

Role kortikoidů v terapii epilepsie

MUDr. Klára Španělová, MUDr. Katarína Česká, MUDr. Štefánia Aulická, Ph.D.

Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno, Centrum pro epilepsie Brno

Zánětlivé procesy v mozku jsou součástí patofyziologického mechanismu, který se podílí na procesu epileptogeneze, spouštění záchvatové aktivity a rozvoji farmakorezistence. V průběhu rekurentních záchvatů nebo status epilepticus selhává endogenní protizánětlivá odpověď a dochází k rozvoji zánětu, který může hrát zásadní roli v udržování záchvatové aktivity a pokračování záchvatů. Vztah zánětu a epilepsie je tedy reciproční. Antikonvulzivní efekt kortikoidů a ACTH je částečně zprostředkován jejich protizánětlivými vlastnostmi. Díky svému komplexnímu účinku dosáhly v epileptologii širokého uplatnění jak v rámci chronické léčby farmakorezistentní epilepsie, tak jako součást akutního managementu nově vzniklého refrakterního epileptického statu.

Klíčová slova: kortikoidy, kortikosteroidy, zánět, terapie, nežádoucí účinky.

The role of corticosteroids in the treatment of epilepsy

The inflammatory processes in the brain are a part of the pathophysiological mechanism; involved in epileptogenesis, an onset of seizure activity and the development of drug resistance. The endogenous anti-inflammatory response fails, and the inflammation develops during recurrent seizures or status epilepticus. Thus, it plays a crucial role in the retaining seizure activity and the continuing seizures. A relation between inflammation and epilepsy is, therefore, reciprocal. Corticoids and ACTH partly mediate the anticonvulsant effect by their anti-inflammatory characteristics. The corticosteroids have achieved a wide range of use in epileptology, both in the chronic treatment of drug-resistant epilepsy and as a part of acute management of new-onset refractory status epilepticus, thanks to their complex effect.

Key words: corticoids, corticosteroids, inflammation, therapy, side effects.

Úvod

Zánětlivá reakce je fylogeneticky nejstarší komplexní protektivní reakce imunitního systému na nejružnější exogenní či endogenní noxy. Za fyziologických podmínek vede k lokalizaci poškození, eliminaci vyvolávající noxy a reparaci poškozené tkáně. Jestliže není zánětlivá odpověď adekvátně regulována endogenními imunitními mechanismy, může se stát maladaptivní a vést k sekundárnímu poškození. Díky přelomovému objevu lymfatického systému obklopujícího dura mater bylo vyvráceno dogma, že centrální nervový systém (CNS) je imunoprivilegovaným orgánem. Přítomnost lymfatických cév v mozkových plenách představuje spojení

mezi periferním imunitním systémem a CNS. Meningeální lymfatické cévy umožňují drenáž jednotlivých složek mozkomíšního moku a současně vstup buněk imunitního systému do spádových lymfatických uzlin. Mimo aktivovaných T lymfocytů migrují do spádových lymfatických uzlin antigen prezentující buňky, což vede k aktivaci buněk imunitního systému, jejich následné proliferaci a migraci do oblasti hematoencefalické bariéry. Zde jsou přítomny specifické adhezivní molekuly umožňující selektivní přístup do CNS. Tento proces je patofyziologickým podkladem zánětu mozku (Negi et Das, 2018).

V posledním desetiletí dramaticky narostlo množství experimentálních i klinických dů-

kazů podporujících hypotézu, že zánět mozku je jedním z klíčových patofyziologických mechanismů epileptogeneze, rozvoje záchvatů a vzniku farmakorezistence. V průběhu rekurentních nebo protrahovaných záchvatů a epileptických statů mohou selhávat endogenní protizánětlivé mechanismy a sekundárně dochází k rozvoji zánětu. Lze tedy konstatovat, že zánět mozku může být příčinou i následkem pokračujících záchvatů (Vezzani et al., 2011).

K imunitním mechanismům podílejícím se na evoluci zánětu CNS patří aktivace zánětlivých kaskád a uvolňování prozánětlivých cytokinů a chemokinů (zejména interleukiny, interferony, cyklooxygenáza 2, nukleární faktor κ B, tumor nekrotizující faktor α a prosta-

glandin E2) a protizánětlivých mediátorů. Na produkci mediátorů zánětu se v případě epilepsie podílí dominantně buňky vrozené imunity. Hlavní roli hrají mikroglie, astrocyty, buňky periferního imunitního systému (monocyty a makrofágy), ale také endoteliální buňky hematoencefalické bariéry. Nedostatečná endogenní regulace zánětlivých procesů nebo trvalá stimulace zánětlivých kaskád přispívá k nadměrné produkci prozánětlivých molekul, aktivaci mikroglie/astrocytů, dysfunkci endoteliálních buněk hematoencefalické bariéry a migraci periferních imunitních kompetentních buněk do CNS. Dochází tak ke snížení záchvatového prahu a zvýšení neuronální excitability, což přispívá k manifestaci a recidivám záchvatů. Komplexní pochopení buněčných a molekulárních mechanismů epileptogeneze a farmakorezistence je klíčové pro potencionální imunomodulační terapeutické strategie v léčbě epilepsie (Mukhtar, 2020; Aulická et al., 2020).

Mechanismus účinku kortikoidů v léčbě epilepsie

Kortikoidy jsou syntetická analoga kortikosteroidů syntetizovaných enzymově katalyzovanými reakcemi z cholesterolu v kůře nadledvin. Přesný mechanismus účinku kortikoidů v terapii epilepsie není jednoznačně znám. Byly formulovány různé vysvětlující hypotézy antikonvulzivního účinku kortikosteroidů, z nichž jsou některé do značné míry spekulativní, jiné vychází pouze ze studií na animálních modelech. V obecné rovině lze konstatovat, že kortikosteroidy působí protizánětlivě, mají imunosupresivní, endokrinní a neuromodulační vlastnosti. S ohledem na patofyziologii epileptogeneze a rozvoje záchvatů hraje jejich protizánětlivé působení zcela jistě významnou roli. Všeobecně diskutovaný je vliv kortikosteroidů na úrovni neurotransmiterů, jako je kyselina gama-aminomáselná (GABA) a glutamát. Prostřednictvím GABA(A) receptoru dochází k modulaci neuronální excitability a antikonvulzivní efekt je tak výsledkem přímého inhibičního působení (Gupta, 2005).

Hlavním fyziologickým účinkem adrenokortikotropního hormonu (ACTH) je stimulace kůry nadledvin a zvýšení cirkulujících hladin kortikosteroidů, především glukokortikoidu

kortizolu a mineralokortikoidu 11-deoxykortikosteronu. Kortizol je excitační steroid s tzv. prokonvulzivními a epileptogenními vlastnostmi, naopak 11-deoxykortikosteron má inhibiční efekt a chrání tak před rozvojem záchvatů (Reddy, 2013). Někteří autoři se domnívají, že samotná molekula ACTH má antikonvulzivní vlastnosti, jiní předpokládají spíše systémový efekt zprostředkovaný glukokortikoidy. Prostřednictvím vlivu ACTH na osu hypotalamus-hypofýza-nadledviny dochází ke stimulaci kůry nadledvin k produkci glukokortikoidů a na základě negativní zpětné vazby dochází k inhibici sekrece kortikoliberinu, jehož nadměrné uvolňování může mít za následek neuronální hyperexcitabilitu. ACTH může také ovlivňovat produkci neuroaktivních steroidů, které prostřednictvím GABA(A) receptorů zvyšují permeabilitu iontových kanálů pro Cl⁻, což má mimo jiné antikonvulzivní efekt. Tento účinek neuroaktivních steroidů se podobá účinku benzodiazepinů, byť se liší jejich vazebná místa (Melvin et Huntley Hardison, 2014).

K dalším hypotézám potencionálně antikonvulzivního účinku kortikosteroidů patří ovlivnění dysfunkčních enzymatických systémů, změny v intra- a extracelulárních poměrech koncentrace elektrolytů, korekce hypoglykemie nebo nízké intracelulární koncentrace glukózy (Gupta, 2005).

Indikační spektrum kortikoterapie

Rutinní využívání kortikoidů v léčbě epilepsie se datuje do období 60. let 20. století. První zmínky pocházejí již z roku 1942, kdy byla u dvou dospělých pacientů s epilepsií zaznamenána redukce záchvatů v návaznosti na experimentální 13denní kůru intramuskulárně aplikovaného deoxykortikosteronacetátu (Mcquarrie, Anderson et Ziegler, 1942).

Vysoká míra farmakorezistence u epileptických encefalopatií v dětském věku si vyžádala zavádění nových terapeutických přístupů včetně kortikoterapie. Současné indikační spektrum kortikoterapie zahrnuje (Mehta et al., 2015):

- Westův syndrom (WS),
- epileptické syndromy asociované s elektrickým status epilepticus ve spánku (ESES) – Landau-Kleffnerův syndrom

(LKS), syndrom s kontinuálními hroty a vlnami v hlubokém spánku (CSWSS), atypická benigní parciální epilepsie (pseudo-Lennoxův syndrom, ABPE),

- nově vzniklý refrakterní status epilepticus (NORSE) a epileptický syndrom asociovaný s febrilním onemocněním (FIRES),
- epilepsie autoimunitní etiologie – limbické encefalitidy, anti-NMDAR encefalitidy, paraneoplastické syndromy s postižením CNS, Rasmussenova encefalita,
- alternativně v období exacerbace – Lennox-Gastautův syndrom, Ohtaharův syndrom, časná myoklonická encefalopatie.

Westův syndrom

Jedná se o časnou epileptickou encefalopatii, která je definována triádou klinických a elektroencefalografických znaků, tedy epileptickými spasmy, hypsarytmií v EEG a stagnací či regrese psychomotorického vývoje. Ke klinické manifestaci dochází typicky mezi 3.–12. měsícem věku, v některých případech později. Asi u jedné třetiny až poloviny pacientů dochází k evoluci do obrazu Lennox-Gastautova syndromu se všemi důsledky. V některých případech se u kojenců s časnou epileptickou encefalopatií či jinými formami epilepsie, typicky s fokálními záchvaty, může vyvinout atypický elektro-klinický fenotyp WS. Některé klasické klinické a elektroencefalografické rysy WS mohou chybět nebo jsou přítomny v modifikované podobě, např. absence psychomotorické retardace či regrese (15–25 % dětí má normální psychomotorický vývoj), diskontinuální hypsarytmie nebo subtilní epileptické spasmy. Dle Mezinárodní ligy proti epilepsii (ILAE, 2020) lze etiologii WS rozdělit na genetickou, strukturální a metabolickou. U přibližně jedné třetiny pacientů zůstává etiologie neobjasněná. Jednou z nejčastějších příčin je hypoxicko-ischemická encefalopatie následovaná hemoragickou nebo ischemickou cévní mozkovou příhodou v perinatálním období, tuberózní sklerózou nebo malformacemi CNS. Nelze opomenout patogenní varianty v mnoha genech nebo chromozomální abnormality, např. trisomie 21, ARX, CDKL5, STXBP1, IQSEC2, TSC1, TSC2 (Pavone et al., 2020; Yuskaitis et al., 2018).

Tab. 1. Léčebné schéma první linie

Terapie 1. linie	Dávkování
Vigabatrin	50 mg/kg/den a následně zvyšovat po 5–7 dnech dle terapeutické odpovědi a tolerance do cílové dávky 100–150 mg/kg/den
ACTH	0,01–0,02 mg/kg/den po dobu 2 týdnů s následnou deeskalací léčby obden po dobu 2 týdnů, posléze 2x týdně po dobu 2 týdnů

Z prognostického hlediska je zcela zásadní včasná diagnosticko-terapeutická intervence. Terapeutické postupy zahrnují včetně konvenční protizáchvatové terapie, hormonální léčbu, pyridoxin a ketogenní dietu. Zlatým standardem léčby WS je hormonální léčba a vigabatrin, který je upřednostňován v léčbě WS na podkladě tuberózní sklerózy. V ostatních případech je nejrozšířenější léčbou ACTH. V našich podmínkách je standardně využívána depotní forma syntetického analogu ACTH – tetracosactid acetát. Léčebné schéma první linie WS dle obecně platných doporučení a zvyklostí našeho pracoviště je uvedeno v tabulce 1.

Neexistuje jednotný terapeutický protokol pro podávání ACTH. Recentní důkazy naznačují, že dlouhodoběji podávané nízké dávky jsou srovnatelně účinné jako vysokodávkovaná terapie ACTH v rámci krátkodobého protokolu (D'Alonzo et al., 2018). Míra nežádoucích účinků koreluje s celkovou dávkou ACTH i délkou léčby. Přestože z hlediska bezpečnosti jsou prednison, prednisolon a metylprednison srovnatelné s ACTH, z hlediska účinnosti nejsou k dispozici dostatečně silné důkazy, aby prokázaly jejich využití jako alternativy k ACTH (Chang et al., 2019; Gupta, 2005).

Z konvenčních protizáchvatových léků je v terapii WS využíván dále valproát, levetiracetam, topiramát, zonisamid, rufinamid, clobazam i perampanel. Někteří pacienti se strukturální lézí mohou profitovat z epileptochirurgického řešení.

Epileptické syndromy asociované s elektrickým status epilepticus ve spánku

Elektrický status epilepticus ve spánku (electrical status epilepticus in sleep; ESES) je elektrografický fenomén definovaný přítomností bilaterálně symetrických a synchronních výbojů komplexů hrot-vlna, které zaujímají více než 85 % spánku. V roce 1989 byl dle ILAE zaveden termín „continuous spikes and waves during slow sleep“ (CSWS)

a byl používán zaměnitelně s termínem ESES (Boer, 2009).

Epileptické syndromy s obrazem ESES/CSWS jsou vzhledem k přítomnosti kontinuální epileptiformní abnormality v non-REM spánku spojené s kognitivním nebo motorickým regresem či poruchami chování a různými typy záchvatů. Jejich spektrum tvoří epileptické encefalopatie typu LKS, CSWS nebo ABPE. LKS je epileptická encefalopatie objevující se typicky mezi 3.–8. rokem věku, kdy dochází na základě sluchové verbální agnózie ke středně těžkému až těžkému regresi vývoje řeči. Se ztrátou porozumění řeči jsou posléze asociovány také poruchy chování zejména ve smyslu impulzivní, hyperaktivity až agresivity, které mohou imponovat jako autistické projevy. Častěji bývají postiženi chlapci. Až 50 % případů je LKS spojeno s ESES (Mikati et Shamseddine, 2005).

V terapii epileptických syndromů asociovaných s ESES/CSWS jsou kortikoidy i ACTH široce využívány jak v monoterapii, tak v kombinacích s jinou protizáchvatovou medikací. Na základě současných klinických poznatků je zřejmé, že má kortikoterapie vč. ACTH vliv na zlepšení EEG obrazu i klinicko-neuropsychologického profilu pacientů. Terapeutická schémata nejsou jednotná a vyplývají z poznatků založených na relativně malých souborech pacientů, kazuistických sděleních a klinické empirii (Gupta, 2005; Mehta et al., 2015; Veggiotti et al., 2012). V roce 2009 skupina autorů v čele s M. Buzatu prezentovala retrospektivní studii, ve které byla hodnocena účinnost kortikoidů podávaných ve vysokých dávkách déle než jeden rok u epileptických syndromů s ESES/CSWS. Schéma terapie u všech pacientů bylo iniciálně 5 mg/kg/den hydrokortisonu po dobu jednoho měsíce s postupnou deeskalací 4 mg/kg/den ve druhém měsíci, 3 mg/kg/den ve třetím měsíci, poté 2 mg/kg/den po dobu 18 měsíců. Ve většině případů (u 34 ze 44 pacientů, tj. 77 %) došlo k regresi ESES a zlepšení neuropsychologického profilu (Buzatu et al., 2009). Běžně se lze setkat s terapií perorálními

prednisonem v obvyklé iniciální dávce 2–3 mg/kg po dobu 1–2 měsíců. Poté je léčba pozvolně snižována několik měsíců v závislosti na klinické odpovědi a EEG obrazu. Některá pracoviště preferují pulzní léčbu metylprednisolonem (20 mg/kg/den) následovanou perorální terapií taperem prednisolonu v dávce 0,5 mg/kg/den (max. 60 mg/den) po dobu 3 měsíců s pozvolnou deeskalací v řádu měsíců do úplného vysazení. Děti nereagující na léčbu kortikoidy mohou profitovat z intravenózního imunoglobulinu. Efektivní se jeví valproát, benzodiazepiny (clobazam) a levetiracetam, eventuálně také lamotrigin, ethosuximid nebo sultiam. Některé protizáchvatové léky mohou naopak zhoršit EEG obraz a klinické projevy, především fenobarbital a karbamazepin. Určité terapeutické možnosti nabízí také ketogenní dieta či stimulace nervus vagus. Recentní poznatky naznačují, že pacienti s mutacemi GRIN2A by mohli profitovat z léčby antagonisty NMDA receptoru (Kotagal, 2017).

Nově vzniklý refrakterní status epilepticus (new-onset refractory status epilepticus; NORSE)

NORSE je definován jako refrakterní status epilepticus bez prokazatelné akutní strukturální, toxické nebo metabolické etiologie, který se vyvinul u pacienta bez preexistující epilepsie nebo jiného neurologického onemocnění. Pod tuto definici lze zahrnout všechny případy NORSE, jejichž etiologii nebylo možné prokázat standardním diagnostickým postupem do 72 hodin od přijetí pacienta. Etiologii se podaří prokázat asi u 50 % případů, z nichž převažují neoplasmi a paraneoplastické autoimunitní encefalitidy. NORSE postihuje převážně dospělé pacienty s vrcholem výskytu kolem 30. a poté kolem 65. roku věku. Epileptický syndrom asociovaný s febrilním onemocněním (febrile infection-related epilepsy syndrome; FIRES) představuje podskupinu NORSE, jemuž v období 24 hodin až 2 týdnů před rozvojem refrakterního status epilepticus předchází febrilní infekce. Postihuje děti ve věku 3–15 let s převahou chlapců a typický je dvofázový průběh. V průběhu akutní fáze dochází k rozvoji záchvatů s postupnou progresí frekvence a délky trvání záchvatů obvykle v průběhu 2–7 dnů až do obrazu refrakterního epileptického statu

nereagujícího na konvenční protizáchvatovou léčbu. Po 1–12 týdnech následuje chronická fáze s dominující farmakorezistentní epilepsií a kognitivním deficitem. Normální kognitivní funkce po akutní fázi FIRES jsou zachovány přibližně u 18 % dětí, u více než 90 % se vyvine farmakorezistentní epilepsie (Koh et al., 2021; Česká et al., 2018).

Konvenční protizáchvatová medikace často selhává a až 75 % pacientů je nutno uvést do medikamentózní řízeného komatu za použití anestetik. Velmi často ovšem dochází k relapsu. Vzhledem k převažující autoimunitní etiologii je zlatým standardem léčby imunoterapie. Součástí terapie první linie jsou kortikoidy, plazmaferéza a intravenózní imunoglobuliny. Doporučené schéma kortikoterapie dle NORSE Institut je 10–30 mg/kg/den metylprednisonu po dobu 3–5 dní (max. 1 g), u dospělých pacientů 1 g po dobu 3–5 dní a následná konverze na perorální prednison v dávce 1 mg/kg/den po dobu trvání 6 týdnů. Druholiniová terapie zahrnuje takrolimus, rituximab, cyklofosfamid a anakinru (neglykolyzovaný lidský antagonist receptoru pro IL-1; IL-1Ra). Uplatňovány jsou také nefarmakologické přístupy, jako je ketogenní dieta. Recentní práce popisují využití řízené hypotermie, implantace vagového stimulatoru, hluboké mozkové stimulace nebo ev. chirurgická řešení jako např. kalosotomie. Všechny uvedené strategie byly doposud využity u velmi malého počtu pacientů. V chronické fázi u dětí se jeví jako potencionálně efektivní terapeutickou možností využití kanabidiolu (Sculier et Gaspard, 2019).

Epilepsie autoimunitní etiologie

O autoimunitní etiologii epilepsie lze hovořit v případě detekce specifických autoprotilátek a/nebo přítomnosti zánětlivých změn v mozkomíšním moku nebo relevantních nálezů dle magnetické rezonance mozku a za současného vyloučení jiných možných příčin. Klinický průběh i prognóza autoimunitních encefalitid jsou velmi variabilní. K jejich heterogennímu obrazu mohou epileptické záchvaty patřit a nezdíka se jedná o záchvaty rekurentní nereagující na

konvenční protizáchvatovou medikaci nebo status epilepticus s evolucí až do refrakterního nebo superrefrakterního status epilepticus. Z hlediska prevalence k nim patří limbické encefalitidy, anti-NMDAR encefalitidy, paraneoplastické syndromy s postižením CNS nebo Rasmussenova encefalitida. V těchto případech v závislosti na konkrétním epileptickém syndromu může být imunoterapie vysoce účinná a spolu s protizáchvatovou medikací je základním pilířem léčby. První volbou jsou vysokodávkované kortikoidy a intravenózní imunoglobuliny. Obvykle je podáván metylprednison v dávce 1 g/den po dobu 3–5 dnů s následnou konverzí na perorální kortikoidy. K dalším možnostem léčby patří rituximab a tocilizumab. Recentní práce hovoří o efektu bortezomibu, inhibitorů tyrozinkinázy a vysokých dávek metotrexátu (Jang et al., 2020).

Alternativní možnosti využití kortikoterapie v epileptologii

Kortikoidy jsou v současnosti také využívány empiricky u některých farmakorezistentních epilepsií typu Lennox-Gastautova syndromu, Ohtaharova syndromu nebo u časné myoklonické encefalopatie. Jejich využití je určeno předně pro období akutní exacerbace ve smyslu dramatické eskalace záchvatů nebo non-konvulzivního epileptického statu, který průběh těchto onemocnění často komplikuje. Volba konkrétního preparátu a léčebného režimu je pro nedostatek dat založena na klinické empirii, zvyklostech pracoviště a v neposlední řadě také dostupnosti léku. V minulosti byla kortikoterapie, zejména ACTH a vysokodávkovaný dexametazon využívána také v rámci terapie myoklonicko-astatické epilepsie (Doseho syndrom), ovšem po vysazení docházelo k častým relapsům záchvatů, proto se tato strategie ukázala, jako neefektivní (Gupta, 2005; McTague et Cross, 2013).

Nežádoucí účinky kortikoterapie

Vzhledem k rozmanitosti mechanismu účinku může kortikoterapie způsobit širokou

škálu nežádoucích účinků od mírných až po závažné. Ze všech faktorů ovlivňujících nežádoucí účinky kortikoterapie jsou nejdůležitějšími a nejlépe zdokumentovanými rizikovými faktory dávka a délka léčby. K dalším faktorům, které mohou ovlivnit výskyt a míru nežádoucích účinků patří věk pacienta, komorbidita, současné užívání jiných imunosupresiv nebo nutriční stav pacienta. Nejčastějšími vedlejšími účinky v dětském věku jsou iatrogenní Cushingův syndrom, hypertenze, poruchy chování a poruchy spánku, leukopenie a zvýšená náchylnost k infekcím, poruchy elektrolytové rovnováhy (především hypokalemie, hypernatremie), hyperglykemie a glukózová intolerance. Dlouhodobá léčba kortikoidy (řádově měsíce) může být komplikována supresí hypotalamo-hypofyzární osy a z ní plynoucí adrenální insuficiencí, dále vředovou chorobou gastroduodena, trombembolickými příhodami, osteoporózou, nefrokalciózou, kataraktou, psychózou a zpomalením růstu u dětí. Vzácně se při dlouhodobém užívání vysokých dávek můžeme setkat se steroidní myopatií nebo osteonekrózou (Gupta, 2005).

Závěr

Kortikoidy dosáhly díky svému komplexnímu účinku napříč medicínskými obory širokého uplatnění. V epileptologii mají bezpochyby nezastupitelnou úlohu v léčbě celého spektra epileptických encefalopatií, jsou nedílnou součástí imunoterapie epilepsie autoimunitní etiologie a také se uplatňují v rámci akutního managementu NORSE/FIRES. Výběr kortikoidu není založen pouze na obecně platných doporučeních, ale vychází také z klinické empirie, zvyklostí konkrétního pracoviště a z dostupnosti léčiva. Při volbě léčebného režimu je také nutné zohlednit riziko potencionálních nežádoucích účinků kortikoterapie a zvolit cílená preventivní opatření. Pokud jsou tato opatření nedostačující, musí být komplikace kortikoterapie včas diagnostikovány a adekvátně léčeny.

LITERATURA

1. Aulická Š, Česká K, Šána J, et al. The role of inflammation in etiopathogenesis of pharmacoresistant epilepsy and refractory status epilepticus. *Čes Slov Neurol Neurochir.* 2020;83/116(1):8-13. doi:10.14735/amcsnn20208.
2. Boer M. Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. *Epilepsia.* 2009;50 Suppl 7:13-17. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02211.x.
3. Buzatu M, Bulteau C, Altuzarra C, Dulac O, Van Bogaert P.

- Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia.* 2009;50 Suppl 7:68-72. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02224.x.
4. Česká K, Horák O, Ošlejškova H, Aulická Š. New-onset

- refractory status epilepticus and considered spectrum disorders (NORSE/ FIRES). *Ces Slov Neurol Neurochir.* 2018;81/114(6):658-662. doi:10.14735/amcsnn2018658.
5. D'Alonzo R, Rigante D, Mencaroni E, Esposito S. West Syndrome: A Review and Guide for Paediatricians. *Clin Drug Investig.* 2018;38(2):113-124. doi:10.1007/s40261-017-0595-z.
 6. Gupta R. Corticosteroids in the management of the paediatric epilepsies. *Arch Dis Child.* 2005;90(4):379-384. doi:10.1136/adc.2004.051375.
 7. Chang Y, Chen C, Chen S, Shen Y, Kuo Y. Effectiveness of corticosteroids versus adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(11):2270-2281. doi:10.1002/acn3.50922.
 8. Jang Y, Dong WK, Kwang IY, et al. Clinical approach to autoimmune epilepsy. *J Clin Neurol.* 2020; 16(4): 519-529.
 9. Koh S, Wirrell E, Vezzani A, et al. Proposal to optimize evaluation and treatment of Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): A Report from FIRES workshop. *Epilepsia Open.* 2021;6(1):62-72. doi:10.1002/epi4.12447.
 10. Kotagal P. Current Status of Treatments for Children with Electrical Status in Slow-Wave Sleep (ESES/CSWS). *Epilepsy Curr.* 2017;17(4):214-216. doi:10.5698/1535-7597.17.4.214.
 11. McQuarrie I, Anderson JA, Ziegler MR. Observations on the Antagonistic Effects of Posterior Pituitary and Cortico-Adrenal Hormones in the Epileptic Subject. *J Clin Endocrinol Metab.* 1942;2(6):406-410. doi:10.1210/jcem-2-6-406.
 12. McTague A, Cross JH. Treatment of Epileptic Encephalopathies. *CNS Drugs.* 2013;27(3):175-184. doi:10.1007/s40263-013-0041-6.
 13. Mehta V, Ferrie CD, Cross JH, Vadamani G. Corticosteroids including ACTH for childhood epilepsy other than epileptic spasms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(6). doi:10.1002/14651858.CD005222.pub3.
 14. Melvin JJ, Huntley Hardison H. Immunomodulatory treatments in epilepsy. *Semin Pediatr Neurol.* 2014;21(3):232-237. doi:10.1016/j.spen.2014.08.001.
 15. Mikati MA, Shamseddine AN. Management of Landau-Kleffner Syndrome. *Pediatr Drugs.* 2005;7(6):377-389. doi:10.2165/00148581-200507060-00006.
 16. Mukhtar I. Inflammatory and immune mechanisms underlying epileptogenesis and epilepsy: From pathogenesis to treatment target. *Seizure.* 2020;82:65-79. doi:10.1016/j.seizure.2020.09.015.
 17. Negi N, Das BK. CNS: Not an immunoprivileged site anymore but a virtual secondary lymphoid organ. *Int Rev Immunol.* 2018;37(1):57-68. doi:10.1080/08830185.2017.1357719.
 18. Pavone P, Polizzi A, Marino SD, et al. West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci.* 2020;41(12):3547-3562. doi:10.1007/s10072-020-04600-5.
 19. Reddy DS. Role of hormones and neurosteroids in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci.* 2013;7:115. doi:10.3389/fnecel.2013.00115.
 20. Sculier C, Gaspard N. New onset refractory status epilepticus (NORSE). *Seizure.* 2019;68:72-78. doi:10.1016/j.seizure.2018.09.018.
 21. Veggiotti P, Pera MC, Teutonico F, Brazzo D, Balottin U, Tassinari CA. Therapy of encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES/CSWS syndrome): an update. *Epileptic Disord.* 2012;14(1):1-11. doi:10.1684/epd.2012.0482.
 22. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(1):31-40. doi:10.1038/nrneurol.2010.178.
 23. West syndrome. EpilepsyDiagnosis.org.[online]. Dostupné z: <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/west-syndrome-overview.html>.
 24. Yuskaitis CJ, Ruzhnikov MRZ, Howell KB, et al. Infantile Spasms of Unknown Cause: Predictors of Outcome and Genotype-Phenotype Correlation. *Pediatr Neurol.* 2018;87:48-56. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2018.04.012.