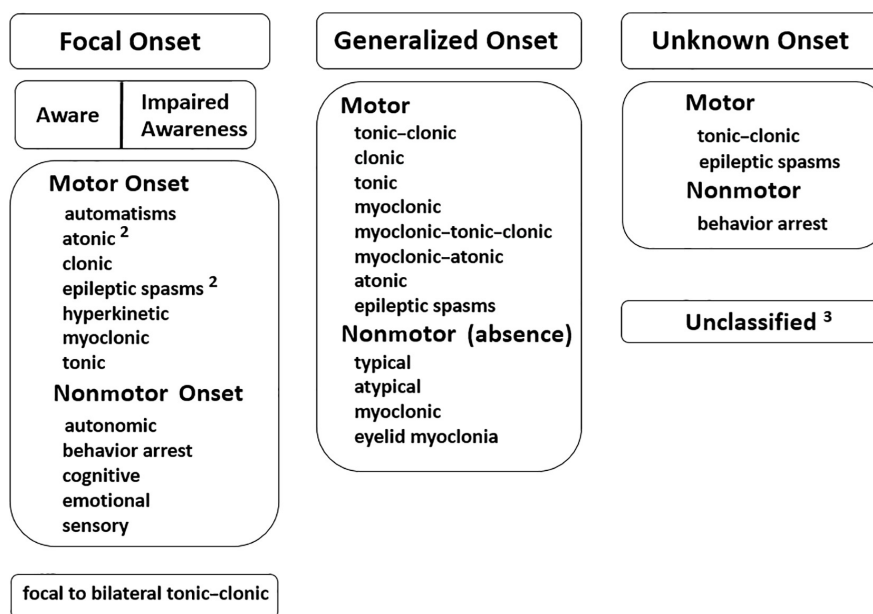


Figura 01 - Classificazione operativa ILAE delle tipologie di crisi epilettica (fonte Fisher, 2017 et al.; Fig. 2)

Note: ¹ Definizioni, altre tipologie e descrittori sono esplicitati nell'articolo completo; ² Non viene solitamente specificato il grado di consapevolezza conservata; ³ Classificazione dovuta ad informazioni inadeguate o impossibilità nel collocare la crisi in altre categorie

Volendo dare una dimensione anche epidemiologica del fenomeno “epilessia” nel suo complesso nel 2010 la *World Health Organization* ha evidenziato come nel ventennio a ponte con lo scorso secolo (1990-2010) questa patologia costituiva la seconda patologia neurologica per carico di malattia mondiale, calcolato in DALY (*disability-adjusted life years*), essendo superata globalmente solo dall'emicrania (Murray et al., 2012).

Gli studi che misurano l'incidenza dell'epilessia stanno diventando infatti sempre più comuni ed estesi anche a paesi a ridotto tenore di vita, permettendo di fornire uno sguardo globale nonostante le difficoltà nel confrontare i dati tra diversi continenti a causa di differenze, anche culturali, nel reporting delle manifestazioni neurologiche (es. differente reporting per sesso in culture dove vige un elevato stigma sulla patologia neurologica, il quale potrebbe portare ad una marginalizzazione sociale maggiore nel sesso femminile).

Attraverso una metanalisi globale eseguita subito dopo la pubblicazione delle più recenti classificazioni ILAE (Fiest et al., 2017), riporta una prevalenza aggregata puntuale di epilessia attiva pari a 6,38/1.000 persone (95% CI 5,57-7,30) ed una

prevalenza aggregata annuale di epilessia attiva pari a 2,83/1.000 persone (95% CI 1,53-5,26); la prevalenza aggregata life-time risulta pari a 7,60/1.000 persone (95%CI 6,17-9,38), mentre il tasso di incidenza considerando tutte le eziologie possibili pari a 61,44/1.000 persone-anno (95% CI 50,75-74,38).

	Corresponding figure	Subgroup	No. included estimates	Estimate per 1,000 (95% CI)
Active point prevalence				
Overall	e-1		67	6.38 (5.57-7.30)
By sex	NA	Male	27	7.31 (6.06-8.81)
		Female	28	6.85 (5.55-8.47)
By age	e-3	0-9	12	5.19 (3.54-7.62)
		10-19	12	8.86 (6.58-11.92)
		20-29	12	9.14 (7.17-11.64)
		30-59	12	7.94 (6.20-10.15)
		60+	12	7.17 (4.67-11.01)
By country income	e-4	Low and middle	50	6.68 (5.45-8.18)
		High	13	5.49 (4.16-7.26)
By seizure type	NA	Active generalized	10	4.33 (2.55-8.32)
		Active focal seizures	10	2.99 (1.39-6.42)
		Active unknown seizures	7	0.81 (0.28-2.32)
By epilepsy etiology	NA	Presumed genetic	5	1.70 (0.75-3.90)
		Structural/metabolic	5	2.70 (1.12-3.81)
		Unknown origin	3	3.15 (2.57-3.87)
Active period prevalence				
Overall	2		11	2.83 (1.53-5.26)
By sex	NA	Male	6	3.47 (1.22-9.84)
		Female	6	2.92 (1.36-6.26)
By age	NA	≤18	22	4.80 (4.17-5.52)
		19+	22	5.43 (3.93-7.50)
By country income	e-5	Low and middle	3	6.79 (2.77-16.65)
		High	8	2.06 (1.00-4.25)
Lifetime prevalence				
Overall	e-2		56	7.6 (6.17-9.38)
By sex	NA	Male	20	6.99 (5.3-9.20)
		Female	18	7.62 (5.52-10.50)
By age	NA	≤18	30	7.24 (5.74-9.14)
		19+	24	8.59 (5.92-12.46)
By country income	e-6	Low and middle	41	8.75 (7.23-10.59)
		High	15	5.18 (3.75-7.15)

Abbreviations: CI = confidence interval; NA = not available.

Figura 02 - Stime aggregate di prevalenza puntuale, di periodo e lifetime su 1000 persone per diversi sottogruppi (fonte: Fiest et al., 2017; Tab. 1)

Globalmente è possibile osservare un aumento della prevalenza di epilessia attiva nei giovani fino ai 30 anni d'età, dopo i quali questa si stabilizza fino alla vecchiaia; questo dato potrebbe però essere un artificio statistico prevalentemente dovuto all'aggregazione di forme con eziologia molto differente, alcune delle quali associate

ad elevata mortalità nelle fasce più anziane (con conseguente stabilizzazione della prevalenza nella popolazione over-50 anni).

Un'altra osservazione possibile è relativa alle differenze tra i dati di prevalenza ed incidenza tra paesi a basso-medio ed alto reddito: mentre le prevalenze puntuali di epilessia attiva non divergono tra loro (rispettivamente 6,68 vs 5,49 casi su 1.000 persone), sono presenti delle differenze tra le prevalenze annuali di epilessia attiva (rispettivamente 6,79 vs 2,06 casi su 1.000 persone) e nel tasso di incidenza (rispettivamente 138,99 vs 48,86 casi su 1.000 persone/anno). Queste differenze sono in parte da interpretare alla luce di differenze strutturali tra le varie aree del mondo in merito ad eziologie epilettiche, dati di mortalità prematura (molto più elevata nei paesi a basso-medio reddito), possibilità terapeutiche e metodologia nel reporting dei dati clinici (Fiest et al., 2017).

1.2.Quando la crisi continua: lo stato epilettico

Riprendendo la definizione precedentemente citata la crisi epilettica è dunque un'alterazione dell'attività cerebrale che ha in sé il carattere della transienza, garantito da meccanismi neurofisiologici che tendono a sopprimere la scarica aberrante.

Classicamente lo stato epilettico (*status epilepticus*, abbreviato anche in SE) è definito come *“una condizione caratterizzata da una crisi epilettica sufficientemente prolungata o ripetuta a brevi intervalli tale da produrre una condizione epilettica invariante e perdurante”* (Roger et al., 1974).

La condizione epilettica persistente negli stati risulta nel panorama neurologico di natura emergenziale in quanto è stato dimostrato, (Meldrum et al., 1993) sia su modelli animali sia umani, che l'attività cerebrale anomala si associa ad una marcata ipereccitazione sinaptica con successivo sviluppo di lesioni neuronali irreversibili, correlate alla tipologia ed alla durata dell'attività elettrica.

Nel 1999 il noto epilettologo Daniel H. Lowenstein (Lowenstein et al., 1999) ribadì la necessità di stabilire criteri operativi condivisi anche dal punto di vista temporale per la diagnosi di stato epilettico, in rottura con la prassi del tempo in cui i criteri di durata temporale erano sì scelti in maniera definita, ma in assenza di uniforme accordo tra i diversi studi; frequente era inoltre la definizione dello stato basata su un criterio temporale superiore a 30 minuti di attività epilettica continua o subentrante, motivato dalla conoscenza che in alcuni modelli animali il superamento di quella tempistica

comportava danni neuronali certi (Celesia, 1976); ciò detto l'utilizzo di questa soglia temporale non risultava però poi utile nel fornire indicazioni operative ai clinici nella gestione farmacologica dell'emergenza.

Venne quindi inizialmente stabilita (Lowenstein et al., 1999), concentrandosi solo sull'esordio tonico-clonico generalizzato in pazienti sopra i 5 anni d'età, la soglia operativa per la definizione di stato epilettico di cinque minuti di attività epilettica continua o almeno due scariche discrete in assenza di mancato recupero della coscienza.

Successivamente nel corso degli ultimi vent'anni è subentrata la necessità di elaborare una definizione temporale che potesse comprendere tutte le forme d'esordio possibili di uno stato epilettico, considerando le nuove acquisizioni in merito alla ricerca fisiopatologica e coniugandole con le necessità cliniche di intervento farmacologico: sono stati elaborati due criteri temporali definiti dove il primo (indicato come t1) definisce la durata di una crisi oltre al quale questa si considera "*abnormalmente prolungata*" e quindi non più una semplice crisi isolata, ma un vero e proprio stato epilettico; il secondo criterio (indicato come t2) definisce invece la durata dell'attività epilettica oltre la quale aumenta il rischio di conseguenze neurologiche a lungo termine. Le implicazioni cliniche di questi criteri sono chiare: dopo la durata t1 diventa necessario considerare l'inizio di un trattamento farmacologico per "forzare" l'interruzione della scarica anomala, mentre dopo la durata t2 il trattamento necessita di un escalation volta a limitare il più possibile i danni di lungo termine che ne potrebbero derivare (Trinka et al., 2022).

Nonostante una comprensione ancora parziale della fisiopatologia alla base, sono stati definiti sulla base delle evidenze scientifiche attualmente disponibili i parametri t1 e t2 per le differenti forme d'esordio dello stato epilettico

- SE tonico-clonico generalizzato - t1: 5 min; t2: 30 min
- SE focale con alterazione dello stato di coscienza - t1: 10 min; t2: >60 min
- SE con (solo) stato di assenza - t1: 10-15 min; t2: sconosciuto

Gli autori stessi della sistematizzazione ILAE relativa agli stati epilettici ribadiscono che queste soglie hanno attualmente un valore clinico più che fisiopatologico, in quanto sono volte a standardizzare le tempistiche di intervento farmacologico in condizioni ancora ampiamente oscure.

Oltre alla definizione delle tempistiche operative, la Task Force ILAE propone la classificazione nosologica dello stato epilettico attraverso l'utilizzo di 4 "assi" portanti che caratterizzano la semeiotica dello stato (Asse 1), l'eziologia (Asse 2), i correlati elettroencefalografici (Asse 3) e l'età d'esordio (Asse 4).

Tra queste categorizzazioni assume un'ampia rilevanza clinica l'Asse 2 relativo all'eziologia, questa infatti può risultare alla prima osservazione clinica nota e correlabile a patologie acute (es. stroke, anossia, intossicazioni, encefaliti), remote (es. forme post-traumatiche, post-ischemiche), progressive (es. neoplasie cerebrali, forme di demenza) o sindromi elettrocliniche definite; mentre è possibile che in un numero minore di casi non risulti una causa eziologica chiara, portando così a definire lo stato epilettico ad eziologia sconosciuta (o criptogenico).

Nella descrizione clinica dello stato, oltre alle dimensioni proposte dall'ILAE, risulta avere una particolare rilevanza anche le responsività elettroclinica alle terapie somministrate perciò, dopo aver definito stato epilettico un'attività epilettica che superi la durata del parametro t1 (con tempistiche tra 5 e 15 minuti, in base alla presentazione sintomatica), si è successivamente utilizzato il tempo necessario e le linee terapeutiche utilizzate per l'interruzione della attività aberrante come parametro per la suddivisione dello SE in altri 3 "stadi" (Nelson et al., 2018):

- (stadio 0 / crisi epilettica: crisi con durata inferiore al parametro t1 e che non necessita, se auto-risolta, di trattamento farmacologico)
- stadio 1 / SE iniziale: definito in assenza di risoluzione elettroclinica entro il parametro temporale t1 ed indicazione ad intraprendere una prima linea terapeutica, solitamente con benzodiazepine;
- stadio 2 / SE definito: quadro di resistenza al trattamento di prima linea, che necessita somministrazione entro i primi 30 minuti di farmaci anticonvulsivi endovenosi;
- stadio 3 / SE refrattario (*refractory status epilepticus*, RSE): prosecuzione della clinica nonostante la somministrazione di benzodiazepine e di farmaci anticonvulsivi entro 30 minuti dall'esordio della resistenza, con necessità di introduzione di farmaci anestetici;

- stadio 4 / SE super-refrattario (*super-refractory status epilepticus*, SRSE): permanenza nello stato epilettico nonostante un trattamento con farmaci anestetici endovenosi per almeno 24 ore.

Oltre a questa classificazione in stadi è stato introdotto il concetto di “persistenza”, valido solamente per le forme RSE e SRSE, nel quale l’attività elettrica ipersincrona prosegue continua per almeno 7 giorni nonostante, rispettivamente, un’appropriata somministrazione di soli farmaci anticonvulsivi (in assenza di anestetici) o farmaci anestetici (con sviluppo di una “dipendenza” dai farmaci anestetici in continuo per controllare l’attività elettrica cerebrale).

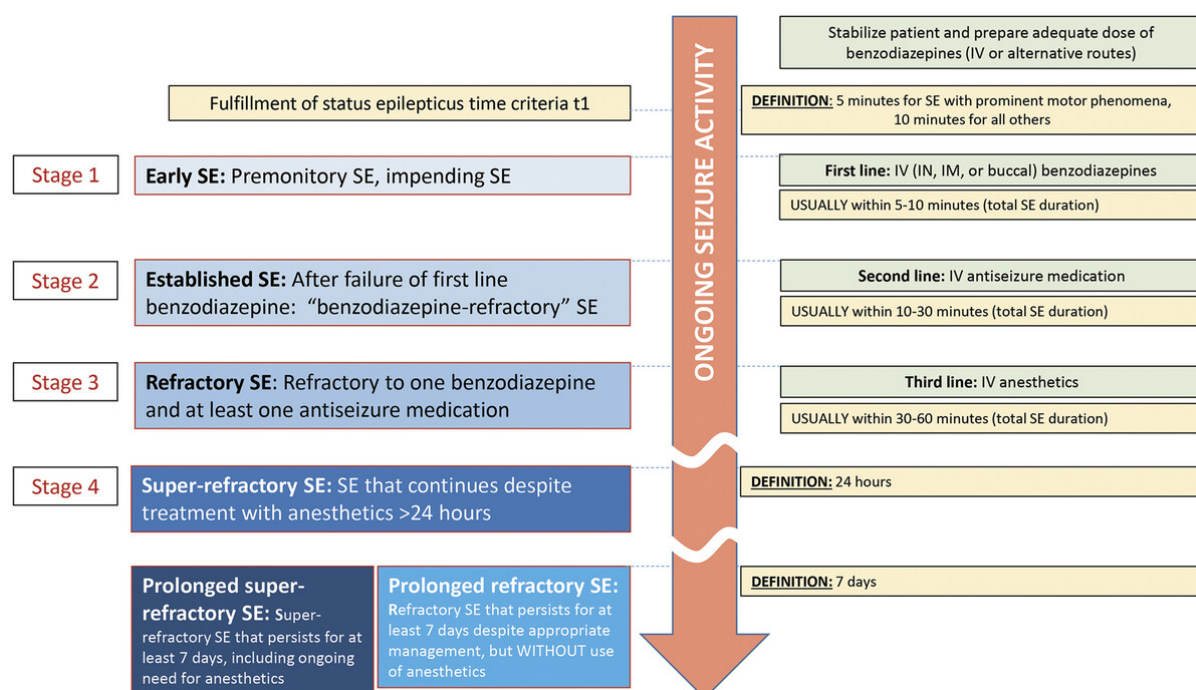


Figura 03 - Suddivisione in stadi temporali e farmacologici degli stati epilettici (Fonte: Nelson et al., 2018; Tab. 1)

1.3.Mortalità negli stati epilettici

Come già riportato in precedenza, lo stato epilettico in generale è una condizione neurologica ad elevata mortalità e morbidità, dove gli outcome possono variare molto in base a determinati fattori pregressi o emergenti. All’esordio di uno SE i principali fattori che sembrano avere un ruolo prognostico negativo sono:

- l’età ≥ 65 anni;
- un punteggio GCS (*Glasgow Coma Scale*) ≤ 8 all’esordio;

- un punteggio STESS (*Status Epilepticus Severity Score*) ≥ 3 ;
- un'attività elettrica critica continua;
- un'anamnesi epilettologica negativa;
- l'eziologia alla base dello stato;
- la presenza di comorbidità severe/potenzialmente fatali.

Successivamente in corso di ricovero si aggiungono ai fattori prognostici negativi la necessità di ventilazione per mezzo di intubazione orotracheale, complicazioni durante la degenza (specialmente sviluppo di ipotensione o infezioni) e la durata della permanenza in ambiente intensivistico (Tatlidil et al., 2020).

Dal punto di vista della morbidità post-ricovero, alcune delle sequele neurologiche più comuni (fino alla metà dei pazienti coinvolti) sono l'esordio di forme di epilessia strutturale post-stato, la ricorrenza di nuovi episodi di stato epilettico e la compromissione cognitiva e funzionale; oltre a ciò assumono un carattere di rilevanza le complicazioni funzionali che emergono dall'eventuale lunga permanenza in un contesto di cure intensive, quali ad esempio polineuropatie e miopatie "*critical illness-related*" (Migdady et al., 2022).

Il decesso intra-ricovero e nei primi 30 giorni post-dimissione risultano cumulativamente nel 15% circa dei casi (equamente divisi tra le due casistiche), mentre la mortalità precoce oltre i 30 giorni dalla dimissione riguarda un ulteriore 20% circa dei pazienti ricoverati per lo stato epilettico.

Le principali tre cause di mortalità intraospedaliera e a breve termine sono le complicanze dello stato epilettico (rappresentate nella metà dei casi da setticemia e polmonite), il perdurare dello stato epilettico o di ulteriori crisi recidivanti e infine gli effetti delle comorbidità dei pazienti, prevalentemente rappresentate da patologie cerebrovascolari e neoplastiche. Tra queste cause è possibile inoltre evidenziare come l'eccitotossicità neuronale dovuta allo stato sia responsabile "solamente" del 10% dei decessi intraospedalieri, a fronte della percentuale maggioritaria dovuta invece alle complicazioni infettive secondarie alla stessa lunga ospedalizzazione (Sirikarn et al., 2019).

Gli outcome di lungo periodo sono meno frequentemente e più difficilmente studiati, ma alcune recenti evidenze (Kaampi et al., 2024) suggeriscono che le ricadute in termini di aumento di mortalità e morbidità siano fenomeni che si protraggono negli anni successivi allo sviluppo di uno stato epilettico, specialmente in relazione alle comorbidità pregresse del paziente, al tipo di stato sviluppato ed al carico di disabilità rimanente alla dimissione. La mortalità sembra raggiungere un plateau entro i due-tre anni dall'esordio, mentre la qualità della vita risulta in chiara diminuzione entro i due anni successivi, evidenziando come i possibili effetti si possano estendere per almeno questo lasso temporale.

2.NORSE: *New-Onset Refractory Status Epilepticus*

2.1.Definizione ed epidemiologia NORSE

Il termine di recente introduzione NORSE (*New-Onset Refractory Status Epilepticus*) descrive una presentazione clinica tanto rara quanto devastante: un esordio di nuovo riscontro, quindi in un paziente con anamnesi epilettologica muta, di uno stato epilettico refrattario. Questi esordi acuti possono, specialmente nel paziente pediatrico, essere preceduti da importanti accessi febbrili prendendo il nome di FIRES (*Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome*); il rapporto e le vicinanze nosologiche tra NORSE e FIRES sono tuttora materia di dibattito tra gli addetti ai lavori, ma è stato lungamente ipotizzato che il meccanismo fisiopatologico sottostante possa essere comune e identificabile in una attivazione disregolata del sistema immunitario (Hirsch et al., 2018).

L'importanza della definizione di una terminologia univoca nel corso del *6th Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizure* nel Aprile 2017 ha permesso la creazione di un linguaggio condiviso a livello internazionale, fondamentale guida nella realizzazione di protocolli di diagnosi e terapia standardizzati, nonostante i diversi punti ancora oscuri su queste manifestazioni cliniche (Gaspard et al., 2018).

La dicitura di NORSE (e parimenti di FIRES) non è quindi una specifica diagnosi, ma una definizione clinica utile a classificare quei pazienti con presentazione di un RSE in assenza di una causa acuta o pregressa di natura strutturale, tossica o metabolica che sia identificabile nelle prime 72 ore di osservazione clinica, indagini strumentali e di laboratorio; nel caso, a seguito di un esteso work-up diagnostico comprensivo di ricerche molecolari su liquido cefalorachidiano, tossicologiche, infettivologiche ed autoimmuni, non emerga comunque una chiara eziologia il NORSE verrà classificato come “criptogenico” (c-NORSE; Tharmaraja et al., 2023).

Lo stato epilettico è già di per sé una presentazione neurologica infrequente, con un'incidenza globale di circa 36,1/100.000 casi-anno (95% CI: 26,2-48,5); l'incidenza degli stati epilettici refrattari è invece 7,2/100.000 (95%: 3,30-13,8) casi-anno e si stima che le presentazioni NORSE siano approssimativamente il 15-20% degli RSE, rendendole soggetti di difficile ricerca clinica le cui informazioni in letteratura si

basano prevalentemente su *clinical series* o report clinici (Trinka et al., 2022). Le differenti definizioni diagnostiche e la complessità di inquadramento sono una delle principali spiegazioni della variabilità dei tassi di incidenza in letteratura; nonostante le incertezze, l'incidenza di questa presentazione sembra avere una distribuzione bimodale con due picchi attorno i 25-30 anni e i 60-65 anni ed una prevalenza maggiore nel sesso femminile, mentre non sembrano essere state identificate significative differenze di incidenza tra i diversi gruppi etnici (Gaspard et al., 2015). Dal punto di vista epidemiologico va inoltre ricordato come la presentazione di tipo FIRES, preceduta da febbre, per quanto non esclusiva sia caratteristica prevalentemente della popolazione pediatrica.

Una stima sulla frequenza dei c-NORSE rispetto a tutte le manifestazioni refrattarie di nuova insorgenza (NORSE) si aggira attorno al 52% del totale, portando così alla conclusione che, nonostante gli approfondimenti, solo in metà dei casi sia possibile aggiungere nuove informazioni alla valutazione clinica dopo le prime 72 ore, tempistica prevista nelle linee guida entro la quale si dovrebbero riuscire ad escludere tutte le forme patogeneticamente legate ad alterazioni strutturali, tossiche o metaboliche.

Gli outcome a seguito di un esordio di c-NORSE sembrano non differire statisticamente da un NORSE ad eziologia definita dai primi accertamenti clinici, portando in generale ad un 60% dei pazienti dimessi con un pessimo outcome (definito come punteggio da 4 a 6 sulla *modified Ranking Scale*) ed una mortalità intra ricovero di circa il 20%; tra i principali fattori prognostici negativi, parimenti agli SE in generale, sono stati identificati i parametri di severità del quadro critico all'esordio, durata stessa dell'attività ipersincrona refrattaria e lo sviluppo di complicazioni (infettive o metaboliche) in corso di ricovero (Gaspard et al., 2015).

Anche in caso di sopravvivenza a lungo termine sono poi frequenti esordi di epilessia post-NORSE, associata ad altre sequele neurologiche quali alterazioni cognitive e comportamentali (Sculier et al., 2018).

2.2.Neuropatologia ed neurofisiopatologia del NORSE

Come detto in precedenza la classificazione di NORSE necessita dell'iniziale esclusione di cause primarie strutturali, tossiche o metaboliche per l'esordio di attività

epilettica continua. Nella maggior parte dei casi, anche a seguito di un'estensione dell'iniziale work up diagnostico, la condizione rimane comunque senza una causa eziologica chiara che possa guidare nella comprensione del meccanismo fisiopatologico.

Considerata la difficoltà ed i numerosi rischi nell'eseguire procedure invasive in pazienti ricoverati per stato epilettico, possiamo trarre alcune informazioni sulle caratteristiche neuropatologiche associate a questo quadro dallo studio dei campioni biotici chirurgici (esempio da procedure di neurochirurgia funzionale) o autotici.

In generale le principali evidenze neuropatologiche a seguito di uno stato epilettico sono una perdita di cellule neuronali associata a proliferazione delle cellule astrocitarie e della microglia; le due principali aree affette sembrano essere l'ippocampo e la corteccia cerebellare, con livelli medi di gliosi maggiori nei pazienti pediatrici rispetto i pazienti adulti. Negli specifici casi di NORSE è possibile poter evidenziare le stesse alterazioni comuni a tutti gli stati epilettici come la perdita neuronale ippocampale con gliosi astrocitaria e microgliale diffusa (sclerosi ippocampale); inoltre un'altra manifestazione riscontrabile in diversi pazienti è la presenza di un infiltrato perivascolare di linfociti T dall'incerto significato, ma comune a diverse altre forme di encefalite autoimmune, nel contesto di un danno alla barriera emato-encefalica (Hanin et al., 2023).

Questa evidenza, unita all'efficacia empirica di trattamenti immunomodulanti, ha suggerito un approfondimento del ruolo dei fenomeni infiammatori nello sviluppo di esordi NORSE. Attualmente con i pannelli anticorpali per liquido cefalorachidiano a disposizione nella pratica clinica è possibile isolare una causa autoimmune in circa il 19% dei casi e una causa paraneoplastica in un ulteriore 18% dei pazienti.

Dal punto di vista neurofisiopatologico i principali meccanismi che tracciano il collegamento tra le manifestazioni macroscopiche cliniche e le manifestazioni microscopiche neuropatologiche non sono ancora completamente comprese.

L'insorgenza di uno stato epilettico è associata a macroscopiche alterazioni dei principali parametri vitali, che sono state studiate prevalentemente in modelli primati (Meldrum & Horton, 1973): pressione sanguigna media, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura corporea, ionemia plasmatica e glicemia; gli

effetti combinati dell'aumento della gittata cardiaca, della vasocostrizione arteriosa periferica e della mobilitazione precoce delle riserve di glucosio permettono di divergere le principali risorse ematiche verso gli organi più colpiti e quindi più attivi, cioè cervello ed (in caso di forme convulsive) muscoli scheletrici. Queste risorse però vanno incontro ad un fallimento del compenso nutrizionale e dell'ossigenazione verso i 30 minuti dall'esordio dello stato, che specie nelle forme convulsive portano ad ipossia, acidosi lattica, ipertermia e rabdomiolisi secondarie alle contrazioni tonico-cloniche continue. Simili alterazioni sistemiche e dei parametri vitali sono state osservate in pazienti umani in corso di stato epilettico, nonostante la letteratura scientifica disponibile sia molto più ridotta (Aminoff & Simon, 1980).

Gli effetti metabolici e cardiovascolari sistemici non sembrano comunque sufficienti a causare da soli la sclerosi ippocampale rilevabile nei campioni autoptici, ma altresì la relazione di causa-effetto tra questa stessa gliosi astrocitaria reattiva e la clinica di stato epilettico è ancora lontana dall'essere chiarita dal punto di vista qualitativo (ad es. l'ordine temporale e di causa-effetto degli eventi cellulari) e quantitativo (ad es. eventuali correlazioni tra la durata / tipologia di crisi ed ampiezza anatomopatologica della sclerosi); una delle interpretazioni proposte è che possa essere questa stessa sclerosi un tassello fisiopatologico fondamentale nel mantenimento di un ambiente encefalico pro-infiammatorio ed ipereccitabile che, di concerto con l'attività delle cellule microgliali, promuova la prosecuzione dell'attività elettrica aberrante.

E' necessario tenere poi in considerazione che già la sola attività epilettica in sé è noto possa provocare danno e necrosi neuronale attraverso il fenomeno definito "eccitotossicità": l'eccessiva attivazione dei recettori glutammato, tra i principali meccanismi sinaptici per la trasmissione eccitatoria, a livello post-sinaptico provoca un massiccio afflusso intracellulare di ioni calcio il quale, attraverso alterazioni pleiotropiche del metabolismo neuronale, provoca la neurotossicità (Lipton & Rosenberg, 1994).

I recettori del glutammato possono essere (come quelli degli altri neurotrasmettitori amminoacidici) essere tradizionalmente divisi in due famiglie:

- i recettori ionotropici (AMPA, NMDA, kainato): recettori post-sinaptici che attraverso la loro regolazione controllano canali cationici (prevalentemente

Na⁺ e K⁺) che alterano l'equilibrio eletto-ionico tra l'ambiente intracellulare ed extracellulare, portando ad un influsso di ioni carichi positivamente che depolarizzano il potenziale di membrana del neurone post-sinaptico;

- i recettori metabotropici (mGluR): recettori con 7 domini transmembrana (7-TMDsR) accoppiati a proteine G che attraverso le loro lente azioni sul metabolismo cellulare regolano la plasticità sinaptica ed auto inibiscono il rilascio di ulteriore glutammato dal neurone stesso, attraverso meccanismi non ancora definitivamente chiariti (Purves et al., 2018).

In questa cornice neurofisiologica è noto poi che i canali ionotropici NMDA permettono, quando la membrana post-sinaptica in cui sono inseriti è già sufficientemente depolarizzata (specialmente dall'azione fisiologica dei canali AMPA o da altre alterazioni patologiche del bilancio ionico, es. malfunzionamenti della Na⁺/K⁺ ATPasi), l'ingresso nell'ambiente intracitoplasmatico anche di ioni Ca²⁺ la cui azione impatta su diverse vie di segnalazione intracellulare fino alla già citata neurodegenerazione.

Studi su modelli in vitro di stato epilettico hanno inoltre dimostrato che l'occorrenza di un'attività epilettica prolungata è associata ad una modifica dell'espressione superficiale dei recettori neurotrasmettitoriali sulla membrana post-sinaptica che potrebbe configurare il substrato neurofisiologico della refrattarietà alla terapia in alcuni stati epilettici (Fernandez et al., 2018). Nello specifico sembra instaurarsi un circolo vizioso a feedback positivo nel quale i recettori GABA-A (tra i principali recettori inibitori a livello encefalico, grazie all'effetto iperpolarizzante sulla membrana post-sinaptica degli ioni Cl⁻ che attraverso il recettore-canale entrano nello spazio intracellulare) vengono progressivamente internalizzati, con una severa diminuzione della risposta del neurone al loro neurotrasmettitore omonimo (GABA) o a suoi agonisti (tra cui le benzodiazepine, classe di farmaci utilizzati in prima linea per l'interruzione delle crisi epilettiche) a livello della sinapsi; parallelamente si è evidenziata un'aumentata presentazione sulla membrana post-sinaptica di canali NMDA responsivi al glutammato e mediatore centrale del processo di eccitotossicità come descritto precedentemente.

Queste evidenze indicano inoltre rilevanti ricadute cliniche, come ad esempio la refrattarietà progressiva di alcuni stati epilettici con una minor efficacia terapeutica

dei farmaci benzodiazepinici di prima linea (come es. diazepam, lorazepam, midazolam) nel terminare l'attività aberrante man mano che si allunga la distanza temporale dall'onset elettroclinico, effetto di resistenza alla terapia che invece non sembra essere presente quando vengono invece impiegati farmaci antagonisti del recettore NMDA (come es. ketamina, frequentemente somministrata in caso di RSE).

L'esordio di NORSE, specie quando criptogenico, solleva però alcuni interrogativi sulla presenza di possibili fenomeni non comuni ad un "semplice" RSE (Gaspard et al., 2018): il rapido esordio delle crisi e dell'evoluzione a stato super refrattario, la durata totale che può arrivare anche a settimane (a differenza di una riacutizzazione di epilessia cronica con esordio improvviso) e la rapida insorgenza nel periodo post-status di un'epilessia farmacoresistente senza un periodo di latenza (più frequentemente riscontrato nell'epilessia post-encefalitica).

Nonostante alcune caratteristiche cliniche (es. esordio, infezioni come fattori precipitanti) sembrano comuni a forme epilettiche legate ad errori del metabolismo o a forme di epilessia piressia-sensibili, non sono al momento state individuate mutazioni in specifici geni target.

Un'ipotesi proposta e sempre più discussa suggerisce che il collegamento tra gli aspetti neurofisiopatologici e gli aspetti clinici possa essere una risposta infiammatoria discontrollata a livello del Sistema Nervoso Centrale, con un massiccio rilascio di citochine pro-infiammatorie le quali sosterebbero un ambiente cellulare e sinaptico proconvulsivante. Questa ipotesi elegante renderebbe ragione sia del delay temporale tra un primo evento infettivo precipitante ed il vero esordio dello stato epilettico, sia della rapida evoluzione alla super refrattarietà guidata da mediatori infiammatori solubili nel fluido cerebrospinale (Gaspard et al., 2018).

Seguendo l'interpretazione di un discontrollo dell'infiammazione a livello intratecale si può avere anche una spiegazione della pleiocitosi liquorale riportata in precedenza, specialmente a predominanza linfocitaria T, all'interno degli spazi perivascolari come secondaria ad una lesione/aumentata permeabilità della barriera emato-encefalica (Hanin & Hirsch, 2025). In questo contesto, le molecole di segnalazione proinfiammatoria solubili più frequentemente riscontrate includono l'interleuchina 6 (IL-6), l'interleuchina 8 (IL-8/CXCL8), l'interleuchina 1 beta (IL-1 β) e il Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α), frutto di una massiccia e discontrollata attivazione

secondaria ad un evento infettivo degli effettori dell'immunità innata, con partenza dalla componente macrofagica e successivo reclutamento della componente neutrofila che amplifica la risposta infiammatoria. (Hanin & Hirsch, 2025).

Parallelamente sono stati identificati alcuni metaboliti solubili nel liquido cerebrospinale legati agli effetti di una risposta neuroinfiammatoria nella componente astrocitario-microgliale, la quale può essere indirettamente attivata anche da infezioni esterne al Sistema Nervoso Centrale. Tra i metaboliti identificati l'acido chinolinico, marcatore di attivazione microgliale, può rivestire un interessante tassello fisiopatologico in quanto può agire da agonista dei recettori NMDA per il glutammato, legando così a doppio filo l'eccitotossicità sinaptica con l'ambiente proinfiammatorio circostante e la ridotta integrità della barriera emato-encefalica (Dale et al., 2023).

2.3.Clinica e correlati EEG

Riprendendo la classificazione clinica descrittiva ILAE utilizzata in generale per gli stati epilettici (Trinka et al., 2015), la prima grande distinzione clinica è tra stati epilettici con preminente sintomatologia motoria (tonico-clonica, mioclonica, tonica o ipercinetica) o non-motoria/non-convulsiva. Successivamente è molto utile distinguere il livello di coscienza del paziente, distinguendo forme con consapevolezza mantenuta, anche parzialmente, e forme con severo impatto sulla vigilanza (con paziente sonnolento, stuporoso o in coma). Fatte queste iniziali distinzioni è quindi possibile riconoscere l'esistenza di cluster di fenomeni epilettici associabili ad eziologie, pattern EEG e livelli di compromissione residua molto variabili.

I principali cluster tra le forme con fenomeni motori prevalenti (*Convulsive Status Epilepticus*, CSE) sono:

- CSE tonico-clonico (con esordio generalizzato o secondariamente generalizzato);
- CSE mioclonico (con o senza compromissione della coscienza);
- CSE focale motorio (Jacksoniana, *epilepsia partialis continua*, stati avversivi, forme oculo-cloniche, paresi ictale);
- CSE tonico;
- CSE ipercinetico.

Parallelamente le principali forme di stato epilettico con fenomeni non-motori prevalenti (*Non-Convulsive Status Epilepticus*, NCSE) sono:

- NCSE con alterazione della coscienza (coma);
- NCSE generalizzato senza coma (stati di assenza tipica, atipica o mioclonica);
- NCSE focale (con alterazione o meno della coscienza)
- NCSE autonomico.

Un ulteriore parametro utile dal punto di vista clinico-eziologico è la definizione dello stato piretico con esordi, prevalentemente pediatrici, di stato epilettico legato a febbre (FIRES) ed esordi apiretici, più frequenti nella popolazione adulta.

A livello di analisi elettroencefalografica (EEG) i correlati elettrici associati agli SE comprendono una grande variabilità di patterns. La letteratura scientifica si è concentrata prevalentemente sull'identificazione degli specifici pattern di periodismo che permettono la conferma dello stato, specialmente quando non-convulsivo o intermittente; ciò nonostante nel corso degli studi sono stati raccolti dati limitati sull'esistenza o meno di tracce EEG che possano identificare una specifica causa eziologica (Grossman & Foreman, 2018).

I pochi pattern che possono avere una rilevanza diretta nell'indagine eziologica possono essere divisi in due macro categorie:

- pattern EEG legati ad una singola eziologia o sindrome-associati;
- pattern EEG con bassa specificità, ma suggestivi di un ristretto numero di cause ricercabili.

Alla prima macro categoria si associano i pattern detti “*extreme delta brush*” (caratterizzati da un'attività ritmica delta ad elevata ampiezza sovrapposta ad un'attività a frequenza beta) tipici delle encefaliti da anticorpi anti-NMDA (Schmitt et al., 2012) ed alcuni pattern associati a specifiche sindromi epilettiche come l'epilessia idiopatica generalizzata con crisi d'assenza (con attività sincrona bilaterale punta-onda a 3 Hz), la sindrome punta-onda continua durante il sonno (CSWS, con anomalie punta-onda continue a 1.5-2 Hz durante il sonno non-REM e frequente predominanza fronto-temporale) ed alcune forme della sindrome di Lennox-Gastaut

(con attività punta-onda lenta irregolare e generalizzata a 1-2.5 Hz, associata ad un ritmo di fondo più rapido a 10 Hz parossistico durante il sonno; Veggiotti et al., 1999). Alla categoria dei pattern a bassa specificità ma elevata suggestione per limitate categorie eziologiche appartengono invece le “*generalized periodic discharges*” (GPD), associate più frequentemente a disturbi infettivi, tossici, metabolici dell'encefalo o lesioni occupanti spazio nel tronco encefalico; mentre le “*lateral epileptiform discharges*” (LED) sono associate frequentemente ad eventi focali acuti (specie di natura cerebrovascolare) o, più raramente, a di disordini diffusi (Rodriguez et al., 2016).

2.4. Inquadramento eziologico e processo diagnostico

In generale le eziologie alla base di un esordio di stato epilettico possono essere molteplici e/o combinate, quindi risulta fondamentale adottare un approccio pragmatico all'inquadramento iniziale della possibile causa.

Durante la 22° edizione del *Journées Françaises de l'Épilepsie* (JFE) nel 2019, Valton e collaboratori (Valton et al., 2020) hanno suggerito un approccio finalizzato alla diagnosi eziologica degli stati epilettici basato sullo studio del pattern clinico di manifestazione (SE acuto o cronico, generalizzato o focale) e sul background anamnestico del paziente.

Da questo approccio, in considerazione dell'epidemiologia esistente in letteratura, sono state identificate alcune cause eziologiche da ricercare sistematicamente in caso di SE di nuovo esordio (NOSE) e NORSE, seguite da eziologie più rare che potranno essere valutate in caso di risposte negative agli screening iniziali.

Nello studio completo delle possibili cause di stato epilettico di nuova insorgenza le molte eziologie riscontrabili possono essere divise in:

- sintomatiche acute, cioè dovute ad un danno/alterazione intercorrente con l'esordio epilettico:
 - patologie acute cerebrovascolari (stroke ischemici, emorragie, trombosi venosa dei seni cerebrali, angiopatia amiloide infiammatoria)
 - patologie metaboliche (disordini glicemici, elettrolitici, insufficienza renale e/o epatica)

- patologie traumatiche cerebrali
- patologie autoimmuni (encefaliti autoimmuni sieropositive, encefaliti limbiche sieronegative, altre patologie autoimmuni sistemiche)
- encefaliti/meningiti infettive (batteri, virus, funghi e parassiti)
- patologie da prioni
- patologie da farmaci o sostanze (intossicazione o sospensione acuta di farmaci antiepilettici, benzodiazepine, alcol, oppioidi, neurolettici)
- cause iatrogene (post-neurochirurgia, post-terapia elettroconvulsivante);
- sintomatiche remote, cioè dovute a condizioni di danno/alterazione cerebrale secondarie a lesioni croniche progressive e/o stabilizzate:
 - sequele di patologie cerebrovascolari e malformazioni arterovenose
 - patologie oncologiche cerebrali in progressione
 - patologie mitocondriali congenite (MELAS, sindrome di Leigh, MERRF, NARP, mutazioni del gene POLG1)
 - altre patologie genetiche (aberrazioni cromosomiche, disturbi congeniti del metabolismo, malformazioni cerebrali/corticali, sindromi neuro-cutanee)
 - altre malformazioni cerebrali congenite o secondarie a neurochirurgia
 - patologie neurodegenerative.

Secondo l'approccio suggerito le eziologie da considerare sempre in caso di NOSE sono patologie cerebrovascolari acute, traumi cerebrali, infezione del sistema nervoso centrale, astinenza da alcol o sospensione improvvisa dei farmaci antiepilettici. Le indagini diagnostiche necessarie a confermare o escludere queste cause citate dovrebbero, anche secondo conferma delle più recenti raccomandazioni internazionali (Wickstrom et al., 2022), essere svolte con urgenza nelle prime 48-72h dal contatto con il paziente.

La flow chart diagnostica inizia con il check-up preliminare, solitamente svolto all'accesso presso il servizio Dipartimento di Emergenza ed Accettazione (DEA), attraverso la misurazione dei parametri vitali, l'esame obiettivo generale e neurologico (volto a definire la focalità o meno dello SE ed a ricercare indizi indiretti di altre patologie, come segni di intossicazione/venipuntura, infezione o porpora), un

dosaggio estemporaneo dei principali valori ematici (emocromo, glicemia, ionemia, funzione epato-renale), conferma elettroencefalografica dell'attività epilettica continua o ripetitiva ed eventuale dosaggio dei farmaci anticonvulsivanti se già in terapia domiciliare al paziente; sempre durante il passaggio attraverso il DEA, in caso di sintomatologia ambigua, specie se non-convulsiva, è indicata l'esecuzione di una TC encefalo diretta per l'esclusione di foci di sanguinamento diretto.

Segue poi la ricerca attraverso ulteriori esami strumentali di una possibile patologia emergente o pregressa che influenzi l'attività cerebrale come infezioni sistemiche/sepsi, patologie metaboliche acute, patologie oncologiche ed intossicazioni esogene; in questa fase è opportuno quindi far eseguire anche una risonanza magnetica (RM) cerebrale per andare a studiare il parenchima cerebrale affetto. Se tutti gli accertamenti suggeriti fino ad ora avessero dato risultato negativo, con elevata probabilità l'esordio verrà definito come c-NORSE fino all'acquisizione di maggiori elementi eziologici.

Confermato il quadro di RSE di non chiara eziologia, diventa quindi necessaria la ricerca di possibili quadri meningo-encefalitici attraverso emocolture e (se non controindicata) puntura lombare; in base all'analisi del liquor prelevato dalla puntura lombare i sospetti possono essere indirizzati verso un eziologia infettiva (in caso di alterazioni ispettive o chimico-fisiche) o verso un eziologia autoimmune (liquor limpido, senza macro alterazioni chimico-fisiche). In caso di sospetti infettivi dopo il prelievo liquorale l'indicazione è di impostare immediatamente una terapia anti-infettiva (antibatterica o antivirale in base allo specifico sospetto clinico) empirica. Tutti questi accertamenti iniziali fino al prelievo liquorale incluso è indicato avvengano nelle prime 48-72h.

In caso di RSE criptogenici/NORSE il processo diagnostico procede attraverso il completamento delle indagini: ripetizione degli esami di controllo ematici, angio-risonanza magnetica e/o veno-risonanza magnetica (eseguite con il mezzo di contrasto al gadolinio), screening completo degli agenti infettivi e degli auto-anticorpi sul liquor, screening tossicologico di sostanze velenose/d'abuso/farmaci; se anche tutta questa batteria d'esami dovesse risultare negativa è allora necessario ricercare marker ematici di patologia neoplastica (con relativi imaging di screening) o segni laboratoristici di patologie metaboliche o mitocondriali, compreso lo screening genetico per le mutazioni più frequenti.

In caso anche il work up diagnostico estensivo non fornisca alcun risultato utile a comprendere la causa eziologica dello stato, l'ultimo livello possibile di approfondimento richiede di valutare la possibile esecuzione di una biopsia cerebrale su cui compiere indagini immunoistochimiche.

2.5.Score clinici predittivi: STESS ed EMSE

L'utilizzo di score per la stratificazione degli outcome risulta di rilevante importanza all'atto del ricovero per definire, parallelamente alla clinica, il corretto setting assistenziale (degenza ordinaria o intensiva) per il paziente. Nessuno score risulta sufficientemente predittivo se utilizzato in maniera isolata, ma assieme forniscono strumenti utili per il confronto tra quadri clinici di diversi pazienti. Due tra le principali metodiche di scoring esistenti nello stato epilettico in generale sono la scala *Status Epilepticus Severity Score* (STESS) ed *Epidemiology-based Mortality score in Status Epilepticus* (EMSE); queste scale, anche se non specifiche, possono altresì essere utilizzate nella stratificazione del rischio in quadri NORSE.

Lo score STESS include i seguenti parametri: il livello di coscienza del paziente (da allerta a comatoso), la peggior tipologia di crisi avuta, l'età del paziente all'esordio (con un singolo cut-off stabilito ad 65 anni) e la storia pregressa di patologia epilettica. Un punteggio ≥ 3 punti su 6 punti totali (STESS-3), facilmente calcolabile in ogni setting di cura data l'assenza del parametro EEG, indica un aumento del rischio di mortalità con un buon valore predittivo negativo (Rossetti et al., 2008); tra i parametri considerati la tipologia di crisi "NCSE in coma" è risultata essere il fattore, seguito dall'età >65 anni, con maggiore influenza all'esordio sulla prognosi negativa del paziente (Brigo et al., 2023).

Lo score EMSE-EACE include invece parametri diversi con un approccio molto più "graduale" nella stratificazione del rischio, su una scala che può spaziare da 0 a più di 255 punti in base alle comorbidità, con un cut-off originariamente stabilito a ≥ 64 punti. Infatti i parametri di questa misurazione sono: l'età del paziente all'esordio (divisa in decenni, con punteggi ingravescenti con l'invecchiamento), la presupposta eziologia dello SE, l'aspetto globale qualitativo del tracciato elettroencefalografico peggiore e le altre comorbidità del paziente (che si sommano tra loro in caso di

coesistenza). La miglior stratificazione dei punteggi ed uno sguardo più olistico del paziente permettono all'EMSE-EACE una buona stima non solo della mortalità ma anche dell'outcome funzionale del paziente dopo lo stato epilettico, ma per essere calcolato richiede una raccolta anamnestica sufficientemente ampia e l'esecuzione di (almeno) un tracciato EEG. Esiste anche una versione più semplice dell'EMSE, detto EMSE-EAC che mantiene gli stessi parametri del primo con assenza del referto EEG nel calcolo; questa versione riduce il cut-off predittivo a 27 punti (Yuan et al., 2023).

Nessuna delle due scale sembra invece avere una predittività significativa in merito alla refrattarietà dello stato epilettico esordito.

Alcuni autori (Sairanen et al., 2020; Zhang et al. 2018) hanno recentemente proposto, con evidenze non-ancora definitive, la possibilità di aumentare i cut-off delle scale per massimizzare la sensibilità e specificità specialmente in merito agli outcome di sopravvivenza: le proposte per migliorare lo studio sulla mortalità intra-ricovero sarebbero di aumentare i cut-off per lo score STESS da 3 a 4 punti sui 6 punti totali (STESS-4; sensibilità 75.0%, specificità 73.6%), per lo score EMSE-EAC da 27 a 34 punti (EMSE-EAC-34; sensibilità 83.3%, specificità 65.3%) e per lo score EMSE-EACE da 64 a 79 (EMSE-EACE-79; sensibilità 70.0%, specificità 70.0%).

Un ulteriore score prognostico, che viene qui solamente accennato, è lo score END-IT creato attraverso un'analisi retrospettiva di stati epilettici (solamente) convulsivi ed ottimizzato nella predizione di outcome sfavorevoli (definiti come un punteggio da 3 a 6 sulla *modified Ranking Scale* (mRS), comprendendo quindi anche il decesso) a tre mesi dalla dimissione ospedaliera (Gao et al., 2016). I parametri considerati da questo score sono la presenza di encefalite, l'esordio come NCSE (poi mutato in CSE), la resistenza al diazepam, alterazioni all'imaging RM cerebrale e la necessità di intubazione orotracheale; ognuno di questi parametri vale 1 punto (con l'eccezione dell'imaging cerebrale che vale al massimo 2 punti: 1 punto per anomalie monolaterali all'imaging, 2 punti per anomalie bilaterali) ed il cut-off è stabilito a 3 punti sui 6 totali.

Tra gli score presentati non risulta che ve ne sia uno che sia indistintamente migliore o più efficace degli altri: ogni score tiene conto di parametri più o meno accessibili in una specifica fase della valutazione clinica e/o setting assistenziale, ma nonostante ciò diversi parametri valutati risultano avere forti correlazioni ed interrelazioni tra loro (ad es. lo stato di coma, valutato nello STESS e la necessità di intubazione orotracheale, valutata nello END-IT); il potere predittivo dei diversi score è statisticamente accettabile ma difetta di generalizzabilità tra differenti studi e/o coorti di pazienti, motivo per cui non possono essere utilizzati per stabilire livelli decisionali che modifichino l'approccio terapeutico discusso nelle precedenti raccomandazioni internazionali (Yuan et al., 2022).

2.6. Pregresso trattamento dello stato epilettico

Grazie alla definizione clinica univoca del NORSE nel 2017 è stato successivamente possibile indagare quale fosse all'epoca lo stato dell'arte sugli approcci terapeutici utilizzati fino a quel momento.

Prevalentemente, in maniera simile all'escalation terapeutica indicata nella gestione dei "classici" stati epilettici, avevano un ruolo centrale l'utilizzo di differenti linee di farmaci antiepilettici (in bolo con successiva dose di mantenimento) seguiti dai farmaci anestetici endovenosi in continuo; questa gestione, specialmente con l'introduzione di anestetici, migliorava acutamente la clinica e/o le anomalie elettroencefalografiche ma con frequente ricorrenza delle crisi una volta che i farmaci venivano interrotti o ridotti, con nessun miglioramento globale dell'outcome a lungo termine (Gaspard et al., 2018). Le linee di terapia utilizzate in caso di (super)refrattarietà anche al primo anestetico introdotto non erano però uniformi ma basate prevalentemente sull'esperienza clinica degli specifici professionisti delle terapie intensive; secondo una ristretta ma specifica survey sulla gestione dei NORSE diffusa tra i membri della *Neurocritical Care Society* nel 2014 (Kang et al., 2017) le più frequenti iniziali aggiunte farmacologiche in caso di resistenza ai farmaci anestetici erano ulteriori farmaci antiepilettici (come prima linea per il 77% dei rispondenti), ulteriori anestetici (prima linea nel 52%) e antimicrobici (prima linea nel 37%). Dalla stessa survey emergeva come l'attenzione nei confronti delle terapie immunomodulanti era generalmente scarsa come prime linee dopo l'instaurazione della refrattarietà, con utilizzo prevalente di boli di metilprednisolone ad alti dosaggi

per 5 giorni (cumulativamente da parte di meno del 70% dei rispondenti ed in meno del 15% come prima linea), mentre *plasma exchange* (PLEX) o immunoglobuline endovena non venivano considerate una linea terapeutica attuabile rispettivamente dal 24% e 29% dei rispondenti.

Similmente agli aspetti diagnostici, sempre indagati all'interno della precedentemente citata survey, l'approccio adottato dalla maggior parte dei professionisti che doveva gestire la (super)refrattarietà di stati epilettici sembrava dare maggior enfasi al trattamento di eziologie infettive ed alla necessità di interrompere rapidamente l'attività cerebrale ipersincrona, coerentemente con i protocolli basati sull'expertise allora esistenti (Shorvon & Ferlisi, 2011).

Successivamente, dato l'accumulo di sempre maggiori evidenze sul presunto ruolo dell'infiammazione nell'eziologia di NORSE (specialmente criptogenici) pur in assenza di un consensus internazionale, il ruolo dell'immunomodulazione ha cominciato a standardizzarsi attraverso l'utilizzo di dosaggi comuni ed ampliarsi attraverso una maggior considerazione dei farmaci immunomodulanti non-steroidi di seconda linea (es. tacrolimus, rituximab, ciclofosfamide e anakinra). Parallelamente a questo aumento di evidenze positive su farmaci già utilizzati per le encefaliti autoimmuni note, è aumentato anche l'interesse in tutte quelle sostanze o integrazioni cliniche che potessero aumentare gli effetti anti-infiammatori: dieta chetogenica, somministrazione di cannabidiolo ed ipotermia terapeutica (Gaspard et al., 2018). Il razionale immunomodulante di queste linee terapeutiche verrà poi approfondito nel prossimo capitolo.

2.7. Aggiornamento delle linee guida sul trattamento

A seguito delle crescenti evidenze cliniche raccolte dopo la definizione clinica di NORSE, nel 2022 un gruppo internazionale di esperti si è riunito per creare un consensus di raccomandazioni aggiornate sul trattamento di NORSE e FIRES (Wickstrom et al., 2022); dato che le evidenze in questione sono spesso e prevalentemente tratte da studi retrospettivi l'obiettivo era di fornire non delle linee guida rigide, ma una *proof on concept* che considerasse maggiormente il ruolo dell'immunomodulazione.

Le evidenze selezionate attraverso il metodo Delphi su un panel internazionale di 48 esperti, hanno permesso la creazione di 85 raccomandazioni che hanno raggiunto il livello di consenso divise in 5 macroambiti: caratteristiche di NORSE/FIRES, processo diagnostico, trattamento nella fase acuta, trattamento della fase post-acuta (successiva alla risoluzione dello stato epilettico) ed indicazioni sul reporting dei casi e sulle future priorità di ricerca clinica.

In questo elaborato ci si concentrerà prevalentemente sugli aspetti del trattamento nella fase acuta dello stato epilettico refrattario, riportando ora il contenuto delle raccomandazioni e spiegando il razionale farmacodinamico nel prossimo capitolo.

In accordo con le precedenti indicazioni esistenti, rimangono salde le raccomandazioni che la gestione dei pazienti con NORSE/FIRES (adulti o pediatrici) sia svolta all'interno di centri esperti (*"tertiary center"*, inteso come ospedali altamente specializzati/ospedali universitari), con possibilità di presa in carico da parte di personale con expertise neuro-intensivistica. Altri aspetti mantenuti dalle linee guida sulla gestione degli stati epilettici e dalle precedenti raccomandazioni in merito agli stessi refrattari di nuova insorgenza sono l'utilizzo di in prima linea di farmaci agonisti GABAergici (benzodiazepine) ed antiepilettici seguiti, in caso di inefficacia di due diversi antiepilettici consecutivi, dall'introduzione di farmaci anestetici nelle prime 48 ore dall'esordio (Wickstrom et al., 2022).

Una delle prime modifiche sensibili è invece l'indicazione di una prima linea immunologica, da introdurre in caso di refrattarietà ai trattamenti, entro le prime 72 ore dall'esordio con una preferenza iniziale nei confronti dell'utilizzo di metilprednisolone pulsato (a boli giornalieri) endovenoso; maggiore attenzione clinica viene poi data anche all'utilizzo di immunoglobuline endovenose (IgIv), le quali possono essere considerate una valida prima linea alternativa o aggiuntiva allo steroide stesso. Successivamente, in assenza di sospetti o evidenze di eziologie infettive, se la mancata risposta all'immunomodulazione iniziale perdura oltre i 7 giorni dall'esordio dello stato, l'indicazione riportata è di introdurre immunoterapie di seconda linea basate sull'eziologia sospettata dalla clinica; attualmente però non vi è una chiara evidenza di sostegno verso specifici farmaci immunomodulatori per la seconda linea, con l'eccezione dell'utilizzo specifico di rituximab in caso di identificazione di anticorpi patogenetici liquorali o sierici. E' poi suggerita, in caso di

presentazioni classificate come refrattarie criptogeniche (senza caratteristiche sospette per encefalite autoimmune) a seguito di tutte le iniziali indagini diagnostiche, l'introduzione di farmaci anti-mediatori infiammatori come antagonisti del recettore dell'interleuchina 1 (IL-1Ra) e dell'interleuchina 6 (IL-6Ra).

Ulteriori indicazioni più definite sono date anche per altri interventi terapeutici paralleli come l'introduzione della dieta chetogenica, preferibilmente per via enterale (es. attraverso sondino naso-gastrico, gastrostomia/digiunostomia percutanea se già posizionate), entro la prima settimana dall'esordio sintomatico specialmente in casi severi e l'utilizzo del *plasma exchange* terapeutico (PLEX), che può rientrare nelle terapie parallele agli immunomodulanti di prima linea, ma non deve per questo ritardare in nessun modo l'inizio dei successivi trattamenti indicati. Infine, con un profondo grado di accordo, sono state date indicazioni negative in merito all'utilizzo di cannabidiolo ed ipotermia terapeutica nella fase acuta dello stato (Wickstrom et al., 2022).

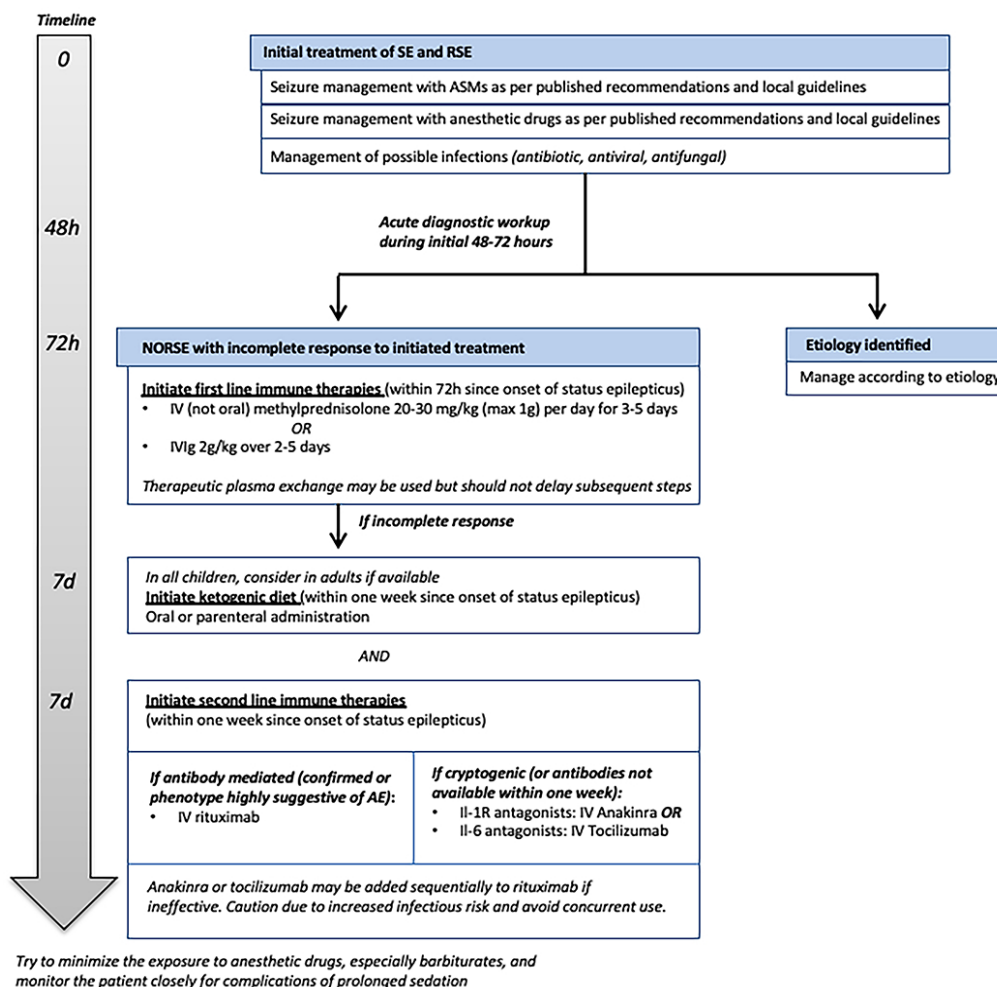


Figura 04 - Algoritmo raccomandato per il trattamento di fase acuta di NORSE/FIRES (fonte Wickstrom et al., 2022; Fig. 2)

Note: ASM = farmaci antiepilettici, IV = per via endovenosa, IVIG = immunoglobuline endovenose, RSE = stato epilettico refrattario, SE = stato epilettico

Nel 2024 sono state recepite queste raccomandazioni anche dalla Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE) che, adattando la tabella soprastante, ha pubblicato le nuove linee guida nazionali per la gestione clinica del NORSE, aggiornando il proprio precedente position paper su “La terapia dello Stato Epilettico” aggiornato nel 2019 (LICE - Linee guida, raccomandazioni e PDTA).

3. Immunomodulazione in NORSE

3.1. Infiammazione ed epilettogenesi

L'idea di un rapporto stretto tra epilessia e infiammazione del Sistema Nervoso Centrale (SNC) è discussa ed indagata da ormai almeno 20 anni. L'infiammazione, secondaria a cause identificabili o meno, è sostenuta da componenti immunitarie innate e adattative il cui operato è coordinato da una ampia rete di mediatori molecolari solubili nel plasma e nel liquor che risultano avere effetti pleiotropici anche a livello encefalico stesso: aumento della permeabilità della barriera emato-encefalica, aumento dell'eccitabilità neuronale ed influenza negativa sulla sopravvivenza neuronale (Vezzani & Granata, 2005). Già gli iniziali studi su modelli sperimentali murini identificavano dopo crisi epilettiche indotte livelli anormalmente elevati di interleuchina-1-beta ($IL-1\beta$), *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α) e interleuchina-6 (IL-6) i cui recettori sono ampiamente espressi in neuroni, microglia e astrociti; parallelamente a questi cardini molecolari del signaling infiammatorio, sono stati identificati anche effetti di induzione dell'enzima COX-2 (ciclo-ossigenasi tipo 2) all'interno degli astrociti, nei quali sembra promuovere la produzione relativa di prostaglandine e promuovere inoltre l'eccitotossicità neuronale legata ai recettori NMDA.

In assenza di una risposta univoca sono state proposte due principali spiegazioni sull'origine dell'ambiente infiammatorio epilettogeno: nel primo scenario la flogosi è secondaria ad un danno cerebrale di altra natura (es. trauma, malformazioni corticali, attività epilettica sporadica, infezioni), il quale successivamente stimola la circolazione liquorale dei mediatori infiammatori con i loro effetti collaterali; nel secondo scenario invece il SNC è soggetto agli effetti di una risposta infiammatoria sistemica e sviluppata a distanza (es. infiammazioni sistemiche, malattie infiammatorie croniche, convulsioni associate a febbre specie in età pediatrica; Vezzani & Granata, 2005).

I primi approfondimenti sperimentali nel rapporto tra stati epilettici e flogosi sono andati a focalizzare come il danneggiamento della barriera emato-encefalica, riscontrabile a seguito di un'attività epilettica prolungata (come nello stato epilettico), possa a sua volta promuovere un microambiente pro-epilettogeno con sviluppo di

forme epilettiche residuali; questo fenomeno sembra infatti essere collegato all'aumentata permeabilità della membrana emato-encefalica ad alcune sostanze (come l'albumina plasmatica) ed il loro spostamento nel liquor con conseguente attivazione della componente microgliale, aumento dell'eccitabilità neuronale e riduzione della sinaptogenesi (Gorter et al., 2015).

Successivamente l'interesse si è ampliato al ruolo “precoce” che l'infiammazione può avere anche nel determinare la genesi, la gravità e la durata di uno stato epilettico: si instaura un “circolo vizioso” sostenuto da diverse pathways di segnalazione intracellulare che convogliano le loro azioni sull'attivazione della via di NF- κ B, un fattore di trascrizione nucleare che agendo a livello delle cellule del SNC permette di modulare la neuroinfiammazione e spiegare parte delle alterazioni anatomopatologiche riscontrate negli stati epilettici (riduzione dello sprouting neuronale, proliferazione microgliale, alterazione della neurogenesi; Kothur et al., 2019; Wang & Chen, 2018).

Parallelamente negli ultimi 10-15 anni si è approfondita l'attenzione non solo sull'infiammazione come driver di epilettogenesi secondaria, ma anche su possibili trigger autoimmuni alla base di encefaliti limbiche accompagnate da stati epilettici: in aggiunta a tutte le componenti anticorpali paraneoplastiche ad elevato significato clinico (es. autoanticorpi Hu, Ma2, CV2/CRMP5, ect), sono state isolate nel corso del tempo diverse famiglie autoanticorpali che targhettano antigeni sulla superficie cellulare o all'interno dei bottoni sinaptici; tra i casi di encefaliti limbiche non legate direttamente a cause paraneoplastiche possiamo riscontrare significative positività ad autoanticorpi anti-NMDAR, AMPAR, mGluR5, LGI1, GABA(B)R, DPPX i cui quadri clinici e specialmente epilettologici sembrano avere un'ottima risposta all'immunoterapia (Davis & Dalmau, 2013). Da citare sicuramente sono anche le positività clinicamente significative ad anticorpi anti-GAD, che targhettano antigeni intracellulari e hanno però una moderata risposta agli approcci immunomodulanti.

Queste forme, spesso classificate come autoimmuni a seguito della conferma laboratoristica di isolamento di auto-anticorpi su siero o liquor, sono però “solo” quelle di cui conosciamo a sufficienza l'effettore anticorpale da poterlo individuare con metodiche analitiche standard.

Table 1. Autoantigens of encephalitis associated with seizures and status epilepticus					
	Syndrome	Clinical significance	Location of epitopes	Frequency of systemic tumor	Response to immunotherapy
Intracellular paraneoplastic antigens					
Hu	Limbic, cortical encephalitis	High	Intracellular	>90%	Infrequent
CV2/CRMP5	Limbic encephalitis	High	Intracellular	>90%	Infrequent
Ma2	Limbic, diencephalon, upper brainstem encephalitis	High	Intracellular	>90%	Moderate
Amphiphysin	Limbic encephalitis, stiff-person syndrome	High	Intracellular	>90%	Poor
Cell-surface or synaptic antigens					
NMDAR (NR1)	Psychosis, dyskinesias, autonomic instability, hypoventilation	High	Extracellular	Varies with age, gender, and ethnicity	Frequent
LGII	Limbic encephalitis, tonic seizures (faciobrachial dystonic seizures)	High	Extracellular	<10%	Frequent
Caspr2	Encephalitis, Morvan's syndrome, neuromyotonia	High	Extracellular	~40%	Frequent
GABA(B) receptor	Limbic encephalitis, early and prominent seizures	High	Extracellular	70%	Frequent
AMPA (GluR1/2)	Limbic encephalitis (frequent relapses)	High	Extracellular	70%	Frequent
mGluR5	Limbic encephalitis	High	Extracellular	>90%	Frequent
DPPX(subunit of Kv4.2 K ⁺ channel)	Encephalitis, frequent relapses	N/A	Extracellular	N/A	Frequent
GAD	Limbic encephalitis, refractory epilepsy, stiff-person syndrome, cerebellar dysfunction	High (may occur with cell-surface antibodies)	Intracellular	<5%	Moderate
Antigens of unclear clinical significance					
AMPA (GluR3)	Rasmussen's encephalitis	Unclear	Extracellular?	No tumor association	Infrequent
VGKC-protein complex antibodies different from LGII/Caspr2	Multiple neurological symptoms, from neuropathy to encephalitis with seizures	Low	?	?	Variable
Thyroid peroxidase	Hashimoto's encephalitis	Low	Intracellular	No tumor association	Frequent

Figura 05 - Tabella riassuntiva degli autoantigeni riscontrati in forme di encefalite associate ad epilessia e stati epilettici, con sindromi/sintomi clinici collegati, localizzazione degli epitopi, frequenza di associazione con neoplasie sistemiche e grado di risposta all'immunoterapia (fonte Davis & Dalmau, 2013; Tab. 1)

La possibile (e probabile) presenza di altre forme anticorpali di cui non siamo a conoscenza potrebbe portarci quindi a classificare, a seguito delle analisi di laboratorio ordinarie, un quadro di encefalite limbica come “encefalite sieronegativa”, fornendo una possibile interpretazione eziopatogenetica a tutte quelle forme di grave stato epilettico sine materia (per l'appunto NORSE) e motivando il cambiamento nelle raccomandazioni relative all'immunomodulazione nel 2022; specialmente l'utilizzo di farmaci immunomodulanti di seconda linea entro la prima settimana ha conosciuto un nuovo interesse da parte dei clinici neuro-intensivisti, con un trend crescente nella somministrazione che rispecchia l'aumento di letteratura prodotta sullo specifico tema (Hanin et al., 2024).

3.2. Linee iniziali nella terapia immunomodulante

Come introdotto nella precedente presentazione delle nuove linee guida (Wickstrom et al., 2022), l'indicazione per l'inizio della prima linea di immunomodulazione è nelle prime 72 ore dello stato, nel caso di mancata risposta agli interventi terapeutici

precedenti; la maggior parte dei professionisti che hanno partecipato al consensus di raccomandazioni hanno inoltre sostenuto positivamente un inizio ancor più precoce della prima linea immunomodulante, cioè entro le 48 ore dall'esordio e/o non appena fosse stato possibile escludere le più comuni eziologie infettive. Le premesse fisiopatologiche per prioritizzare la terapia immunomodulante sono infatti collegate alle crescenti evidenze sui pattern citochinici associati ai NORSE/FIRES: questi non sembrano solamente reattivi ai danni dovuti all'eccitotossicità prolungata, ma direttamente legati ad un iperattivazione primaria del sistema immunitario (Kothur et al., 2019).

Secondo le raccomandazioni discusse dal panel di esperti la prima linea immunomodulante è costituita dalla somministrazione parenterale di boli di metilprednisolone con una posologia di 20-30 mg/kg/die, fino ad un massimo di 1000 mg, per 3-5 giorni consecutivi; la somministrazione di steroidi enterali non è considerata un'alternativa percorribile specialmente a causa della mancanza di studi e della cinetica di assorbimento non prevedibile in pazienti comatosi. Alcuni esperti coinvolti sembrano riportare un maggior favore nei confronti del desametasone, grazie alla migliore penetrazione farmacologica della barriera emato-encefalica, mentre altri pur sostenendo la superiorità del metilprednisolone ne pongono il dosaggio massimo giornaliero a 2000 mg (2 g/die).

Una valida alternativa al trattamento con steroidi parenterali è l'utilizzo di immunoglobuline endovena (Ivlg), le quali risultano avere inoltre un importante ruolo terapeutico in infezioni specialmente batteriche che non possono essere escluse con certezza nelle prime indagini diagnostiche microbiologiche. Le Ivlg sono state raccomandate, secondo le prassi cliniche più diffuse, con una posologia totale di 2 g/kg ripartiti su 2-5 giorni consecutivi; nonostante l'attuale assenza di evidenze rispetto a specifiche posologie o frequenze di somministrazione (cioè la ripartizione giornaliera del dosaggio cumulativo di Ivlg), è stato raggiunto comune accordo sull'utilizzo del protocollo immunomodulante già applicato nella fase acuta di altre patologie neurologiche (primariamente miastenia gravis e poliradicolonevriti come Sindrome di Guillain-Barré, polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante,

neuropatia motoria multifocale) e non (es. Malattia di Kawasaki, trombocitopenia immune primaria; Danieli et al., 2025).

Non ci sono attualmente evidenze specifiche che propendano per l'uso combinato delle immunoglobuline assieme allo steroide parenterale rispetto all'uso sequenziale delle stesse, a patto che prima dell'inizio del trattamento vengano completati tutti i prelievi sierici e liquorali per la ricerca di eventuali autoanticorpi.

3.3. Successive linee nella terapia immunosoppressiva

Successivamente alla mancata risposta terapeutica della prima linea immunomodulante nella prima settimana dall'esordio, è stato meglio definito l'utilizzo dei farmaci immunologici di seconda linea. L'approccio raccomandato, a differenza del passato, prevede una rapida e decisa escalation a queste linee terapeutiche in fase acuta, anche se si evidenzia la necessità di ulteriori studi prospettici per poter bilanciare il rischio di sovratrattamento e gli effetti collaterali con i benefici in fase acuta (controllo delle crisi epilettiche) e cronica (diminuzione della disabilità long-term e dell'epilessia farmaco-resistente post-NORSE; Hanin et al., 2024); attualmente la maggior parte dei dati a disposizione dell'efficacia delle terapie di seconda linea deriva da *case report* e/o da *case series* con campioni numericamente limitati.

L'utilizzo delle terapie di seconda linea in un trattamento tardivo (inteso come settimane dall'esordio clinico) dello stato refrattario ha incontrato una blanda ma univocamente positiva raccomandazione da parte degli esperti, primariamente basata sulla loro esperienza clinica e su casi aneddotici in quanto, a fronte dell'assenza di evidenze scientifiche su questo aspetto, il rapporto tra costi e benefici presunti nell'introduzione di una qualsiasi terapia immunomodulante in uno stato epilettico refrattario di eziologia ignota risulta positivo.

In merito allo specifico agente farmacologico immunomodulante per la fase acuta il consensus di raccomandazioni internazionali non ha identificato un chiaro favore verso una molecola o una classe farmacodinamica rispetto ad un'altra, ma l'indicazione prevalente è di compiere la scelta basandosi sull'eziologia presunta e più nello specifico sul presunto stato di sieropositività o sieronegatività ad anticorpi patogenetici identificabili: in caso di identificazione o forte sospetto per presenza di anticorpi patogenetici (es. anticorpi anti-NMDAR, AMPAR, GAD, mGluR5, LGI1,

GABA(B)R, DPPX) il farmaco di scelta è il rituximab, un anticorpo monoclonale anti-CD20 che distrugge i linfociti B produttori di anticorpi, secondo la posologia di 375 mg/m²/settimana per 4 settimane; in caso invece di NORSE criptogenici (c-NORSE) e/o encefaliti sieronegative (senza caratteristiche di autoimmunità) gli immunomodulanti raccomandati si orientano su antagonisti delle citochine e più nello specifico anakinra, un IL-1Ra (antagonisti del recettore dell'interleuchina 1) con posologia parenterale di 100 mg ogni 6 ore (400 mg/die) e tocilizumab, un IL-6Ra (antagonisti del recettore dell'interleuchina 6) con posologia parenterale di 8 mg/kg in singola dose (fino ad un massimo di 800 mg/die).

Non ci sono evidenze che propendano per un farmaco piuttosto che per l'altro al momento, ma dalla revisione delle opinioni del panel esperto è emerso che anakinra risulti avere un ruolo preponderante come farmaco di scelta nei casi di FIRES pediatrici, mentre tocilizumab più frequentemente è utilizzato come farmaco di seconda priorità in caso di mancata risposta a rituximab (negli adulti) o anakinra (nei pediatrici).

Nella letteratura scientifica si è considerato inoltre l'utilizzo di altri farmaci per l'immunomodulazione di seconda linea tra cui ciclofosfamide, desametasone intratecale (specialmente in casi di FIRES pediatrici), farmaci anti-TNF α o anti-JAK/STAT, i quali però sono sostenuti solo da scarsi e recenti evidenze su bassi numeri di pazienti (Shah et al., 2025).

3.4. Utilizzo del *plasma exchange*

L'utilizzo del *therapeutic plasma exchange* (PLEX o TPE), pur essendo stato inserito tra le raccomandazioni relative alle terapie di prima linea, è risultato avere un ruolo esclusivamente "aggiuntivo" all'utilizzo di steroide o immunoglobulina endovenosa da iniziare entro le prime 72 ore, a patto che questo intervento non rallenti l'inizio delle prime linee di terapia. Nonostante l'utilizzo del *plasma exchange* nelle patologie encefalitiche sia noto ed utilizzato da anni sia in adulti (Abboud et al., 2021) sia nel pediatrico (Eyre et al., 2019), attualmente non vi sono ancora evidenze che l'efficacia complessiva della pratica giustifichi appieno le possibili complicazioni clinico-assistenziali della stessa: i principali rischi associati alla pratica riguardano l'aumento del rischio di sanguinamento, l'importante spostamento di volumi con le

possibili ripercussioni emodinamiche (specie in pazienti con problematiche disautonomiche) e le problematiche relative al posizionamento e gestione di un catetere venoso centrale bilume.

L'utilizzo di PLEX, secondo protocolli terapeutici da discutere con il personale dell'unità di immunoaferesi, in combinazione ad altri trattamenti endovenosi di prima linea può però essere valutato specialmente in quei pazienti con un esordio clinico severo (soprattutto in caso di positività autoanticorpali o sospetto clinico della stessa) o in pazienti con controindicazioni all'utilizzo di steroide ad alti dosaggi (Abboud et al., 2021).

3.5. Altri possibili interventi

Oltre agli interventi descritti come immunomodulazioni di prima e seconda linea all'interno delle attuali raccomandazioni internazionali sono stati ridiscussi alcuni interventi integrativi applicabili parallelamente e l'unico su cui si è arrivati ad una indicazione favorevole è l'introduzione di una dieta chetogenica entro i primi 7 giorni dall'esordio.

L'utilizzo di un regime alimentare chetogenico (ricco quindi di proteine e grassi e povero di carboidrati) è noto ed utilizzato da circa un secolo per il controllo cronico della patologia epilettica (Withrow, 1980), ben prima che se ne comprendessero appieno tutti i positivi effetti sul neuro-metabolismo, sulla neuro-infiammazione e sulla neuro-trasmissione. Nel corso degli ultimi decenni, grazie al miglioramento delle opzioni terapeutiche farmacologiche ed a causa della difficile compliance del paziente e dei familiari al regime chetogenico, questo intervento nutrizionale è stato indicato come terapia di ultima linea in caso di epilessie generalizzate (specialmente pediatriche) farmaco-resistenti e non aggredibili chirurgicamente (Borowicz-Reutt et al., 2024). Nonostante i ridotti campioni di pazienti studiati nel corso del tempo, l'elevata efficacia dimostrata in casi selezionati e la pressochè assenza di effetti collaterali acuti (salvo in pazienti con difetti congeniti del metabolismo) ha portato l'interesse per la nutrizione chetogenica enterale all'interno della gestione terapeutica degli stati epilettici refrattari (Shorvon & Ferlisi, 2012). Le evidenze disponibili propendono per una maggior efficacia della nutrizione chetogenica nella popolazione pediatrica, ma l'introduzione della stessa anche in casi di NORSE nella popolazione adulta sembra avere comunque un effetto positivo sulla durata dello stato epilettico

misurata dal raggiungimento dello stato di chetosi/chetonuria, circa 24-72 ore dopo il cambiamento di regime nutrizionale enterale via sondino nasogastrico (SNG) o gastrostomia percutanea (PEG) o, in caso di impossibilità, per via parenterale (Nabbout et al., 2023).

Ulteriori interventi non direttamente immunomodulanti ma discussi nella gestione acuta di NORSE senza aver ottenuto sufficiente supporto da parte delle *expert opinions* e delle evidenze disponibili sono l'introduzione di cannabidiolo come adiuvante nel controllo dell'attività cerebrale ipersincrona e l'induzione di un ipotermia terapeutica controllata a scopo neuroprotettivo ed anticonvulsivante (Wickstrom et al., 2022). Allo stesso modo un ultimo intervento, discusso all'interno del corpus di raccomandazioni solamente in merito alla fase post-acuta, ma di crescente interesse anche nel trattamento iniziale degli stati epilettici refrattari, è la stimolazione nervosa vagale (*Vagal Nerve Stimulation*, VNS): questo approccio viene effettuato attraverso l'impianto chirurgico sottocutaneo di un piccolo stimolatore elettrico con elettrodi che decorrono sottocute fino a raggiungere il nervo vago sinistro all'altezza dei muscoli scaleni nella regione laterocervicale (sinistra), così da cercare di modulare l'attività cerebrale attraverso diversi pattern di impulsi elettrici regolari trasmessi lungo le afferenze vagali fino al nucleo del tratto solitario e successivamente al resto della corteccia cerebrale attraverso le vie di neurotrasmissione serotoninergica e noradrenergica (Dibué-Adjei et al., 2019; Pichardo-Rojas et al., 2025).

4. Materiali e metodi

4.1. Disegno dello studio e criteri di inclusione

Per valutare l'efficacia della raccomandata somministrazione precoce di terapie immunomodulanti nell'esordio di NORSE, è stato realizzato uno studio retrospettivo con i dati dei pazienti ricoverati presso l'Azienda Ospedale-Università Padova (AOUP).

L'Azienda Ospedale-Università Padova, è una delle più grandi Aziende Sanitarie d'Italia e la più grande del Nord Italia in quanto, dopo l'acquisizione dell'Ospedale Sant'Antonio (sempre situato in Padova a poca distanza dal polo centrale in via Giustiniani), dichiara una capacità complessiva di oltre 1700 posti letto di cui circa 80 ad alta intensità di cura (terapia intensiva), favorendo così una centralizzazione dei pazienti più gravi (es. gli stati epilettici refrattari) da buona parte degli ospedali periferici della regione; i posti letto di terapia intensiva, centrali nella gestione dei pazienti studiati in questo elaborato, sono divisi all'interno dell'Azienda in 6 strutture funzionali: 4 terapie intensive multidisciplinari, una terapia intensiva post-operatoria cardiocirurgica ed una terapia intensiva neurologica / post-operatoria neurochirurgica. Si segnala anche la presenza in Azienda di un'ulteriore terapia intensiva a vocazione pediatrica con 10 posti letto gestiti direttamente dal personale sanitario della Pediatria e che non è rientrata all'interno dei database analizzati in questo elaborato.

I pazienti di questo studio retrospettivo sono stati selezionati da un database raccolto dalla UOC Clinica Neurologica, nel quale sono raccolte a scopo di ricerca informazioni su tutti i pazienti ricoverati e/o diagnostica dal personale medico della Clinica come stato epilettico.

Il database, dal suo inizio nel settembre 2022 al termine selezionato per la raccolta dei dati nel marzo 2026 (42 mesi), conteneva 190 pazienti. Da questo pool iniziale sono stati inizialmente esclusi pazienti aventi un'anamnesi epilettologica pregressa positiva (49 pazienti, 25.8% del database iniziale) e i pazienti che hanno sviluppato stato epilettico secondario ad un evento di anossia cerebrale (prevalentemente arresti cardiaci e complicanze vascolari intraoperatorie; 29 pazienti, 15.3% del database iniziale).

Sono stati definiti quindi i criteri di inclusione per lo studio:

- ricovero presso l'Azienda Ospedale-Università Padova (polo via Glustiniani o Ospedale San Massimo);
- età maggiore di 16 anni (in quanto i casi di età minore sono stati gestiti in autonomia all'interno della Terapia Intensiva Pediatrica dell'Azienda);
- esordio di NORSE (stato epilettico refrattario di nuova insorgenza), compresi esordi secondari ad eziologie encefalitiche;
- assenza di eziologie post-anossiche e/o alterazioni strutturali cerebrali.

I pazienti selezionati sono stati divisi successivamente in due gruppi in base all'utilizzo o meno di immunomodulanti: il primo gruppo comprendeva i pazienti trattati solo attraverso l'utilizzo di farmaci antiepilettici e farmaci anestetici, senza immunomodulazione (*standard of care*) ed utilizzato come gruppo di controllo; il secondo comprendeva invece i pazienti trattati con aggiunta di immunomodulanti di prima linea (boli endovenosi di metilprednisolone 1000 mg/die per 3-5 giorni e/o infusione di immunoglobuline 0,4 g/die per 5 giorni). Ulteriore attenzione è successivamente stata posta sulle tempistiche di introduzione delle prime linee immunomodulanti e nello specifico se queste ricadessero entro o oltre le prime 72 ore dall'esordio elettro-clinico.

L'utilizzo nella fase assistenziale del trattamento *standard of care* o di immunomodulazione, così come le tempistiche di inizio della terapia immunomodulante, sono state stabilite per ogni paziente dal medico neurologo che ha valutato il caso, tenendo in considerazione la propria expertise, i sospetti diagnostici, le comorbidità dei pazienti e gli accertamenti strumentali svolti; lo studio si configura quindi come un real-world study basato su criteri clinici volto a valutare l'efficacia sul campo (*effectiveness*) delle nuove raccomandazioni internazionali proposte da Wickstrom e colleghi (Wickstrom et al., 2022).

L'outcome primario indagato in questo studio è la differenza nella durata dello stato epilettico refrattario (misurata in giorni) in pazienti NORSE a seguito di un immunomodulazione iniziata entro le 72 ore dall'esordio o successivamente alle

stesse; per definire al meglio anche il contributo della stessa terapia immunomodulante si andrà ad indagare sia la durata complessiva dello stato epilettico sia la sua durata dall'introduzione nel trattamento degli immunomodulanti di prima linea.

Successivamente sono stati identificati anche outcome secondari quali:

- differenze nella durata dello stato (misurata in giorni) tra pazienti con terapia immunomodulante (indipendentemente dalla tempistica di somministrazione) e pazienti *standard of care* (terapia anticonvulsivante e anestetica solo);
- differenze nella variazione del punteggio *Glasgow Coma Scale* pre-post evento morboso che ha causato il ricovero/presa in carico neurologica tra pazienti con terapia immunomodulante e pazienti *standard of care*;
- differenze nella sopravvivenza alla dimissione tra pazienti con terapia immunomodulante e pazienti *standard of care*.

Infine sono state raccolte ed analizzate anche altre informazioni relative alla degenza dei pazienti ed ai loro esiti, le quali per problemi metodologici e/o di completezza dei dati non sono state integrate negli outcome secondari, ma potranno fungere da analisi esplorativa per ulteriori future ricerche.

4.2. Raccolta ed analisi dati

La raccolta dei dati clinici, in accordo con le disposizioni e le autorizzazioni del Comitato Etico Territoriale Area Centro-Est Veneto (CET-ACEV) per la ricerca Biomedica, è stata operata dagli stessi operatori sanitari attraverso la revisione sistematica delle cartelle cliniche dei pazienti selezionati relativamente al ricovero collegato allo stato di male epilettico ed eventuali successive visite di controllo epilettologiche.

I dati successivamente raccolti sono stati anonimizzati e le variabili di interesse per lo studio sono state operazionalizzate per le successive analisi statistiche.

Le analisi statistiche sono successivamente state operate attraverso l'utilizzo del software open-source Jamovi.

5. Risultati

5.1. Caratteristiche del campione selezionato

Il campione selezionato dai criteri di inclusione è composto da 39 pazienti (20.5% del database iniziale di stati epilettici trattati) con esordio di NORSE, con un range di età compreso tra 17 e 85 anni ed età media di 61.5 anni.

Nel gruppo studiato 20 pazienti sono rientrati nel braccio senza immunomodulazione (*standard of care*) come gruppo di controllo; dei restanti 19 pazienti sottoposti ad immunomodulazione di prima linea, 8 sono stati trattati entro le 72 ore indicate dalle raccomandazioni internazionali, mentre 11 sono stati trattati con immunomodulanti oltre le 72 ore dall'esordio.

Si riportano nella tabella sottostante le principali caratteristiche del campione suddiviso nei suoi sottogruppi di studio:

	Totale	Gruppo controllo	Gruppo IMT <72h	Gruppo IMT >72h
Numerosità	39	20	8	11
Sesso M (%)	22 (56.4)	12 (60.0)	4 (50.0)	6 (54.5)
Età media (aa)	61.5	67.8	49.0	59.3
Esordio generalizzato NCSE/CSE (%)	18 (46.2)	7 (35.0)	5 (62.5)	6 (54.5)
RSE (%)	24 (61.5)	13 (65.0)	7 (87.5)	4 (36.4)
Eziologia ILAE non nota (%)	19 (48.7)	11 (55.0)	5 (62.5)	3 (27.2)
mRS medio pre-evento	1.31	2.05	0.00	0.91
STESS totale medio	3.23	3.30	2.13	3.91
EMSE-EACE totale medio	72.00	84.15	56.25	61.36

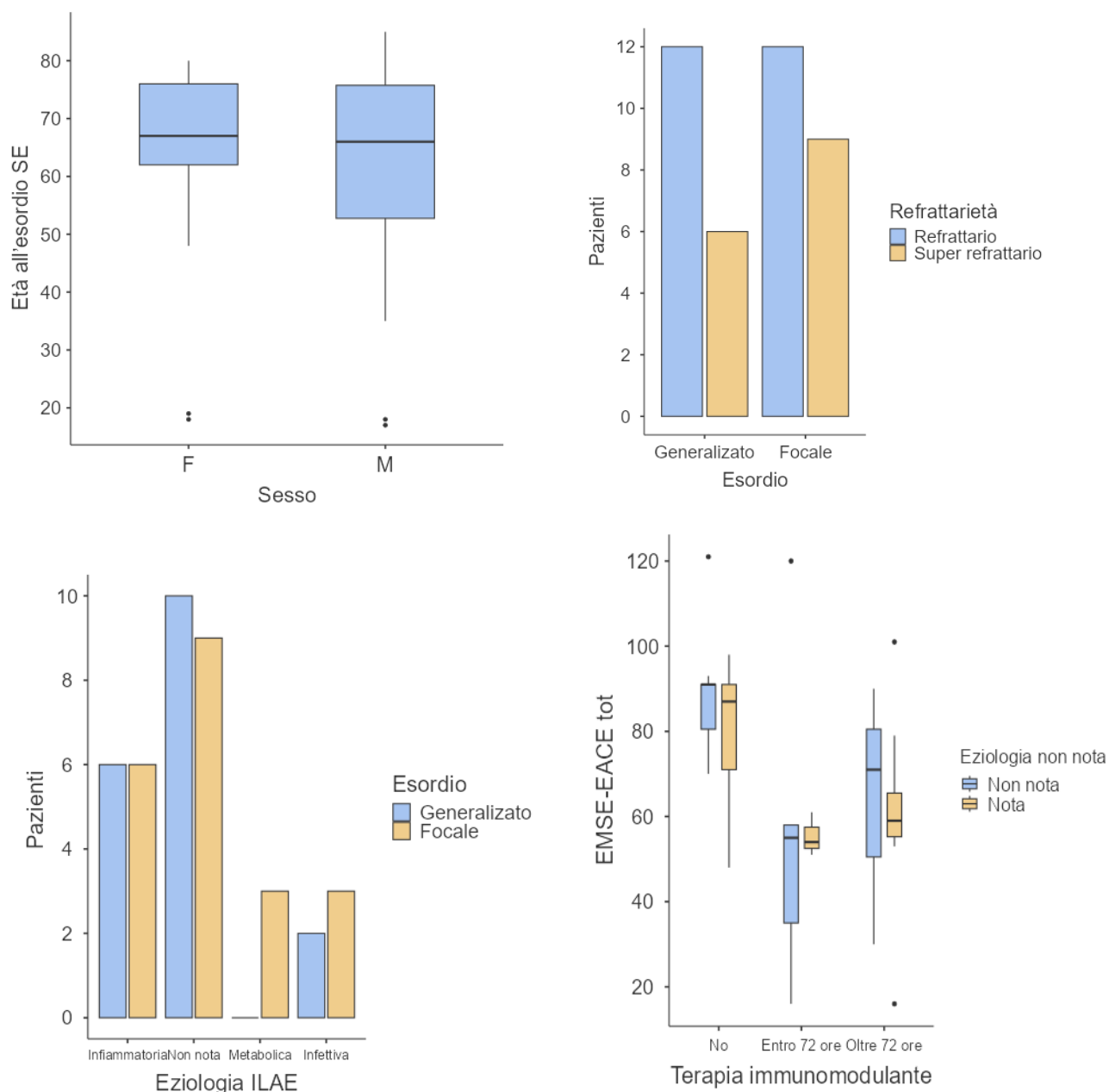


Tabella 01 e figura 06 (a-d) - Tabella e grafici riassuntivi delle caratteristiche descrittive del campione studiato (elaborazione dell'Autore).

Note: IMT = terapia immunomodulante, NCSE/CSE = *non-convulsive status epilepticus/convulsive status epilepticus*, RSE = *refractory status epilepticus* (la percentuale mancante rispetto al totale è composta da SRSE/ *super refractory status epilepticus*), ILAE = *International League Against Epilepsy*, mRS = *modified Rankin Scale*

Il punteggio dello score prognostico EMSE-EACE ha avuto in media un valore, rispettivamente nel braccio di controllo, nell'immunomodulazione entro le 72 ore e nell'immunomodulazione oltre le 72 ore, pari a 84.15 (intervallo: 48-121, mediana:

90; DS: 15.33, SE: 3.43), 56.25 (intervallo: 16-120, mediana: 54.50; SD: 29.75, SE: 10.52) e 61.36 (intervallo: 16-101, mediana: 60; SD: 24.39, SE: 7.35).

Sono state evidenziate delle differenze statisticamente significative tra i bracci del gruppo di controllo e del gruppo sottoposto a terapia immunomodulante, riassunte con i loro test in questa tabella:

	Gruppo controllo (μ_0)	Gruppo IMT (μ_1)	Baseline test	p-value ($\mu_0 \neq \mu_1$)
Numerosità	20	19	/	/
Sesso M (%)	12 (60.0)	10 (52.6)	$\chi^2 = 0.817$	0.845
Età media (aa)	67.80	54.95	Welch's t = 2.234	0.033
Esordio generalizzato NCSE/CSE (%)	7 (35.0)	11 (57.9)	$\chi^2 = 2.060$	0.152
RSE (%)	13 (65.0)	11 (57.9)	$\chi^2 = 0.539$	0.910
Eziologia ILAE non nota (%)	11 (55.0)	8 (42.1)	$\chi^2 = 0.648$	0.421
mRS pre-evento	2.05	0.53	M-W's U = 75.0	0.001
STESS totale	3.30	3.16	Welch's t = 0.268	0.790
EMSE-EACE totale	84.15	59.21	Welch's t = 3.615	<0.001

Tabella 02 - Tabella riassuntiva delle principali differenze all'interno dei bracci di studio (elaborazione dell'Autore).

Note: IMT = terapia immunomodulante, NCSE/CSE = *non-convulsive status epilepticus/convulsive status epilepticus*, RSE = *refractory status epilepticus* (la percentuale mancante rispetto al totale è composta da SRSE/ *super refractory status epilepticus*), ILAE = *International League Against Epilepsy*, mRS = *modified Rankin Scale*

I test utilizzati per valutare la significatività tra le differenze osservate sono stati il test chi-quadro (χ^2) per le variabili categoriali binomiali, il test U di Mann-Whitney per la

variabili qualitative ordinali in gruppi eteroschedastici ed il test t di Welch per le variabili continue in gruppi eteroschedastici; l'ipotesi nulla era l'equivalenza dei due gruppi studiati ed il livello di significatività è stato impostato al 95% ($\alpha = 0.05$).

Le principali differenze che emergono e che in parte possono aver motivato la scelta clinica della tipologia di trattamento da intraprendere riguardano l'età media dei pazienti, il punteggio Rankin pregresso all'evento acuto e il punteggio EMSE-EACE calcolato dopo l'esordio di status epilepticus, tutti parametri maggiori nel gruppo trattato solo con farmaci antiepilettici ed anestetici; a latere di questa osservazione è comunque necessario tenere in considerazione due possibili fattori esplicativi:

- una nota differenza epidemiologica relativamente all'età nel sospetto di encefaliti autoimmuni, che tende a rendere più precoce il sospetto nel caso di un paziente giovane che esordisce con stato epilettico,
- la parziale correlazione interna tra i parametri risultati statisticamente differenti, in quanto ad esempio lo score EMSE-EACE tiene in considerazione sia le comorbidità (correlate in parte anche al punteggio mRS) sia l'età d'esordio tra i parametri più rilevanti nel calcolo del totale.

Nel campione di pazienti trattati con terapia immunomodulante il primo farmaco introdotto è stato prevalentemente il metilprednisolone, seguito in un numero ridotto di casi dalle immunoglobuline; nella quasi totalità dei casi in cui sono state iniziate le immunoglobuline successivamente è stato aggiunto anche lo steroide ad alto dosaggio (unica eccezione rilevabile un paziente del gruppo immunomodulato oltre le 72 ore che ha ricevuto esclusivamente le immunoglobuline a causa di una concomitante encefalite da West Nile Virus). La tabella in seguito registra i principali dati relativi alle terapie somministrate al campione:

	Totale	Gruppo controllo	Gruppo IMT <72h	Gruppo IMT >72h
Numerosità	39	20	8	11
MPS I° linea (%)	15 (38.5)	-	7 (87.5)	8 (72.7)
Utilizzo MPS + Iglv (%)	10 (25.6)	-	6 (33.3)	4 (36.3)

Utilizzo PLEX (%)	3 (7.7)	-	1 (12.5)	2 (18.1)
Utilizzo IMT II°linea (%)	3 (7.7)	-	1 (12.5)	2 (18.1)
Positività aAc su siero / ricercate (%)	10/29 (34.5)	2/11 (18.2)	3/7 (48.9)	5/11 (45.5)
Positività aAc su liquor / ricercate (%)	3/29 (10.3)	0/11 (0.0)	1/7 (14.3)	2/11 (18.2)

Tabella 03 - Tabella riassuntiva delle terapie impiegate e delle positività auto-anticorpali riscontrate (elaborazione dell'Autore).

Note: IMT = terapia immunomodulante, MPS = metilprednisolone, Iglv = immunoglobuline endovena, PLEX = *plasma exchange*, aAc = auto-Anticorpi (la percentuale è espressa sul numero di pazienti su cui è stato possibile fare i prelievi sierologici e liquorali per la ricerca auto-anticorpale)

L'utilizzo di *plasma exchange*, conformemente alle raccomandazioni, è stato implementato esclusivamente come terapia adiuvante in corso di altra immunomodulazione; i farmaci immunomodulanti di seconda linea sono stati utilizzati sporadicamente (in due casi rituximab 375 mg/m²/settimana e in un caso ciclofosfamide 1600 mg/die in 4 dosaggi) e solo per pazienti in cui ci fosse un elevato sospetto di encefalite autoimmune.

Nella valutazione complessiva utile alla diagnosi differenziale sono stati inoltre ricercati autoanticorpi su siero e liquor per 29 pazienti, di cui 12 sono risultati positivi: tra questi le 10 positività identificate su siero sono apparse non significativamente legate allo stato epilettico (prevalentemente ANA/Hep2, anti-cardiolipina), mentre le 3 identificate da liquor (anti-GAD, anti-GABA(A)R, anti-NMDAR) sono note dalla letteratura per la loro diretta associazione con fenomeni encefalitici ed epilettici. In concomitanza della rachicentesi per le ricerche anticorpali non sono state dosate citochine pro-infiammatorie a livello liquorale.

5.2.Outcome primari: durata dello stato in immunomodulazione entro le 72 ore

Nell'analisi dei trattamenti immunomodulanti somministrati è stato evidenziato come le tempistiche per l'inizio della terapia (con steroide ad alte dosi o immunoglobuline) nel gruppo entro le 72 ore fosse in media pari a 1.88 giorni, mentre nel gruppo che con inizio ritardato oltre le 72 ore pari a 11.0 giorni dall'esordio sintomatico.

La durata media complessiva dello stato epilettico in giorni è risultata minore nel gruppo trattato entro il cut-off stabilito dalle raccomandazioni: 12.63 (intervallo: 5-25 giorni, mediana: 11; SD: 7.71, SE: 2.73) vs 25.82 (intervallo: 7-50 giorni, mediana: 28; SD: 17.4, SE: 5.25) giorni con U-test di Mann-Whitney: 22.0, p-value: 0.038 (significativo $\alpha = 0.05$).

	Gruppo IMT <72h (μ_0)	Gruppo IMT >72h (μ_1)	U-test	p-value ($\mu_0 < \mu_1$)
Media inizio IMT (gg)	1.88	11.0	/	/
Durata media complessiva SE (gg)	12.63	25.82	22.0	0.038
Durata media SE dopo inizio IMT (gg)	10.75	14.82	40.0	0.645
Aggiunta PLEX (%)	1 (0.13)	2 (0.20)	/	/

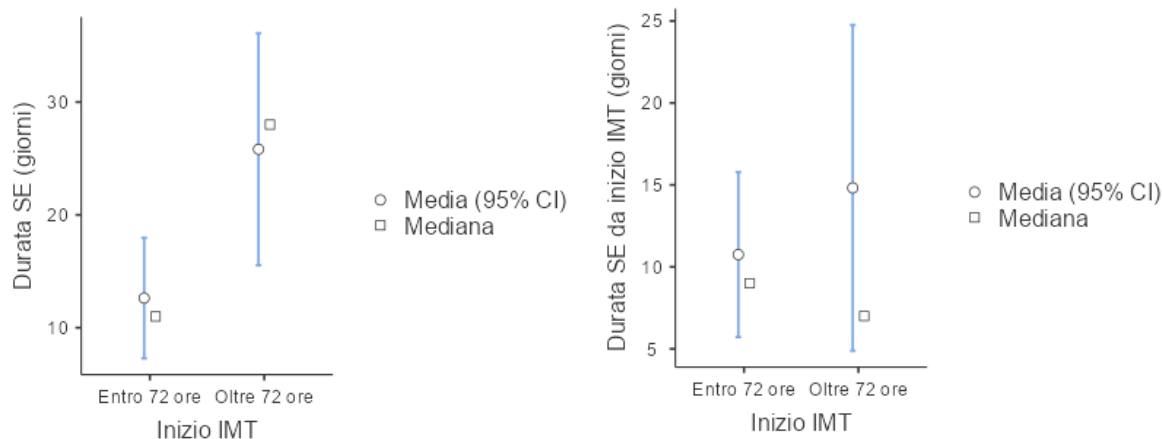


Tabella 04 e figura 07 (a,b) - Analisi outcome primario: durata stato epilettico complessiva e dopo l'introduzione di terapia immunomodulante (elaborazione dell'Autore).

Note: IMT = terapia immunomodulante, SE = stato epilettico, PLEX = *plasma exchange*

Attraverso una rappresentazione di Kaplan-Meier si può notare come le curve relative alle durate complessive degli stati epilettici trattati con immunomodulazione entro o oltre le 72 ore divergano significativamente attorno al giorno 25 dall'esordio elettro-clinico, con una tempistica mediana di risoluzione nei pazienti trattati entro le 72 ore inferiore alla metà della tempistica mediana nei pazienti trattati oltre le 72 ore.

Cox Table- Timing ImmunoTh (0 = entro 72h; 1 = >72h)

Explanatory	Levels	all	HR (Univariable)
Timing ImmunoTh (0 = entro 72h; 1 = >72h)	0	8 (42.1)	-
	1	11 (57.9)	0.73 (0.27-2.00, p=0.544)

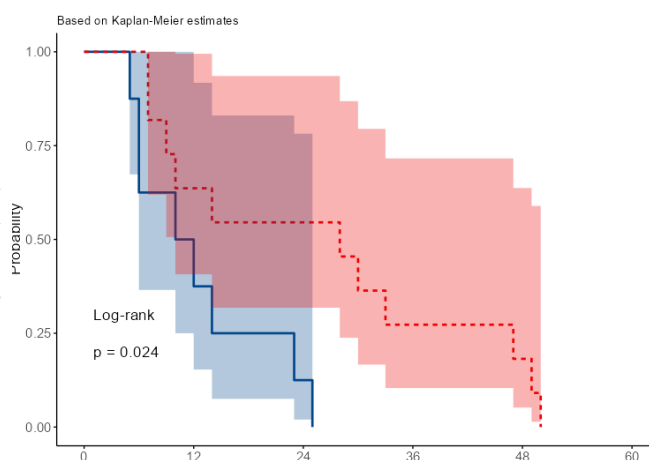


Figura 08 - Curve di Kaplan-Meier relative alla durata complessiva dello stato epilettico (elaborazione dell'Autore).

Inoltre sono state calcolate le durate medie degli stati in giorni dall'inizio della terapia immunomodulante fino alla risoluzione elettro-clinica, ma questi dati non sono risultati differire significativamente: 10.75 (intervallo: 3-23 giorni, mediana: 9.00; SD: 7.27, SE: 2.57) giorni vs 14.82 (intervallo 0-46, mediana: 7; SD: 16.8, SE: 5.07) giorni con U-test di Mann-Whitney: 40.00, p-value: 0.645 (non significativo).

Cox Table- Timing ImmunoTh (0 = entro 72h; 1 = >72h)

Explanatory	Levels	all	HR (Univariable)
Timing ImmunoTh (0 = entro 72h; 1 = >72h)	0	8 (42.1)	-
	1	11 (57.9)	0.73 (0.27-2.00, p=0.544)

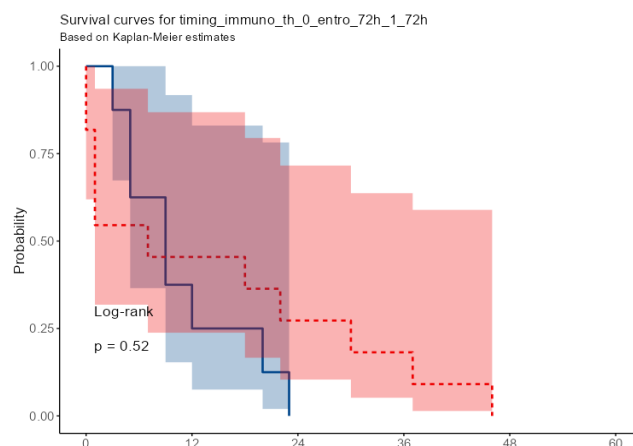


Figura 09 - Curve di Kaplan-Meier relative alla durata dello stato epilettico dopo l'introduzione di terapia immunomodulante (elaborazione dell'Autore).

E' stato scelto l'utilizzo del U-test di Mann-Whitney per la robustezza statistica dello stesso. Analizzando la distribuzione di dati a disposizione è però emerso come questa rispettasse il presupposto di normalità (test di Shapiro-Wilk), con violazione dell'assunzione di varianze uguali (test di Levene con $p < 0.05$).

Sono stati quindi confermati i risultati soprastanti attraverso il calcolo del t-test di Welch (per campioni indipendenti), test dalla maggior potenza statistica:

Test di Normalità (Shapiro-Wilk)			Test di Omogeneità delle Varianze (Levene)			
	W	p		F	gdl	gdl2
Durata SE (giorni)	0.943	.300	Durata SE (giorni)	8.90	1	17
Durata SE da inizio IMT (giorni)	0.916	.095	Durata SE da inizio IMT (giorni)	8.73	1	17

Nota. Un piccolo valore di p suggerisce una violazione del presupposto di normalità

Nota. Un piccolo valore di p suggerisce una violazione dell'assunzione di varianze uguali

Test t a campioni indipendenti				
		Statistiche	gdl	p
Durata SE (giorni)	t di Welch	-2.232	14.6	.021
Durata SE da inizio IMT (giorni)	t di Welch	-0.716	14.4	.243

Nota. $H_0: \mu_{\text{Entro 72 ore}} \leq \mu_{\text{Oltre 72 ore}}$

Figura 10 (a-c) - Analisi outcome primario attraverso test-t di Welch per campioni indipendenti eteroschedastici (elaborazione dell'Autore).

Note: IMT = terapia immunomodulante, SE = stato epilettico

5.3. Analisi multivariate relative alla durata dello stato epilettico

Sono state eseguite analisi di regressione lineare multivariata relative alla durata degli stati epilettici.

Un primo modello è stato realizzato valutando l'effetto congiunto dei parametri immunomodulazione (sì vs no), età all'esordio (anni), punteggio totale EMSE-EACE (intervallo 16-121 nel campione), mRS pre-morbosa (0-5) e plasmateresi terapeutica (sì vs no) all'interno del trattamento. Il modello generale che ne è emerso non risulta avere un buon potere esplicativo della varianza presentata (R^2 aggiustato < 0.200 , p -value > 0.05 non significativo).

Coefficienti del Modello - Durata SE (giorni)

Predittore	Stima	SE	95% Intervallo di Fiducia		t	p
			Inferiore	Superiore		
Intercettare*	-10.135	10.752	-32.0098	11.739	-0.9427	0.353
Terapia immunomodulante (si = 1, no = 0):						
1 - 0	10.756	5.173	0.2317	21.280	2.0793	0.045
età esordio	0.177	0.139	-0.1055	0.460	1.2749	0.211
EMSE-EACE tot	0.124	0.102	-0.0845	0.332	1.2085	0.235
mRS pre	-0.107	1.474	-3.1053	2.892	-0.0723	0.943
PLEX (si = 1, no = 0):						
1 - 0	16.802	8.825	-1.1533	34.757	1.9038	0.066

* Rappresenta il livello di riferimento

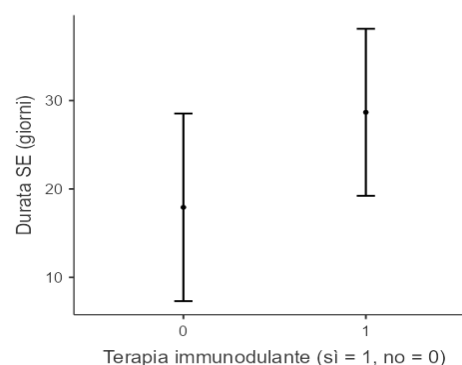


Figura 11 - Regressione lineare multivariata relativa alla durata dello stato epilettico (elaborazione dell'Autore).

Note: SE = stato epilettico, mRS = *modified Rankin Scale*, PLEX = *plasma exchange*

In seguito è stata operata anche un'analisi multivariata, considerando gli stessi parametri, ma volta a studiare l'introduzione della terapia immunomodulante prima o dopo le 72 ore dall'esordio dello stato. Considerate quindi tutte le altre covariate incluse nel modello, rimane confermato (ai limiti della significatività) un maggior rischio di stato prolungato nei pazienti sottoposti al trattamento oltre le 72 ore rispetto a quelli trattati più precocemente (*Hazard Ratio* multivariato: 0.22, p-value: 0.054). Nessun'altra delle covariate considerate è risultata avere un peso significativo dal punto di vista del rischio di prolungare lo stato elettro-clinico patologico.

Dependent: Surv(mytime, myoutcome)		all	HR (univariable)	HR (multivariable)
Timing ImmunoTh (0 = entro 72h; 1 = >72h)	0	8 (42.1)	-	-
	1	11 (57.9)	0.29 (0.09-0.92, p=0.035)	0.22 (0.05-1.02, p=0.054)
	16 (84.2)			
PLEX (si = 1, no = 2)	2		-	-
	1	3 (15.8)	0.63 (0.18-2.21, p=0.469)	1.05 (0.19-5.78, p=0.955)
EMSE-EACE tot	Mean (SD)	59.2 (26.1)	0.99 (0.97-1.01, p=0.290)	0.99 (0.97-1.01, p=0.241)
età esordio	Mean (SD)	54.9 (20.6)	0.99 (0.97-1.02, p=0.625)	1.02 (0.98-1.06, p=0.438)

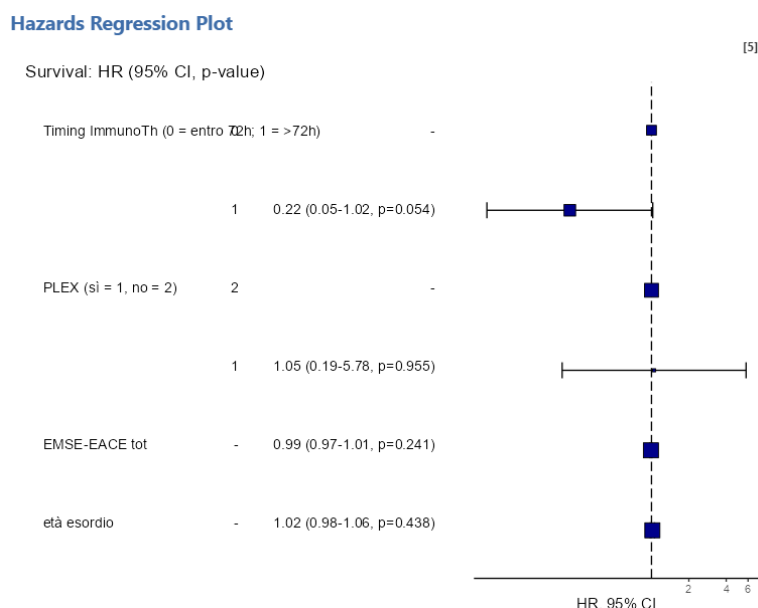


Figura 12 (a-b) - Regressione a rischi proporzionali (regressione di Cox) multivariata relativa alla durata dello stato epilettico in base alla tempistica di introduzione dell'immunomodulazione (elaborazione dell'Autore).

Note: HR = *Hazard Ratio*, SE = stato epilettico, mRS = *modified Rankin Scale*, PLEX = *plasma exchange*

5.4.Outcome secondari: durata dello stato, variazione GCS e sopravvivenza in immunomodulazione

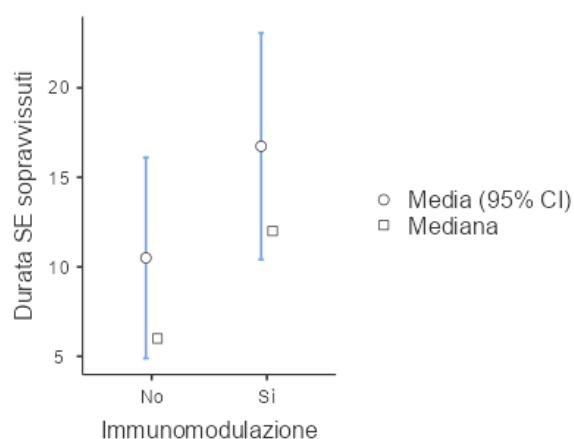
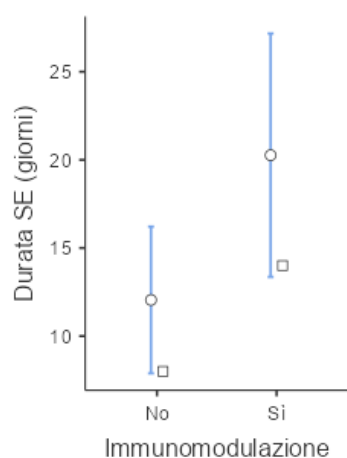
Nella valutazione degli outcome secondari sono stati analizzati alcuni indicatori raccolti durante il ricovero ed altri alla dimissione.

E' stata valutata la durata dello stato epilettico in pazienti che sono stati sottoposti ad immunomodulazione rispetto a pazienti trattati solo con farmaci antiepilettici e anestetici, per valutarne gli effetti indipendentemente dalla tempistica di somministrazione. I dati del campione di pazienti analizzato hanno però mostrato un risultato diverso dall'atteso, con una durata significativamente minore dell'attività epilettica continua nei pazienti non sottoposti ad immunomodulazione, sia che si considerassero tutti i pazienti indipendentemente dall'outcome, sia che si considerassero solo i pazienti sopravvissuti; questo risultato può sembrare altamente controintuitivo rispetto a quanto detto in precedenza, ma verrà approfondito nella successiva parte di discussione.

La variazione, nei soli pazienti sopravvissuti durante il ricovero, del punteggio sulla *Glasgow Coma Scale* (GCS) rispetto allo stato pre-morboso è stato maggiore nel gruppo di controllo rispetto a quello trattato con terapia immunomodulante: 2.25

(intervallo: 0-10, mediana: 0.0; SD: 3.79, SE: 1.09) vs 0.73 punti (intervallo: 0-10, mediana: 0.0; SD: 2.58, SE: 0.67), senza però raggiungere la sufficiente significatività statistica (p-value: 0.060); alla dimissione dal reparto per acuti, nonostante la completa risoluzione elettro-clinica della patologia epilettica attenzionata, tre pazienti (due nel gruppo di controllo e uno nel gruppo di immunomodulazione) hanno mantenuto un disturbo della coscienza non ulteriormente spiegato che ha comportato l'istituzionalizzazione dei pazienti (con assenza di successivi follow-up ambulatoriali).

	Gruppo controllo (μ_0)	Gruppo IMT (μ_1)	U-test	p-value ($\mu_0 > \mu_1$)
Durata media complessiva SE (gg)	12.05	20.26	125.5	0.966
Durata media complessiva SE in sopravvissuti (gg)	10.50	16.73	52.5	0.968
Variazione GCS in sopravvissuti (punti)	2.25	0.73	65.0	0.060
Decesso durante ricovero (%)	8 (40.0)	4 (21.1)	$\chi^2 = 1.64$	0.200
Età media (aa)	67.80	54.95	113.5	0.016



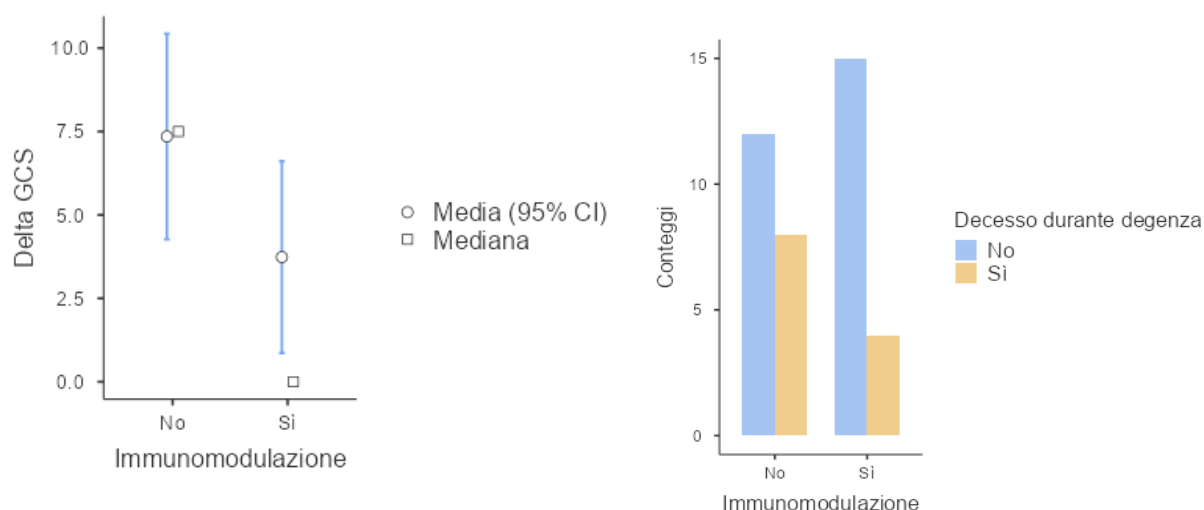


Tabella 5 e figura 13 (a-d) - Tabella e grafici riassuntivi degli outcome secondari (elaborazione dell'Autore).

Note: IMT = terapia immunomodulante, SE = stato epilettico, GCS = *Glasgow Coma Scale* (3-15)

Infine è stata valutata la mortalità dei due gruppi e si è evidenziato come la maggior percentuale di decessi nel gruppo di controllo non sia statisticamente significativa rispetto al numero di decessi nel gruppo trattato con steroide e/o immunoglobuline: 8/20 vs 4/19 ($\chi^2 = 1.64$, p-value: 0.200), con un odds-ratio pari a 0.40 (95% C.I.: 0.10-1.66) per la somministrazione di immunoterapia. Si aggiunge inoltre, nonostante la non-significatività del dato di sopravvivenza, che all'interno del gruppo trattato con immunomodulazione entro le 72 ore non si sono registrati decessi in corso di ricovero.

Alla fine della tabella è stata richiamata la differenza statisticamente significativa (p-value: 0.016) di età media dei pazienti presenti nei due gruppi, in quanto questa informazione sarà necessaria nella discussione di alcuni outcome secondari.

5.5. Ulteriori informazioni relative al ricovero

Si aggiungono ora ulteriori informazioni tratte dall'analisi delle cartelle cliniche dei pazienti studiati. Queste informazioni volutamente non sono state considerate outcome secondari, ma possono eventualmente fungere da stimolo di riflessione per ulteriori futuri disegni sperimentali.

Per motivi clinico-assistenziali, non è stato possibile ottenere per tutti i pazienti studiati una diagnosi elettroencefalografica comprovata entro le prime 24 ore dall'esordio clinico, ma ciò è accaduto solo in 19 casi su 39 complessivi; in alcuni

pazienti, specialmente anziani con stati non-convulsivi, si sono talvolta realizzati ritardi nella ricerca di assistenza medica anche di 12-24 ore dall'ultima volta in cui i pazienti sono stati visti in benessere. Questa informazione qualitativa, reperita dalla consulenza delle cartelle stesse dei pazienti, non è stata però ulteriormente analizzata nel corso dello studio.

Non risultano differenze significative tra i due gruppi di pazienti né relativamente al numero di farmaci antiepilettici introdotti durante la degenza per il controllo dell'attività epilettica (3.55 vs 3.89 farmaci/paziente), né in merito al rischio di intensivizzazione delle cure in fase acuta (odds-ratio: 0.28, 95% CI: 0.05-1.58).

La durata media della degenza è stato un altro parametro che si è deciso di non considerare all'interno degli outcome secondari, in quanto presenti diversi outliers in entrambi i gruppi analizzati, i cui ricoveri si sono complicati e/o erano già in precedenza complicati da altre problematiche di salute indipendenti dall'esordio di NORSE, le quali hanno richiesto successivamente il trasferimento in altre Unità Operative per la relativa presa in carico. Da un punto di vista quantitativo la degenza media dei pazienti nel gruppo di controllo è stata di 59.55 giorni (intervallo: 9-183 giorni, mediana: 52.50; SD: 41.22, SE: 9.22) mentre per i pazienti trattati ed immunomodulati di 76.63 giorni (intervallo: 15-410 giorni, mediana: 62.00; SD: 85.44, SE: 19.60); ciò detto analizzando le differenze tra le medie complessive (senza escludere arbitrariamente gli outliers) queste sono comunque risultate non differire significativamente tra loro (p-value: 0.509). Risultati analoghi, anche se non riportati per esteso, sono stati ottenuti valutando le medie delle degenze dei soli pazienti dimessi in vita, in quanto le complicazioni che hanno allungato la permanenza in ospedale non hanno sempre comportato l'exitus del paziente.

	Gruppo controllo (μ_0)	Gruppo IMT (μ_1)	U-test	p-value ($\mu_0 \neq \mu_1$)
Diagnosi EEG nelle prime 24h (%)	12 (60.0)	7 (36.8)	/	/
N°medio ASM utilizzati	3.55	3.89	151.0	0.260

Ricovero UTI (%)	14 (70.0)	17 (89.5)	$\chi^2 = 2.27$	0.132
Durata media degenza (gg)	59.55	76.63	166.0	0.509

Tabella 06 - Tabella riassuntiva di altre informazioni relative al ricovero (elaborazione dell'Autore).

Note: IMT = terapia immunomodulante, EEG = elettroencefalogramma, ASM = *anti seizure medication* (farmaci antiepilettici), UTI = unità di terapia intensiva

5.6. Ulteriori informazioni relative alla dimissione ed agli outcome

Si raccolgono qui ulteriori informazioni raccolte alla dimissione e nel follow-up dei pazienti; diversi parametri, tra cui il punteggio di *Glasgow Outcome Scale* (GOS), sono stati valutati alla dimissione in quanto non è stato possibile reperire dati standardizzati a 3 o 6 mesi di distanza dalla dimissione per tutti i pazienti. Dei 27 pazienti dimessi in vita (a domicilio o presso altre strutture sanitarie, talvolta anche in altre Regioni) è stato possibile reperire un follow-up entro i primi 6-8 mesi di 18 di loro, mentre di ulteriori 4 pazienti si sono raccolte informazioni relative al decesso, avvenuto per patologia oncologica nota; su 18 pazienti rivalutati al follow-up semestrale, 13 di loro (un terzo dei pazienti originariamente studiati) presentano anche un secondo follow-up oltre i 12 mesi dalla fine del ricovero.

E' stato riscontrato che i punteggi GOS alla dimissione erano significativamente inferiori nel braccio trattato con immunomodulanti rispetto al controllo, sia considerando la totalità dei pazienti, sia i soli pazienti dimessi in vita. Nel primo caso i punteggi medi erano di 2.25 (intervallo: 1-5, mediana: 2.50; SD: 1.21, SE: 0.27) vs 3.47 (intervallo: 1-5, mediana: 4.00; SD: 1.61, SE: 0.37), con una differenza di outcome statisticamente significativa a favore del secondo gruppo (p-value: 0.007); analoga anche la differenza statisticamente significativa (p-value: 0.007) a favore dell'immunomodulazione è riscontrabile anche considerando i punteggi dei soli pazienti dimessi in vita: 3.08 (intervallo: 2-5, mediana: 3.00; SD: 0.79, SE: 0.23) vs 4.13 (intervallo: 2-5, mediana: 5.00; SD: 1.06, SE: 0.27).

Leggermente inferiore risulta anche il numero medio di farmaci antiepilettici prescritti in dimissione ai pazienti del gruppo di controllo, rispetto al gruppo immuno trattato,

ma questa differenza non risulta essere statisticamente significativa (2.33 vs 2.60 farmaci, p-value: 0.233).

	Gruppo controllo (μ_0)	Gruppo IMT (μ_1)	U-test	p-value ($\mu_0 < \mu_1$)
GOS fine ricovero (pt)	2.25	3.47	106.0	0.007
GOS fine ricovero in dimessi (pt)	3.08	4.13	42.0	0.007
N° medio ASM alla dimissione	2.33	2.60	75.5	0.233
Nutrizione artificiale dimissione (% dimessi)	4 (33.3)	2 (13.3)	/	/
Follow-up a 6 mesi (% dimessi)	6 (50.0)	12 (80.0)	/	/
Epilessia post-NORSE a 6 mesi (% dimessi)	7 (58.3)	7 (46.7)	/	/

Tabella 07 - Tabella riassuntiva di altre informazioni relative alla dimissione (elaborazione dell'Autore).

Note: IMT = terapia immunomodulante, GOS = *Glasgow Outcome Scale*, ASM = *anti seizure medication* (farmaci antiepilettici), NORSE = *New-Onset Refractory Status Epilepticus*

Sono infine state raccolte alcune informazioni, verosimilmente incomplete a causa delle lacune riscontrate nei follow-up post-dimissione, riguardo la necessità di nutrizione artificiale alla dimissione (tramite sondino naso-gastrico o gastrostomia endoscopica percutanea) e alla diagnosi al follow-up di una componente di epilessia, verosimilmente strutturale, esordita dopo lo sviluppo di NORSE. Queste informazioni rimangono però difficili da interpretare in assenza di un ampio e strutturato programma di follow-up dei pazienti seguiti.

6. Discussione

6.1. Discussione dei trattamenti

Per introdurre la discussione dei risultati ottenuti riteniamo necessario sottolineare nuovamente il criterio clinico (non randomizzato) di suddivisione dei pazienti nei due diversi bracci di trattamento, in quanto questo aspetto può influenzare particolarmente alcuni risultati riscontrati.

Nel confronto iniziale tra i due gruppi le variabili significativamente differenti erano l'età media all'esordio dello stato, il punteggio mRS e il punteggio totale EMSE-EACE; queste caratteristiche, considerato anche la non-significatività delle altre differenze relative agli esordi dello stato, ci spingono a confermare la percezione "qualitativa" di un gruppo di controllo non sottoposto ad immuno modulazione generalmente più anziano con maggiori comorbidità e impairment funzionale già prima dell'evento morbigeno. Per contro, il gruppo trattato con farmaci immunomodulanti era composto generalmente da pazienti più giovani ed in salute, con una distribuzione d'età assimilabile all'epidemiologia precedentemente discussa per i NORSE legati a fenomeni autoimmuni (indipendentemente dalla sieropositività agli autoanticorpi) e cioè con una distribuzione bimodale attorno ai 20-25 anni e 60-65 anni.

In merito alle scelte terapeutiche in fatto di immunomodulazione si è vista la generale preferenza, basata anche su un ragionamento comprovato e sostenuto dalla letteratura di costo-efficacia, a favore dell'utilizzo del metilprednisolone ad alti dosaggi rispetto che alle sole immunoglobuline endovena, generalmente aggiunte in un secondo momento a potenziamento della terapia steroidea; anche in quei pochi (4/19) pazienti in cui sono state introdotte le immunoglobuline come primo trattamento immunomodulante sono stati successivamente introdotti i boli di metilprednisolone, con l'eccezione di soli in due casi dove (per motivazioni esclusivamente cliniche individuali) lo steroide non è mai stato utilizzato.

Purtroppo all'interno di questo studio l'utilizzo adiuvante del *plasma exchange* (PLEX) e l'utilizzo di farmaci immunomodulanti di seconda linea è stato particolarmente ridotto e non suscettibile di concrete interpretazioni statistiche:

l'escalation terapeutica è avvenuta in soli tre pazienti, sospetti per encefaliti autoimmuni anticorpo-mediate (due delle quali poi confermate al prelievo liquorale) con una durata di stato superiore ad una settimana.

Non c'è stata la possibilità di studiare le risposte di altri pazienti con stato epilettico (super) refrattario prolungato alle terapie di seconda linea, specialmente a farmaci anti-interleuchina (risultati mai impiegati all'interno dei pazienti studiati), nel corso della fase acuta.

Le scarse positività auto-anticorpali liquorali riscontrate hanno guidato l'introduzione di rituximab o ciclofosfamide e PLEX nei pazienti sopra citati, ma non hanno permesso ulteriori interpretazioni statistiche associate agli outcome dei pazienti; parallelamente le positività auto-anticorpali sierologiche sono apparse incidentali e scarsamente correlate all'esordio epilettico refrattario, per quanto noto dalla letteratura attualmente esistente.

6.2. Discussione degli outcome e degli altri dati raccolti

Gli outcome primari di durata dello stato sono stati analizzati sia sotto l'aspetto della durata media complessiva, sia della durata media successiva all'inizio del primo intervento di immunomodulazione.

Tra i pazienti trattati con lo steroide a boli o le immunoglobuline, l'inizio precoce entro le 72 ore della terapia è associato ad un'importante riduzione significativa della durata complessiva dello stato; parallelamente non si sono individuate differenze significative nella durata dello stato dopo l'introduzione della terapia. Queste evidenze confermano quanto già evidenziato nella discussione delle ultime raccomandazioni: la terapia immunomodulante specialmente steroidea è opportuno venga iniziata il prima possibile, non appena siano state escluse cause primarie strutturali, infettive o tossiche di stato epilettico refrattario; la tempistica di inizio non è però legata alla durata "residuale" della manifestazione, la quale (in assenza dell'utilizzo di terapie di seconda linea) richiede in media altre due settimane circa prima della completa risoluzione, ulteriore motivo per il quale anticipare l'inizio della terapia come già noto può portare ad outcome migliori nella fase post-acuta.

Le analisi multivariate effettuate non risultano spiegare adeguatamente la varianza osservata nella durata complessiva degli stati e l'unico parametro tra le componenti

considerate che raggiunge una significatività statistica è l'utilizzo di terapia immunomodulante, specialmente entro le 72 ore dall'esordio.

Relativamente agli outcome secondari le durate complessive degli stati epilettici differiscono nella direzione opposta a quella attesa, risultando in stati più lunghi in pazienti sottoposti ad immunomodulazione. Questo risultato è però, come già discusso in precedenza, da valutare nel contesto dell'assegnazione clinica dei pazienti ad un trattamento o l'altro: le confermate (o presunte) encefaliti autoimmuni presenti prevalentemente nel gruppo immunomodulato potrebbero infatti avere già di base una durata più lunga ed una maggior compromissione iniziale (con esordi generalizzati convulsivi o comatosi).

La variazione del punteggio sulla GCS tra il periodo pre-morboso e la dimissione presenta una tendenza maggiore nel gruppo di controllo indicativa, per quanto ai limiti della significatività statistica; la sopravvivenza durante il ricovero non è risultata differire tra i due gruppi. La scelta di questi parametri all'interno degli outcome secondari è stata operata in quanto gli stessi erano facilmente e direttamente reperibili dall'analisi delle cartelle cliniche dei pazienti, ma una valutazione più efficace ed omnicomprensiva degli esiti finali verrà discussa successivamente attraverso l'utilizzo "intermediato" della *Glasgow Outcome Scale* (GOS).

Il punteggio GOS alla dimissione non è infatti un'informazione standardizzata presente all'interno delle cartelle cliniche del ricovero (o nelle visite di follow-up successive), motivo per cui il punteggio è stato assegnato retrospettivamente sulla base della valutazione clinica contenuta nelle lettere di dimissione e, ove questo era presente nella documentazione, convertito direttamente dal punteggio mRS riportato dai clinici alla dimissione (la conversione di punteggio è avvenuta seguendo le indicazioni riportate in Gaastra et al., 2022; inoltre si ricorda che il punteggio GOS assegna i punti in maniera opposta al mRS: GOS 1/mRS 6 identificano il decesso del paziente, mentre GOS 5/mRS 0 identificano il pieno ritorno alla funzionalità autonoma).

Alcuni degli ulteriori parametri studiati in corso di ricovero, quali l'utilizzo di farmaci antiepilettici introdotti nella fase acuta dello stato e necessità del ricovero in ambiente intensivo, non hanno evidenziato differenze statisticamente significative, come già

atteso dalla consultazione della letteratura in merito. La possibilità di avere una conferma elettroencefalografica precoce (nelle prime 24 ore dall'esordio) dell'attività elettrica ipersincrona perdurante e la durata media di degenza sono state invece, ognuna a modo suo, profondamente influenzate da esigenze di tipo clinico-assistenziale, che all'interno di un disegno di studio real-world possono essere difficilmente compensabili; nello specifico, come già citato, la presenza di diversi outlier tra i valori di degenza ospedaliera anche per motivazioni non direttamente collegabili allo stato epilettico ha portato una scarsa interpretabilità di questa variabile. Una possibile alternativa per compensare questi effetti confondenti avrebbe potuto essere stabilire retrospettivamente per ogni paziente, dalla revisione della documentazione clinica, un momento temporale durante la degenza di possibile "dimissibilità secondo criteri neurologici" che non tenesse conto delle ulteriori comorbidità, ma questo approccio è stato scartato in quanto avrebbe (specialmente se operato dal punto di vista retrospettivo) aggiunto possibili ulteriori confondenti e/o errori metodologici al dato grezzo.

Il calcolato GOS alla dimissione, valutazione della disabilità residua che tiene conto anche degli avvenuti decessi nel campione di pazienti, è risultato significativamente inferiore (quindi peggiore) nel gruppo di controllo rispetto al gruppo immunomodulato ed il risultato è stato significativamente confermato anche dallo studio dei punteggi dei soli pazienti dimessi in vita ($p\text{-value} < 0.01$). Questo risultato estrapolato dai dati, per quanto non definito all'interno degli outcome originariamente previsti dello studio, è molto rilevante e fornisce un interessante spunto metodologico per una valutazione diretta e standardizzata degli outcome alla dimissione e durante i follow-up, nel corso di futuri approfondimenti della ricerca.

Gli ulteriori dati esplorativi che sono stati raccolti (necessità di nutrizione parenterale stabile alla dimissione ed esordio secondario di epilessia post-NORSE) sono stati sicuramente influenzati dalla variabilità della frequenza di follow-up ambulatoriale tra i diversi gruppi e non permettono al momento di raccogliere informazioni interpretabili con sicurezza; esiste infatti un elevato rischio in assenza di un chiaro e metodico protocollo di follow-up (strumenti e tempistiche di rivalutazione), di trovarsi di fronte ad bias di sopravvivenza nel quale tornano a controllo ambulatoriale solo i pazienti che dopo la dimissione hanno mantenuto la maggiore autonomia e qualità di vita.

6.3.Limiti dello studio

Questo studio nasce retrospettivo con una valenza esplorativa riguardo all'implementazione dell'immunoterapia e i relativi outcome nella gestione di NORSE. Data la generale rarità dei devastanti esordi NORSE e specialmente di NORSE "puri" (cioè in pazienti con poche comorbidità possibilmente confondenti), questo studio monocentrico è riuscito a raccogliere nel corso degli anni analizzati una casistica ridotta di pazienti. L'inizio dell'intervallo temporale da cui sono stati raccolti i dati dei ricoveri coincide con la pubblicazione delle raccomandazioni internazionali che hanno dato maggior risalto al ruolo terapeutico dell'immunoterapia, è perciò possibile (anche considerato che l'aggiornamento delle Linee Guida italiane sul trattamento dei NORSE ad opera della LICE è seguito dopo due anni, nel 2024) che diversi pazienti nel primo periodo non siano stati trattati tempestivamente con farmaci immunomodulanti anche per scarsa diffusione delle nuove raccomandazioni; dal 2024 infatti la consapevolezza rispetto ad un approccio immunoterapico precoce è risultata aumentare e parallelamente a questa anche il numero di pazienti immunotrattati.

L'utilizzo di un criterio di decisione clinica in merito al trattamento da somministrare, per quanto necessaria implicazione etica nel voler e dover garantire il miglior trattamento individualizzato ad ogni paziente, ha aggiunto un ulteriore livello di confondimento dividendo i due bracci di trattamento in gruppi non perfettamente comparabili tra loro dal punto di vista demografico e clinico.

Ulteriore limite sopraggiunto durante l'analisi dei dati è stata la presenza sporadica di trattamenti adiuvanti (PLEX) o di seconda linea (rituximab, ciclofosfamide) in pochi specifici pazienti, i quali potrebbero aver beneficiato in misura difficilmente valutabile di questi ulteriori interventi congiunti. Purtroppo in diversi pazienti, candidabili secondo le tempistiche stabilite dalle raccomandazioni internazionali, non è stato possibile somministrare farmaci di seconda linea e specialmente antagonisti delle interleuchine; le stesse interleuchine liquorali inoltre non sono state dosate sistematicamente nei pazienti, così da fornire una misura biologicamente diretta dell'infiammazione encefalica.

Infine l'assenza di un protocollo di follow-up definito ha reso impossibile valutare gli outcome funzionali dei pazienti sopravvissuti a tempistiche standardizzate (es. +3, +6 mesi e +12 mesi dalla fine dello stato epilettico o dalla dimissione ospedaliera).

6.4. Prospettive future

Nel futuro sarà possibile aumentare ed approfondire le conoscenze raccolte al momento sugli effetti dell'immunomodulazione negli stati epilettici refrattari di nuova insorgenza. Utilizzando questo studio come precursore, i principali obiettivi potrebbero essere ampliare la casistica raccolta attraverso studi multicentrici su pazienti trattati dopo l'aggiornamento delle raccomandazioni internazionali e la loro diffusione.

La riduzione della variabilità demografica e clinica all'interno dei corpus di pazienti che sviluppino uno stato epilettico *de novo* potrebbe essere ottenuta stabilendo criteri di inclusione più rigidi (es. analisi per fasce d'età più ristrette) e/o volendo concentrare l'attenzione dei ricercatori sulle forme più rare di NORSE-criptogenico (c-NORSE), alle quali non è possibile attribuire un'eziologia chiara anche dopo diagnosi differenziale approfondita.

Maggiori informazioni sull'efficacia dell'immunomodulazione potranno essere raccolte anche sensibilizzando i colleghi neurologi, immunotrasfusionisti, intensivisti e dietologi sulla rilevanza dei trattamenti adiuvanti (quali *plasma exchange* ed introduzione della nutrizione chetogenica) e sulla rapida introduzione di immunoterapie di seconda linea in caso di mancata risposta entro la prima settimana al trattamento con steroidi e immunoglobuline. L'utilizzo di un protocollo di follow-up prestabilito con strumenti di valutazione standardizzati tra tutte le fasi della presa in carico assistenziale permetterà anche di poter tracciare delle eventuali traiettorie di miglioramento / recupero dell'autonomia personale nella fase post-acuta.

Infine un ulteriore interessante oggetto di ricerca clinica potrebbe essere lo studio comparato, attraverso uno stesso protocollo, degli esordi NORSE adulti rispetto ai NORSE/FIRES pediatrici (<16 anni) per cercare di raccogliere ulteriori conferme della possibile sovrapposizione nosografica di queste manifestazioni recentemente riunite sotto le stesse raccomandazioni diagnostico-terapeutiche.

7. Conclusioni

I risultati dello studio qui descritto si allineano alle evidenze raccolte dalla attuale letteratura scientifica nel descrivere le manifestazioni di NORSE come eventi rari, clinicamente complessi sia dal punto di vista diagnostico sia terapeutico ed altamente morbigeni per i pazienti coinvolti. La sfida scientifica sull'eziologia e i meccanismi patogenetici di queste forme di stato epilettico rimangono aperte, ma il focus dei ricercatori clinici sugli aspetti immunologici-infiammatori interni al Sistema Nervoso Centrale sembra poter aprire nuovi scenari di comprensione.

Nonostante i diversi limiti metodologici intrinseci di un disegno di studio retrospettivo, monocentrico e con ridotta numerosità campionaria, l'utilizzo di farmaci immunomodulanti sostenuto dalle più recenti raccomandazioni internazionali sembra essere stato supportato dalle evidenze.

Più nello specifico l'analisi dei dati ha evidenziato come l'introduzione precoce di una prima linea di immunomodulazione, attraverso steroidi ad alto dosaggio o immunoglobuline endovenose, sia collegata ad una ridotta durata complessiva dello stato epilettico; gli effetti invece sulla durata residuale dello stato dopo l'aggiunta di questi nuovi farmaci non sembra differire significativamente in base alla tempistica di somministrazione, presupponendo inoltre che l'azione anti-infiammatoria e modulatoria di queste sostanze possa richiedere un certo lasso di tempo medio prima di poter mostrare effetti clinici significativi.

Gli ulteriori outcome studiati non sono stati significativamente alterati dall'utilizzo o meno di immunomodulanti, ma rimane sempre non-valutabile la direzione e potenza d'effetto della assegnazione dei pazienti, su criteri clinici, ai due diversi bracci di terapia. L'analisi di alcuni specifici indicatori come la mortalità e il punteggio GOS offrono interessanti, seppur non significative, indicazioni di un rapporto rischi-benefici favorevole all'immunomodulazione, almeno di prima linea, che potrà essere ulteriormente studiata e valutata in futuro, anche concentrandosi in maniera su forme di NORSE totalmente criptogeniche.

In conclusione l'introduzione di terapia immunomodulante nella gestione terapeutica della fase acuta di NORSE sembra avere un profilo positivo, anche se ancora non perfettamente delineato. L'indicazione raccomandata relativa all'introduzione precoce

di questa terapia risulta essere decisamente più solida in caso di pazienti generalmente più giovani, con meno comorbidità pregresse attive e in caso di chiare identificazioni di componenti autoanticorpali all'interno del liquor cefalorachidiano.

Il riconoscimento precoce dello stato refrattario unito ad un trattamento tempestivo e intensivo rimangono centrali per poter garantire il ritorno al maggior livello di autonomia funzionale possibile per tutti i pazienti che sono colpiti da questa manifestazione neurologica devastante.

8. Bibliografia

- Abboud, H., Probasco, J. C., Irani, S., Ances, B., Benavides, D. R., Bradshaw, M., Christo, P. P., Dale, R. C., Fernandez-Fournier, M., Flanagan, E. P., Gadoth, A., George, P., Grebenciucova, E., Jammoul, A., Lee, S.-T., Li, Y., Matiello, M., Morse, A. M., Rae-Grant, A., ... Autoimmune Encephalitis Alliance Clinicians Network. (2021). Autoimmune encephalitis: Proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 92(7), 757–768. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325300>
- Aminoff, M. J., & Simon, R. P. (1980). Status epilepticus: Causes, clinical features and consequences in 98 patients. *The American Journal of Medicine*, 69(5), 657–666. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(80\)90415-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(80)90415-5)
- Borowicz-Reutt, K., Krawczyk, M., & Czernia, J. (2024). Ketogenic Diet in the Treatment of Epilepsy. *Nutrients*, 16(9), 1258. <https://doi.org/10.3390/nu16091258>
- Brigo, F., Turcato, G., Lattanzi, S., Orlandi, N., Turchi, G., Zaboli, A., Giovannini, G., & Meletti, S. (2023). Retrospective External Validation of the Status Epilepticus Severity Score (STESS) to Predict In-hospital Mortality in Adults with Nonhypoxic Status Epilepticus: A Machine Learning Analysis. *Neurocritical Care*, 38(2), 254–262. <https://doi.org/10.1007/s12028-022-01610-3>
- Celesia, G. G. (1976). Modern concepts of status epilepticus. *JAMA*, 235(15), 1571–1574.
- Dale, R. C., Thomas, T., Patel, S., Han, V. X., Kothur, K., Troedson, C., Gupta, S., Gill, D., Malone, S., Waak, M., Calvert, S., Subramanian, G., Andrews, P. I., Kandula, T., Menezes, M. P., Ardern-Holmes, S., Mohammad, S., Bhandodkar, S., & Yan, J. (2023). CSF neopterin and quinolinic acid are biomarkers of neuroinflammation and neurotoxicity in FIRES and other infection-triggered encephalopathy syndromes. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 10(8), 1417–1432. <https://doi.org/10.1002/acn3.51832>
- Danieli, M. G., Antonelli, E., Gammeri, L., Longhi, E., Cozzi, M. F., Palmeri, D., Gangemi, S., & Shoenfeld, Y. (2025). Intravenous immunoglobulin as a

- therapy for autoimmune conditions. *Autoimmunity Reviews*, 24(1), 103710. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103710>
- Davis, R., & Dalmau, J. (2013). Autoimmunity, seizures, and status epilepticus. *Epilepsia*, 54(s6), 46–49. <https://doi.org/10.1111/epi.12276>
- Dibué-Adjei, M., Brigo, F., Yamamoto, T., Vonck, K., & Trinka, E. (2019). Vagus nerve stimulation in refractory and super-refractory status epilepticus—A systematic review. *Brain Stimulation*, 12(5), 1101–1110. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.05.011>
- Eyre, M., Hachon, Y., Lamb, K., Absoud, M., Agrawal, S., Gadian, J., Gupta, R., Kneen, R., Milford, D. V., Philip, S., Rose, K., Smith, M., Spinty, S., Wassmer, E., Lim, M., & Hemingway, C. (2019). Utility and safety of plasma exchange in paediatric neuroimmune disorders. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 61(5), 540–546. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14150>
- Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Kwon, C.-S., Dykeman, J., Pringsheim, T., Lorenzetti, D. L., & Jetté, N. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 88(3), 296–303. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509>
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., & Wiebe, S. (2014). ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E., & Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 522–530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
- Gaastra, B., Ren, D., Alexander, S., Awad, I. A., Blackburn, S., Doré, S., Hanley, D., Nyquist, P., Bulters, D., & Galea, I. (2022). Evidence-based interconversion of the Glasgow Outcome and modified Rankin scales: Pitfalls and best practices. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*, 31(12), 106845. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106845>

- Gao, L., Liu, X., Zhang, Q., Zhang, Y., Liu, Y., Li, Y., ... & Zhou, D. (2016). Prediction of functional outcome in patients with convulsive status epilepticus: The END-IT score. *Critical Care*, 20(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1203-z>
- Gaspard, N., Foreman, B. P., Alvarez, V., Cabrera Kang, C., Probasco, J. C., Jongeling, A. C., Meyers, E., Espinera, A., Haas, K. F., Schmitt, S. E., Gerard, E. E., Gofton, T., Kaplan, P. W., Lee, J. W., Legros, B., Szaflarski, J. P., Westover, B. M., LaRoche, S. M., Hirsch, L. J., & Critical Care EEG Monitoring Research Consortium (CCEMRC). (2015). New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*, 85(18), 1604–1613. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001940>
- Gaspard, N., Hirsch, L. J., Sculier, C., Loddenkemper, T., van Baalen, A., Lancrenon, J., Emmery, M., Specchio, N., Farias-Moeller, R., Wong, N., & Nabbout, R. (2018). New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia*, 59(4), 745–752. <https://doi.org/10.1111/epi.14022>
- Gorter, J. A., Vliet, E. A. van, & Aronica, E. (2015). Status epilepticus, blood–brain barrier disruption, inflammation, and epileptogenesis. *Epilepsy & Behavior*, 49, 13–16. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.047>
- Grossman, J., & Foreman, B. (2018). Periodic EEG patterns. In F. W. Drislane & P. W. Kaplan (Eds.), *Status epilepticus: A clinical perspective* (pp. 43–64). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-58200-9_5
- Hanin, A., Cespedes, J., Huttner, A., Strelnikov, D., Gopaul, M., DiStasio, M., Vezzani, A., Hirsch, L. J., & Aronica, E. (2023). Neuropathology of New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE). *Journal of Neurology*, 270(8), 3688–3702. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11726-x>
- Hanin, A., & Hirsch, L. J. (2025). Immune dysregulation in new-onset refractory status epilepticus (NORSE): Current insights and therapeutic perspectives. *Brain & Development*, 47(5), 104406. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2025.104406>
- Hanin, A., Jimenez, A. D., Gopaul, M., Asbell, H., Aydemir, S., Basha, M. M., Batra, A., Damien, C., Day, G. S., Eka, O., Eschbach, K., Fatima, S., Fields, M. C., Foreman, B., Gerard, E. E., Gofton, T. E., Haider, H. A., Hantus, S. T., Hocker, S., ... Hirsch, L. J. (2024). Trends in management of patients with new-onset refractory status epilepticus (NORSE) from 2016 to 2023: An

interim analysis. *Epilepsia*, 65(8), e148–e155.
<https://doi.org/10.1111/epi.18014>

Hanin, A., Muscal, E., & Hirsch, L. J. (2024). Second-line immunotherapy in new onset refractory status epilepticus. *Epilepsia*, 65(5), 1203–1223.
<https://doi.org/10.1111/epi.17933>

Hirsch, L. J., Gaspard, N., van Baalen, A., Nabbout, R., Demeret, S., Loddenkemper, T., Navarro, V., Specchio, N., Lagae, L., Rossetti, A. O., Hocker, S., Gofton, T. E., Abend, N. S., Gilmore, E. J., Hahn, C., Khosravani, H., Rosenow, F., & Trinka, E. (2018). Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*, 59(4), 739–744. <https://doi.org/10.1111/epi.14016>

Kämppli, L., Kämppli, A., & Strzelczyk, A. (2024). Mortality and morbidity of status epilepticus over the long term. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 158, 109918.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2024.109918>

Kang, C. M. C., Gaspard, N., LaRoche, S. M., & Foreman, B. (2017). Survey of the diagnostic and therapeutic approach to new-onset refractory status epilepticus. *Seizure - European Journal of Epilepsy*, 46, 24–30.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.003>

Kothur, K., Bandodkar, S., Wienholt, L., Chu, S., Pope, A., Gill, D., & Dale, R. C. (2019). 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*, 60(8), 1678–1688. <https://doi.org/10.1111/epi.16275>

Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE). (n.d.). Linee guida, raccomandazioni e PDTA. [consultato il 26 giugno 2026, da <https://lice.it/documenti/linee-guida-raccomandazioni-e-pdta/>

Lipton, S. A., & Rosenberg, P. A. (1994). Excitatory Amino Acids as a Final Common Pathway for Neurologic Disorders. *New England Journal of Medicine*, 330(9), 613–622. <https://doi.org/10.1056/NEJM199403033300907>

Lowenstein, D. H., Bleck, T., & Macdonald, R. L. (1999). It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia*, 40(1), 120–122.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb02000.x>

- Meldrum, B. S. (1993). Excitotoxicity and selective neuronal loss in epilepsy. *Brain Pathology*, 3(4), 405–412. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1993.tb00768.x>
- Meldrum, B. S., & Horton, R. W. (1973). Physiology of status epilepticus in primates. *Archives of Neurology*, 28(1), 1–9. <https://doi.org/10.1001/archneur.1973.00490190019001>
- Migdady, I., Rosenthal, E. S., & Cock, H. R. (2022). Management of status epilepticus: A narrative review. *Anaesthesia*, 77 Suppl 1, 78–91. <https://doi.org/10.1111/anae.15606>
- Murray, C. J. L., Vos, T., Lozano, R., Naghavi, M., Flaxman, A. D., Michaud, C., Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J. A., Abdalla, S., Aboyans, V., Abraham, J., Ackerman, I., Aggarwal, R., Ahn, S. Y., Ali, M. K., AlMazroa, M. A., Alvarado, M., Anderson, H. R., ... Lopez, A. D. (2012). Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380(9859), 2197–2223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4)
- Nabbout, R., Matricardi, S., De Liso, P., Dulac, O., & Oualha, M. (2023). Ketogenic diet for super-refractory status epilepticus (SRSE) with NORSE and FIRES: Single tertiary center experience and literature data. *Frontiers in Neurology*, 14, 1134827. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1134827>
- Nelson, S. E., & Varelas, P. N. (2018). Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-refractory Status Epilepticus. *Continuum*, 24(6), 1683–1707. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000668>
- Pichardo-Rojas, D., Camarena-Rubio, K. J., Gómez-Oropeza, I., Macias-López, J. U., Valenzuela-Rangel, A. F., Flores-Patiño, B., Castelo-Pablos, M. F., Bravo-Osorno, V. I., Quiñones, M. A. D. R., Vanegas, L. H., Mejía-Pérez, S. I., & Paredes-Aragón, E. (2025). Optimizing vagus nerve stimulation for Super Refractory Status Epilepticus: A case series and systematic review. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, 27(5), 1038–1050. <https://doi.org/10.1002/epd2.70053>
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A.-S., & White, L. E. (2018). *Neuroscienze* (5^a ed.). Zanichelli.
- Rodríguez, V., Rodden, M. F., & LaRoche, S. M. (2016). Ictal-interictal continuum: A proposed treatment algorithm. *Clinical Neurophysiology*:

Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 127(4), 2056–2064. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.02.003>

- Roger, J., Lob, H., & Tassinari, C. A. (1974). Status epilepticus. In O. Magnus & A. M. de Lorentz Haas (Eds.), *Handbook of clinical neurology* (Vol. 15, The epilepsies, pp. 145–188). North-Holland Publishing Company.
- Rossetti, A. O., Logroscino, G., Milligan, T. A., Michaelides, C., Ruffieux, C., & Bromfield, E. B. (2008). Status Epilepticus Severity Score (STESS): A tool to orient early treatment strategy. *Journal of Neurology*, 255(10), 1561–1566. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0989-1>
- Sairanen, J. J., Kantanen, A.-M., Hyppölä, H. T., & Kälviäinen, R. K. (2020). Outcome of status epilepticus and the predictive value of the EMSE and STESS scores: A prospective study. *Seizure - European Journal of Epilepsy*, 75, 115–120. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.12.026>
- Sánchez Fernández, I., Goodkin, H. P., & Scott, R. C. (2018). Pathophysiology of convulsive status epilepticus. *Seizure*, 68, 16–21. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.08.002>
- Schmitt, S. E., Pargeon, K., Frechette, E. S., Hirsch, L. J., Dalmau, J., & Friedman, D. (2012). Extreme delta brush. *Neurology*, 79(11), 1094–1100. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182698cd8>
- Sculier, C., Gaínza-Lein, M., Sánchez Fernández, I., & Loddenkemper, T. (2018). Long-term outcomes of status epilepticus: A critical assessment. *Epilepsia*, 59 Suppl 2(Suppl Suppl 2), 155–169. <https://doi.org/10.1111/epi.14515>
- Shah, P. D., Voss-Hoynes, H. A., & Pauley, R. A. (2025). Update in new-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome. *Current Opinion in Pediatrics*, 37(6), 550–554. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001501>
- Shorvon, S., & Ferlisi, M. (2011). The treatment of super-refractory status epilepticus: A critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain: A Journal of Neurology*, 134(Pt 10), 2802–2818. <https://doi.org/10.1093/brain/awr215>
- Shorvon, S., & Ferlisi, M. (2012). The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain*, 135(8), 2314–2328. <https://doi.org/10.1093/brain/aws091>

- Sirikarn, P., Pattanittum, P., Sawanyawisuth, K., & Tiamkao, S. (2019). Causes of death in patients with status epilepticus. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 101(Pt B), 106372. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.06.016>
- Tatlidil, I., Ture, H. S., & Akhan, G. (2020). Factors affecting mortality of refractory status epilepticus. *Acta Neurologica Scandinavica*, 141(2), 123–131. <https://doi.org/10.1111/ane.13173>
- Tharmaraja, T., Ho, J. S. Y., Neligan, A., & Rajakulendran, S. (2023). The etiology and mortality of new-onset refractory status epilepticus (NORSE) in adults: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 64(5), 1113–1124. <https://doi.org/10.1111/epi.17523>
- Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., Rossetti, A. O., Scheffer, I. E., Shinnar, S., Shorvon, S., & Lowenstein, D. H. (2015). A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 56(10), 1515–1523. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>
- Trinka, E., & Leitinger, M. (2022). Management of Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-refractory Status Epilepticus. *Continuum*, 28(2), 559–602. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001103>
- Valton, L., Benaiteau, M., Denuelle, M., Rulquin, F., Hachon Le Camus, C., Hein, C., Viguier, A., & Curot, J. (2020). Etiological assessment of status epilepticus. *Revue Neurologique, Special Issue: The future of epilepsy*, 176(6), 408–426. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.12.010>
- Veggiotti, P., Beccaria, F., Guerrini, R., Capovilla, G., & Lanzi, G. (1999). Continuous spike-and-wave activity during slow-wave sleep: Syndrome or EEG pattern? *Epilepsia*, 40(11), 1593–1601. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb02045.x>
- Vezzani, A., & Granata, T. (2005). Brain Inflammation in Epilepsy: Experimental and Clinical Evidence. *Epilepsia*, 46(11), 1724–1743. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00298.x>
- Wang, M., & Chen, Y. (2018). Inflammation: A Network in the Pathogenesis of Status Epilepticus. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11, 341. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00341>
- Wickstrom, R., Taraschenko, O., Dilella, R., Payne, E. T., Specchio, N., Nabbout, R., Koh, S., Gaspard, N., Hirsch, L. J., & International NORSE Consensus Group. (2022). International consensus recommendations for management

of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) including Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIREs): Summary and Clinical Tools. *Epilepsia*, 63(11), 2827–2839. <https://doi.org/10.1111/epi.17391>

Withrow, C. D. (1980). The ketogenic diet: Mechanism of anticonvulsant action. *Advances in Neurology*, 27, 635–642.

Yuan, F., Damien, C., & Gaspard, N. (2023). Prognostic scores in status epilepticus: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 64(1), 17–28. <https://doi.org/10.1111/epi.17442>

Zhang, Y., Chen, D., Xu, D., Tan, G., & Liu, L. (2018). Clinical utility of EMSE and STESS in predicting hospital mortality for status epilepticus. *Seizure - European Journal of Epilepsy*, 60, 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.05.017>