



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

PAULO RIBEIRO NÓBREGA

**ENCEFALITES AUTOIMUNES POR ANTICORPOS CONTRA SUPERFÍCIE
NEURONAL NO ESTADO DO CEARÁ: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E
RESPOSTA AO TRATAMENTO**

FORTALEZA

2019

PAULO RIBEIRO NÓBREGA

**ENCEFALITES AUTOIMUNES POR ANTICORPOS CONTRA SUPERFÍCIE
NEURONAL NO ESTADO DO CEARÁ: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E
RESPOSTA AO TRATAMENTO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas

Orientador: Prof. Dr. Pedro Braga Neto

FORTALEZA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na
Publicação Universidade Federal do
Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

-
- N676e Nóbrega, Paulo Ribeiro.
ENCEFALITES AUTOIMUNES POR ANTICORPOS CONTRA SUPERFÍCIE NEURONAL NO
ESTADO DO CEARÁ: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E RESPOSTA AO TRATAMENTO / Paulo
Ribeiro Nóbrega. – 2019.
114 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós- Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2019.
Orientação: Prof. Dr. Pedro Braga Neto.
1. Encefalite Autoimune. 2. Antígenos de superfície. 3. anti-NMDA. 4. neuroimunologia. 5.
imunologia.
- I. Título.
-

PAULO RIBEIRO NÓBREGA

ENCEFALITES AUTOIMUNES POR ANTICORPOS CONTRA SUPERFÍCIE NEURONAL
NO ESTADO DO CEARÁ: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E RESPOSTA AO
TRATAMENTO

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas da
Universidade Federal do Ceará, como
requisito parcial à obtenção do título de
Mestre em Ciências Médicas

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA DE DISSERTAÇÃO

Prof. Dr. Pedro Braga Neto (Orientador) Universidade
Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Francisco Marcos Bezerra da Cunha
Universidade Federal do Cariri (UFCA)

Prof. Dr. Carlos Augusto Ciarlini Teixeira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Manoel Sobreira Neto
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Carolina Figueiredo, meu alicerce.

À minha mãe, Maria Liduína, eterna inspiração.

Ao meu pai, Luís Gonzaga, exemplo maior de ser humano, marido e pai.

Ao Arthur Luís, que me faz tentar ser sempre o melhor que posso.

Aos meus irmãos, Lúdia e Tiago, que sempre me apoiaram e estiveram ao meu lado em todos os momentos tristes e felizes.

Ao meu orientador, Pedro Braga Neto, mestre paciente e incansável.

Aos pacientes, sem os quais esse trabalho não seria possível.

AGRADECIMENTOS

“Nenhum dever é mais importante que a gratidão”. Assim começava Cícero seu discurso de agradecimento ao povo romano. Da mesma forma que Cícero, tenho muito a agradecer. Toda grande jornada começa com um pequeno passo, e no meu caso esse passo foi o primeiro diagnóstico de encefalite autoimune que realizamos, e a resposta fenomenal à imunoterapia. Naquele momento fiquei extremamente grato ao destino que colocou aquela paciente na minha vida para me ensinar mais sobre mim mesmo e sobre o que significa ser médico. Foi paixão à primeira vista.

Meu crescimento na medicina acompanhou o crescimento do conhecimento no campo que me propus a estudar, desde os diagnósticos iniciais, que necessitaram de parcerias tanto nacionais quanto internacionais, até as mudanças na terapêutica que melhoraram o prognóstico dos pacientes. Ao mesmo tempo eu cresci bastante como ser humano ao acompanhar os dilemas de pessoas que se viam arrancadas de suas vidas por uma doença extremamente incapacitante e assustadora, e até pouco tempo desconhecida.

Durante a escrita do projeto, revivi várias emoções do tratamento desses pacientes. O primeiro contato ao sair do coma, as primeiras palavras, a decanulação da traqueostomia, a primeira vez que reconheceram os familiares. De certa forma via um paralelo entre essa melhora e o desenvolvimento do meu filho pequeno e me trazia muita satisfação o fato de eu ter sido um dos instrumentos desse desfecho.

Por alguns meses cada um desses pacientes foi parte da minha família, sofri com eles e com eles vibrei com cada conquista. E ao longo do caminho recebi ajuda, apoio, suporte emocional, amor e carinho de várias pessoas que nesse momento gostaria de agradecer individualmente:

Ao PROF. DR PEDRO BRAGA NETO, “oh captain, my captain”, orientador e parceiro, chefe e amigo. “A palavra convence, o exemplo arrasta”. E assim, com seu exemplo de dedicação, profissionalismo, humanismo e justiça você tem arrastado todo nosso serviço de neurologia em direção a alturas nunca dantes imaginadas, liderando como um general no front ou um capitão na proa, empurrando com mão delicada e firme cada um de nós para ser o seu melhor, mas ao mesmo tempo nos apoiando quando caímos e nos compreendendo quando erramos. Por todas as dificuldades que passei esse ano você foi meu maior incentivo para não

desistir, pois não conseguia cogitar decepcionar alguém que fez tanto por mim. E aqui estamos hoje.

Ao PROF. DR. MANOEL SOBREIRA NETO, pela valiosa amizade e pelas parcerias dentro e fora da medicina. Apesar de nos termos conhecido apenas recentemente nos tratamos como velhos amigos, e nos momentos difíceis você sempre esteve presente, e sempre reconheceu em mim muito mais do que eu reconheço em mim mesmo. Por tudo isso sou muito grato, principalmente pela sua ajuda em um dos momentos mais difíceis da minha vida durante esse trabalho. Imitei inclusive o nome de seu filho em admiração.

À PROFa. DRa. FERNANDA MARTINS MAIA, primeiramente por sempre me apoiar e estimular, desde o internato, depois por ser um dos grandes exemplos para minha formação na área da neurologia (de quem imitei boa parte dos passos, passando pela residência até a preceptoria no HC). E, de particular importância, por ter me dado espaço no Hospital Geral de Fortaleza, onde vi os primeiros casos desse trabalho, e sempre ter me dado o suporte acadêmico nesse projeto e em todos para os quais pedi sua ajuda.

Ao PROF. DR. NORBERTO ANÍZIO FERREIRA-FROTA, por ter cuidado da coisa mais preciosa da minha vida com muito carinho e sempre ter sido um amigo, parceiro e apoiador, sempre com um sorriso e uma palavra afável para oferecer, não à toa conhecido como “o bom” entre seus amados residentes.

Ao DR. MATEUS MISTIERI SIMABUKURO, com quem acompanhei os primeiros casos de encefalite autoimune, e que tem sido meu parceiro, confidente, assessor para doenças “estranhas” e exemplo maior de dedicação ao paciente que já conheci.

Aos residentes com quem tive o prazer de conviver nas preceptorias no HCFMUSP e hoje no HUWC e HGF. Tenho certeza que vocês me ensinaram muito mais que eu lhes ensinei. Obrigado pelo carinho com que sempre me trataram e por serem parte integral do médico que sou hoje.

Aos meus sócios e parceiros FELIPE, LUCAS, RAUL, SAMIR E WAGNER. Juntos formamos algo muito maior que a soma das partes. Cada um de vocês está representado nesse trabalho de alguma forma.

À minha mãe, MARIA LIDUÍNA COELHO RIBEIRO, meu primeiro e eterno amor, por me ensinar quase todas as coisas boas que tenho em mim hoje, por sempre me servir de inspiração para cuidar, além de ser a melhor pessoa que já pisou nessa Terra.

Ao meu pai, LUÍS GONZAGA MEDEIROS NÓBREGA, maior exemplo de pai, marido, ser humano, profissional, chefe, professor, que até hoje tento emular com a certeza que nunca chegarei aos pés de tudo que você é. Sua honra, honestidade, integridade, solidariedade, cultura, tolerância, vivem em mim e me fazem ser o homem que sou.

A meus irmãos, LÍDIA RIBEIRO NÓBREGA E TIAGO RIBEIRO NÓBREGA, por junto com meu pai formarem o tripé que me sustenta, por sua amizade, companheirismo e parceria. A vida não seria a mesma sem vocês.

A meus sobrinhos, PEDRO, RAUL, EDUARDO, FERNANDO E DAVI, por fazerem minha vida mais leve e mais bonita.

A meu grande amor, CAROLINA DE FIGUEIREDO SANTOS, por ser a melhor metade do meu espírito, minha companheira, aquela que cuida de todos mais do que de si mesma, e que com sua paciência compensa todos os meus defeitos, e ri comigo apesar das adversidades. Obrigado por ter me suportado quando não pude lhe dar atenção por conta desse trabalho.

Ao meu bebê, ARTHUR LUÍS SANTOS NÓBREGA, por ser o motivo de acordar feliz e encarar a vida com um sorriso, na esperança de fazer qualquer contribuição para tornar esse mundo um lugar melhor pra ele. Amo você mais que todas as palavras do mundo conseguiriam expressar meu filho.

A nossa babá MARIA DE FÁTIMA, por ter me ajudado a cuidar do Arthur enquanto me isolei nas montanhas do meu escritório para escrever essa dissertação.

Mais importante de todos, muito obrigado aos pacientes que aceitaram participar desse estudo. Nosso trabalho é feito com vocês e para vocês, e sem vocês nada disso teria sido possível. Gostaria de ampliar meu agradecimento a todos os pacientes dos quais já cuidei. Cada um de vocês deixou uma marca em mim e ajudou a moldar tudo que faço hoje, inclusive esse trabalho. Aos pacientes dedico essa dissertação.

“Se vi mais longe foi por estar de pé sobre ombros
de gigantes.” (Sir Isaac Newton)

RESUMO

INTRODUÇÃO: Encefalite autoimune associada a anticorpos contra antígenos de superfície neuronal é uma doença recentemente descrita, cuja apresentação clínica é variada e que pode apresentar muitos anticorpos implicados no seu desenvolvimento. Alguns casos são de origem paraneoplásica, enquanto em outros são identificados potenciais desencadeantes virais, mas a maioria ainda permanece de etiologia idiopática. Os critérios para encefalite utilizados até há pouco tempo requerem a presença de sinais de inflamação do Sistema Nervoso Central (SNC), porém têm sido relatados muitos casos de encefalite autoimune sem esses achados inflamatórios. Até o presente momento não houve grandes séries relatadas em nosso país. O objetivo desse estudo foi descrever uma série de encefalites autoimunes associadas a anticorpos de superfície neuronal e comparar os pacientes com e sem marcadores de inflamação do SNC. **MÉTODOS:** Foi realizada uma análise clínica retrospectiva de pacientes com síndromes clínicas associadas a anticorpos contra antígenos superficiais neuronais em 3 centros neurológicos no Ceará, Nordeste do Brasil, de 2014 a 2018. A Imagem de Ressonância Magnética Cerebral (RM) e o líquido cefalorraquidiano (LCR) foram avaliados quanto a sinais inflamatórios. Os dados clínicos foram descritos e comparados entre pacientes com e sem essas anormalidades. **RESULTADOS:** Foram avaliados 13 pacientes. A mediana da idade de apresentação foi de 17 anos (variação de 4-75 anos). As manifestações clínicas iniciais incluíram confusão aguda, perda de memória e alterações comportamentais sugestivas de encefalite autoimune (AE) em 11 pacientes (84%): 10 com anticorpos NMDAR e 1 com AMPAR; e crises distônicas faciobraquiais (FBDS) em 2 pacientes (16%), todos com anticorpos LGII1. Encontramos sinais de inflamação do SNC em 6 pacientes (46,1%), 5 com pleocitose no LCR e 3 com achados na RM sugestivos de inflamação. Não houve diferença significativa na idade de apresentação, tempo para o diagnóstico ou escore modificado de Rankin (mRS) na última visita entre pacientes com e sem esses marcadores inflamatórios. Apenas 1 paciente (7%) apresentou diagnóstico de malignidade, um carcinoma pulmonar de pequenas células associado a anticorpos AMPAR. A maioria dos pacientes teve uma resposta parcial ou completa à imunoterapia, com 9 (69%) atingindo um mRS de 2 ou menos. **CONCLUSÕES:** Esta foi a maior série de encefalites autoimunes no Brasil até a presente data. A maioria dos nossos pacientes não apresentou achados sugestivos de inflamação na RM ou no LCR e não foram encontradas diferenças significativas entre pacientes com e sem alterações inflamatórias. Em pacientes com sintomas sugestivos de uma síndrome do SNC

associada a anticorpos característica (FBDS, síndrome anti-NMDAR, encefalite límbica autoimune), o teste de anticorpos deve ser realizado mesmo sem sinais de inflamação nos estudos de ressonância magnética e do líquido cefalorraquidiano (LCR).

Palavras chave: Encefalite Autoimune; Antígenos de superfície; anti-NMDA; anti-LGI1; anti-AMPA; imunologia; neuroimunologia.

ABSTRACT

BACKGROUND: Autoimmune Encephalitis associated with antibodies against neuronal cell surface antigens is a recently described disease. Clinical presentation is varied and many antibodies might be implicated in its development. Some cases are paraneoplastic in origin, in others we are beginning to identify potential viral triggers, but most remain idiopathic in origin. The previously used criteria for Encephalitis required signs of central nervous system (CNS) inflammation, which may be absent in many cases of autoimmune encephalitis. There were no large series previously reported in our country. We aim to describe a series of autoimmune encephalitis associated with neuronal cell surface antigens and compare those with and without markers of inflammation. **METHODS:** We performed a retrospective clinical analysis of patients with antibodies against neuronal surface antigens in 3 neurological centers in Ceará, Northeast Brazil, from 2014 to 2018. Brain Magnetic Resonance Image (MRI) and cerebrospinal fluid (CSF) were evaluated for inflammatory signs. Clinical data ~~was~~ (were) compared between patients with and without those abnormalities. **RESULTS:** Thirteen patients were evaluated. The median age of presentation was 17 years (range 4-75 years). Initial clinical manifestations included acute confusion, memory loss, and behavioral changes suggesting autoimmune encephalitis (AE) in 11 patients (84%): 10 with NMDAR antibodies, and 1 with AMPAR; and faciobrachial dystonic seizures (FBDS) in 2 patients (16%), all with LGI1 antibodies. We ~~have~~ found signs of CNS inflammation in 6 patients (46,1%), 5 with CSF pleocytosis and 3 with ~~findings in MRI-~~ MRI findings suggestive of inflammation. There was no significant difference in age of presentation, time to diagnosis or modified Rankin score (mRS) at last visit between patients with and without those inflammatory markers. ~~A~~ Malignancy was present in only 1 patient (7%), a small cell lung carcinoma associated with AMPAR antibodies. The majority of patients had a partial or complete response to immunotherapy with 9 (69%) achieving a mRS of 2 or less. **CONCLUSIONS:** This was the largest series of autoimmune encephalitis in Brazil to this date. The majority of our patients did not have findings suggestive of inflammation in either MRI or CSF. We ~~have~~ found no significant differences between patients with and without inflammatory changes. In patients with symptoms suggestive of a characteristic antibody associated CNS syndrome (FBDS, Anti-NMDAR syndrome, Autoimmune Limbic Encephalitis), antibody testing should be performed even without signs of inflammation in MRI and CSF studies.

Keywords: Autoimmune Encephalitis, Surface antigens, ; anti-NMDA; anti-LGI1; anti-AMPA immunology, neuroimmunology

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Anticorpos contra antígenos intracelulares e antígenos de superfície neuronal:.....	22
FIGURA 2 - Algoritmo simplificado de investigação e tratamento para encefalites autoimunes.	34
FIGURA 3 - Classificação dos tipos de crises epilépticas	42
FIGURA 4 - Frequência de anticorpos contra superfície neuronal em pacientes com Encefalite Autoimune	47
FIGURA 5 – Imagem de Ressonância Magnética de um paciente com encefalite anti-LGI1 mostrando hipersinal em T2/FLAIR em núcleos caudados mais intenso à direita.....	52

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Comparação entre antígenos intracelulares e antígenos de superfície neuronal nas encefalites autoimunes	21
TABELA 2 - Critérios diagnósticos para Encefalite Autoimune Possível	23
TABELA 3 - Comparação entre os antigos critérios do Consórcio Internacional para Encefalites Infeciosas e autoimunes e os novos critérios de Graus para Encefalite Autoimune Possível..	24
TABELA 4 - Principais antígenos e síndromes a esses relacionadas nas encefalites autoimunes	26
TABELA 5 - Critérios diagnósticos para Encefalite Límbica Autoimune	28
TABELA 6 - Grau de força muscular de acordo com o escore de MRC	41
TABELA 7 - Classificação dos Distúrbios do Movimento	41
TABELA 8 - Escala de Rankin Modificada (mRS)	45
TABELA 9 - Distribuição Demográfica de pacientes com Encefalite Autoimune.....	47
TABELA 10 – Características Clínicas de Pacientes com Encefalite Autoimune.....	50
TABELA 11 - Caracterização de imagem de Ressonância Magnética em pacientes com Encefalite Autoimune	51
TABELA 12 - Caracterização de achados Eletroencefalográficos (EEG) em pacientes com Encefalite Autoimune	53
TABELA 13 - Caracterização de Estudo do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) em pacientes com Encefalite Autoimune	54
TABELA 14 – Critérios de Graus em pacientes com Encefalite Autoimune.	55
TABELA 15 – Tempo para o diagnóstico e diagnósticos iniciais em pacientes com Encefalite Autoimune.	56
TABELA 16 – Resposta à imunoterapia de primeira e de segunda linha em pacientes com Encefalite Autoimune.	57
TABELA 17 – Desfechos Funcionais de Pacientes com Encefalite Autoimune	58
TABELA 18 – Comparação entre pacientes com Encefalite Autoimune com e sem marcadores inflamatórios em LCR e RM.	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPA	Ácido Alfa-amino-3-hidroxi-Metil-5-4-isoxazol Propiónico
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DRP	Demência Rapidamente Progressiva
DSM-V	Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais 5. ^a edição
EEG	Eletroencefalograma
EPRM	?
HGF	Hospital Geral de Fortaleza
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LGI1	Receptor rico em leucina, inativado no glioma-1
MRC	Medical Research Council
NMDA	Receptor N-metil-D-aspartato
RM	Ressonância magnética
SNC	Sistema Nervoso Central
SPR	Síndrome da Pessoa Rígida
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SUS	Sistema Único de Saúde
T1	Relaxamento Longitudinal
T2	Relaxamento Transversal
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TPO	Tireoperoxidase
TSH	Hormônio Tiroestimulante
UFC	Universidade Federal do Ceará
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo

UTI Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
p	Valor de p
U/L	Unidades por litro
mg/dL	Miligramas por decilitro
μU/mL	Micrograma (s) por litro
ng/dL	Nanograma por mililitro
mEq/L	Miliequivalentes por litro
μmL/m	Microlitro por minuto μL/min
μmol/l/h	Micromol por litro por hora L
cmH ₂ O	Centímetros de água
kgf	Kilograma força
m	Metros
cm	Centímetros
Δ	Delta (diferença)
<	Menor
>	Maior
≥	Maior ou igual
≤	Menor ou igual
° C	Graus centígrados
®	Marca Registrada
©	Copyright (direito autoral)

Sumário

1. INTRODUÇÃO	21
1.1 Epidemiologia	23
1.2 Síndromes clínicas/apresentação	25
1.3 Encefalite límbica autoimune	28
1.4 Encefalite anti-NMDAR	30
1.5 Quando suspeitar de encefalite autoimune?	Error! Bookmark not defined.
1.5.2 Sintomas Psiquiátricos	32
1.5.3 Epilepsia	32
1.5.4 Distúrbios do movimento	33
1.6 Como diagnosticar as encefalites autoimunes?	34
1.7 Diagnóstico diferencial	34
1.8 Estratégias de tratamento e prognóstico	34
1.8 Justificativa	36
1.9 Perguntas de partida	37
1.10 Hipóteses	37
2. OBJETIVOS	38
2.1. Gerais:	38
2.2. Específicos:	38
3. METODOLOGIA	39
3.1 Delineamento do estudo	39
3.2 Local e período do estudo	39
3.3 População e amostra	39
3.3.1 Seleção dos pacientes	40
3.4 Aspectos éticos	41
3.5 Desenho do estudo	41
3.5.1. Avaliação Clínica	41
3.5.2. Avaliação Laboratorial	44
3.5.3. Avaliação Neurofisiológica	45
3.5.4. Avaliação por Ressonância magnética	45
3.7 Desfechos primários e secundários	46
3.8 Análise estatística	47
4 RESULTADOS	48

4.1 Características gerais dos pacientes.....	48
4.2. Características clínicas dos pacientes	50
4.3. Características de neuroimagem.....	53
4.4 Características eletroencefalográficas	55
4.5. Achados no estudo do Líquido Cefalorraquidiano (LCR).....	56
4.6 Critérios de Graus.....	56
4.6 Tempo para o diagnóstico e diagnósticos diferenciais	57
4.7 Tratamento e resposta.....	58
4.8 Comparação dos pacientes com e sem achados inflamatórios	61
5 DISCUSSÃO.....	62
5.1. Características gerais dos pacientes	63
5.2. Características clínicas dos pacientes	64
5.3. Características de neuroimagem.....	68
5.4 Características eletroencefalográficas	69
5.5. Achados no estudo do Líquido Cefalorraquidiano (LCR).....	71
5.6 Critérios de Graus.....	72
5.6 Tempo para o diagnóstico e diagnósticos diferenciais	73
5.7 Tratamento e resposta.....	74
5.8 Comparação dos pacientes com e sem achados inflamatórios	75
5.9 Pontos fortes	79
5.10 Limitações	80
5.11 Implicações clínicas e perspectivas	80
6 CONCLUSÕES	82
7 REFERÊNCIAS	83
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	89
APÊNDICE B - FICHA DE CASO DE ENCEFALITE AUTOIMUNE.....	92
ANEXO A – PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA.....	95
ANEXO B – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)	105

1. INTRODUÇÃO

Encefalite pode ser definida como um processo inflamatório do parênquima encefálico, com numerosas possibilidades etiológicas, dentre elas causas infecciosas e causas autoimunes. Trata-se de enfermidade neurológica grave, resultando em elevadas sequelas irreversíveis e mortalidade (ANCES, VITALIANI, TAYLOR *et al.* 2005). As manifestações neurológicas também são múltiplas, incluindo alterações comportamentais, cognitivas, diminuição do nível de consciência, déficits focais, crises epiléticas e estado de mal, distúrbios do movimento, do sono e até demência (SIMABUKURO MM *et al.* 2015). Desapontadora é a constatação, mesmo em países desenvolvidos e em centros dedicados ao estudo das encefalites, que cerca de 49-63% dos casos permanecem sem diagnóstico específico (ARMANGUE, LEYPOLDT, MÁLAGA *et al.* 2014; ARMANGUE, SANTAMARIA, DALMAU, 2015). No entanto, nos últimos 10 anos, a descoberta das chamadas encefalites autoimunes - uma nova categoria de encefalites associadas a anticorpos contra antígenos de superfície neuronal ou proteínas sinápticas - ~~mudaram e continuam~~ mudou e continua mudando paradigmas em neurologia.

Um método lógico e simplificado de abordar as doenças autoimunes do sistema nervoso central é a classificação feita de acordo com a localização do antígeno-alvo, ou seja, se o antígeno é intracelular ou extracelular (localizado na sinapse e na superfície neuronal) (Tabela 1).

As encefalites paraneoplásicas clássicas, associadas aos anticorpos onconeuronais direcionados a antígenos intracelulares, têm resposta usualmente limitada à imunoterapia com recuperação na maioria das vezes incompleta, sendo necessária a remoção do tumor. O mecanismo patológico está relacionado à imunidade celular, com resposta agressiva de células T citotóxicas levando a lesão neuronal irreversível. São anticorpos onconeuronais clássicos: anti-Hu (encefalite límbica, encefalomielite paraneoplásica, ganglionopatia sensitiva), anti-Yo (cerebelite), anti-MA2 (encefalite límbica), anti-Ri (opsoclonus mioclonus, encefalite de tronco cerebral) e anti-CV2/ CRMP5 (encefalite límbica, coreia, neuropatia).

As encefalites associadas a anticorpos contra antígenos de superfície celular ou proteínas sinápticas são uma nova categoria de doenças que ocorrem com envolvimento focal ou difuso do sistema nervoso em associação a anticorpos contra epítomos extracelulares da superfície neuronal ou proteínas de membrana. A maioria desses antígenos são receptores de neurotransmissores ou proteínas associadas a canais iônicos. Ao contrário das encefalites por antígenos intracelulares, essas doenças cursam com mais disfunção neuronal que lesão celular,

são mediadas por anticorpos e respondem muito bem à imunoterapia, mesmo antes da abordagem de neoplasia eventualmente associada, tendo um prognóstico funcional bom na maioria dos casos (LEYPOLDT, ARMANGUE, DALMAU, 2014).

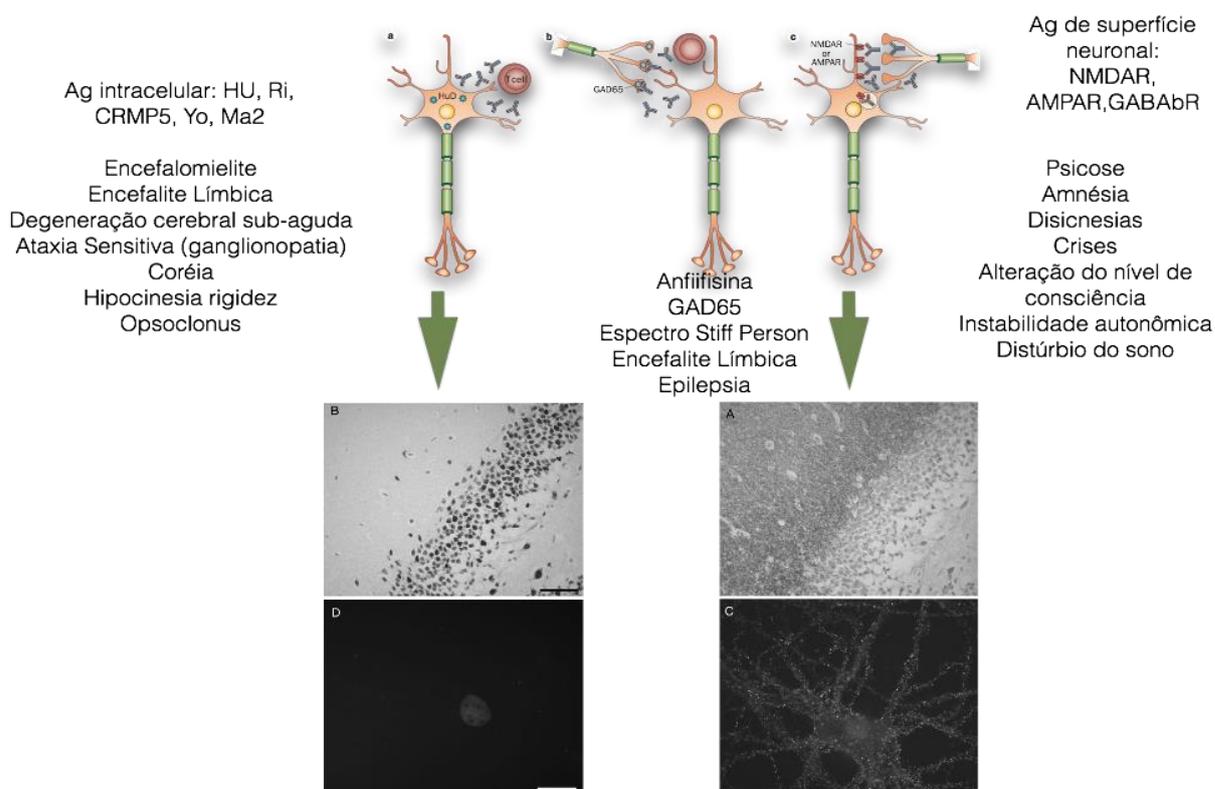
TABELA 1 – Comparação entre antígenos intracelulares e antígenos de superfície neuronal nas encefalites autoimunes

	Antígeno intracelular (Onconeural ou paraneoplásico)	Antígeno de superfície ou sinapse
Antígenos	Hu, CV2/CRMP5, Ri, Yo, Ma2	NMDAR, AMPAR, GABA _b R, GABA _A R, LGI1, Caspr2, DPPX, GliR
Idade	Predominantemente indivíduos mais velhos	Todas as idades, algumas predominam em crianças
Associação com tumor	Sim	Varia com antígeno e idade: AMPAR>GABA _b R>Caspr2>NMDAR>LGI1>GliR>GABA _A R>DPPX
Função do antígeno	Desconhecida para a maioria	Conhecida
Relação da Síndrome com a função do Antígeno	Não	Sim
Mecanismo Patogênico Principal	Células-T citotóxicas	Anticorpos
Reposta ao Tratamento	Somente 10-30% apresentam resposta discreta	Melhora substancial ou completa em 75-80% dos pacientes
Recidiva	Infrequente (geralmente evolução monofásica e irreversível)	Varia a depender do antígeno (10%-25%)

Fonte: NÓBREGA *et al.* 2016

A Figura 1 mostra a diferença entre esses anticorpos de forma esquemática e com fotografias de imunohistoquímica.

FIGURA 1 – Anticorpos contra antígenos intracelulares e antígenos de superfície neuronal:



Os primeiros casos foram descritos em 2005 em quatro pacientes com sintomas psiquiátricos, hipoventilação e teratoma ovariano, com posterior descrição, em 2007, dos anticorpos associados a esta síndrome: os anticorpos contra a subunidade Glu1 do receptor de N metil D aspartato (NMDAR) (DALMAU *et al.* 2007). De 2005 até o início de 2015, onze novos anticorpos dessa categoria foram descritos, determinando síndromes clínicas associadas que podem se manifestar com sintomas psiquiátricos, demência, epilepsias de início recente, distúrbios do movimento e até mesmo como distúrbio do sono (LEYPOLDT, ARMANGUE, DALMAU, 2014) Embora sejam doenças de frequência relativamente rara, é importante o conhecimento de sua existência pelo neurologista, pois são doenças graves, mas potencialmente curáveis, desde que tratadas de forma adequada.

1.1 Epidemiologia

Estudos epidemiológicos sugerem que a encefalite anti NMDAR é a causa mais comum de encefalite autoimune após encefalomielite disseminada aguda (ADEM). Entre 2007 e 2011, o projeto de encefalite da Califórnia examinou 761 pacientes com encefalite referenciados, nos quais a encefalite anti-NMDAR representou a etiologia principal dos casos cuja etiologia foi

identificada, quatro vezes mais comum do que as encefalites por herpes vírus tipo 1, varicela zoster e vírus West Nile (GABLE et al. 2012).

Ademais, em uma série de 130 pacientes com estado de mal epilético refratário de início recente (GASPARD et al. 2015) foi encontrada uma etiologia específica em 47 % dos casos. Destes, 40% eram devidos a encefalites autoimunes, 30% correspondiam a encefalites paraneoplásicas e apenas 16% eram de causas infecciosas. Dentre estes casos, a etiologia mais frequente foi a encefalite anti NMDAR, sugerindo que também no contexto de epilepsia refratária de início recente as encefalites autoimunes constituam um mecanismo etiológico bastante prevalente.

1.5 Quando suspeitar de encefalite autoimune?

Toda encefalopatia rapidamente progressiva de etiologia não estabelecida, particularmente aquelas acompanhadas por alterações inflamatórias no LCR e sintomas multifocais associados ou não a alterações à RM de encéfalo deve levantar suspeita para um processo imunomediado. Tais pacientes, após passar por uma exclusão razoável de causas alternativas (particularmente causas infecciosas, em especial encefalite herpética), são considerados como tendo uma Encefalite Autoimune Possível (GRAUS *et al* 2016).

TABELA 2 - Critérios diagnósticos para Encefalite Autoimune Possível*

1. Início subagudo (progressão em menos de 3 meses) de déficit de memória de curto prazo, estado mental alterado ou sintomas psiquiátricos.

2. Pelo menos 1 dos seguintes:

- **Novos achados focais**
- **Crises epiléticas não explicadas por outra patologia**
- **Pleocitose no LCR (mais de 5 leucócitos/mm³)**
- **RM sugestiva de encefalite (hipersinal em FLAIR **restrito** aos lobos temporais mesiais – encefalite límbica, ou lesões sugestivas de desmielinização)**

3. Exclusão razoável de causas alternativas

***Todos os 3 critérios são necessários**

Adaptado de GRAUS *et al* 2016

Os critérios de Graus foram desenvolvidos a partir dos critérios previamente estabelecidos do consórcio internacional de encefalites (VENKATESAN et al. 2013) levando em

conta o fato de que, diferente das encefalites infecciosas, as autoimunes podem apresentar-se com déficit de memória ou alteração da consciência sem febre e sem alterações em exames de LCR e de ressonância magnética.

A Tabela 3 mostra a comparação entre os critérios do consórcio internacional para encefalite de qualquer causa e os novos critérios de Graus para Encefalite Autoimune.

TABELA 3 - Comparação entre os antigos critérios do Consórcio Internacional para encefalites infecciosas e autoimunes e os novos critérios de Graus para encefalite autoimune possível

Crítérios para encefalite de origem infecciosa ou autoimune 1	Crítérios diagnósticos para encefalite autoimune possível 2
<p>1. Crítério maior (necessário) – Apresentação com estado mental alterado durando >24h sem causa alternativa identificada</p> <p>2. Crítérios menores (2 necessários para encefalite possível; ≥3 necessários para encefalite provável):</p> <p>Febre documentada ≥38° C nas 72h antes ou após a instalação</p> <p>Crises focais ou generalizadas não atribuíveis a epilepsia prévia</p> <p>Novos achados neurológicos focais</p> <p>Pleocitose no LCR (≥5/eubie mm cúbico)</p> <p>Anormalidade no parênquima sugestiva de encefalite que seja nova ou de aspecto agudo.</p> <p>Anormalidade no EEG consistente com encefalite não atribuível a outra causa</p>	<p>1. Início subagudo (progressão em menos de 3 meses) de déficit de memória de curto prazo, estado mental alterado ou sintomas psiquiátricos.</p> <p>2. Pelo menos 1 dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Novos achados focais • Crises epilépticas não explicadas por outra patologia • Pleocitose no LCR (mais de 5 leucócitos/mm³) • RM sugestiva de encefalite (hipersinal em FLAIR restite restrito aos lobos temporais mesiais – encefalite límbica, ou lesões sugestivas de desmielinização) <p>3. Exclusão razoável* de causas alternativas</p>

1. Adaptado de VENKATESAN et al. 2013

2. Adaptado de GRAUS et al 2016

1.2 Síndromes clínicas/apresentação

Existe sobreposição considerável de sintomas durante as fases iniciais das diferentes encefalites autoimunes. A rápida evolução clínica (geralmente dias a semanas) dos sintomas, por vezes acompanhada por cefaleia e febre, associada à frequente presença de pleocitose no líquido

cefalorraquidiano (LCR) levam (e devem levar) à instituição precoce de tratamento empírico antiviral/antibacteriano enquanto se aguardam os resultados das pesquisas para causas metabólicas, infecciosas, tóxicas.

Alterações de humor, comportamento, memória, nível de consciência e crises epiléticas são comuns à maioria das encefalites autoimunes. No entanto, a combinação do quadro clínico com achados dos exames complementares, dados epidemiológicos e a presença ou não de neoplasia podem sugerir uma encefalite específica (Tabela 4). Portanto, quando se avalia um paciente com suspeita de encefalite, devem-se procurar algumas “pistas”:

- Caracterizar os sintomas mais graves e proeminentes (p. ex., alteração psiquiátricas versus crises epiléticas refratárias ou estado de mal).

- Outros sintomas associados, como discinesias orofaciais, manifestações psiquiátricas graves, crises distônicas faciobraquiais, hiponatremia, diarreia.

- Dados epidemiológicos (faixa etária, gênero), pois as diferentes encefalites ocorrem em grupos etários diversos.

- O eletroencefalograma (EEG) está alterado na maioria das encefalites autoimunes, porém os achados são inespecíficos: alentecimento focal ou difuso frequentemente associado com um ou vários focos de atividade epileptiforme.

- A ressonância magnética (RM) pode apresentar dois padrões específicos: um com hipersinal em T2/FLAIR em um ou em ambos os lobos temporais, sem realce pelo contraste, encontrado nos pacientes com encefalite límbica (LGI1, AMPAR, GABA_BR), e outro com alterações multifocais córtico-subcorticais em FLAIR, encontrado em pacientes com encefalite antirreceptor GABA_A. Porém a ressonância em muitos casos é normal (em 66% dos pacientes com encefalite anti-NMDA) ou demonstra alterações discretas e inespecíficas.

?

Um grande número de pacientes com encefalites autoimunes não se apresenta de forma bem definida. Em alguns desses casos, pistas epidemiológicas ou comorbidades podem apontar para o diagnóstico mais provável (por exemplo, diarreia – DPPX, teratoma ovariano – NMDA, crises distônicas faciobraquiais e hiponatremia – LGI1), embora não sejam patognomônicas (LEYPOLDT, ARMANGUE, DALMAU, 2014). Nesses pacientes, o diagnóstico definitivo é dado apenas após a dosagem dos anticorpos específicos.

Por outro lado, existem apresentações clínicas em que é possível se fazer um diagnóstico de encefalite autoimune provável ou definida mesmo antes da pesquisa de anticorpos. Essas síndromes incluem a Encefalite Límbica Autoimune e a encefalite anti-NMDAR.

TABELA 4 - Principais antígenos e síndromes a esses relacionadas nas encefalites autoimunes

Antígeno	Síndrome	Dados demográficos/ Tumor
NMDAR (GluN1)	Pródromo, sintomas psiquiátricos, crises epiléticas, amnésia, distúrbio do movimento, catatonía, instabilidade autonômica, coma	Frequência varia de acordo com a idade, sexo e etnia. 50% das mulheres entre 15 e 45 anos apresentam teratoma de ovário
LGI1	Encefalite límbica, hiponatremia (60%), crise distônica faciobraquial precedendo sintomas	<10% timoma
Caspr2	Encefalite, Síndrome de Morvan (encefalopatia, <i>agrypnia excitata</i> , <i>miocimias</i> { <i>mioquimias</i> }, fasciculações), hiperexcitabilidade neuronal periférica isolada (raro)	0-40% (timoma)
GABA_bR	Encefalite Límbica, crises epiléticas proeminentes.	50% dos pacientes: carcinoma de pequenas células de pulmão, tumores neuroendócrinos
AMPA	Encefalite límbica, às vezes sintomas psiquiátricos isolados, recorrência frequente	~70% dos pacientes: pulmão, mama, timoma, carcinoma tímico
mGluR1	Cerebelite	Linfoma de Hodgkin
mGluR5	Síndrome de Ofélia	Frequentemente Linfoma de Hodgkin
D2R	Encefalite de Núcleos da Base	Sem associação com tumor
DPPX	Diarreia, hiperexcitabilidade do SNC, agitação, mioclonias, tremor e crises epiléticas. <i>EPRM</i> (?)	Sem associação com tumor
GABA_aR	Encefalite com crises refratárias, estado de mal, epilepsia parcial contínua, <i>Stiff-Person</i> , ressonância com achados característicos	50% dos pacientes são crianças, associação frequente com outros autoanticorpos (TPO, GAD65). Tumor infrequente (timoma)

Fonte: NÓBREGA *et al.* 2016

1.3 Encefalite límbica autoimune

O termo encefalite límbica foi cunhado em 1968, por Corsellis et al. , para descrever um paciente com grave perda de memória de curto prazo e dois pacientes com amnésia e demência em associação com carcinoma brônquico. Esses três pacientes apresentavam alterações inflamatórias e degenerativas concentradas na substância cinzenta límbica das regiões temporais à necrópsia. No mesmo trabalho, os autores revisaram oito casos relatados previamente e estabeleceram pela primeira vez a relação entre encefalite límbica e câncer.

Nos anos 1980 e 1990, os avanços da neuroimagem e a descoberta de alguns anticorpos paraneoplásicos ~~deu~~ deram novo impulso ao estudo destas síndromes, fazendo com que algumas associações clínico-imunológicas fossem estabelecidas (p. ex., anti-Hu ou ANNA-1 e carcinoma de pequenas células de pulmão, anti-Ma2 e tumor de células germinativas de testículo). Até então, a encefalite límbica era considerada uma doença extremamente rara, quase invariavelmente relacionada à neoplasia, refratária ao tratamento. Esses estudos e o maior conhecimento das manifestações clínicas da encefalite límbica levaram à identificação de pacientes com síndromes semelhantes, porém com anticorpos paraneoplásicos e tumores ausentes, ou com a presença de tumores atípicos (p. ex., timomas e teratomas que raramente eram considerados nas descrições anteriores de encefalite límbica). Esses pacientes eram mais jovens e respondiam à imunoterapia e ao tratamento do tumor. Nos últimos 10 anos, provou-se que muitos deles possuem anticorpos contra antígenos de superfície neuronal (GRAUS, SAIZ, 2008).

O quadro clínico da encefalite límbica é caracterizado por desenvolvimento rápido de confusão, déficit de memória, alterações de comportamento e crises epilépticas. O aparecimento de forma subaguda de comprometimento de memória de curto prazo é considerado a marca da doença, mas pode não ser percebido por conta da gravidade dos outros sintomas.

A análise do líquido mostra leve a moderada pleocitose linfocítica (menos de 100 células) em 60-80% dos pacientes e índice de IgG elevado ou bandas oligoclonais em 50% dos casos. Pacientes com encefalite límbica relacionada a anticorpos anti-LGI1, contudo, têm uma frequência menor de pleocitose (41%) ou elevação de proteína (47%) no líquido e raramente têm imunoprodução intratecal. A ausência de sinais inflamatórios nesses casos muitas vezes sugere uma etiologia não-inflamatória para a encefalopatia (tais como doença priônica).

A ressonância magnética geralmente mostra alteração de sinal nos aspectos mesiais dos lobos temporais, usualmente de forma bilateral. Embora a encefalite límbica possa ocorrer

com alteração de sinal unilateral ou até com ressonância normal, esses casos não são considerados como definitivos até ter a confirmação por dosagem de anticorpos, pois várias doenças não imunológicas podem causar quadro clínico semelhante com alteração de imagem unilateral, incluindo encefalite herpética, gliomas ou até estado de mal epilético.

TABELA 5 - Critérios diagnósticos para Encefalite Límbica Autoimune*

-
1. **Início subagudo (progressão em menos de 3 meses) de déficit de memória de curto prazo, crises epiléticas ou sintomas psiquiátricos sugerindo envolvimento do sistema límbico.**
 2. **Anormalidades bilaterais em T2/FLAIR restritas aos lobos temporais mesiais**
 3. **Pelo menos 1 dos seguintes:**
 - **Pleocitose no LCR (mais de 5 leucócitos/mm³)**
 - **Atividade epileptiforme ou ondas lentas em lobos temporais**
 4. **Exclusão razoável de causas alternativas**
-

***Todos os 4 critérios são necessários**

Adaptado de GRAUS *et al* 2016

Os achados da encefalite herpética, importante diagnóstico diferencial, estão menos restritos ao sistema límbico, podem apresentar componente hemorrágico, restrição à difusão ou captação de contraste, achados que não são sugestivos de encefalite límbica autoimune.

Algumas pistas clínicas e demográficas podem sugerir o tipo de anticorpos associados, e, por conseguinte, a resposta clínica da encefalite límbica. Essa distinção é importante, pois a resposta das encefalites mediadas por anticorpos onconeuronais é bem mais pobre que a das encefalites autoimunes por anticorpos contra membrana celular, e sua presença geralmente implica um câncer associado, com o prognóstico e a sobrevida nesses casos dependendo mais do prognóstico da neoplasia (ANCES *et al.* 2005).

Os anticorpos mais relacionados à encefalite límbica são:

■ Paraneoplásicos: principalmente, anti-Hu e Ma2; mais raramente, CV2/CRMP5 e anifisina.

■ Superfície ou sinapse: LGI1, anti-receptor AMPA, anti-receptor GABA_b.

■ Sinápticos intracelulares: anti-GAD65.

Pacientes com encefalite associada ao anti-receptor NMDA ou outros antígenos de superfície nem sempre preenchem os critérios de encefalite límbica clássica, geralmente apresentando quadros sindrômicos específicos e próprios aos anticorpos em questão, considerando que o termo encefalite límbica não deva ser utilizado como sinônimo de encefalite autoimune, e sim reservado para os pacientes que demonstram disfunção predominante do sistema límbico.

1.4 Encefalite anti-NMDAR

A Encefalite anti receptor NMDA foi a primeira síndrome neurológica por anticorpos contra superfície neuronal identificada, e seu estudo abriu caminho para a descrição de muitas outras síndromes autoimunes e exploração de novos mecanismos de disfunção cerebral imunomediada.

A síndrome anti-NMDA é frequentemente reconhecível clinicamente e está associada à presença de anticorpos IgG contra a subunidade GluN1 do receptor NMDA no líquido cefalo-raquidiano. Esses anticorpos são altamente específicos e sua patogenicidade foi demonstrada em neurônios em cultura e em modelos in vivo (DALMAU et al. 2007).

Em um estudo de 577 pacientes, a doença mostrou acometer predominantemente indivíduos jovens (95% menores de 45 anos), com uma preponderância feminina em pacientes em idade reprodutiva (entre 12-45 anos). A frequência de tumor subjacente varia com idade e sexo, de 0-5% em crianças menores de 12 anos a 58% em mulheres mais velhas de 18 anos (usualmente teratoma ovariano). Adultos acima de 45 anos têm uma frequência mais baixa de tumores (23%) e são usualmente carcinomas ao invés de teratomas (DALMAU et al. 2011).

Adultos e adolescentes costumam abrir o quadro com alteração comportamental (psicose, alucinações, agitação, catatonia), irritabilidade, insônia, seguida por disfunção de fala, discinesias, déficit de memória, instabilidade autonômica e finalmente redução do nível de consciência. Crises epiléticas podem ocorrer em qualquer momento durante a doença, tendendo a ser mais frequentes e precoces em homens. Crianças apresentam-se mais frequentemente com distúrbios de movimento ou epilepsia (DALMAU et al. 2011).

Independentemente das manifestações iniciais, o quadro clínico por volta de 4 semanas da apresentação tende a ser semelhante, com 87% dos pacientes apresentando 4 ou mais dos sintomas cardinais, em ordem **decrecente** de frequência: comportamento anormal, déficit de

memória, alteração de fala, crises epiléticas, movimentos anormais (discinesias orais, de membros ou de tronco), alteração de consciência (coma, mutismo acinético ou estado dissociado), disautonomia, hipoventilação central, menos frequentemente ataxia e hemiparesia.

Recomenda-se, portanto, a pesquisa do anticorpo em soro e LCR para todos os casos suspeitos. Existe um risco de falso positivo e falso negativo quando a coleta é feita apenas no soro, já havendo relatos de achados de anticorpos anti-NMDA no soro em pacientes com outras doenças neurológicas, imunomediadas ou não. O achado de anticorpos IgG anti-GluN1 no LCR de paciente com qualquer dos grupos de sintomas cardinais citados no critério é considerado diagnóstico definitivo de encefalite anti-NMDA (GRAUS *et al* 2016).

A resposta ao tratamento costuma ser muito boa na grande maioria dos casos (>80%), com um retorno à funcionalidade prévia do paciente, geralmente após alguns meses. Um dos principais fatores prognósticos é o tempo até o início da terapia imunológica (TITULAER *et al.* 2013). Recomenda-se, portanto, que a dosagem dos anticorpos não atrase o tratamento, devendo o mesmo ser iniciado imediatamente para pacientes que preencham os critérios clínicos enquanto aguarda-se o resultado dos anticorpos.

1.5.1 Demências

Dentre as diversas etiologias potencialmente tratáveis que levam à demência rapidamente progressiva, as encefalites autoimunes têm ganhado cada vez mais destaque, principalmente a encefalite anti-LGI1 (previamente conhecida como encefalite anti-VGKC) em pacientes idosos e de meia-idade, pois não é difícil confundi-la com a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) (GESCHWIND *et al.* 2008).

Alguns achados clínicos são altamente sugestivos da encefalite anti-LGI1 e, portanto, são preditores de resposta à imunoterapia. Entre eles, destacam-se a hiponatremia (presente em 60% dos pacientes) e as crises epiléticas. Podem ser de lobo mesial temporal ou apresentar semiologia característica, denominadas crises distônicas faciobraquiais (*facio brachial dystonic seizures* – FBDS), que se caracterizam pela curta duração (geralmente < 3 segundos), elevada frequência (média de 50 episódios ao dia no pico), envolvendo a face (sempre), sendo que o movimento pode acometer o braço e a perna ipsilateral em 76 e 34% dos casos, respectivamente. Como são abalos de curta duração e podem acometer a musculatura axial (28%), podem ser confundidos com mioclonias e, em um quadro de demência rapidamente progressiva, levar ao diagnóstico equivocado de doença priônica (IRANI *et al.* 2011).

É também descrita em casos de encefalite anti-LGI1 a presença de alteração de sinal em núcleos da base e/ou córtex, dificultando ainda mais o diferencial com doença priônica (BINKS et al. 2018).

Ademais, em uma série de 61 pacientes com demência rapidamente progressiva, doenças imunomediadas foram as mais frequentemente **identificadas**, em 45,9% dos casos, e tiveram um desfecho mais favorável que nas outras etiologias (STUDART NETO et al. 2017).

Portanto, consideramos razoável em todos os quadros de demência rapidamente progressiva, especialmente na presença de achados atípicos como epilepsia ou distúrbios de movimento, a pesquisa de encefalites imunomediadas através da dosagem de anticorpos onconeurais e de superfície celular, além de um **rastreio** para neoplasia sistêmica.

1.5.2 Sintomas Psiquiátricos

A proeminência dos sintomas psicóticos na encefalite antirreceptor NMDA tem despertado grande interesse entre os psiquiatras. Isso se deve ao fato de a doença representar uma possibilidade de um subtipo identificável e tratável de psicose.

É incomum que a encefalite anti NMDAR evolua com episódio psiquiátrico isolado (POLLAK, MCCORMACK, PEAKMAN, 2014). Em uma coorte de 571 pacientes, 4% (23/571) apresentaram quadro psiquiátrico isolado, 5/23 no início da doença e 18/23 na recidiva da encefalite. Desses pacientes, quase a metade apresentou alterações na imagem, e a maioria apresentou pleocitose no LCR. Assim sendo, aconselha-se testar anticorpos antirreceptor NMDA (sempre no LCR, sabendo-se do risco de falso-positivo se testado somente no soro) em pacientes com psicose e mania de início recente (KAYSER, DALMAU, 2011) com história de **pródromo (de que natureza esse pródromo?)**, crises epiléticas, movimentos involuntários, disautonomia e alterações em exames complementares (pleocitose e bandas oligoclonais no LCR, alterações sutis e inespecíficas à RM e ao EEG - **quais, p. exemplo ?**).

No entanto ainda não há consenso sobre o assunto, sendo que alguns especialistas recomendam que todos os pacientes com primeiro surto psicótico sejam investigados para encefalite antirreceptor NMDA.

1.5.3 Epilepsia

A epilepsia focal de início na idade adulta pode ser um desafio diagnóstico e terapêutico: 40% são classificadas criptogênicas, e 22,5% são resistentes a drogas antiepiléticas (KWAN, SCHACHTER, BRODIE, 2011). Alguns estudos confirmaram a presença de

anticorpos anti-VGKC (em baixos títulos, sem reatividade LGI1 e Caspr2, ou seja, de significado indeterminado) e anti-GAD65 (geralmente em altos títulos) em cerca de 10% de adultos com epilepsia de longa data (MCKNIGHT et al. 2005, PELTOLA et al. 2000).

Uma das síndromes mais recentemente identificadas é a encefalite antirreceptor-GABA_A, considerando que anticorpos foram encontrados em altos títulos no soro e LCR em seis pacientes, todos com quadro de estado de mal refratário ou epilepsia parcial contínua, quatro necessitando de coma farmacológico induzido e todos apresentando anormalidades extensas, com hipersinal em T2/FLAIR, córtico-subcorticais à RM de encéfalo (PETIT-PEDROL et al. 2014). Outros 12 pacientes apresentavam títulos de anticorpos baixos e detectados somente no soro, com manifestações clínicas diversas, provavelmente indicando a coexistência de outras condições autoimunes: seis apresentavam encefalite com crises, quatro com síndrome da pessoa rígida e dois com opsoclonus-mioclonus.

1.5.4 Distúrbios do movimento

Um dos sintomas mais típicos da encefalite antirreceptor-NMDA são os distúrbios do movimento. Em pacientes adultos, costumam aparecer após os sintomas psiquiátricos; em crianças, é um dos sintomas iniciais mais comuns, junto a crises epiléticas. As manifestações incluem discinesias orofaciais, coreia, atetose, balismo, miorritmia, movimentos estereotipados, rigidez e opistótono (DALMAU et al. 2011).

A encefalite antirreceptor de dopamina (D2) foi descrita recentemente em 12 crianças com várias formas de distúrbios do movimento (muitas vezes coexistindo no mesmo paciente) incluindo: distonia, tremor, crises oculógiras, parkinsonismo e coreia. Frequentemente, esses sintomas são acompanhados de agitação, ansiedade, psicose e distúrbios do sono. A RM é normal em metade dos casos e, quando havia alterações, localizavam-se nos núcleos da base. Alguns pacientes respondem à imunoterapia, no entanto a persistência de déficits motores, cognitivos e psiquiátricos residuais é comum (DALE et al. 2012). Anticorpos antirreceptor D2 também foram relatados em pacientes com **Coréia** de Sydenham.

A **Síndrome da Pessoa Rígida** (SPR) é caracterizada por um quadro clínico de hipertonía e espasmos que ocorrem espontaneamente ou são desencadeados por estímulos variados, como tátil, mecânico, auditivo e estresse emocional. Afeta predominantemente a musculatura axial e proximal dos membros. A eletroneuromiografia dos músculos envolvidos demonstra atividade contínua da unidade motora, resultante da disfunção das vias GABAérgicas inibitórias, o que também explica o fato de haver melhora dos sintomas com o uso de

benzodiazepínicos. A maioria dos pacientes apresenta altos títulos de anticorpos contra o GAD65 e podem desenvolver sintomas cerebelares, epilepsia ou encefalite límbica associados a endocrinopatias (diabete, disfunção tireoidiana). Não é frequente a associação do anti-GAD 65 e neoplasias, embora possa acontecer. A forma paraneoplásica da SPR ocorre em 5% dos casos, geralmente associados a tumor de mama ou carcinoma de pequenas células de pulmão e aos anticorpos antianfifisina, uma proteína sináptica vesicular envolvida na endocitose (FAISSNER et al. 2016).

1.6 Como diagnosticar as encefalites autoimunes?

O conhecimento e a divulgação das encefalites autoimunes são crescentes, levando à suspeita diagnóstica cada vez mais precoce e em contextos abrangentes (p. ex., primeiro surto psicótico, primeira crise epiléptica, DRP), ocasionando aumento do número de testes. Na suspeita de autoanticorpos contra proteínas de superfície neuronal e sinápticas, os exames devem ser realizados tanto no soro quanto no LCR. Um estudo comparando a sensibilidade entre três diferentes técnicas de soro e LCR demonstrou que até 14% de pacientes com encefalite antirreceptor NMDA não tiveram anticorpos detectados no soro, enquanto todos tinham anticorpos detectados no LCR.

1.7 Diagnóstico diferencial

O principal diagnóstico diferencial é com as encefalites infecciosas, e é razoável que diante de uma suspeita diagnóstica de encefalite inicie-se o tratamento para causas infecciosas, particularmente encefalite herpética. Dada a heterogeneidade de apresentação clínica das diferentes condições citadas, o atraso diagnóstico é comum. Por vezes, os pacientes portadores de encefalites autoimunes são inicialmente diagnosticados com doenças neurodegenerativas, epilepsias ou transtornos psiquiátricos.

1.8 Estratégias de tratamento e prognóstico

Não existem estudos duplo-cegos randomizados para tratamento das encefalites autoimunes, sendo o mesmo baseado nas experiências dos centros de referências, seguindo as recomendações propostas pelo grupo do Dr. Dalmau (TITULAER *et al.* 2013).

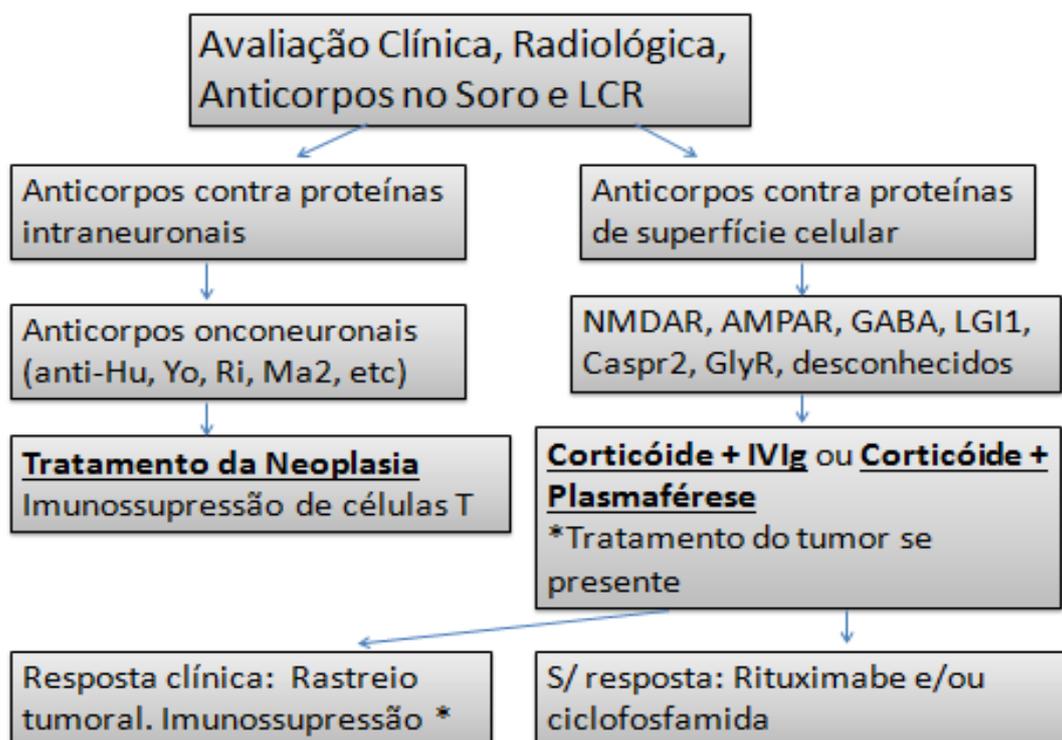
- **tratamento de primeira linha:** Corticoide (metilprednisolona endovenosa 1 g/dia por 5 dias) + Imunoglobulina **endovenosa (IVIg)** (dose de 0,4g/Kg/dia por 5 dias) **ou** plasmaférese; { acrescentar IVIg à lista de abreviaturas }

- **tratamento de segunda-linha:** Rituximab (375 mg/m² em doses semanais, por 4 semanas) e/ou ciclofosfamida (750 mg/m²). Geralmente espera-se 2-3 semanas por melhora clínica antes de se proceder ao tratamento de segunda-linha.

A IVIg e plasmaférese eliminariam os anticorpos circulantes, enquanto o rituximab eliminaria as células B, evitando o aparecimento posterior de plasmócitos. O corticoide diminuiria os infiltrados inflamatórios e a síntese de citocinas pró-inflamatórias. Nos casos em que se aplica, o tratamento da neoplasia consiste num dos pilares do tratamento, associada a imunoterapia.

A FIGURA 2 descreve um algoritmo simplificado de abordagem das encefalites autoimunes.

FIGURA 2 - Algoritmo simplificado de investigação e tratamento para encefalites autoimunes.



Adaptado de TITULAER et al. 2013

1.8 Justificativa

As Encefalites Autoimunes por anticorpos contra superfície neuronal foram descritas recentemente e ~~tem~~ {têm} mudado a abordagem de várias síndromes neurológicas. São doenças de diagnóstico muitas vezes complexo que envolvem um alto índice de suspeição e necessitam de exames complementares extremamente especializados.

Tal diagnóstico, por sua vez, é extremamente importante, visto que essas doenças costumam ter uma resposta muito boa a terapia imunossupressora e, quanto mais precoce o diagnóstico, melhor parece ser o prognóstico.

A grande maioria dos estudos publicados na literatura representa pacientes de centros de referência internacionais para encefalites autoimunes em países desenvolvidos. Há poucos relatos de casos em nosso país, menos ainda nas regiões menos desenvolvidas como é o caso da região Nordeste, onde a escassez de recursos limita ainda mais a investigação clínica.

Além disso, apesar de o termo Encefalite significar inflamação do parênquima encefálico, recentemente tem-se descrito uma ausência de sinais clássicos de inflamação do SNC (alterações na ressonância magnética e no líquido cefalorraquidiano sugestivas de inflamação) em alguns casos dessa doença, levando a uma revisão dos critérios previamente estabelecidos para encefalites.

Os novos critérios para encefalite autoimune provável (GRAUS et al. 2013) já foram aplicados a outras populações e mostraram boa sensibilidade e especificidade.

Por todos esses motivos, visualizamos a necessidade de uma descrição de casos com diagnóstico confirmado de encefalite autoimune em nosso Estado, analisando os fatores clínicos e epidemiológicos, bem como a presença de marcadores de inflamação e a acurácia dos novos critérios de Graus em nossos pacientes.

Os resultados podem ajudar a disseminar o conhecimento sobre essas síndromes, bem como reforçar a aplicação dos novos critérios, o diagnóstico precoce e a rápida instituição de tratamento, possivelmente levando a um melhor desfecho clínico para pacientes com esse diagnóstico.

1.9 Perguntas de partida

1. Qual o perfil demográfico e apresentação clínica das encefalites autoimunes por anticorpos contra antígenos de superfície no estado do Ceará?
2. Quais os anticorpos mais comuns encontrados em encefalites autoimunes no estado?
3. O tempo para o diagnóstico e a resposta terapêutica são semelhantes aos previamente descritos nas casuísticas internacionais?
4. Existe alguma relação entre a presença de marcadores de inflamação do SNC e prognóstico dos pacientes?

1.10 Hipóteses

1. O perfil clínico e demográfico das encefalites autoimunes no Estado do Ceará deve ser semelhante ao da literatura. Diferenças podem sugerir particularidades epidemiológicas, incluindo possíveis “gatilhos” virais.
2. Os anticorpos relacionados a encefalites autoimunes devem seguir um padrão semelhante ao previamente descrito.
3. É provável que o tempo para o diagnóstico seja mais prolongado no nosso Estado, levando em conta dificuldades no acesso à saúde, e, particularmente, à pesquisa específica de anticorpos antineuronais. A Resposta terapêutica parece depender do tempo para o diagnóstico.

4. Tal relação é pouco descrita na literatura. Como a maior parte dos sintomas parece ser devido a disfunção neuronal, mais do que lesão inflamatória estrutural, acreditamos que não haja impacto dos marcadores inflamatórios no desfecho.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral:

Descrever os aspectos clínicos, epidemiológicos e de exames complementares de uma série de treze (13) pacientes com diagnóstico confirmado de Encefalite Autoimune por anticorpos contra superfície neuronal no Estado do Ceará entre os anos de 2014 e 2018.

2.2. Específicos:

1. Analisar o tratamento instituído, a resposta terapêutica e o prognóstico dos pacientes
2. Realizar análises comparativas entre os pacientes com e sem achados sugestivos de inflamação do sistema nervoso central (SNC) nos exames complementares de RM e LCR.

3. METODOLOGIA

3.1 Delineamento do estudo

Tratou-se de um estudo de coorte, retrospectivo e parcialmente prospectivo, descritivo e observacional em humanos.

3.2 Local e período do estudo

O estudo foi realizado no Ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) vinculado à Universidade Federal do Ceará (UFC).

A coleta dos dados dos pacientes para fins dessa pesquisa iniciou-se em março de 2014 e encerrou-se em dezembro de 2018.

3.3 População e amostra

A população foi composta por 13 (treze) pacientes com diagnóstico confirmado de Encefalite Autoimune por anticorpos contra superfície neuronal que deram

entrada no HUWC, Hospital Geral de Fortaleza (HGF) ou Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS). Todos os pacientes foram cadastrados no banco de dados e seguiram em acompanhamento no Ambulatório de Neurologia do HUWC.

3.3.1 Seleção dos pacientes

3.3.1.1 Critérios de inclusão

Pacientes de ambos os gêneros com diagnóstico confirmado de Encefalite Autoimune por anticorpos contra superfície neuronal no Estado do Ceará no período do estudo. O diagnóstico de Encefalite Autoimune foi baseado em uma síndrome clínica compatível associada ao achado de anticorpos no exame de soro e líquido céfalo-raquidiano (LCR). Todos os pacientes foram avaliados pelo pesquisador .

3.3.1.2 Critérios de exclusão

Pacientes com diagnóstico estabelecido de doenças infecciosas, inflamatórias, degenerativas ou outras doenças neurológicas que não encefalites autoimunes;

Pacientes em quem uma pesquisa extensa de auto-anticorpos veio negativa;

Pacientes ou responsáveis que se neguem à realização de RM, punção lombar ou pesquisa de autoanticorpos ou que não desejem participar do estudo.

3.3.1.3 Busca por pacientes

Os pacientes com suspeita diagnóstica de encefalite autoimune nos 3 centros envolvidos foram encaminhados à equipe do estudo e avaliados clínica e **laboratorialmente**. Aqueles cujo resultado veio positivo para anticorpos contra superfície neuronal foram seguidos e incluídos no estudo.

3.4 Aspectos éticos

O projeto do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Walter Cantídio sob Parecer nº 2652778 de acordo com a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para participarem do estudo, tendo o direito ao anonimato, sigilo e confidencialidade das informações obtidas bem como a liberdade de recusarem-se a participar das atividades e questões propostas. O TCLE foi aplicado em duas vias, uma retida pelo responsável e a outra pelo pesquisador (APÊNDICE A).

3.5 Desenho do estudo

O acompanhamento dos pacientes foi iniciado quando o pesquisador principal confirmou o primeiro diagnóstico de encefalite autoimune por anticorpos contra antígenos de superfície neuronal no Estado do Ceará em 2014. A partir de então **esse** paciente foi seguido e novos pacientes foram incluídos por avaliação direta do pesquisador principal ou por contato e encaminhamento de médicos neurologistas para a equipe do estudo.

Após a aprovação pelo comitê de ética foi iniciada a parte prospectiva do estudo, com inclusão de novos pacientes e avaliação padronizada com preenchimento de uma ficha de acompanhamento de encefalites autoimunes, além de aplicação da avaliação padronizada aos pacientes previamente diagnosticados.

Foram colhidos dados retrospectivos por revisão de prontuário dos pacientes diagnosticados previamente ao início do estudo.

Os pacientes foram seguidos até dezembro de 2018 para avaliação de desfechos clínicos.

3.5.1. Avaliação Clínica

A avaliação clínica constou de anamnese, exame físico geral e exame neurológico completo. Na anamnese foram valorizados dados como: **a** idade de início da doença, **os** sintomas apresentados, **a** progressão, sintomas psiquiátricos, **a** presença ou ausência de crises epiléticas ou distúrbios de movimento, alterações do nível de consciência, disautonomia, hipoventilação, necessidade de ventilação mecânica.

O exame neurológico completo incluiu avaliação de: função cognitiva (miniexame do estado mental, expansão de dígitos, bateria breve, fluência verbal – fonêmica e semântica - desenho do relógio), equilíbrio, coordenação, tônus, força, reflexos superficiais e profundos, sensibilidade superficial e profunda, exame de nervos cranianos e distúrbios do movimento.

Foi realizada a avaliação da força muscular esquelética utilizando a pontuação do escore do Conselho de Pesquisas Médicas - *Medical Research Council* – (MRC). Por meio desse escore, a força foi graduada em valores compreendidos entre 0 (paralisia) e 5 (força muscular normal) pela realização voluntária de movimentos específicos bilaterais (TABELA 6) (DE JONG *et al.*, 2005).

TABELA 6 - Grau de força muscular de acordo com o escore de MRC

0	Nenhuma contração visível
1	Contração visível sem movimento do segmento
2	Movimento ativo com eliminação da gravidade
3	Movimento ativo contra a gravidade
4	Movimento ativo contra a gravidade e resistência
5	Força normal

Fonte: DE JONG *et al.*, 2005.

Os distúrbios do movimento foram analisados pelo pesquisador principal e classificados de acordo com a classificação de distúrbios do movimento da Movement Disorder Society (TABELA 7). Foram especificados os segmentos corporais envolvidos em distúrbios do movimento específico.

TABELA 7 - Classificação dos Distúrbios do Movimento

HIPOCINÉTICOS	HIPERCINÉTICOS
Bradicinesia (parkinsonismo)	Coréia

Apraxia	Distonia
Cataplexia	Mioclonia
Catatonía	Ataxia
"Freezing"	Balismo
Marcha Hesitante	Tique
Lentificação do Hipotireoidismo	Tremor
Rigidez	Estereotipia
	Mioquímia e Sincinesia
	Hiperecplexia
	Pernas Inquietas
	Acatísia
	Espasmo Hemifacial
	Discinesia

Fonte: traduzido e adaptado de FAHN, JANKOVIC, HALLETT, 2011..

As crises convulsivas foram classificadas clinicamente de acordo com sua apresentação fenomenológica na classificação da ILAE (FIGURA 3). Os sintomas psiquiátricos foram avaliados através da anamnese, descritos e classificados de acordo com o DSM-V.

FIGURA 3 - Classificação dos Tipos de Crises Epilépticas

Classificação dos Tipos de Crises da ILAE 2017¹



3.5.2. Avaliação Laboratorial

Os exames laboratoriais foram definidos a partir da avaliação clínica e de neuroimagem, levando em conta as necessidades de cada paciente, não existindo um roteiro predeterminado de exames a serem solicitados.

Todos os exames foram realizados em rotina laboratorial e incluem, no sangue: hemograma completo, eletrólitos, função renal, função hepática, hormônios tireoidianos, glicemia de jejum, pesquisa de anticorpos antineuronais e contra antígenos de superfície neuronal; no líquido cefalorraquidiano: quimiocitológico, lactato, eletroforese de proteínas e culturas, pesquisa de anticorpos antineuronais e contra antígenos de superfície neuronal.

Todos os pacientes foram submetidos à pesquisa de anticorpos antineuronais em soro e LCR incluindo anti-NMDAR, AMPAR, GABA_BR, GABA_AR, LGI1, Caspr2, DPPX, GliR, IgLON5, mGluR1 e mGluR5. Foi utilizado o método de "cell based assay" (CBA) em todos os casos, complementado por imuno-histoquímica em tecido de cérebro de rato e cultura de neurônios. Os estudos foram realizados em uma parceria com o Dr Josep

Dalmau, em Barcelona. O envio das amostras seguiu regras internacionais de segurança para materiais biológicos. O custeio do envio foi feito com recursos próprios do pesquisador principal.

3.5.3. Avaliação Neurofisiológica

Eletroencefalograma (EEG) foi realizado em todos os pacientes em cada centro onde foi feita a avaliação inicial. No HUWC o exame foi feito em equipamento digital Nihon Kohden, modelo 1200, de 32 canais. Os eletrodos foram colocados de acordo com o sistema internacional 10-20 para a colocação dos eletrodos com os seguintes parâmetros de aquisição: filtro de alta frequência de 70 Hz, constante de tempo de 0,3 segundos, tempo de registro de 3 a 6 horas incluindo registro de vigília e sono, provas de ativações como hiperpnéia naqueles que colaboraram, fotoestimulação intermitente, estímulos sonoros e táteis. O EEG foi realizado em todos os casos na fase aguda (primeiras semanas de doença), inicialmente de acordo com o protocolo de cada serviço.

O serviço de EEG do Hospital Universitário Walter Cantídio disponibilizou a realização de três exames por mês para os casos acompanhados de forma prospectiva, que foram acompanhados pelo médico pesquisador. Dois eletroencefalografistas experientes analisaram de forma independente e cega os traçados. Os registros foram classificados como normais ou anormais.

As anormalidades foram classificadas como decorrentes dos ritmos de base (carência de ritmos ou elementos fisiológicos, excesso de ondas lentas), anormalidades não epileptiformes (presenças de ondas lentas contínuas ou em surtos) ou anormalidades epileptiformes (presença de paroxismos epileptiformes). Quanto à localização as anormalidades foram classificadas como focais, hemisféricas, generalizadas ou multifocais.

3.5.4. Avaliação por Ressonância magnética

Foram realizados exames de ressonância magnética de crânio em aparelhos de 1,5 Tesla de cada centro envolvido no estudo, com as seguintes sequências:

Imagens volumétricas FLAIR VISTA no plano sagital com FOV=25cm, slice=0,6mm, com gap=0,0mm, com matriz de 208x208, e com TE/TR=mínimo/6000ms e TI=1975ms.

Imagem volumétrica FSPGR ponderada em T1, com FOV=26cm, slice=1,6mm, e matriz de 320 x 192, com TE/TR=mínimo/450-650ms e TI=40ms.

Imagem axial TSE ponderada em T1 com pulso de transferência de magnetização (TM), com FOV=23cm, slice=4,5mm, com gap=0,5mm, com matriz de 256x122, e com TE/TR=10/800ms.

Imagem coronal TSE ponderada em T2 com saturação de gordura SPAIR, com FOV=20cm, slice=4,5mm, com gap=0,5mm, com matriz de 400x321, e com TE/TR=80/321ms.

Tensor de difusão: imagens axiais ponderadas em difusão com fator b=800 s/mm², com 15 direções de gradiente, com FOV=22,4 cm, slice=2,0mm, com gap=0,0mm, com matriz de 112x112, e com TE/TR=65/6106ms.

Espectroscopia de prótons multivoxel com a técnica PRESS com TE= 30 e TE= 135 ms, espessura de corte de 10mm.

A duração média do exame foi de 1 hora. Quando necessário o paciente foi submetido a sedação.

Todos os exames foram realizados após consentimento dos responsáveis legais.

Os exames de ressonância foram avaliados e laudados pelos radiologistas dos centros envolvidos no estudo e reavaliados pelo pesquisador.

O exame de ressonância foi classificado como normal quando nenhuma alteração patológica foi encontrada. Os exames alterados foram classificados como : alterações corticais e subcorticais, límbicas e extralímbicas. Além disso, uma descrição resumida dos achados foi incluída nos resultados.

3.7 Desfechos primários e secundários

O desfecho primário foi a funcionalidade e independência dos pacientes avaliadas de acordo com a Escala de Rankin modificada (TABELA 8). Foi considerado

como um bom desfecho pacientes que apresentavam um escore na mRS menor ou igual a 2, representando independência para deambulação e para cuidados pessoais.

TABELA 8 - Escala de Rankin Modificada (mRS)

0	Sem sintomas.
1	Sem incapacidade significativa; capaz de realizar todas as atividades habituais.
2	Incapacidade leve; incapaz de realizar todas as atividades prévias, mas é capaz de cuidar de si próprio sem auxílio
3	Incapacidade moderada; necessita de alguma ajuda, mas é capaz de caminhar sem assistência.
4	Incapacidade moderadamente grave; incapaz de caminhar sem assistência e atender a suas necessidades.
5	Incapacidade grave; acamado, incontinente, requer constante assistência de terceiros
6	Óbito

Um dos desfechos secundários foi a resposta à imunoterapia, considerada como a melhora de pelo menos um ponto na escala de Rankin modificada. O outro foi mortalidade por qualquer causa.

Os desfechos foram avaliados pelo pesquisador principal na última visita.

3.8 Análise estatística

Foi utilizada a estatística descritiva para análise das variáveis quantitativas. As variáveis categóricas foram apresentadas em frequências absolutas e percentuais e as variáveis contínuas foram representadas pela mediana e intervalo. Os dados foram agrupados em gráficos e tabelas quando apropriado.

Análise comparativa entre os grupos de pacientes com e sem marcadores de inflamação do SNC foi realizada utilizando o teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas e o teste exato de Fisher para variáveis categóricas. Considerou-se significativo um valor de $p < 0,05$.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa *Statistical Package for Social Science* V18.0 [SPSS Inc, Chicago, IL, USA].

4 RESULTADOS

4.1 Características gerais dos pacientes

A pesquisa contemplou 13 (treze) pacientes com diagnóstico de encefalite autoimune por anticorpos contra antígenos de superfície neuronal. Todos os pacientes preenchiam critérios de Graus aceitos internacionalmente para encefalite autoimune provável e tiveram positividade na pesquisa de anticorpos contra proteínas de superfície neuronal, incluindo 10 pacientes com anticorpos anti-NMDA, 2 pacientes com anticorpos anti-LGI1 e 1 paciente com anticorpos anti-AMPA. Os pacientes foram diagnosticados e acompanhados pelo autor no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Hospital Geral de Fortaleza (HGF) e Hospital Infantil Albert Sabin.

A TABELA 9 apresenta uma caracterização geral (dados demográficos e epidemiológicos) dos pacientes à época do diagnóstico. A maioria dos pacientes (79%) é do sexo feminino. A mediana de idade dos pacientes é de 17 anos (intervalo de 4-75 anos). Seis pacientes (46%) são adultos (>18 anos).

O anticorpo encontrado com maior frequência foi o anti-NMDA em 77% dos pacientes (FIGURA 4). Dos pacientes com esse anticorpo, 7 são do sexo feminino (70%) e apenas 3 são maiores de 18 anos.

O segundo anticorpo mais frequente foi o anti-LGI1, encontrado em 2 pacientes. Todos os pacientes desse grupo são idosos (mediana de 74 anos), sendo um do sexo masculino e outro do sexo feminino.

TABELA 9 - Distribuição Demográfica de pacientes com Encefalite Autoimune

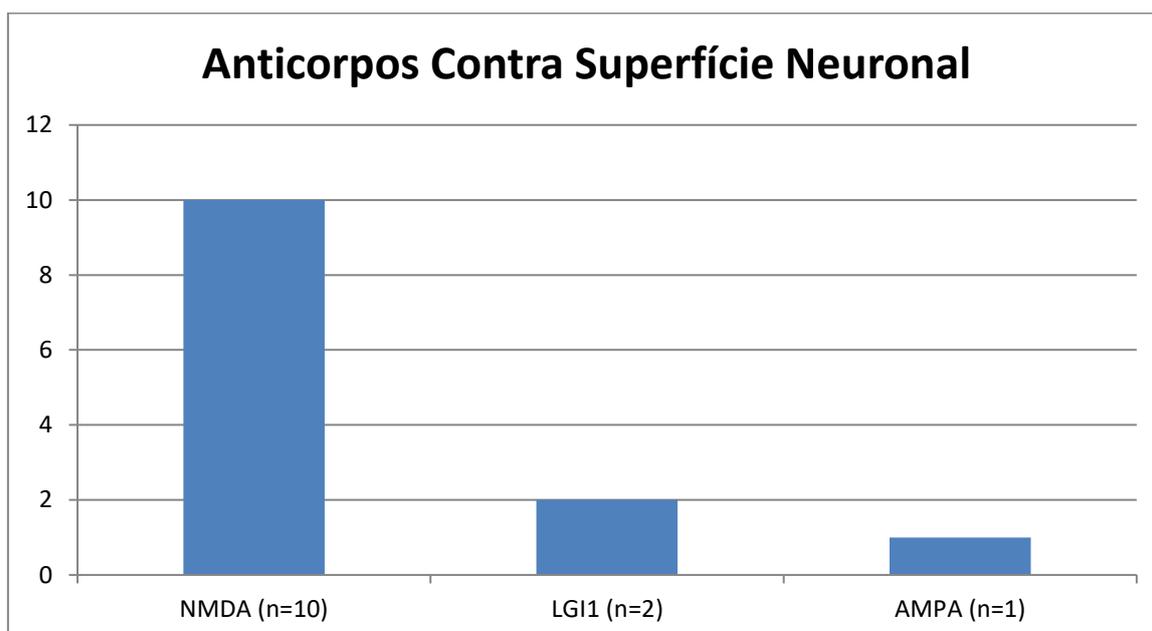
Anticorpo	Sexo Feminino	Crianças e Adolescentes (<18 anos)	Adultos	Idosos (>60 anos)
NMDAR (n=10)	7 (70%)	7(70%)	3(30%)	0
LGI1 (n=2)	1 (50%)	0	0	2 (100%)
AMPA (n=1)	1 (100%)	0	0	1 (100%)
Total (n=13)	9 (69%)	7 (54%)	3 (23%)	3 (23%)

Fonte: Dados da pesquisa, 2019

NMDA - Receptor N-metil D-aspartato, **AMPA** - ácido alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico, **LGI1** - leucine-rich glioma inactivated 1.

Apenas 1 paciente apresentou anticorpos contra AMPA, uma paciente do sexo feminino de 67 anos. Essa foi também a única paciente que apresentou uma neoplasia associada, um carcinoma de pulmão de pequenas células.

FIGURA 4 - Número de Anticorpos Contra Superfície Neuronal em pacientes com Encefalite Autoimune



Fonte: Dados da pesquisa, 2019

NMDA - Receptor N-metil D-aspartato, **AMPA** - ácido alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico, **LGI1** - leucine-rich glioma inactivated 1.

4.2. Características clínicas dos pacientes

A TABELA 10 apresenta a caracterização clínica dos pacientes.

Sintomas prodrômicos foram vistos em 3 pacientes, todos eles com encefalite anti-NMDA. Em dois deles o pródrômo consistiu apenas de cefaléia, enquanto que em um terceiro foi relatada febre com quadro gripal.

Todos os pacientes tiveram encefalopatia (alteração do nível de consciência variando de leve sonolência a coma profundo) em maior ou menor grau. Entre os pacientes com encefalite anti-NMDA a consciência variou entre sonolência, coma propriamente dito, mutismo acinético e estado dissociado (estado em que o paciente fica arresposivo a estímulos, mas pode resistir à abertura ocular forçada e ter abertura ocular espontânea, semelhante ao induzido pelo antagonista NMDA quetamina). Os pacientes com encefalite LGI1 apresentaram sonolência intensa, necessitando de estímulo constante para manterem-se alertas. A paciente AMPA teve flutuação da consciência entre sonolência e agitação, com hiporresponsividade ao meio.

Sintomas psiquiátricos como agitação, alteração de comportamento, agressividade ou psicose estiveram presentes antes dos sintomas neurológicos em 5 pacientes. Com a evolução da doença 9 dos 13 pacientes apresentaram sintomas psiquiátricos, sendo psicose o mais comum em 4 deles. Dois dos pacientes buscaram atendimento psiquiátrico antes de procurarem um neurologista. Os sintomas psiquiátricos aconteceram na maioria dos pacientes com encefalite anti-NMDA e no único paciente AMPA positivo. Em contrapartida nenhum dos pacientes com encefalite anti-LGI1 apresentou sintomas psiquiátricos.

Alteração de memória recente foi evidenciada em todos os pacientes. Em alguns deles esse achado não foi percebido à instalação por conta do rebaixamento do nível de consciência, mas tornou-se aparente com a evolução da doença. A avaliação de memória foi qualitativa e à beira do leito na maioria dos pacientes, pois a alteração de consciência dificultava uma avaliação formal. Em alguns pacientes foi aplicado o Mini-Exame do Estado Mental (FOLSTEIN et al. 1975).

Discinesias foram vistas em 9 pacientes, todos com anticorpos anti-NMDA. Esse achado esteve presente em 90% dos pacientes com encefalite anti-NMDA e em

nenhum dos pacientes com anticorpos contra LGI1 ou AMPA. As discinesias mais comuns foram as orais e orofaciais, presentes em todos os casos. Cinco pacientes tinham também discinesias manuais de caráter extremamente variável, em um dos casos assumindo um aspecto de "tocar piano" (*piano playing*).

Distonia foi observada em 3 pacientes, todos anti-NMDA. A distonia foi focal em todos os casos, teve caráter flutuante, e na maioria dos casos, envolveu os membros superiores. Um paciente teve hemidistonia.

Crises convulsivas foram observadas em 8 pacientes, todos com anticorpos NMDA. As crises foram inicialmente focais em todos os casos, em 4 dos pacientes evoluindo com generalização secundária. Uma paciente apresentou *status epilepticus* super-refratário.

Crises distônicas faciobraquiais (FBDS) foram o achado inicial nos dois pacientes com encefalite anti-LGI1, em ambos precedendo o quadro neurológico por algumas semanas. Nos dois casos foram unilaterais, envolvendo braço, perna e face em um dimídio, e tiveram uma frequência alta, em torno de 2-10 eventos por hora. Foram também o primeiro sintoma a melhorar com o tratamento em ambos os casos. Não apareceram em nenhum dos casos com outros anticorpos que não LGI1.

Disautonomia foi evidenciada em 6 pacientes, todos anti-NMDA. A disfunção autonômica tomou a forma de taquicardia e hipertensão imotivadas em todos os casos, além de hipertermia não atribuída a infecção em 4 desses pacientes, que melhorou com a instituição do tratamento imunossupressor.

Hipoventilação esteve presente em 4 pacientes, todos com encefalite anti-NMDA. Esses 4 pacientes descritos apresentaram hipoventilação grave em vigília, levando à necessidade de assistência ventilatória. É possível que nos outros pacientes tenha ocorrido hipoventilação mais leve, ou durante o sono, que não foi visualizada pois não foi realizado estudo respiratório ou do sono mais detalhado (espirometria ou polissonografia). Intubação orotraqueal fez-se necessária em 6 pacientes, por rebaixamento do nível de consciência ou hipoventilação.

TABELA 10 – Características Clínicas de Pacientes com Encefalite Autoimune

Paciente	Idade	Anticorpo	Pródromos	Sintomas
1	16	NMDA	N	<u>Psicose</u> , alucinações, discinesias, crises focais, mutismo, encefalopatia, disautonomia
2	16	NMDA	N	Crises focais, alteração comportamento, mutismo, discinesia, rigidez, disautonomia, encefalopatia
3	17	NMDA	Cefaléia	<u>Psicose</u> , alteração memória, discinesias, mioclonias, crises focais, mutismo, encefalopatia
4	26	NMDA	Cefaléia	Encefalopatia, discinesias, distonia, diasautonomia, mutismo
5	26	NMDA	Febre, quadro gripal	<u>Psicose</u> , alteração memória, discinesias, mioclonias, crises focais, disautonomia, mutismo, encefalopatia,
6	4	NMDA	N	Crises focais, alteração comportamento, discinesias, diautonomia, encefalopatia, mutismo.
7	5	NMDA	N	Discinesia, distonia, alteração de memória, crises focais, mutismo
8	14	NMDA	N	Distonia, rigidez, crises focais, ataxia, psicose, discinesia, encefalopatia
9	23	NMDA	N	Alteração de comportamento, encefalopatia, discinesia, mutismo, rigidez
10	17	NMDA	N	Crises focais, alteração de comportamento, agressividade, mutismo, alteração de memória, hipoventilação, disautonomia
11	75	LGI1	N	FBDS, encefalopatia, alteração de memória, hiponatremia
12	73	LGI1	N	FBDS, encefalopatia, alteração de memória, hiponatremia
13	67	AMPA	N	<u>Alteração de comportamento</u> , agitação, insônia, encefalopatia, hiponatremia

Fonte: Dados da pesquisa, 2019

NMDA - Receptor N-metil D-aspartato, **AMPA** - ácido alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico, **LGI1** - leucine-rich glioma inactivated 1.

Hiponatremia foi evidenciada em 3 pacientes, os dois com encefalite anti-LGI1 e o paciente com anticorpos anti-AMPA. Em todos os casos a intensidade da hiponatremia acompanhou a gravidade do quadro clínico e melhorou com a resposta a imunoterapia. Em um dos pacientes anti-LGI1 houve uma melhora nas FBDS e na cognição acompanhada de uma melhora na hiponatremia, seguida de uma piora na hiponatremia precedendo piora clínica. Com a terapia de segunda linha a hiponatremia melhorou novamente, bem como os sintomas neurológicos.

4.3. Características de neuroimagem

A Ressonância Magnética de crânio foi normal na maioria dos pacientes (77%). Nos pacientes com encefalite anti-NMDA, apenas 2/10 (20%) apresentaram alteração na ressonância, em ambos os casos com focos de hipersinal em T2/FLAIR em substância branca subcortical, em um deles estendendo-se também ao córtex occipital (TABELA 11).

Um dos pacientes com encefalite anti-LGI1 apresentou hipersinal em T2/FLAIR acompanhado de hipersinal concomitante em T1 em caudados e putamens bilateralmente, predominantemente à direita (FIGURA 6), além de hipersinal em T2/FLAIR em ambos os hipocampos. A única paciente com encefalite AMPA apresentou imagem de ressonância normal.

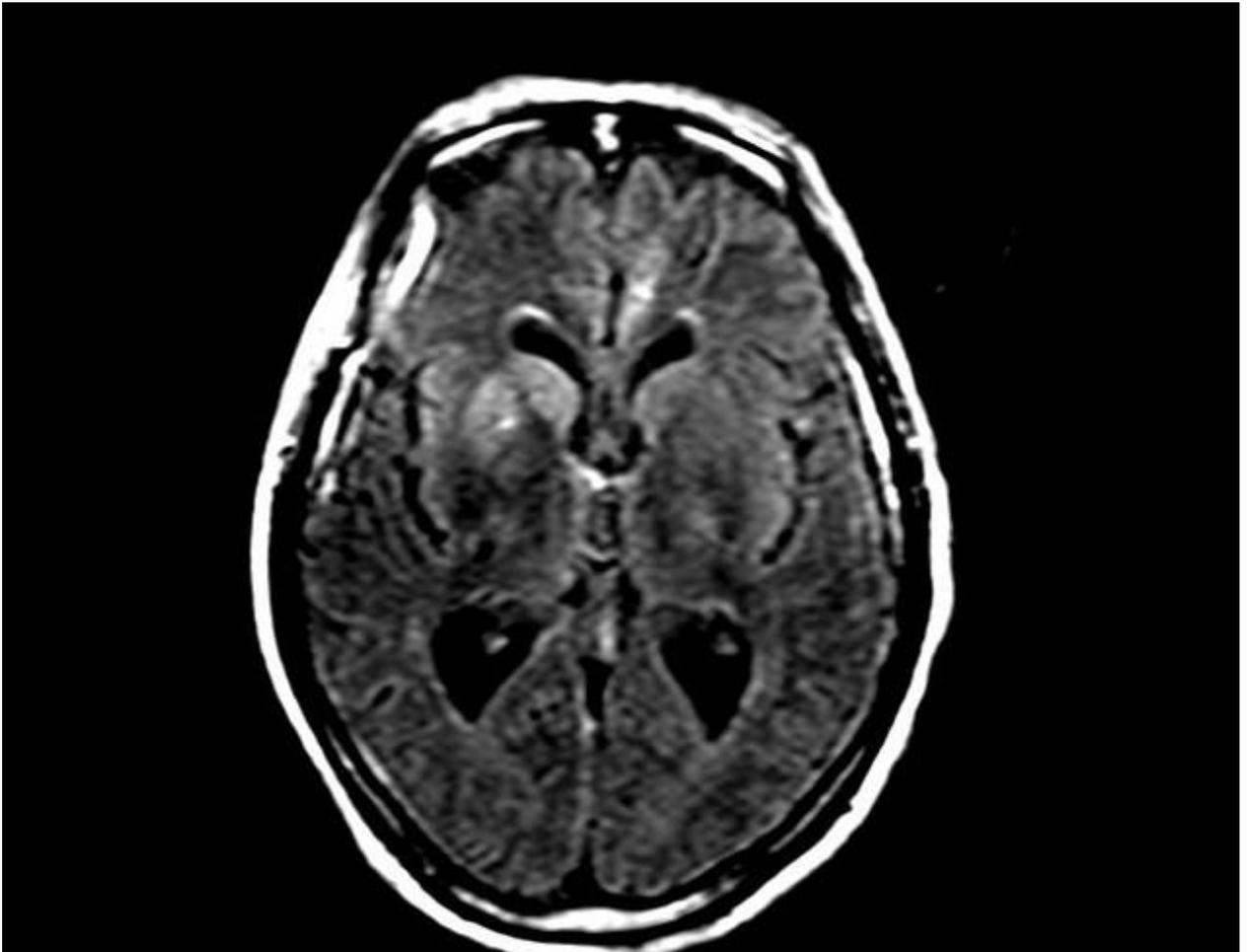
TABELA 11 - Caracterização de imagem de Ressonância Magnética em pacientes com Encefalite Autoimune

Anticorpo	RM alterada	Percentual
NMDAR	2	20%
LGI1	1	50%
AMPAR	0	0
Total	3	23%

Fonte: Dados da pesquisa, 2019

NMDA - Receptor N-metil D-aspartato, **AMPA** - ácido alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico, **LGI1** - leucine-rich glioma inactivated 1.

FIGURA 5 – Imagem de Ressonância Magnética de um paciente com Encefalite anti-LGI1 mostrando Hipersinal em T2/FLAIR em caudados mais intenso à direita.



4.4 Características eletroencefalográficas

Todos os pacientes do estudo apresentaram alterações ao exame eletroencefalográfico realizado na fase aguda. Em todos os casos foi vista desorganização variável da atividade de base.

Paroxismos epileptiformes de projeção focal foram vistos em 4 pacientes (30%), todos anti-NMDA. Uma paciente com encefalite anti-NMDA apresentou status epilepticus clínico e eletrográfico.

O padrão de "*Extreme Delta Brush*", descrito como típico da encefalite anti-NMDA, foi visto em 2 pacientes com os referidos anticorpos.

Os pacientes com crises distônicas facio-braquiais (FBDS) e anticorpos LGI1 não apresentaram correlato eletrográfico para os movimentos anormais. Nenhum deles apresentou alterações epileptiformes no EEG.

O paciente com encefalite AMPAR apresentou desorganização moderada da atividade de base, sem paroxismos.

A TABELA 12 descreve os achados eletroencefalográficos dos pacientes com encefalite autoimune.

TABELA 12 - Caracterização de achados Eletroencefalográficos (EEG) em pacientes com Encefalite Autoimune

Anticorpo	Desorganização da atividade de base	Paroxismos	"Extreme Delta Brush"	Status Epilepticus
NMDAR (n=10)	10	4	2	1
LGI1 (n=2)	2	0	0	0
AMPAR (n=1)	1	0	0	0
Total (n=13)	13	4	2	1

Fonte: Dados da pesquisa, 2019

NMDA - Receptor N-metil D-aspartato, **AMPA** - ácido alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico, **LGI1** - leucine-rich glioma inactivated 1.

4.5. Achados no estudo do Líquido Cefalorraquidiano (LCR)

A maioria dos pacientes teve o estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR) dentro da normalidade. Alterações no LCR foram vistas em 6 pacientes (46%). Desses, 5 tiveram pleocitose (mais de 5 células no LCR) com ou sem aumento de proteína e apenas um teve aumento de proteína isolado. *Mencionar glicose , talvez enfatizando sua normalidade .*

LCR alterado foi observado em metade dos pacientes com anticorpos anti-NMDA, assim como em metade dos que apresentavam anticorpos anti-LGI1. O paciente com anticorpos anti-AMPA veio com LCR normal.

Apenas 2 pacientes tiveram uma pleocitose maior que 100 células, em ambos os casos com anticorpos anti-NMDA. Em um dos pacientes foram vistas células de aspecto sugestivo de *"flower cells"* no LCR. A pesquisa de Bandas Oligoclonais foi negativa nos dois pacientes em que foi realizada.

A Tabela 13 descreve as alterações no LCR em pacientes com Encefalite Autoimune.

TABELA 13 - Caracterização de Estudo do Líquido Cefalorraquidiano(LCR) em pacientes com Encefalite Autoimune

Anticorpo	LCR alterado	Pleocitose (>5cel/mm ³)	Proteína >40 mg/dL
NMDAR (n=10)	5	4	1
LGI1 (n=2)	1	1	0
AMPA (n=1)	0	0	0
Total (n=13)	6	5	1

Fonte: Dados da pesquisa, 2019

NMDA - Receptor N-metil D-aspartato, **AMPA** - ácido alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico, **LGI1** - leucine-rich glioma inactivated 1.

4.6 Critérios de Graus

Os critérios de Graus para encefalite autoimune provável foram aplicados a todos os pacientes. A totalidade dos pacientes preencheu os referidos critérios. Abaixo analisaremos quais dos critérios foram preenchidos especificamente e em que percentual (TABELA 14).

TABELA 14 – Critérios de Graus em pacientes com Encefalite Autoimune.

Critério	Número de pacientes (%)
1. Início subagudo (progressão em menos de 3 meses) de déficit de memória de curto prazo, estado mental alterado ou sintomas psiquiátricos.	13 (100%)
2. Pelo menos um dos seguintes:	
Novos achados focais	12(92%)
Crises epiléticas não explicadas por outra patologia	8 (61%)
Pleocitose no LCR (>5 cel/mm ³)	5(38%)
RM sugestiva de encefalite	3 (23%)
3. Exclusão razoável de outras causas	13 (100%)
Preenchimento de todos os 3 critérios	13 (100%)

Fonte: Dados da pesquisa, 2019

RM - Ressonância Magnética, **LCR** - Líquido Cefalorraquidiano

O critério de alteração da consciência subaguda foi preenchido por todos os pacientes. Entre os critérios adicionais todos apresentaram pelo menos um deles, sendo o mais comum a presença de novo achado neurológico focal, seguido por crises epiléticas novas, não explicadas por outra patologia. O achado menos sensível foi a ressonância **magnética** sugestiva de encefalite, presente em 3 pacientes.

Todos tiveram exclusão razoável de outras causas, particularmente encefalites infecciosas como a encefalite herpética. Nos casos em que a exclusão demorou, foi feita cobertura empírica para herpes inicialmente.

4.6 Tempo para o diagnóstico e diagnósticos diferenciais

A mediana de tempo para o diagnóstico foi de 4 meses (variação de 2-9 meses). A maioria dos pacientes tinha uma hipótese diagnóstica prévia antes de ser considerado o diagnóstico de encefalite autoimune. As hipóteses diagnósticas mais comuns foram quadro psiquiátrico primário, encefalite herpética e síndrome neuroléptica maligna.. Abaixo analisaremos quais dos critérios foram preenchidos especificamente e em que percentual.

Nos pacientes com encefalite anti-NMDA o tempo médio para o diagnóstico foi de 3,8 meses. O diagnóstico inicial mais comum foi de encefalite herpética, seguido por distúrbio

psiquiátrico primário ou psicossomático e síndrome neuroléptica maligna em dois pacientes que apresentavam rigidez, crises convulsivas e elevação de CPK.

Entre os pacientes com encefalite anti-LGI1 a média de tempo para o diagnóstico foi mais longa, em 7,5 meses. Um dos pacientes teve um diagnóstico inicial de doença de Creutzfeldt-Jakob. A outra veio com um diagnóstico inicial de demência rapidamente progressiva.

A única paciente com anticorpos AMPAR teve um tempo para o diagnóstico de 3 meses. Vinha com um diagnóstico prévio de "delirium" de causa metabólica, provavelmente associado à hiponatremia.

A TABELA 15 descreve o tempo para o diagnóstico e os diagnósticos iniciais dos pacientes.

TABELA 15 – Tempo para o diagnóstico e diagnósticos iniciais em pacientes com Encefalite Autoimune.

Anticorpo	Tempo médio para o diagnóstico	Diagnósticos iniciais
NMDAR (n=10)	3,8 meses	Encefalite Herpética, Transtorno Psiquiátrico, Síndrome Neuroléptica Maligna
LGI1 (n=2)	7,5 meses	Doença de Creutzfeldt-Jakob, Demência
AMPA (n=1)	3 meses	Delirium
Total (n=13)	4,3 meses	

Fonte: Dados da pesquisa, 2019

NMDA - Receptor N-metil D-aspartato, **AMPA** - ácido alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico, **LGI1** - leucine-rich glioma inactivated 1.

4.7 Tratamento e resposta

Por conta da demora para o recebimento dos resultados e do alto índice de suspeição, todos os pacientes foram submetidos a imunoterapia antes da confirmação diagnóstica.

Pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa na dose de 1 grama por dia (ou 20mg/kg em crianças) por 5 dias foi realizada de forma isolada em 4 pacientes (23%). Metilprednisolona associada a imunoglobulina humana na dose total de 2 gramas por quilo de peso divididos em 5

dias foi a terapêutica padrão, utilizada em 8 dos pacientes (69%). Imunoglobulina foi dada de forma isolada como terapia de primeira linha em apenas um paciente.

A maioria dos pacientes teve uma boa resposta clínica com essa terapia de primeira linha (77%), com melhora substancial dos sintomas (TABELA 16). Três pacientes (23%) necessitaram de terapia de segunda linha com rituximabe, em um desses pacientes foi associada a ciclofosfamida ao rituximabe pela refratariedade do quadro. Entre os pacientes refratários ao tratamento de primeira linha, 2 eram NMDA positivos e 1 LGI1 positivo. Apesar de termos tentado escalonar para terapia de segunda linha após 14 dias sem melhora, o tempo médio entre a primeira e a segunda linha foi de um mês.

TABELA 16 – Resposta à imunoterapia de primeira e de segunda linha em pacientes com Encefalite Autoimune.

Anticorpo	Resposta a imunoterapia de primeira linha	Resposta a imunoterapia de segunda linha	Resposta a imunoterapia combinada (1ª e/ou 2ª linha)
NMDAR (n=10)	8(80%)	2(20%)	10(100%)
LGI1 (n=2)	1(50%)	1(50%)	2(100%)
AMPA (n=1)	1(100%)	-	1(100%)
Total (n=13)	10 (77%)	3(23%)	13 (100%)

Fonte: Dados da pesquisa, 2019

NMDA - Receptor N-metil D-aspartato, **AMPA** - ácido alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico, **LGI1** - leucine-rich glioma inactivated 1.

Todos os pacientes estavam gravemente incapacitados no momento do diagnóstico (TABELA 17). A mediana do Score Modificado de Rankin (mRS) era de 5. Oito pacientes encontravam-se restritos ao leito e sem controle de esfíncteres (mRS-5), e cinco pacientes estavam incapazes de deambular e de atender as necessidades fisiológicas sem assistência (mRS-4). Apenas 2 dos 13 pacientes não necessitaram de internação em UTI. Necessidade de ventilação mecânica fez-se presente em 6 pacientes.

Uma resposta satisfatória à imunoterapia foi vista na totalidade dos pacientes, com uma melhora significativa nos sintomas e na funcionalidade (melhora na escala de Rankin). O tempo

médio de seguimento foi de 22,3 meses. Na última visita nove pacientes (69%) tinham atingido um bom desfecho, definido como uma escala de Rankin de 2 ou menos (independência para deambulação e para cuidados pessoais). Uma paciente faleceu em virtude de choque séptico associado a pancreatite medicamentosa grave com necessidade de nutrição parenteral (7% de mortalidade global).

Os pacientes com anticorpos anti-NMDA tiveram um melhor prognóstico, com 8/10 atingindo independência funcional (mRS 2 ou menos). Já entre os dois pacientes com encefalite LGI1 apenas um atingiu um bom desfecho funcional. O outro paciente desse grupo apresentou uma melhora cognitiva significativa, mas teve piora de uma artrose crônica de joelho provavelmente relacionada a imobilidade prolongada e ficou restrita a cadeira de rodas. A única paciente com encefalite anti-AMPA teve uma melhora moderada após imunoterapia, recuperou a orientação espacial e teve uma melhora da agitação e da sonolência, passando a obedecer a comandos, mas permaneceu com disfunção cognitiva, em que pese que essa era uma paciente com um câncer pulmonar de pequenas células com um impacto importante no desfecho.

TABELA 17 – Desfechos Funcionais de Pacientes com Encefalite Autoimune

Paciente	Idade	Anticorpo	mRS ao diagnóstico	mRS final
1	16	NMDA	5	0
2	16	NMDA	5	0
3	17	NMDA	5	0
4	26	NMDA	4	2
5	26	NMDA	4	0
6	4	NMDA	5	4
7	5	NMDA	4	0
8	14	NMDA	5	6
9	23	NMDA	5	0
10	17	NMDA	5	1
11	75	LGI1	5	3
12	73	LGI1	4	0
13	67	AMPA	4	3

Fonte: Dados da pesquisa, 2019

NMDA - Receptor N-metil D-aspartato, **AMPA** - ácido alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico, **LGI1** - leucine-rich glioma inactivated 1, **mRS** - Escala de Rankin modificada

4.8 Comparação dos pacientes com e sem achados inflamatórios

Os pacientes foram posteriormente divididos em 2 grupos para análise, tendo como base os achados sugestivos de inflamação do SNC na neuroimagem e/ou no exame de LCR. Sinais sugestivos de inflamação foram definidos como: a) presença de alteração na neuroimagem compatível com inflamação/desmielinização, ou b) presença de pleocitose ($>5\text{cel}/\text{mm}^3$) ou hiperproteinorraquia ($>40\text{mg}/\text{dL}$) no LCR.

Dentre os 13 pacientes estudados a maioria (53,8%) não tinha achados sugestivos de inflamação do SNC nos exames complementares. O anticorpo mais comum nos pacientes com esse perfil foi o anti-NMDA (71%) - sendo que metade dos pacientes com anticorpos anti-NMDA não apresentava marcadores de inflamação. Um dos pacientes com anticorpos anti-LGI1 também não apresentava padrão inflamatório nos exames complementares. O único paciente AMPA não tinha evidência de inflamação.

Não foram observadas diferenças significativas entre os pacientes com e sem padrão inflamatório em múltiplas variáveis analisadas, incluindo idade de início, tempo até o diagnóstico, gravidade inicial dos sintomas, resposta a imunoterapia e prognóstico final. Um bom desfecho (mRS <3 na última visita) foi visto em 83,3% dos pacientes com perfil inflamatório contra 57,1% daqueles sem esse perfil ($p=0,559$). A frequência de hiponatremia e crises distônicas faciobraquiais também foi similar entre os dois grupos.

A Tabela 18 ilustra a comparação entre os pacientes com e sem sinais de inflamação do SNC

TABELA 18 – Comparação entre pacientes com Encefalite Autoimune com e sem marcadores inflamatórios em LCR e RM.

Variáveis	Sem Inflamação (n=7)	Com Inflamação (n=6)	p
Idade	28	30,5	0,197
Sexo Feminino	86%	50%	0,265
Tempo para o diagnóstico	4,57	4,00	0,371
FBDS	1	1	0,906
Hiponatremia	1	2	0,612
mRS final (média)	1,00	1,57	0,641
Bom desfecho (mRS 0-2)	5	5	0,559
Desfecho ruim (mRS 3-6)	2	1	0,659
Mortalidade	1	0	0,538

Fonte: Dados da pesquisa, 2019

FBDS - Crises Distônicas Braquiofaciais, **mRS** - Escala de Rankin modificada

5 DISCUSSÃO

O presente trabalho constitui a descrição da maior série de encefalites já relatada no Brasil. Existe uma série anterior de 3 casos em Brasília (SILVA DE MARIA *et al.* 2017) e um estudo de demência rapidamente progressiva no qual são incluídos 10 casos de encefalite anti-NMDA e um caso com anticorpo não identificado (STUDART NETO *et al.* 2017). Foram descritas as características gerais e epidemiológicas dos pacientes, a apresentação clínica, os achados nos exames de neuroimagem, líquido cefalorraquidiano e eletroencefalograma. O tempo para o diagnóstico, diagnósticos diferenciais e as formas de tratamento foram apresentadas e discutidas. Os pacientes foram acompanhados por um período variável para avaliar seus desfechos funcionais.

Foi realizada uma comparação entre os pacientes com e sem marcadores de inflamação no LCR e nos exames de imagem.

A seguir discutiremos, a partir dos objetivos traçados, os resultados obtidos.

5.1. Características gerais dos pacientes

Existem poucos dados sobre a epidemiologia global das encefalites autoimunes, em que pese o fato de a descrição dessas síndromes ser razoavelmente recente e a dificuldade em se chegar ao diagnóstico específico em várias regiões do mundo. O anticorpo mais frequente é o anti-NMDA, também o primeiro a ser descrito, e do qual dispomos de um número maior de dados epidemiológicos. Em um centro de referência para pacientes com encefalites de etiologia indefinida na Califórnia a incidência de encefalite anti-NMDA superou as etiologias virais como a principal causa de encefalite. (GABLE et al. 2012.). Além disso, em um estudo retrospectivo na Alemanha 1% de todos os pacientes jovens admitidos em UTIs (18-35 anos) foram diagnosticados com anticorpos anti-NMDA (PRUSS et al. 2010).

Nossos pacientes apresentaram um intervalo bastante amplo de idade, com a maior parte deles sendo menores de 18 anos. Tal fato pode ser justificado pela maioria dos pacientes apresentar anticorpos anti-NMDA, os quais são mais frequentes em indivíduos jovens (DALMAU et al. 2011). Esse achado reforça a observação de que as encefalites autoimunes podem acometer qualquer idade.

Três pacientes eram idosos (>60 anos), e todos eles apresentaram anticorpos diferentes do anti-NMDA (2 anti-LGI1 e 1 AMPAR). Tais anticorpos são descritos com mais frequência em pacientes idosos, e isso reforça o papel da epidemiologia no diagnóstico presuntivo de qual anticorpo está mais provavelmente envolvido, o que pode ter implicações prognósticas e possivelmente terapêuticas também. A única paciente que apresentou uma neoplasia associada foi idosa, reforçando uma atenção maior para a investigação de neoplasia oculta nesses indivíduos, apesar de a mesma ser necessária em todos os casos.

A maioria dos pacientes era do sexo feminino, o que costuma ser um achado comum nas séries de casos de encefalites, particularmente nas associadas ao anticorpo anti-NMDA.

O anticorpo anti-NMDA é o mais frequente e o que foi mais extensamente estudado. Dentre esses pacientes 70% eram do sexo feminino, e a maioria eram menores de 18 anos, com apenas 30% adultos. Na maior série da literatura 81% eram mulheres, aproximando-se do nosso número, mas apenas 37% eram menores de 18 anos, contra 70% na nossa série, e 5% eram maiores de 45 anos, faixa etária em que não encontramos

nenhum paciente. De especial importância 38% dos pacientes já descritos na literatura (46% entre as mulheres) apresentavam uma neoplasia, geralmente teratoma ovariano. Entre os nossos pacientes nenhum apresentou neoplasia. Isso pode dever-se em parte a uma média de idade mais baixa, em que o percentual de doença paraneoplásica é mais baixo (6% em menores de doze anos), mas mesmo com essa ressalva nos parece uma incidência muito baixa de neoplasia, o que poderia ser explicado por uma outra causa aumentando o número de casos não-paraneoplásicos, como uma exposição viral específica, levando-nos a questionar uma associação com as arboviroses zika e chikungunya, ~~as quais tiveram grande número de casos no período do estudo.~~ { um grande número das quais ocorreu durante o período deste estudo }

Em seguida foi encontrado com maior frequência o anticorpo anti-LGI1 em dois pacientes. Entre esses pacientes a média de idade foi de 74 anos. A doença predomina em pacientes idosos, e, ao contrário da maioria das outras encefalites autoimunes, é mais comum em homens (2:1). Essa encefalite raramente se associa a neoplasia, sendo timoma a única presente nos poucos casos paraneoplásicos (LAI et al. 2010.)

Embora tenha sido descrita inicialmente em 2007 como uma doença paraneoplásica, atualmente sabe-se que a relação das encefalites por anticorpos contra superfície neuronal com neoplasia é extremamente variável, e depende de qual o anticorpo encontrado. Na nossa série apenas um dos 13 pacientes tinha uma neoplasia: o paciente com anticorpos anti-AMPA que apresentava um tumor pulmonar de pequenas células. Esse paciente era idoso, em concordância com a literatura que ressalta a preponderância dessa síndrome em idosos, com média de idade de 53 anos, e do sexo feminino, como a maioria dos casos já relatados (LAURIDO-SOTO et al. 2018).

5.2. Características clínicas dos pacientes

No início da apresentação clínica existe muita sobreposição de sintomas entre as muitas formas de encefalites autoimunes (LEYPOLDT et al. 2015), sendo inclusive por esse motivo que optamos por descrever síndromes causadas por diferentes anticorpos de forma agrupada. Existem, contudo, alguns achados clínicos, epidemiológicos ou associados a tumores específicos que podem nos auxiliar a fazer suposições sobre os possíveis anticorpos implicados. A seguir descreveremos as características clínicas e sua correlação com os autoanticorpos.

Pródromos foram observados em 3 pacientes, todos eles com encefalite anti-NMDA. Na literatura são relatados tais sintomas precedendo os achados neurológicos em até 70% dos casos em pacientes com anticorpos contra NMDAR, comumente cefaléia ou febre. Entre nossos pacientes 2 tiveram apenas cefaléia e 1 teve febre com um quadro "gripal", equivalendo a apenas 23% da amostra, e 30% dos pacientes anti-NMDA. É possível que essa diferença de prevalência seja devida a um viés de observação, pois a maioria dos **nossos** pacientes estavam incapazes de contar a própria história no momento do diagnóstico, sendo a mesma colhida de familiares que podem ter subvalorizado tais sintomas prodrômicos.

Em pacientes com anticorpos anti-LGI1 e anti-AMPA não foram evidenciados pródromos. Existem poucos relatos na literatura de sintomas premonitórios nesses casos.

Alteração do nível de consciência foi vista em todos os pacientes, variando de sonolência a coma profundo. Tal acometimento de consciência é visto em praticamente todos os pacientes previamente relatados, inclusive por fazer parte dos antigos critérios de encefalites de qualquer causa, bem como dos atuais critérios de encefalite autoimune possível propostos por Graus et al.

Sintomas psiquiátricos como alteração de comportamento, agitação, agressividade e sintomas psicóticos foram relatados em um número considerável de pacientes, particularmente naqueles com anticorpos anti-NMDA. A proeminência de sintomas psiquiátricos contribuiu para a identificação inicial da síndrome anti-NMDA (VITALIANI et al. 2005) e levou a um interesse crescente da psiquiatria nessas patologias (KAYSER, DALMAU, 2011). De fato, 5 de nossos pacientes (38%) abriram o quadro com sintomas psiquiátricos, e dois deles haviam passado com psiquiatra antes, ambos com diagnóstico de esquizofrenia. Dois dos nossos pacientes preenchiam critérios para síndrome neuroléptica maligna e apresentavam uso prévio de neuroléptico para os sintomas psiquiátricos, contribuindo ainda mais para a dúvida diagnóstica. Chamou atenção nos nossos casos para causa orgânica um **início abrupto e intenso dos sintomas psiquiátricos** além de sintomas neurológicos focais e crises epiléticas na evolução.

Por outro lado, nenhum paciente com anticorpos que não anti-NMDA apresentou sintomas psicóticos ou outros sintomas psiquiátricos proeminentes, sugerindo que tais sintomas são mais característicos da disfunção dos receptores NMDA mediada por anticorpos.

Existe uma ampla gama de distúrbios de movimento desencadeados por encefalites autoimunes. A encefalite anti-NMDA, particularmente, é reconhecida por cursar com vários distúrbios de movimento, muitas vezes de forma variável e concomitante, sendo particularmente relevantes as discinesias orais e manuais, mas podendo incluir coreia, atetose, balismo, mióritmia, movimentos estereotipados, rigidez e até opistótono (BAIZABAL-CARVALLO et al. 2013). Em nossos pacientes discinesias orais foram vistas em quase todos os pacientes (9/10), sendo que a metade apresentou também discinesias manuais. Em uma paciente as discinesias manuais assemelhavam-se a movimentos de tocar piano - "*pseudo-piano playing*", previamente descritas nessa síndrome (UCHINO et al. 2011). Essas discinesias orais e manuais não foram vistas em outras síndromes e, na nossa opinião, foram provavelmente a pista mais forte para o diagnóstico, pela facilidade de reconhecimento do seu padrão. Distonia foi observada também em 3 casos, todos NMDA, com caráter variável e flutuante. O único paciente que não apresentou nenhum movimento anormal foi o anti-AMPA.

As crises distônicas faciobraquiais (FBDS) estiveram presentes em todos os pacientes anti-LGI1, e apenas nesses, sempre precedendo o restante dos sintomas. O paciente anti-AMPA não teve distúrbios de movimento *significativos*. Tais constatações reforçam o papel dos movimentos anormais no fornecimento de evidências diagnósticas para encefalites específicas.

Alteração de memória recente é um dos achados cardinais das encefalites autoimunes. Esse achado esteve presente em todos os nossos pacientes. Nos casos de anti-LGI1 e AMPA tal alteração esteve presente desde o início do quadro. Já nos pacientes com encefalite anti-NMDA muitas vezes as alterações da consciência não nos permitiam acessar a memória através do exame neurológico, só ficando o déficit demonstrável após o início da melhora clínica, com a melhora do estado de alerta. Depreende-se daí que não é necessário o achado de alteração de memória para pensar no diagnóstico de encefalite autoimune, em consonância com os critérios de Graus.

Crises epiléticas são outro achado comum na maioria das encefalites autoimunes, podendo ser focais ou generalizadas, inclusive evoluindo em alguns casos para estado de mal epilético. De fato, a maioria dos casos de Estado de Mal Epilético de Início Recente parece ter etiologia imunomediada, muitas vezes associada a anticorpos causadores

de encefalites autoimunes (GASPARD et al. 2015). Em nossa casuística foram observadas crises convulsivas em 8 pacientes, todas focais com ou sem generalização secundária, em um dos casos evoluindo para Estado de Mal não convulsivo. Desse número estão excluídas as crises distônicas faciobraquiais, já que ainda há controvérsia na literatura se sua fisiopatologia é ictal ou não e não há correlato eletrográfico concomitante aos movimentos na maioria dos casos

Crises distônicas faciobraquiais (FBDS) são caracterizadas clinicamente por movimentos rápidos consistindo em posturas anormais, distônicas, usualmente envolvendo braço, face e perna de um mesmo lado, associados a uma breve parada da interação com o meio, com frequência de repetição alta, usualmente algumas a várias vezes por hora. Ainda é discutido na literatura se esses movimentos são primariamente epilépticos ou distônicos. Já foram descritos em alguns casos achados ictais ao EEG (ANDRADE et al. 2011), embora a maioria dos pacientes não os apresente. Outros autores, contudo, sugerem que essas crises inciam-se nos gânglios da base, e os pacientes que as apresentam costumam ter alterações de sinal nessa região, além de a maioria das vezes os eventos não terem correlato eletrográfico, sugerindo que elas seriam fenômenos distônicos (NAASAN et al. 2014).

As FBDS são consideradas extremamente específicas de encefalite anti-LGI1 (SIMABUKURO *et al.* 2016), e costumam preceder o quadro cognitivo, tendo pobre resposta aos antiepilépticos (ANDRADE et al. 2011). Dessa forma, já foi sugerido que na presença de eventos sugestivo de FBDS seja feita pesquisa desse anticorpo e já iniciada precocemente imunoterapia, mesmo que o paciente ainda não preencha os critérios de encefalite autoimune possível (IRANI et al. 2013). Na nossa série tivemos dois pacientes com FBDS, ambos revelaram-se positivos para anticorpos anti-LGI1, e as crises foram o sintoma de abertura do quadro. Tiveram resposta pobre a drogas antiepilépticas e boa a imunoterapia. Em ambos os casos não houve correlato eletrográfico.

Desregulação autonômica incluindo flutuação da pressão arterial, hipertermia, sialorréia, taquicardia, hipoventilação e, eventualmente, bradicardia podendo evoluir para assistolia com necessidade de marcapasso são descritos em encefalite anti-NMDA (LEE et al. 2011). Disautonomia com bradicardia sintomática também foi descrita em encefalite anti-LGI1 (NAASAN et al. 2014). Em nossos pacientes observamos disfunção autonômica em 6, todos anti-NMDA. Taquicardia e hipertensão foram observadas em todos esses 6 casos. Hipertermia foi vista em 4 desses casos (40% dos com anticorpos NMDA) e, de

forma interessante, só melhorou após instituição da imunoterapia. Esse achado é importante na medida que costuma sugerir mais um quadro infeccioso, e muitas vezes a febre leva o médico assistente a postergar o início da imunoterapia. Hipoventilação foi vista em 4 pacientes, e 6 necessitaram de intubação orotraqueal, seja por rebaixamento do nível de consciência ou por hipoventilação.

Hiponatremia foi descrita em mais da metade dos pacientes com encefalite anti-LGI1, muitas vezes refratária (IRANI et al. 2010). O mecanismo patogênico provavelmente está relacionado a produção anormal de hormônio antidiurético pela ação dos anticorpos anti-LGI1 no núcleo paraventricular do hipotálamo (CELICANIN et al 2017). Todos os dois pacientes da nossa amostra com anticorpos anti-LGI1 tiveram hiponatremia na apresentação, em torno de 120-125 mg/dL de sódio, que melhorou com imunoterapia e acompanhou a melhora clínica da doença. Em um dos pacientes houve uma piora dos sintomas neurológicos associada a piora da hiponatremia após o tratamento de primeira linha, e ambos melhoraram com a terapia de resgate com Rituximabe.

Nosso paciente com encefalite anti-AMPA também apresentou hiponatremia. A encefalite AMPA é uma doença rara, com cerca de 81 casos relatados até novembro de 2018 (LAURIDO-SOTO et al. 2018). Não achamos nenhum relato de caso de encefalite anti-AMPA cursando com hiponatremia, tornando esse um achado novo. Com a descrição de mais casos talvez constatemos se isso é uma alteração relacionada à encefalite ou foi um achado fortuito no nosso caso.

5.3. Características de neuroimagem

A maioria dos pacientes teve exame de ressonância magnética do cérebro normal, o que contrasta fortemente com a multitude de sintomas neurológicos apresentados pelos pacientes, inclusive com sinais de disfunção focal de áreas específicas do encéfalo. Apenas 23% dos pacientes apresentaram qualquer alteração na neuroimagem. Os achados na ressonância magnética nas encefalites autoimunes variam muito de acordo com o anticorpo envolvido.

Na síndrome de encefalite límbica autoimune, um tipo específico de encefalite autoimune, a alteração de neuroimagem deve estar sempre presente, já que faz parte dos critérios diagnósticos. Por outro lado, na encefalite anti-NMDA, que representa a maior

parte dos anticorpos na nossa casuística, alterações de imagem são a exceção, aparecendo em apenas cerca de 34% dos pacientes e tendo caráter altamente inespecífico quando presentes, sugerindo pequenas áreas de desmielinização geralmente acometendo as regiões posteriores ou temporais mesiais (TITULAER et al. 2013).

Entre os pacientes do estudo com encefalite anti-NMDA apenas 2 (20%) apresentaram alterações de neuroimagem, na forma de pequenas lesões sugerindo desmielinização ou gliose nas regiões parieto-occipitais em um caso e nas regiões temporais e parietais em outro. Essas alterações de imagem não se correlacionaram com gravidade da apresentação ou prognóstico, e em todos os casos desapareceram após o tratamento e a resolução dos sintomas.

Nos dois pacientes com encefalite anti-LGI1, um deles tinha neuroimagem normal e o outro tinha alteração com hipersinal em T2 em hipocampos bilateralmente compatível com o padrão de encefalite límbica, além de hipersinal em T1 e T2 em caudados e putamens de forma assimétrica (FIGURA X). Na literatura cerca de 70% dos pacientes com encefalite anti-LGI1 tem imagem alterada, com hipersinal em T2 em ambos os hipocampos. (VAN SONDEREN, THUIS, 2016). Além disso, Flanagan et al. descreveu recentemente um novo padrão de alterações de imagem com hipersinal em T2 associado a hipersinal em T1 em núcleos da base em até 40% dos pacientes, podendo ou não ser concomitante com as alterações de hipocampos, assim como visto no nosso caso. Tais alterações parecem representar um fenômeno hipóxico, e costumam variar com o tempo de evolução (FLANAGAN et al. 2015).

A encefalite anti-AMPA é usualmente uma encefalite límbica autoimune típica, com alteração de sinal em ambos os lobos temporais, embora haja descrição de alguns casos com neuroimagem normal (LAI et al. 2009). No nosso único caso de encefalite anti-AMPA a neuroimagem era normal.

5.4 Características eletroencefalográficas

Alterações ao estudo eletroencefalográfico foram vistas em todos os pacientes. Como um dos grandes diagnósticos diferenciais são feitos com doenças psiquiátricas primárias, incluindo síndromes conversivas, o achado de eletroencefalograma anormal tem

uma grande implicação na condução do paciente, já que o EEG não costuma estar alterado na maioria das doenças não orgânicas. Por outro lado, o EEG é quase sempre anormal em encefalites autoimunes, como visto nos nossos pacientes, mostrando alentecimento focal ou difuso da atividade de base frequentemente associado a um ou mais focos de atividade epileptiforme (LEYPOLDT et al. 2015). O achado mais comum nos nossos pacientes foi alteração da atividade de base, vista em graus variáveis em todos os pacientes, incluindo desorganização e alentecimento generalizados, em alguns casos com alentecimento focal, predominantemente em lobos temporais e frontais.

Apenas 5 pacientes tiveram atividade epileptiforme no EEG, embora 8 pacientes tenham manifestado crises convulsivas ao longo da história da doença. Esse dado pode ser explicado pelo fato de a maioria dos pacientes não ter sido submetida a EEG prolongado, que poderia flagrar atividade epiléptica em um número maior.

Quatro desses pacientes apresentaram apenas paroxismos epileptiformes de projeção focal, enquanto uma paciente com encefalite anti-NMDA apresentou um estado de mal epiléptico super-refratário. Em um estudo recente foi identificada a etiologia autoimune como a causa mais comum de Estado de Mal Epiléptico de Início Recente (na sigla em inglês NORSE), sendo entre as etiologias autoimunes a encefalite anti-NMDA a mais comum (GASPARD et al. 2015). Nossa paciente não entra na definição de NORSE, pois já apresentava uma epilepsia prévia bem controlada, mas teve uma piora aguda na frequência de crises associada a alteração cognitiva e comportamental novas, evoluindo em seguida com discinesias. A investigação de encefalite autoimune na piora abrupta e sem causa definida de uma epilepsia estável pode ser considerada em alguns casos.

O padrão eletrográfico chamado de "extreme delta brush", caracterizado por ondas rápidas na frequência beta "cavalgando" sobre ondas delta mais lentas é considerado extremamente específico para encefalite anti-NMDA, embora seja visto em apenas cerca de 30% dos pacientes (SCHMITT et al. 2012). Em nossos pacientes esse achado esteve presente em 20% dos casos de encefalite anti-NMDA e não esteve presente em casos de encefalites por outros anticorpos, ressaltando a sua importância para a identificação da doença.

Os dois pacientes com LGI1 apresentaram crises distônicas braquiofaciais frequentes. Como descrito na literatura, nenhum desses pacientes teve descargas no EEG em concomitância com as crises (WEISHUAI et al. 2018)

O único paciente com encefalite anti-AMPA apresentou apenas desorganização difusa moderada da atividade de base, sem atividade epileptiforme. Nos poucos casos descritos na literatura internacional todos apresentam EEG alterado, alguns com atividade epileptiforme e outros só com alteração da atividade de base, como no nosso caso (GRAUS et al. 2010).

5.5. Achados no estudo do Líquido Cefalorraquidiano (LCR)

À apresentação dos sintomas é classicamente descrito que 80% dos pacientes têm pleocitose leve a moderada no líquido (usualmente entre 5-100 células/mm³) e cerca de 30% tem hiperproteinorraquia leve a moderada (LEYPOLDT et al. 2015).

No nosso estudo apenas 38% apresentaram pleocitose e apenas 1 paciente (7,5%) teve aumento de proteína. Esses achados são semelhantes aos de outra série de 29 pacientes com encefalite anti-NMDA nos quais menos de 50% teve aumento de celularidade no LCR (NADURILLE et al. 2018). Vale ressaltar que nossos casos foram constituídos de maioria de anticorpos anti-NMDA e 2 casos com encefalite anti-LGI1, nos quais o mais comum é não haver pleocitose no LCR (JARIUS et al. 2008).

Além disso, entre nossos casos de encefalite anti-NMDA tivemos dois pacientes com celularidade acima de 100 (197 em um caso e 336 em outro), o que costuma levantar nos clínicos a suspeita de encefalites infecciosas. O caso de maior celularidade incluiu um achado de células de morfologia sugestiva de "*flower cells*", que são descritas mais comumente em linfoma primário de células B do sistema nervoso central, mas já foram descritas em outras doenças, como linfomas de células do manto e neuroborreliose (KOBAYASHI et al. 2015). Não há relato de encefalites autoimunes com células semelhantes. Como não foi possível realizar imunohistoquímica específica nessas células, o real significado nessa morfologia incomum não pode ser inferido.

O conjunto desses dados permite supor que talvez exista um viés de seleção em centros de referência, em que é possível que os médicos assistentes referenciem para pesquisa de auto-anticorpos com mais frequência pacientes com LCR alterado, que preencham assim os critérios clássicos para encefalites. Talvez o percentual de pacientes com LCR alterado seja mais baixo na prática, como sugerem outros estudos em que os critérios novos de Graus foram aplicados (ESCUDERO et al. 2017; NADURILLE et al. 2018).

Bandas oligoclonais estão presentes em 50-60% dos casos de encefalite autoimune, e podem estar presentes mesmo quando o restante do estudo do LCR está dentro da normalidade. Infelizmente não foi possível realizar o exame de bandas oligoclonais em todos os pacientes da nossa amostra. É possível que com esse exame a quantidade de resultados de LCR normais fosse menor. Por outro lado, o achado de bandas oligoclonais não entra nos critérios clássicos de inflamação do SNC para o diagnóstico de encefalites e não foi considerado em outros artigos que descreveram encefalites autoimunes sem "padrão inflamatório" (ESCUDERO et al. 2017).

{ creio que vale a pena mencionar a normalidade – presumo- da glicose no LCR (embora pareça implícita ... }

5.6 Critérios de Graus

Em nossa casuística a sensibilidade dos critérios de Graus foi de 100%, ou seja, todos os pacientes que testaram positivo – a amostra toda - apresentaram positividade nos critérios para encefalite autoimune provável. Como não avaliamos pacientes que testaram negativo para anticorpos, não podemos avaliar a especificidade do método nessa amostra.

Uma grande vantagem dos critérios de Graus é que eles permitem um diagnóstico de encefalite autoimune provável em pacientes sem alteração em exames de LCR ou de Ressonância Magnética, diferentemente de todos os critérios antigos para encefalites. Em nossa amostra, como vimos anteriormente, a maioria dos pacientes não apresentava tais alterações, e portanto ficaria fora de uma definição clássica de encefalite.

Essa abordagem possibilita uma maior sensibilidade levando a testagem e tratamento de maior número de casos, e provavelmente a um melhor desfecho clínico, já que o tratamento precoce resulta em melhor prognóstico (BYRNE et al. 2015)

5.6 Tempo para o diagnóstico e diagnósticos diferenciais

O atraso para o diagnóstico teve uma mediana de 4 meses. Um diagnóstico precoce e um pronto tratamento já se mostraram ~~serem~~ importantes fatores prognósticos nas encefalites autoimunes (TITULAER et al 2013).

Em um estudo recente com pacientes idosos a mediana de atraso diagnóstico foi de 2 meses (ESCUDERO et al. 2017). Já em um estudo que investigou a presença de alterações no LCR em pacientes com encefalite anti-NMDA a média de atraso foi de 22,9 dias em pacientes com pleocitose no LCR versus 40,2 dias naqueles sem pleocitose (NADURILLE et al. 2018)

Provavelmente o atraso médio para o diagnóstico em nosso estudo foi devido à dificuldade de se fazer análise de anticorpos no nosso meio, levando à necessidade de envio internacional de material, com todas as complicações envolvidas. Na anti-NMDA o tempo médio para o diagnóstico foi de 3,8 meses, comparado com a média de um mês no estudo de NADURILLE et al. Os diagnósticos iniciais mais comuns foram encefalite herpética, doença psiquiátrica ou psicossomática e síndrome neuroléptica maligna. A maior parte dos pacientes recebeu tratamento com aciclovir (medida correta na opinião do autor, diante de uma encefalite aguda de etiologia indeterminada) antes de se considerar o diagnóstico de encefalite autoimune.

Nossos pacientes com LGII tiveram o tempo mais longo para o diagnóstico, com uma média em 7,5 meses, o que provavelmente impactou negativamente a média geral. Um dos grandes diagnósticos diferenciais nesses casos é a doença priônica, e de fato um de nossos pacientes ficou bastante tempo com um diagnóstico presuntivo de doença de Creutzfeldt-Jakob até ser visto pela equipe do estudo, pois apresentava movimentos que foram confundidos com mioclonias (as FBDS) e alterações de sinal em núcleos da base.

Existem poucos dados na literatura sobre tempo até o diagnóstico em pacientes com encefalite anti-AMPA. Na nossa paciente o tempo foi de 3 meses, estando abaixo da média geral do nosso estudo. O fato de a paciente já ter uma neoplasia conhecida pode ter ajudado na suspeita

diagnóstica. Usualmente esses pacientes têm um quadro predominante cognitivo-comportamental, podendo ser confundido com doença psiquiátrica ou com delirium, como foi o caso da nossa paciente.

Na maioria dos casos não aguardamos o resultado dos anticorpos para iniciar o tratamento, já que todos os casos preenchem os critérios de Graus para encefalite autoimune provável.

Um importante diagnóstico diferencial deve ser feito com as doenças psiquiátricas primárias. Pacientes com encefalite anti-NMDA e algumas outras apresentam muitas vezes uma preponderância de sintomas psiquiátricos, o que levou a estudos para avaliar a autoimunidade como possível causa para doenças psiquiátricas, com alguns resultados conflitantes. Em resumo, esses estudos mostraram pouca ou nenhuma utilidade em testagem de anticorpos anti-NMDA em sintomas psiquiátricos isolados (LEYPOLDT et al. 2015). Por outro lado, em casos de sintomas psiquiátricos associados a achados neurológicos focais, crises convulsivas ou alterações de EEG ou ressonância, preenchendo assim os critérios de Graus, a investigação de encefalites autoimunes é mandatória. Como uma boa parte dos pacientes procura o psiquiatra inicialmente, pelo menos em casos de sintomas psicóticos novos e agudos, um bom exame neurológico e provavelmente um exame de imagem seriam recomendados.

5.7 Tratamento e resposta

Não há nenhum *guideline* de tratamento baseado em evidências robustas para encefalites autoimunes. A maioria dos centros segue a abordagem sugerida pelo grupo do Dr Josep Dalmau para encefalite anti-NMDA (DALMAU et al. 2011):

Um conceito fundamental consiste no fato de que os alvos imunológicos dessas doenças se localizam além da barreira hematoencefálica, sendo que a síntese dos anticorpos patogênicos se dá por plasmócitos situados na meninge e no encéfalo. ~~20~~. Isso provavelmente explica por que parte considerável dos pacientes com encefalite anti-NMDAR não respondem ao tratamento com modalidades que apenas reduzem os níveis de anticorpos, como a plasmaférese e a imunoglobulina humana (IVIg). Dessa forma, uma nova abordagem terapêutica propôs recentemente o uso de duas etapas de imunoterapia:

- tratamento de primeira linha: Corticoide (metilprednisolona endovenosa 1 g/dia por 5 dias) + Imunoglobulina (dose de 0,4g/Kg/dia por 5 dias) ou plasmaférese;

- tratamento de segunda-linha: Rituximab (375 mg/m² em doses semanais, por 4 semanas) e/ou ciclofosfamida (750 mg/m²). Geralmente espera-se 2-3 semanas por melhora clínica antes de se proceder ao tratamento de segunda-linha.

Na encefalite anti-NMDA cerca de 50% dos pacientes respondem à terapia de primeira linha, e a outra metade requer terapêutica de segunda linha (TITULAER et al. 2013). Em nossa série 77% dos pacientes (80% entre os anti-NMDA) responderam a imunoterapia, só 23% necessitaram de segunda linha. Em todos os pacientes que receberam tratamento de segunda linha o rituximabe foi administrado, em um dos casos associado a ciclofosfamida.

Recorrência pode ser vista em 12-20% dos casos de encefalite anti-NMDA, taxa que parece ser mais baixa em pacientes que recebem tratamento de segunda linha, o que tem levado alguns grupos a sugerir o uso de rituximabe já associado ao tratamento inicial, mas essa recomendação ainda carece de mais suporte em evidência. Também há relatos de recorrência em encefalite anti-LGI1. Não tivemos nenhuma recorrência nos nossos pacientes durante o seguimento.

É relatada uma boa resposta a imunoterapia nas encefalites autoimunes, com uma recuperação substancial ou completa em 80-90% dos casos (LEYPOLDT, ARMANGUE, DALMAU, 2014). Em nossa série vimos uma resposta pelo menos parcial em todos os pacientes, com cerca de 70% atingindo independência funcional (score de 2 ou menos na escala de Rankin modificada). Esse desfecho positivo foi mais comum nos pacientes anti-NMDA, atingindo 80% desses casos.

A mortalidade foi baixa, em 7%, semelhante a literatura. O óbito resultou de choque séptico associado a pancreatite induzida por drogas antiepiléticas.

5.8 Comparação dos pacientes com e sem achados inflamatórios

Os critérios diagnósticos mais usados na atualidade para encefalite de qualquer causa baseiam-se na demonstração de uma alteração no nível de consciência

(encefalopatia) associada a achados sugestivos de inflamação, incluindo o aumento do número de células no LCR (pleocitose) e achados na neuroimagem sugestivos de inflamação difusa do parênquima cerebral (VENKATESAN et al. 2013).

Com base nesses achados foram desenvolvidos novos critérios para encefalite autoimune provável que não incluem a necessidade de marcadores clássicos de inflamação (GRAUS et al. 2016). Esses critérios tem sido aplicados internacionalmente e vem mostrando uma boa acurácia em outras populações.

Nos últimos anos têm sido relatados pacientes com diagnóstico confirmado de encefalite autoimune por anticorpos contra superfície neuronal que não apresentam esses achados de alteração na ressonância magnética ou no LCR, e que portanto não se encaixariam no conceito clássico de encefalite com base nos critérios antigos (ESCUDERO et al. 2017).

Em um estudo recente foram relatados os achados em 155 indivíduos idosos (acima de 60 anos) com diagnóstico de síndromes do sistema nervoso central associadas a anticorpos contra antígenos de superfície neuronal (Escudero D, Guasp M, Arino H, et al. 2017). Nessa série o anticorpo mais encontrado foi o anti-LGI1, que também foi o mais frequente entre os pacientes idosos no nosso estudo. O principal achado desse estudo foi confirmar a utilidade dos novos critérios de Graus para identificar esses pacientes que não apresentam achados clássicos de inflamação.

A maioria dos pacientes no nosso estudo (64%) não apresentava evidências de inflamação nos exames de LCR e neuroimagem. Nós não encontramos diferenças significativas em gravidade da doença, resposta ao tratamento ou prognóstico entre os pacientes com e sem achados de inflamação.

Ao contrário de relatos prévios na literatura o atraso para o diagnóstico também foi similar entre esses dois grupos no nosso estudo (NADURILLE et al. 2018). Isso pode ter decorrido do fato de a equipe de pesquisa estar familiarizada com o critério de Graus e tê-lo aplicado à abordagem inicial dos pacientes.

O anticorpo mais comum entre nossos pacientes foi o anti-NMDA, como é o caso na maioria das séries de encefalite autoimune. Um estudo recente com 29 casos de

encefalite anti-NMDA mostrou marcadores inflamatórios em menos de 50% desses pacientes, e um tempo mais prolongado até o diagnóstico nesses casos (NADURILLE et al. 2018). Entre nossos 10 casos anti-NMDA, a metade (5) tinha um perfil inflamatório, compatível com esse achado prévio.

A maioria das informações sobre a patogenia da encefalite autoimune foi obtida a partir do estudo dos anticorpos contra receptores de glutamato do tipo NMDA, encontrados na encefalite anti-NMDA (LEYPOLDT et al. 2015). Esses anticorpos se ligam a um epítipo conformacional na região próxima ao aminoácido 369 da subunidade GluN1 do receptor e reduzem a densidade sináptica de receptores, assim como a função dos receptores afetados, levando a uma disfunção neuronal reversível (GRESA-ARRIBAS et al. 2014).

Outros anticorpos possivelmente agem por mecanismos diferentes do anti-NMDA. Os anticorpos GABA_B influenciam a função do receptor realocando-o para regiões extrasinápticas, impedindo sua ligação com neurotransmissores na fenda sináptica (HOFTBERGER, 2015). Já os anticorpos anti-AMPA reduzem a densidade de receptores em sítios sinápticos e extrasinápticos, além de reduzirem as correntes pós-sinápticas em miniatura mediadas pelos receptores AMPA (LEYPOLDT et al. 2015). Anticorpos LGI1 apresentam um mecanismo diferente e ainda não muito claro, que envolve o bloqueio da ligação da proteína LGI1 com o mediador ADAM22, por sua vez reduzindo a expressão de receptores AMPA na fenda sináptica (OHKAWA et al. 2013).

Os anticorpos anti-LGI1 e anti-CASPR2 são em sua totalidade da classe IgG4, a qual não é capaz de fixar complementos, e geralmente leva a pouco infiltrado inflamatório nos tecidos (BINKS et al. 2017). Em consequente, o exame do LCR costuma ser normal na maioria desses pacientes.

Embora os anticorpos anti-NMDA tenham demonstrado a capacidade de fixar complemento *in vitro*, cultura de neurônios exposta a anticorpos anti-NMDA apresenta reduzida expressão desses receptores sem alterações na expressão de proteínas sinápticas, número de sinapses, espículas dendríticas, complexidade da árvore dendrítica ou sobrevivência celular. O efeito sobre os receptores NMDA não é dependente da fixação de complemento e não constitui um processo inflamatório clássico. Além disso, não foram

identificados depósitos de complemento nas regiões com redução de receptores NMDA nos cérebros humanos autopsiados (HUGHES et al. 2010).

Como resultado de todos esses achados depreende-se que a patogênese da encefalite autoimune por anticorpos contra superfície neuronal é resultante em maior proporção de disfunção sináptica levando a disfunção de redes neuronais que de infiltrados inflamatórios ou disfunção de barreira hematoencefálica.

Essa conclusão é de extrema importância para orientar o diagnóstico, já que não se deve esperar alterações em exames complementares que reflitam um processo inflamatório extenso no SNC, o que torna os critérios antigos de encefalite pouco sensíveis nesses casos.

Além disso, o predomínio de disfunção neuronal sobre lesão estrutural estabelecida parece correlacionar-se com a excelente resposta desses pacientes à imunoterapia e um prognóstico funcional que é melhor que na maioria das outras encefalites, particularmente melhor que nas encefalites por anticorpos contra antígenos intracelulares, as quais costumam ser paraneoplásicas, e evoluem com grande infiltrado inflamatório e lesão neuronal extensa, resultando em necrose e atrofia cerebral (VOLTZ, 2002).

Possíveis gatilhos para encefalites autoimunes vêm sendo estudados. A expressão de receptores NMDA em teratomas ovarianos, por exemplo, foi o primeiro gatilho a ser descrito na encefalite anti-NMDA paraneoplásica (SANSING et al. 2007). A presença de pródromos virais na maioria dos casos de encefalite anti-NMDA não paraneoplásica sugere infecções como possíveis gatilhos para a autoimunidade, bem como o aparecimento de anticorpos anti-NMDA em cerca de 20% dos pacientes após encefalite infecciosa pelo herpes simples (ARMANGUE et al. 2014). Alguns casos de encefalite anti-NMDA após infecções por Mycoplasma, Epstein-Barr, Varicella-Zoster e Influenza H1N1 também tem sido descritos (GABLE et al. 2011). Mimetismo molecular e desregulação dos mecanismos imunorregulatórios foram propostos como ligações entre infecções prévias e indução de autoimunidade no sistema nervoso central (GABLE et al. 2009).

Em nosso estudo, sintomas prodrômicos foram vistos em 3 pacientes, todos com encefalite anti-NMDA. É possível que outros agentes infecciosos particulares de nossa região, incluindo os vírus da zika e da chikungunya, que tiveram uma alta incidência em nossa região durante o período do estudo (SILVA JUNIOR et al. 2018) e que já

demonstraram tropismo pelo sistema nervoso inclusive com sintomas neurológicos de provável mecanismo imunológico como síndrome de Guillain Barré no caso da zika e com ocorrência de encefalites de mecanismo pouco esclarecido no caso da Chikungunya (ANAND et al. 2019; SCOTT et al. 2017), possam agir como ativadores da resposta imunológica no sistema nervoso central.

A ausência de uma diferença entre os grupos com e sem achados inflamatórios clássicos no nosso estudo pode ser decorrente do pequeno número de pacientes, bem como da heterogeneidade da amostra, já que contem anticorpos diferentes, além de pacientes com uma variação de idade bastante ampla. Além disso, a amostra representa apenas 3 anticorpos (NMDA, LGI1 e AMPA) entre a multitude já descrita. Novos estudos com amostras maiores e mais homogêneas podem reforçar esse achado.

5.9 Pontos fortes

Um dos pontos fortes do presente estudo consiste na geração e análise de dados que podem embasar algoritmos diagnósticos e planos terapêuticos para pacientes com encefalites autoimunes em nosso Estado, podendo ser inclusive disseminados para outras regiões em que o acesso a testagem específica é mais restrito, particularmente em áreas subdesenvolvidas ao redor do mundo. Nenhum trabalho até a presente data descreveu os achados, evolução e resposta ao tratamento de um número similar de pacientes consecutivos com Encefalite Autoimune no nosso país, e poucos relataram esses dados em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento.

O fato de termos estudado todos os pacientes consecutivos que tiveram o diagnóstico de encefalite autoimune por anticorpos contra superfície neuronal em nosso estado durante o período, independente de idade, anticorpos específicos ou apresentação clínica, nos permite ~~ilustrar~~ { vislumbrar? entrever ?} um panorama próximo à realidade global das encefalites autoimunes na nossa região.

Pelos mesmos motivos, os dados de resposta ao tratamento e os achados de prognóstico, bem como as inferências quanto à presença ou não de marcadores inflamatórios do SNC possivelmente aproximam-se do cenário real em uma região

subdesenvolvida com acesso inadequado ao diagnóstico específico de patologias raras como essas.

O bom prognóstico dos nossos pacientes, quando estabelecido um tratamento adequado, pode estimular a implantação de uma rede de cuidados em encefalites autoimunes levando a integração de vários centros para um diagnóstico e condução mais adequada, bem como possivelmente estimular políticas públicas e de educação em saúde nessa área.

5.10 Limitações

Uma limitação desse estudo é o pequeno tamanho da amostra, o que reflete tanto a raridade da doença quanto as limitações de se chegar ao diagnóstico em uma região economicamente desfavorecida de um país em desenvolvimento. Outra limitação importante é a heterogeneidade da amostra, a qual inclui diferentes anticorpos que sabidamente apresentam prognóstico e resposta ao tratamento particulares, além de incluir adultos e crianças em uma faixa de idade muito ampla. Tal heterogeneidade deveu-se ao fato de tentarmos incluir todos os pacientes dos centros de referência do Estado com confirmação laboratorial de encefalites autoimunes. Acreditamos que esse cenário reflete melhor a perspectiva e ajuda a embasar a tomada de decisão do clínico diante de um paciente com encefalite autoimune na prática diária.

5.11 Implicações clínicas e perspectivas

Um dos resultados desse trabalho foi a criação de uma rede de apoio ao diagnóstico e aos cuidados de pacientes com encefalites autoimunes no nosso estado, envolvendo neurologistas e neuropediatras de todos os centros de tratamento a doenças neurológicas e com a intenção de expandir para o interior do Estado.

Foram também firmadas novas parcerias, particularmente com a rede nacional de encefalites coordenada pela Dra Lívia Almeida Dutra na UNIFESP, a qual facilitou bastante a testagem e estimula estudos e discussões de caso para aprimorar o conhecimento da epidemiologia das encefalites em nosso país e apoiar os centros nas decisões terapêuticas.

Além disso, as parcerias iniciais já existentes com o grupo do Dr Josep Dalmau em Barcelona e Dr Mateus Mistieri Simabukuro do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo foram mantidas e resultaram em auxílio no seguimento dos pacientes. A parceria com o Dr. Mateus Simabukuro resultou inclusive em capítulo de livro sobre o tema (NÓBREGA, P.R *et al.* 2016).

Foi criado também um banco de dados online com os dados de todos os pacientes estudados e que deverá ser alimentados com os novos pacientes diagnosticados no estado. Temos a perspectiva de manter e ampliar a série aumentando nossa casuística e realizando alguns exames a que não tivemos acesso em um primeiro momento, como testagem dos pacientes para arboviroses, avaliando a hipótese de que as arboviroses emergentes (zika, chikungunya) possam servir como gatilhos para encefalites autoimunes.

A equipe do estudo publicou artigos {citar a referência ! } sobre pacientes com encefalites relacionadas a chikungunya que responderam a terapia com imunoglobulina. Apesar de serem poucos casos, tal resposta pode sugerir um mecanismo imunomediado em alguns desses pacientes. Mais estudos são necessários para elucidar uma possível ligação entre as novas arboviroses e encefalites autoimunes.

A disseminação e a utilização dos novos critérios de Graus para o diagnóstico das encefalites autoimunes pode resultar do presente trabalho. Tais critérios já se mostraram acurados na literatura e repetiram a performance no nosso estudo. Um dos projetos futuros é desenvolver um aplicativo de celular baseado nesses critérios que sirva de apoio ao diagnóstico de encefalites autoimunes e que venha com sugestões para conduta inicial e testagem.

Novos tratamentos vêm sendo desenvolvidos para encefalites autoimunes, incluindo um anticorpo monoclonal, o Tocilizumab (LEE WJ *et al.*2016). No futuro esperamos contribuir com nossa casuística para a avaliação de novas terapias em casos selecionados.

6 CONCLUSÕES

Descrevemos a maior série original de casos de Encefalite Autoimune por anticorpos contra antígenos de superfície neuronal no Brasil até a presente data. O anticorpo encontrado com maior frequência foi o anti-NMDA. O atraso para o diagnóstico foi semelhante ao previamente descrito na literatura internacional. A presença de crises distônicas facio-braquiais foi um marcador da positividade para anticorpos anti-LGI1. A resposta a imunoterapia foi observada em todos os casos e a maioria dos pacientes atingiu um bom desfecho funcional, recuperando a independência.

A maior parte dos pacientes não tinha sinais sugestivos de inflamação do SNC na RM ou no LCR. O achado de marcadores de inflamação não se correlacionou com idade, atraso para diagnóstico, resposta a terapia, prognóstico ou qualquer outra variável analisada.

O presente estudo reforça a importância de se manter um alto índice de suspeição e aplicar os critérios de Graus para encefalite autoimune provável, bem como o conceito de que achados normais de neuroimagem e análise do LCR não afastam o diagnóstico de encefalite autoimune e não devem postergar o tratamento e a investigação diante de uma suspeita forte.

7 REFERÊNCIAS

ANAND KS *et al.* Spectrum of neurological complications in chikungunya fever: experience at a tertiary care centre and review of literature. **Tropical Doctor**, v. 24, 2019.

ANCES BM *et al.* Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. **Brain**, vol. 128, n. 8, p. 1764-1777, 2005.

ARMANGUE T *et al.* Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity: HSV Triggers Brain Autoimmunity. **Annals of Neurology**, vol. 75, n. 2, p. 317-323, 2014.

ANDRADE DM. *et al.* Tonic seizures: a diagnostic clue of anti-LGI1 encephalitis? **Neurology**, vol. 76, p. 1355–1357, 2011.

ARMANGUE T *et al.* When a serum test overrides the clinical assessment. **Neurology**, vol. 84, n. 13, p. 1379-1381 2015.

BAIZABAL-CARVALLO JF, *et al.* The spectrum of movement disorders in children with anti-NMDA receptor encephalitis. **Movement Disorders**, vol. 28, n. 4, p. 543-547 2013.

BATALLER L *et al.* Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. **Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry**, vol. 78, n. 4, p. 381-385 2007.

BINKS SNM *et al.* LGI1, CASPR2 and related antibodies: a molecular evolution of the phenotypes. **Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry**, vol. 89, n. 5, p. 526-534 2018.

BRIERLEY JB *et al.* Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas. **Brain**, vol. 83, n. 3, p. 357–368, 1960.

BYRNE S *et al.* Earlier treatment of NMDAR antibody encephalitis in children results in a better outcome. **Neurology Neuroimmunology Neuroinflammation** vol. 2, n. 4, e130, 2015

CELICANIN M *et al.* Autoimmune encephalitis associated with voltage-gated potassium channels-complex and leucine-rich glioma-inactivated 1 antibodies a national cohort study. **European Journal of Neurology**, vol. 24, p. 999–1005, 2017.

CHITRAVAS N *et al.* Treatable neurological disorders misdiagnosed as Creutzfeldt-Jakob disease. **Annals of Neurology**, vol. 70, n. 3, p. 437-444, 2011

CORSELLIS JA *et al.* “Limbic encephalitis” and its association with carcinoma. **Brain**, vol. 91, n. 3, p. 481-496, 1968.

DALE RC *et al.* Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. **Brain**, vol. 135, n. 11, p. 3453-3468, 2012

DALMAU J *et al.* Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. **Lancet Neurology**, vol. 10, n. 1, p. 63–74, 2011.

ESCUADERO D *et al.* Antibody-associated CNS syndromes without signs of inflammation in the elderly. **Neurology**, vol. 89, p. 1471–1475, 2017.

FAISSNER S *et al.* Amphiphysin-positive paraneoplastic myelitis and stiff-person syndrome. **Neurology Neuroimmunology Neuroinflammation** vol. 28, n. 3, e285, 2016.

FOLSTEIN MF *et al.* "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**, vol. 12, n. 3, p. 189-198, 1975.

GABLE MS *et al.* The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. **Clinical Infectious Diseases** vol. 54, p. 899–904, 2012

GASPARD N *et al.* New-onset refractory status epilepticus Etiology, clinical features, and outcome. **Neurology**, vol. 85, n. 18, p. 1604-1613, 2015.

GESCHWIND MD et al. Voltage-gated potassium channel autoimmunity mimicking creutzfeldt-jakob disease. **Archives of Neurology**, vol. 65, n. 10, p. 1341-1346, 2008.

GRAUS F, SAIZ A. Limbic encephalitis an expanding concept. **Neurology** , vol. 70, n. 7, p. 500–501, 2008.

GRAUS F *et al.* The expanding clinical profile of anti-AMPA receptor encephalitis. **Neurology** , vol. 74, n. 10, p. 857–859, 2010.

GRAUS F *et al.* A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. **Lancet Neurology**, vol. 15, p. 391–404, 2016.

GRESA-ARRIBAS N *et al.* Antibody titres at diagnosis and during follow-up of antiNMDA receptor encephalitis: a retrospective study, **Lancet Neurology**, vol. 13, p. 167-177, 2014.

HOFTBERGER R, Neuroimmunology: an expanding frontier in autoimmunity, **Frontiers in Immunology**, vol. 6, p. 206, 2015.

HUGHES EG *et al.* Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. **Journal of Neuroscience**, vol. 30, p. 5866–5875, 2010.

IRANI SR *et al.* Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. **Brain**, vol. 136, p. 3151–3162, 2013.

IRANI SR *et al.* Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. **Annals of Neurology**, vol. 69, n. 5, p. 892-900, 2011.

IRANI SR *et al.* Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. **Brain**, vol. 133, p. 2734–2748, 2010.

KAYSER MS, DALMAU J, Anti-NMDA Receptor encephalitis in psychiatry. **Current Psychiatry Reviews**, vol. 7, p. 189–193, 2011.

KWAN P, SCHACHTER SC, BRODIE MJ. Drug-Resistant Epilepsy. **New England Journal of Medicine**, vol. 365, n. 10, p. 919-926, 2011.

KOBAYASHI M *et al.* Flower-like/clover leaf lymphocytes appear in various diseases: cerebrospinal fluid cytology case with review of the literature. **Diagnostic Cytopathology**, vol. 43, n. 1, p. 88-90, 2014.

LAI M. *et al.* Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. **Lancet Neurology**, vol. 9, p. 776–785, 2010.

LANCASTER E; DALMAU J. Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing. **Nature Reviews Neurology**, vol. 8, n. 7, p. 380-390, 2012.

LEE M. *et al.* Anti-NMDA receptor encephalitis associated with ictal asystole. **Journal of Clinical Neuroscience**, vol. 18, p. 1716–1718, 2011.

LEE WJ *et al.* Tocilizumab in Autoimmune Encephalitis Refractory to Rituximab: An Institutional Cohort Study. **Neurotherapeutics**, vol. 13, n. 4, p. 824-832, 2016.

LEYPOLDT F, ARMANGUE T, DALMAU J. Autoimmune encephalopathies, **Annals of the New York Academy of Sciences**, vol. 1338, p. 94-114, 2015.

MARTINEZ-HERNANDEZ E *et al.* Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. **Neurology**, vol. 77, n. 6, p. 589-593, 2011.

MCKNIGHT K *et al.* Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders. **Neurology**, vol. 65, n. 11, p. 1730–1736, 2005.

NAASAN G *et al.* Episodic bradycardia as neurocardiac prodrome to voltage-gated potassium channel complex/leucine-rich, glioma inactivated 1 antibody encephalitis. **JAMA Neurology**, vol. 71, p. 1300–1304, 2014.

NADURILLE, M *et al.* Non-inflammatory cerebrospinal fluid delays the diagnosis and start of immunotherapy in anti-NMDAR encephalitis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, vol.76, p. 2-5, 2018.

NÓBREGA, P.R.; TAVARES JÚNIOR, J.W.L.; SIMABUKURO M.M.; SIQUEIRA NETO, J.I. Encefalites autoimunes. In: FERREIRA FROTA, N.A. *et al.* **Neurologia cognitiva e do envelhecimento** 1. ed. São Paulo: Omnifarma, 2016. cap. 24, p. 311-331.

OHKAWA T *et al.* Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. **Journal of Neuroscience**, vol.33, n. 46, p. 18161-74, 2013.

PELTOLA J *et al.* Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. **Neurology**, vol. 55, n. 1, p. 46-50, 2000

.

PEREIRA LP *et al.* Encephalitis associated with the chikungunya epidemic outbreak in Brazil: report of 2 cases with neuroimaging findings. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 50, n. 3, p. 413-416, 2017.

PETIT-PEDROL M *et al.* Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. **Lancet Neurology**, vol. 13, n. 3, p. 276-286, 2014.

POLLAK T.A. *et al.* Prevalence of anti-N-methyl-d-aspartate (NMDA) antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: a systematic review and meta-analysis. **Psychological Medicine**, vol. 44, p. 2475–2487, 2014.

PRUSS H. *et al.* Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. **Neurology**, vol. 75, p. 1735–1739, 2010.

SANSING LH *et al.* A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. **Nature Clinical Practice Neurology**, vol. 3, n. 5, p. 291-296, 2007.

SCOTT SSO *et al.* Immunoglobulin-responsive chikungunya encephalitis: two case reports.. **Journal of Neurovirology**, vol. 23, n. 4, p. 625-631, 2017.

SILVA DE MARIA *et al.* Encefalite autoimune: características clínicas e padrões eletroencefalográficos. Um estudo de três casos e revisão de literatura. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, vol. 6, n. 1, p. 64-72, 2017.

SILVA-JUNIOR GBD *et al.* Risk factors for death among patients with Chikungunya virus infection during the outbreak in northeast Brazil, 2016-2017. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, vol. 14, 2018 [Epub ahead of print]

SIMABUKURO MM *et al.* The importance of recognizing faciobrachial dystonic seizures in rapidly progressive dementias. **Dementia e Neuropsychologia**, vol. 10, n. 4, p. 351-357, 2016.

SIMABUKURO MM *et al.* Sleep disorder, chorea, and dementia associated with IgLON5 antibodies. **Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation**, vol. 2, n. 4, e.136, 2015.

STUDART NETO A *et al.* Rapidly Progressive Dementia: Prevalence and Causes in a Neurologic Unit of a Tertiary Hospital in Brazil. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, vol. 31, n. 3, p. 239-243, 2017.

SVEINSSON O *et al.* Successful combined targeting of B- and plasma cells in treatment refractory anti-NMDAR encephalitis. **Journal of Neuroimmunology**, vol. 15, n. 312, p. 15-18, 2017.

TITULAER MJ *et al.* Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. **Neurology**, vol. 81, n. 12, p. 1058-1063, 2013.

TITULAER MJ *et al.* Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. **Lancet Neurology**, vol. 12, n. 2, p. 157-165, 2013.

VENKATESAN A *et al.* Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. **Clinical Infectious Diseases** vol. 57, n. 8, p. 1114-1128, 2013.

VOLTZ R. Paraneoplastic neurological syndromes: an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. **Lancet Neurology**, vol. 1, p. 294-305, 2002.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: Encefalites auto-imunes: caracterização clínica, imunológica e resposta ao tratamento.

Pesquisador responsável: Dr. Pedro Braga Neto

Pesquisador executante: Dr Paulo Ribeiro Nóbrega

Prezado(a) colaborador(a),

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa intitulado **Encefalites auto-imunes: caracterização clínica, imunológica e resposta ao tratamento**, que visa melhorar o entendimento de um grupo de doenças raras que se caracterizam pela presença de anticorpos contra antígenos dos neurônios (células do cérebro) que levam a encefalite, ou seja, inflamação do cérebro. O objetivo do estudo é investigar como se manifestam essas doenças, como os exames podem contribuir para o seu diagnóstico e qual o impacto do tratamento na doença.

1.Participação na pesquisa: Ao participar desta pesquisa, você deve concordar com a utilização dos dados de sua história clínica, das imagens de exames radiológicos e dos resultados de exames laboratoriais, que serão coletados através do seu prontuário. Sua identidade será preservada em todo o processo. Nenhuma identificação dos dados, seja da história clínica ou dos exames, será feita.

Além disso, você responderá a um questionário para avaliar alterações de memória, dificuldades na linguagem e outras funções do cérebro. Serão realizados alguns exames de sangue, urina e líquido cefalorraquiano (punção lombar por médico especialista); procedimentos que avaliam o funcionamento elétrico do cérebro (eletroencefalograma) e exames para estudar a imagem do cérebro (ressonância magnética).

2. Descrição dos desconfortos e riscos esperados: riscos para os pacientes são decorrentes de um tempo para entrevista; da coleta de exames de sangue - dor no local da punção, desconforto físico e psicológico causados pela coleta em si; da coleta do líquido céfalo-raquidiano (LCR) por punção lombar - dor no momento da punção,

eventualmente dor de cabeça ou dor no local do procedimento por dias após a punção; da realização de ressonância magnética (RM) de crânio - permanência de cerca de meia hora em ambiente fechado com desconforto e eventual claustrofobia, possibilidade de alergia ao meio de contraste. Para minimizar o desconforto que isso pode causar, os pacientes serão abordados antes da consulta clínica, enquanto aguardam chamada do médico assistente e, em sala reservada, próxima a sala de atendimento.

3 – Benefícios para o participante: não se restringem aos pacientes envolvidos, mas a todos pacientes com diagnóstico de encefalite autoimune, uma vez que os resultados obtidos poderão propiciar um maior conhecimento sobre a doença.

4 – Direito de se retirar do estudo: Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem prejuízo para seu tratamento.

5 – Direito de confidencialidade – As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos pacientes, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre todos os dados relativos à sua participação neste estudo.

6 – Despesas e compensações: Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo pesquisador, integralmente, em todas as etapas do estudo.

7 - Garantia de acesso: “em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores são Prof. Dr. Pedro Braga Neto / Dr. Paulo Ribeiro Nóbrega, que podem ser encontrado no endereço Rua Prof.Costa Mendes, 1608-4o.andar -Rodolfo Teófilo, CEP 60.430-140 - Bloco Didático da Faculdade de Medicina /UFC. Fone(85) 3366-8052/3366-8054.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Capitão Francisco Pedro 1290, Rodolfo Teófilo; fone: 3366-8589 – E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br”

Caso você se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se você concordar em participar solicitamos que assine no espaço abaixo.

Assinatura do paciente ou representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

APÊNDICE B - FICHA DE CASO DE ENCEFALITE AUTOIMUNE

1. IDENTIFICAÇÃO

Data de Avaliação: ___/___/___ Prontuário: _____

Nome: _____

Data de Nascimento: ___/___/___ Idade: ___ anos Gênero: M () F ()

RG _____ CPF _____ Naturalidade: _____

Etnia _____ Escolaridade: _____

Profissão: _____ E-mail _____

Telefone: Res: (____) _____ Celular: (____) _____

Endereço: _____

CEP: _____ Cidade/estado: _____

Início dos sintomas: _____

Sintomas prodrômicos (cefaléia, febre, artralgia, sintomas gripais):

Infecções virais confirmadas ou suspeitadas:

- a. Zika
- b. Chikungunya
- c. Dengue
- d. EBV (Vírus Epstein-Barr)
- e. Sarampo
- f. Varicella-Zoster
- g. Influenza (incluindo H1N1)

Apresentação e progressão temporal dos sintomas:

Presença de sintomas e sinais neurológicos específicos:

- a. Alteração de comportamento/sintomas psiquiátricos:
- b. Crises Epilépticas:
- c. Distúrbios de Movimento (coréia, discinesias, postura anormal, distonia, movimentos orofacial, mioclonia):
- d. Distúrbio da memória:
- e. Alteração de fala/linguagem:
- f. Alteração do nível de consciência:
- g. Disautonomia:
- h. Hipoventilação central:

Crises distônicas braquiofaciais (FBDS):

Hiponatremia:

Resultado do LCR:

Celularidade:

Glicose:

Proteína:

Bandas Oligoclonais:

Eletroencefalograma (atividade de base, atividade epileptiforme):

Achados na Ressonância Magnética (RM) de crânio:

Límbicos:

Extralímbicos:

Investigação para neoplasia:

Evidência de doenças autoimunes ou doenças do colágeno (FAN, FR, anti-Ro, anti-La, TPO, etc):

Data do diagnóstico:

Tempo até o diagnóstico:

Anticorpo ou anticorpos encontrados:

Estado funcional no diagnóstico (avaliado pela Escala de Rankin modificada – mRS):

Imunoterapia Realizada:

Resposta à Imunoterapia:

Tempo de seguimento:

Estado funcional na última visita (avaliado pela Escala de Rankin modificada – mRS):

Medicações em uso na última visita (anticonvulsivantes, imunossupressores):

Controle de sintomas na última visita:

Recidiva:

MINI-MENTAL na última visita:

ANEXO A – PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

ARTIGOS COMPLETOS PUBLICADOS

Orphanet J Rare Dis. 2019 Jan 7;14(1):3. doi: 10.1186/s13023-018-0977-1.

Loss-of-function mutation in inositol monophosphatase 1 (IMPA1) results in abnormal synchrony in resting-state EEG.

Walker CP1, Pessoa ALS2,3, Figueiredo T4, Rafferty M5, Melo US4, Nóbrega PR6, Murphy N5, Kok F4, Zatz M4, Santos S7, Cho RY5.

Author information

Abstract

BACKGROUND:

Dysregulation of the inositol cycle is implicated in a wide variety of human diseases, including developmental defects and neurological diseases. A homozygous frameshift mutation in IMPA1, coding for the enzyme inositol monophosphatase 1 (IMPase), has recently been associated with severe intellectual disability (ID) in a geographically isolated consanguineous family in Northeastern Brazil (Figueiredo et al., 2016). However, the neurophysiologic mechanisms that mediate the IMPA1 mutation and associated ID phenotype have not been characterized. To this end, resting EEG (eyes-open and eyes-closed) was collected from the Figueiredo et al. pedigree. Quantitative EEG measures, including mean power, dominant frequency and dominant frequency variability, were investigated for allelic associations using multivariate family-based association test using generalized estimating equations.

RESULTS:

We found that the IMPA1 mutation was associated with relative decreases in frontal theta band power as well as altered alpha-band variability with no regional specificity during the eyes-open condition. For the eyes-closed condition, there was altered dominant theta frequency variability in the central and parietal regions.

CONCLUSIONS:

These findings represent the first human in vivo phenotypic assessment of brain function disturbances associated with a loss-of-function IMPA1 mutation, and thus an important first step towards an understanding the pathophysiologic mechanisms of intellectual disability associated with the mutation that affects this critical metabolic pathway.

KEYWORDS:

EEG; Electroencephalography; IMPA1; Inositol monophosphatase; Oscillations

PMID: 30616629 PMCID: PMC6322245 DOI: 10.1186/s13023-018-0977-1

Parkinsonism Relat Disord. 2018 Oct 26. pii: S1353-8020(18)30464-4. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.10.027. [Epub ahead of print]

A case series of hereditary cerebellar ataxias in a highly consanguineous population from Northeast Brazil.

Rangel DM1, Nóbrega PR1, Saraiva-Pereira ML2, Jardim LB3, Braga-Neto P4.

Author information

Abstract

BACKGROUND:

There are few studies reporting characteristics of patients with cerebellar ataxias in the Brazilian population. The aim of this study was to provide a detailed neurological description of patients with hereditary ataxia followed by a neurology outpatient service in Brazil.

METHODS:

Neurological and clinical evaluation of patients with hereditary ataxia was performed at a neurology service outpatient clinic of a hospital in Northeast Brazil between October 2013 and January 2015.

RESULTS:

A total of 47 patients had ataxia as the main symptom. A high prevalence of consanguinity was found in the population studied (40.4%). Mean age was 38.4 ± 15.3 years, mean age at disease onset was 25.6 ± 17.3 years, mean disease duration was 12.8 ± 9.7 years, and mean score on the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) was 18.4 ± 7.7 . Patients with recessive pattern of inheritance were younger, had earlier age at disease onset and greater severity of ataxia, measured by the SARA. Diagnosis was confirmed by molecular analysis, laboratory exams or biopsy in 42.56% (n=20) of these patients. The most prevalent diseases were: Friedreich's ataxia in 35% (n=7), Niemann-Pick type C (NPC) in 15% (n=3), and ataxia with oculomotor apraxia type 2 in 15% (n=3).

CONCLUSIONS:

In contrast with other studies, our prevalence of recessive ataxias was much higher than that of dominant ataxias. These findings might be explained by the high number of patients living in rural areas with a higher rate of consanguineous marriages, absence of a dominant ataxia founder effect or difficult access to healthcare system.

Copyright © 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

KEYWORDS:

Brazil; Consanguinity; Hereditary ataxia

PMID: 30389370 DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.10.027

Int J Neurosci. 2018 Oct 31:1-4. doi: 10.1080/00207454.2018.1533823. [Epub ahead of print]
Isolated central nervous system Rosai-Dorfman disease and breast cancer: an unusual presentation.

Bezerra Lima L1, Alves Sobreira-Neto M1,2, Braga-Neto P1,2,3, Ribeiro Nóbrega P1,2.

Author information

Abstract

The association between Rosai-Dorfman Disease (RDD) and cancer was reported for the first time in 1984. However, there are still a small number of reports of this association. We describe a 60-year-old woman who presented with a focal onset motor seizure followed by tonic-clonic

generalization and persistent headache. Magnetic Resonance Imaging disclosed an irregular hyperintense lesion in T2 and vasogenic edema in the left parietal region. Immunohistochemical analysis of a biopsy fragment was positive for protein S-100 and CD68 and negative for CD1a, compatible with the diagnosis of RDD. She previously had breast cancer six years earlier and had used tamoxifen for two years and anastrozole for three years after diagnosis of cancer. RDD has been already associated with different cancers, such as Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, follicular lymphoma, melanoma, adenocarcinoma and small cell lung cancer. As far as we know, this is the first report of an association between breast cancer and RDD.

KEYWORDS:

Rosai–Dorfman disease; breast cancer; histiocytosis

PMID: 30296195 DOI: 10.1080/00207454.2018.1533823

J Neurovirol. 2017 Aug;23(4):625-631. doi: 10.1007/s13365-017-0535-y. Epub 2017 Jun 2.

Immunoglobulin-responsive chikungunya encephalitis: two case reports.

Scott SSO1, Braga-Neto P2,3, Pereira LP4, Nóbrega PR4, de Assis Aquino Gondim F2, Sobreira-Neto MA2,5, Schiavon CCM4.

Author information

Abstract

Chikungunya virus is an alphavirus transmitted by the mosquito *Aedes*, mainly *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*, that can cause acute illness, mostly self-limited, characterized by fever, maculopapular rash, and disabling polyarthritis/arthralgia, with an incubation period of 1 to 12 days. Chikungunya was largely regarded as a non-fatal and self-limited disease, but recently, serious cases have been reported including some with severe involvement of the nervous system, such as meningoencephalitis, myelitis, polyradiculitis, and polyradiculoneuropathy. In this report, we describe the clinical and laboratory findings of two patients with encephalitis associated with chikungunya in a northeastern city in Brazil, who exhibited a good outcome, with improvement after treatment with i.v. immunoglobulin (IVIg).

KEYWORDS:

Chikungunya; Encephalitis; Immunoglobulin; Treatment

PMID: 28577289 DOI: 10.1007/s13365-017-0535-y

Arq Neuropsiquiatr. 2017 Jun;75(6):331-338. doi: 10.1590/0004-282X20170049.

High phenotypic variability in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease.

Smid J1, Studart A Neto1, Landemberger MC2, Machado CF2, Nóbrega PR3, Canedo NHS4, Schultz RR5, Naslavsky MS6, Rosemberg S7, Kok F1, Chimelli L4, Martins VR2, Nitri R1.

Author information

Abstract

Gerstmann-Sträussler-Scheinker is a genetic prion disease and the most common mutation is p.Pro102Leu. We report clinical, molecular and neuropathological data of seven individuals,

belonging to two unrelated Brazilian kindreds, carrying the p.Pro102Leu. Marked differences among patients were observed regarding age at onset, disease duration and clinical presentation. In the first kindred, two patients had rapidly progressive dementia and three exhibited predominantly ataxic phenotypes with variable ages of onset and disease duration. In this family, age at disease onset in the mother and daughter differed by 39 years. In the second kindred, different phenotypes were also reported and earlier ages of onset were associated with 129 heterozygosis. No differences were associated with apoE genotype. In these kindreds, the codon 129 polymorphism could not explain the clinical variability and 129 heterozygosis was associated with earlier disease onset. Neuropathological examination in two patients confirmed the presence of typical plaques and PrPsc immunopositivity.

Comment in

Unveiling the mysteries of hereditary prion diseases in Brazil. [Arq Neuropsiquiatr. 2017]

PMID: 28658400 DOI: 10.1590/0004-282X20170049

Rev Soc Bras Med Trop. 2017 May-Jun;50(3):413-416. doi: 10.1590/0037-8682-0449-2016.

Encephalitis associated with the chikungunya epidemic outbreak in Brazil: report of 2 cases with neuroimaging findings.

Pereira LP1,2, Villas-Bôas R2, Scott SSO3, Nóbrega PR3, Sobreira-Neto MA3, Castro JDV1, Cavalcante B4, Braga-Neto P3.

Author information

Abstract

Chikungunya, an alphavirus infection presenting with fever, rash, and polyarthritits, is most often an acute febrile illness. Neurologic complications of chikungunya infection have been reported. Here we report the clinical and neuroimaging data of 2 patients with chikungunya-associated encephalitis during the recent Brazilian epidemic.

PMID: 28700065 DOI: 10.1590/0037-8682-0449-2016



Clinical features and inflammatory markers in autoimmune encephalitis associated with antibodies against neuronal surface in Brazilian patients

Paulo R. Nóbrega¹, Milena S. Pitombeira², Lucas S. Mendes³, Mariana B. Krueger⁴, Carolina d. Santos⁴, Norma M. Moraes¹, Mateus M. Simabukuro⁵, Fernanda M. Maia^{6*}, Pedro Braga Neto^{1*}

¹Universidade Federal do Ceará, Brazil, ²Universidade de São Paulo, Brazil, ³Hospital Geral de Fortaleza, Brazil, ⁴Hospital Infantil Albert Sabin, Brazil, ⁵University of São Paulo, Brazil, ⁶University of Fortaleza, Brazil

Submitted to Journal:
Frontiers in Neurology

Specialty Section:
Multiple Sclerosis and Neuroimmunology

Article type:
Brief Research Report Article

Manuscript ID:
445552

Received on:
27 Dec 2018

Frontiers website link:
www.frontiersin.org

Conflict of interest statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest

Author contribution statement

Conception and design of the work, Acquisition, analysis, or interpretation of data and Drafting the work.

Keywords

autoimmune encephalitis, inflammatory markers, Surface antigens, immunology, Immunotherapy

Abstract

Word count: 229

Acute encephalitis is a debilitating neurological disorder associated with brain inflammation and rapidly progressive encephalopathy. Autoimmune encephalitis (AE) is increasingly recognized as one of the most frequent causes of encephalitis, however signs of inflammation are not always present at the onset which may delay the diagnosis. We retrospectively assessed patients with AE associated with antibodies against neuronal surface diagnosed in reference centers in Northeast of Brazil between 2014 to 2017. CNS inflammatory markers were defined as altered CSF (pleocytosis >5 cells/mm³) and/or any brain parenchymal MRI signal abnormality. Thirteen patients were evaluated, anti-NMDAR was the most common antibody found (10/13, 77%), followed by anti-LGI1 (2/13, 15%), and anti-AMPA (1/13, 7%). Median time to diagnosis was four months (range 2-9 months). Among these 13 patients, 6 (46.1%) had inflammatory markers and when compared to those who did not presented signs of inflammation, there were no significant differences regarding the age of onset, time to diagnosis and modified Rankin scale score at the last visit. Most of the patients presented partial or complete response to immunotherapy during follow-up. Our findings suggest that the presence of inflammatory markers may not correlate with clinical presentation or prognosis in patients with AE associated with antibodies against the neuronal surface. Neurologists should be aware to recognize clinical features of AE and prompt request antibody testing even without evidence of inflammation in CSF or MRI studies.

Ethics statements

(Authors are required to state the ethical considerations of their study in the manuscript, including for cases where the study was exempt from ethical approval procedures)

Does the study presented in the manuscript involve human or animal subjects: Yes

Please provide the complete ethics statement for your manuscript. Note that the statement will be directly added to the manuscript file for peer-review, and should include the following information:

- Full name of the ethics committee that approved the study
- Consent procedure used for human participants or for animal owners
- Any additional considerations of the study in cases where vulnerable populations were involved, for example minors, persons with disabilities or endangered animal species

As per the Frontiers authors guidelines, you are required to use the following format for statements involving human subjects: This study was carried out in accordance with the recommendations of [name of guidelines], [name of committee]. The protocol was approved by the [name of committee]. All subjects gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki.

For statements involving animal subjects, please use:

This study was carried out in accordance with the recommendations of 'name of guidelines, name of committee'. The protocol was approved by the 'name of committee'.

If the study was exempt from one or more of the above requirements, please provide a statement with the reason for the exemption(s).

Ensure that your statement is phrased in a complete way, with clear and concise sentences.

Local Ethics Committee: Hospital Universitário Walter Cantídio - Universidade Federal do Ceará .

We would like to outline that all patients provided written informed consent for the collection of samples and subsequent case report. All authors have read and agree with the manuscript publication. The local ethics committees approved the final version of this article.

Data availability statement

Generated Statement: No datasets were generated or analyzed for this study.

In review

Clinical features and inflammatory markers in autoimmune encephalitis associated with antibodies against neuronal surface in Brazilian patients

1 Paulo Ribeiro Nóbrega^{1,2}, Milena Sales Pitombeira^{2,3}, Lucas Silvestre Mendes², Mariana Braatz
2 Krueger^{4,5}, Carolina de Figueiredo Santos⁴, Norma Martins de Menezes Moraes^{2,6}, Mateus
3 Mistieri Simabukuro³, Fernanda Martins Maia^{2,5*}, Pedro Braga-Neto^{1,2,7}

4 ¹ Division of Neurology, Department of Clinical Medicine, Universidade Federal do Ceara, Fortaleza,
5 Brazil

6 ² Neurology Service, Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, Brazil

7 ³ Department of Neurology, Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade
8 de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

9 ⁴ Child Neurology Service, Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza, Brazil

10 ⁵ University of Fortaleza, Fortaleza, Brazil

11 ⁶ Unichristus, Fortaleza, Brazil

12 ⁷ Center of Health Sciences, Universidade Estadual do Ceara, Fortaleza, Brazil

13

14 * Correspondence:

15 Fernanda Martins Maia

16 fernandamaia@unifor.br

17

18 **Keywords:** autoimmune¹, encephalitis², neuronal surface antibody³, anti-NMDAR⁴, anti-LGI1⁵,
19 anti-AMPA⁶, inflammatory markers⁷

20

21 **Abstract word count:** 230

22 **Text word count:** 1965

23 **Number of tables:** 2

24 **Number of references:** 23

25

26

27 Abstract

28 Acute encephalitis is a debilitating neurological disorder associated with brain inflammation and
29 rapidly progressive encephalopathy. Autoimmune encephalitis (AE) is increasingly recognized as one
30 of the most frequent causes of encephalitis, however signs of inflammation are not always present at
31 the onset which may delay the diagnosis. We retrospectively assessed patients with AE associated
32 with antibodies against neuronal surface diagnosed in reference centers in Northeast of Brazil
33 between 2014 to 2017. CNS inflammatory markers were defined as altered CSF (pleocytosis >5
34 cells/mm³) and/or any brain parenchymal MRI signal abnormality. Thirteen patients were evaluated,
35 anti-NMDAR was the most common antibody found (10/13, 77%), followed by anti-LGI1 (2/13,
36 15%), and anti-AMPA (1/13, 7%). Median time to diagnosis was four months (range 2–9 months).
37 Among these 13 patients, 6 (46.1%) had inflammatory markers and when compared to those who did
38 not presented signs of inflammation, there were no significant differences regarding the age of onset,
39 time to diagnosis and modified Rankin scale score at the last visit. Most of the patients presented
40 partial or complete response to immunotherapy during follow-up. Our findings suggest that the
41 presence of inflammatory markers may not correlate with clinical presentation or prognosis in
42 patients with AE associated with antibodies against the neuronal surface. Neurologists should be
43 aware to recognize clinical features of AE and prompt request antibody testing even without evidence
44 of inflammation in CSF or MRI studies.

45

46 1 Introduction

47 Autoimmune encephalitis (AE) is increasingly recognized as one of the most frequent causes of
48 encephalitis [1, 2]. The identification of antibodies against neuronal surface antigens as biomarkers of
49 treatable neurological syndromes has changed the approach to encephalitis and other inflammatory
50 central nervous system (CNS) disorders [1]. It may be difficult for clinicians to consider the
51 diagnosis of an antibody-associated CNS syndrome without evidence of brain inflammation, as
52 mentioned in a previous report [3].

53 The differential diagnosis of AE may be complicated because signs of inflammation on
54 neuroimaging or cerebrospinal fluid (CSF) studies may be absent, especially in patients over 60 years
55 of age [3]. This raises the question of whether these findings would be replicated in consecutive,
56 unselected patients without age restriction. The aim of this study was to characterize clinical features
57 and outcome in a cohort of consecutive patients with AE from a single city in Northeast Brazil and to
58 compare patients that presented or not findings suggestive of active inflammation.

59

60 2 Material and methods**61 2.1 Patients and clinical data**

62 We retrospectively identified consecutive patients whose serum or CSF samples tested positive for
63 neuronal antibodies in the city of Fortaleza, state of Ceará, northeast Brazil, from January 2014 to
64 March 2017. This study was conducted in the main three neurological comprehensive care centers of
65 our region (Hospital Geral de Fortaleza, Walter Cantídio University Hospital and Albert Sabin
66 Children's Hospital), covering a population of almost 10 million. Thus, we believe that most patients
67 diagnosed with AE during this period were included in our cohort.

68 Anti-neuronal antibodies testing involved immunohistochemistry of rat brain slices and a cell-based
69 assay in HEK293 cells expressing N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR), leucine-rich glioma
70 inactivated-1 (LGI1), contactin-associated protein-like 2 (CASPR2), α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-
71 isoxazolepropionic acid receptor (AMPA), gamma-aminobutyric acid (GABA)_b receptor, or
72 GABA_A receptor as reported [4].

73 AE was defined by the presence of all three of the following criteria: (1) subacute onset (rapid
74 progression <3 months) of working memory deficits (short-term memory loss), altered mental status,
75 or psychiatric symptoms; (2) at least one of the following: new focal CNS findings, seizures not
76 explained by a previously known seizure disorder, CSF pleocytosis (white blood cell count >5
77 cells/mm³), or magnetic resonance imaging (MRI) features suggestive of encephalitis; and (3)
78 reasonable exclusion of alternative causes (modified from Graus et al.) [1]. Exclusion criteria
79 included syndromes predominantly involving the spinal cord or peripheral nerve.

80 CNS inflammatory markers were defined as altered CSF (pleocytosis >5 cells/mm³) and/or any brain
81 parenchymal MRI abnormality. Electroencephalogram (EEG) monitoring was performed in all
82 patients. The following EEG variables were collected: presence or absence of electrographic seizures;
83 clinical or subclinical seizures; diffuse slowing; focal slowing; rhythmic delta activity; excessive beta
84 activity; and presence of extreme delta brush.

85 The modified Rankin Scale (mRS) was used to assess disability at onset, at the worst clinical status
86 and at the last visit. A good outcome was defined as mRS score of 0–2 at the last follow-up and a
87 poor outcome as mRS score >2. Tumors were screened for at the initial presentation and every 6
88 months. All patients underwent thoracic and abdominal computed tomography (CT) scans and
89 screening for ovarian teratomas with vaginal ultrasound or ovarian MRI.

90 2.2 Statistical analyses

91 Categorical variables were described as absolute frequencies and percentages, while numerical
92 variables were described as medians and ranges. Comparative analyses between patients with and
93 without inflammatory changes were performed using the Mann-Whitney U test or 2-sample t-test as
94 appropriate for continuous variables, and Fisher's exact test for categorical variables. Two-tailed p-
95 values of <0.05 were considered statistically significant. Statistical analyses were performed IBM-
96 SPSS version 18.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

97 2.3 Ethical approval

98 All patients gave their written consent for the storage and use of clinical samples for research
99 purposes. The study was approved by the local ethics committee (number of approval: 2.652.778).

100

101 3 Results

102 3.1 Demographic and clinical features

103 Among thirteen patients identified, nine (69%) were female and median age was 17 years (range 4–
104 75 years). Anti-NMDAR was the most common antibody found (10/13, 77%), followed by anti-LGI1
105 (2/13, 15%), and anti-AMPA (1/13, 7%). Median time to diagnosis was four months (range 2–9
106 months). Before an AE was considered, patients received other diagnosis including herpes simplex
107 encephalitis, primary psychosis and neuroleptic malignant syndrome.

108 The most common initial presentation was encephalopathy with memory loss and behavioral changes
 109 suggestive of AE seen in 11/13 (84%): all 10 patients with anti-NMDAR and 1 patient with anti-
 110 AMPAR. Psychiatric symptoms presented before neurologic dysfunction in 4/13 patients.
 111 Dyskinesias, typically orofacial, were present in 9/13 patients and hand dyskinesias in 5/13. Dystonia
 112 was seen in 3/13 patients. Faciobrachial dystonic seizures (FBDS) followed by encephalopathy and
 113 memory loss were present in both anti-LGI1 patients. Only one patient with anti-NMDAR presented
 114 with refractory status epilepticus followed by orofacial and hand dyskinesias, dystonia and
 115 encephalopathy after resolution. Hyponatremia was present in three patients, one with anti-AMPAR
 116 and in both with anti-LGI1, and improved after immunotherapy. Regarding associated tumors, there
 117 was only one case of small cell lung carcinoma in the patient with anti-AMPAR. Table 1 presents
 118 clinical features of patients with AE.

119 3.2 Treatment and outcomes

120 Treatment consisted of intravenous methylprednisolone alone (3/13, 23%), methylprednisolone with
 121 immunoglobulins (9/13, 69%), or immunoglobulins alone (1/13, 7%). Most patients (8/13, 61%)
 122 responded to the first-line therapy. Three patients required second-line therapy with rituximab alone,
 123 and one in combination with cyclophosphamide. All patients showed partial or complete response to
 124 immunotherapy. Patients were severely impaired at initial presentation, with a median mRS score of
 125 5 (range 4–5). Most showed significant improvement after treatment, where 9/13 (69%) achieved a
 126 good outcome (mRS ≤ 2). Only three patients had a mRS ≥ 3 at the last visit, including one patient
 127 with anti-NMDAR who died of sepsis and drug-induced pancreatitis.

128 3.3 CNS inflammatory markers and EEG findings

129 Most patients had normal MRI (10/13, 77%). From those with MRI abnormalities (3/13, 23%): two
 130 (both with anti-NMDAR) had extralimbic findings with nonspecific cortical hyperintensities; and
 131 only one had bilateral hippocampal hyperintensities compatible with limbic encephalitis and left
 132 basal ganglia hypersignal (a case of anti-LGI1 with unilateral FBDS). CSF pleocytosis was seen in
 133 less than a half of patients (5/13, 38.4%). None of the patients had positive oligoclonal bands. All 13
 134 patients showed EEG abnormalities; they were mostly nonspecific slowing of baseline activity
 135 (10/13, 77%). Two patients, both with anti-NMDAR, showed an “extreme delta brush” pattern. One
 136 patient with anti-NMDAR presented with status epilepticus. In both patients with FBDS, there was
 137 no EEG correlation with abnormal movements.

138 Seven patients (53.8%) had no signs of inflammation on CSF or MRI. No evidence of inflammation
 139 was seen in half of patients with anti-NMDAR, in one patient with anti-LGI1 and in the only patient
 140 with anti-AMPAR. A good outcome at the last visit was seen in 83.3% of the patients with
 141 inflammatory changes and in 57.1% of those without these changes ($p=0.559$). No significant
 142 differences in age of onset, response to immunotherapy, time to diagnosis and prognosis were
 143 observed between patients with or without inflammatory markers. Table 2 shows a comparison of
 144 clinical features between patients with AE with and without inflammatory changes.

145

146 4 Discussion

147 To the best of our knowledge, this is the largest cohort of patients with AE reported in Brazil. We
 148 found a high frequency of normal MRI and CSF studies and our findings suggest no correlation
 149 between inflammatory markers and clinical presentation or prognosis. Contrary to previous reports,
 150 the extent of diagnostic delay was also similar in both groups. Major diagnostic criteria of

AE and inflammation: Brazilian cohort

151 encephalitis (of any cause) include the presentation of decreased level of consciousness,
152 neuroimaging findings suggestive of inflammation, and CSF pleocytosis [4]. Yet, a recent study
153 applied the newly proposed AE diagnostic criteria to patients over 60 years of age which do not
154 require evidence of CNS inflammation. The authors confirmed these criteria are appropriate to
155 identify patients with possible AE in the absence of evidence of CNS inflammation [3].

156 The most common antibody found in our study was anti-NMDAR, as reported in other series of AE
157 patients [6]. A recent study of 29 cases of anti-NMDAR encephalitis reported an absence of
158 inflammatory markers in CSF in almost 50% of patients, and a delayed time to diagnosis in these
159 cases [7]. In our study, time to diagnosis was similar in anti-NMDAR encephalitis patients regardless
160 of their inflammatory status.

161 NMDAR antibodies bind to an extracellular conformational epitope region close to the amino acid
162 369 of the GluN1 NMDAR subunit and reduce the receptor density leading to a reversible direct
163 neuronal dysfunction [8, 9]. Other autoantibodies may act through different mechanisms. GABAb
164 receptor antibodies relocate the receptor to extrasynaptic sites; AMPAR antibodies reduce the
165 receptor density at synaptic and extrasynaptic sites along with a reduction in miniature excitatory
166 postsynaptic potentials; and LGI1-antibodies block the binding of LGI1 to ADAM22, resulting in a
167 decrease of AMPAR [10-12]. The pathogenesis of AE is probably more related to direct neuronal
168 dysfunction caused by these antibodies than to inflammatory infiltrates or blood-brain barrier
169 abnormalities [13]. This could possibly explain why there are no signs of CNS inflammation on CSF
170 or MRI in many cases. In both LGI1- and CASPR2-associated CNS syndromes, these antibodies are
171 of IgG4 subclass, which do not fix complement, and the CSF is normal in most patients [14, 15].

172 Possible triggers for autoimmune response are under investigation. Ectopic expression of NMDAR in
173 ovarian teratomas, for instance, is thought to trigger autoimmune response in paraneoplastic anti-
174 NMDAR encephalitis [16]. The presence of a viral prodrome in most cases of non-paraneoplastic
175 anti-NMDAR encephalitis and the development of NMDAR antibodies in 20% of patients after
176 herpes simplex encephalitis suggest a possible infectious trigger [17]. Some cases of anti-NMDAR
177 encephalitis following mycoplasma, Epstein-Barr, varicella zoster, or influenza infections have also
178 been reported [18-21]. Molecular mimicry and dysregulation of immunoregulatory pathways are
179 some of the mechanisms proposed for the link between infections and induction of CNS
180 autoimmunity [17]. It is possible that other infectious agents, including zika and chikungunya
181 viruses, which had high incidence rates in Northeast Brazil during the period of this study, might also
182 act as activators of CNS immune response.

183 Concerning anti-LGI1 encephalitis, we observed a good response to initial treatment in the patient
184 with normal MRI, while the one with T2 hyperintensities in putamen and caudate had a poorer
185 response to first-line therapy with only slight improvement of FBDS and required additional therapy
186 with rituximab. It has been suggested that these signal abnormalities are more common in the
187 presence of FBDS and are related to time since disease onset, with T2 hypersignal disappearing with
188 disease progression [17]. Whether this could be related to disease severity is still not clear [22].

189 The importance of testing new onset refractory status epilepticus (NORSE) patients for neuronal
190 surface antibodies has been previously discussed, as many of these cases might have an autoimmune
191 etiology [23]. In our cohort, one patient with intellectual disability and stable epilepsy deteriorated
192 and developed prolonged seizures progressing to status epilepticus, behavior changes and hand
193 dyskinesias (piano playing) and was then diagnosed as anti-NMDAR encephalitis. Testing patients
194 with severe worsening of a previous epilepsy disorder without an obvious cause for deterioration may
195 be warranted in some settings.

AE and inflammation: Brazilian cohort

196 The lack of difference between patients with and without inflammatory changes in our study might
197 be due to the small sample size, heterogeneity and lack of representativity, since were included cases
198 with only three antibodies types, with most of the cases being anti-NMDAR. However, we believe
199 this cohort is closer to a "real-world" scenario, as our centers are not specialized in autoimmune
200 encephalopathies and we analyzed all patients who tested positive for neuronal antibodies.

201 Our results might illustrate the diagnostic and management challenges of these syndromes in
202 underdeveloped countries. Physicians should be aware of the clinical features of these syndromes and
203 apply the proposed diagnostic criteria for probable AE to improve diagnostic accuracy. The
204 importance of properly diagnosing these syndromes lies in their good response to immunotherapy,
205 with most patients achieving independence and returning to their usual activities of daily living after
206 an accurate diagnosis and appropriate treatment.

207

208 Acknowledgments

209 The authors would like to thank Professor Josep Dalmau for helping with antibody testing and
210 professor Livia Almeida Dutra for her comments and suggestions on this manuscript. PBN and FMM
211 were supported by National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) grants.

212

213 Conflict of interest

214 The authors states that there is no conflict of interest or financial relationships to disclose.

215

216 Author's contribution

217 Conception and design of the work: PR, PBN. Acquisition, analysis, or interpretation of data for the
218 work: PR, LS, FM, MB, CF, NM, MS, MM, PBN. Drafting the work: PR, MS, MM, PBN. All
219 authors were involved in critical revision of the manuscript for important intellectual content.

220

221 References

222 [1] F. Graus, M.J. Titulaer, R. Balu, S. Benseler, C.G. Bien, T. Cellucci, I. Cortese, R.C. Dale, J.M.
223 Gelfand, M. Geschwind, C.A. Glaser, J. Honnorat, R. Hofberger, T. Iizuka, S.R. Irani, E. Lancaster,
224 F. Leypoldt, H. Pruss, A. Rae-Grant, M. Reindl, M.R. Rosenfeld, K. Rostasy, A. Saiz, A.
225 Venkatesan, A. Vincent, K.P. Wandinger, P. Waters, J. Dalmau, A clinical approach to diagnosis of
226 autoimmune encephalitis, *Lancet Neurol* 15(4) (2016) 391-404.

227 [2] L.A. Dutra, F. Abrantes, F.F. Toso, J.L. Pedroso, O.G.P. Barsottini, R. Hofberger, Autoimmune
228 encephalitis: a review of diagnosis and treatment, *Arq Neuropsiquiatr* 76(1) (2018) 41-49.

229 [3] D. Escudero, M. Guasp, H. Arino, C. Gaig, E. Martinez-Hernandez, J. Dalmau, F. Graus,
230 Antibody-associated CNS syndromes without signs of inflammation in the elderly, *Neurology* 89(14)
231 (2017) 1471-1475.

AE and inflammation: Brazilian cohort

- 232 [4] A. Venkatesan, A.R. Tunkel, K.C. Bloch, A.S. Luring, J. Sejvar, A. Bitnun, J.P. Stahl, A.
233 Mailles, M. Drebot, C.E. Rupprecht, J. Yoder, J.R. Cope, M.R. Wilson, R.J. Whitley, J. Sullivan, J.
234 Granerod, C. Jones, K. Eastwood, K.N. Ward, D.N. Durrheim, M.V. Solbrig, L. Guo-Dong, C.A.
235 Glaser, C. International Encephalitis, Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in
236 encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium, *Clin Infect Dis* 57(8)
237 (2013) 1114-28.
- 238 [5] S.R. Irani, C.J. Stagg, J.M. Schott, C.R. Rosenthal, S.A. Schneider, P. Pettingill, R. Pettingill, P.
239 Waters, A. Thomas, N.L. Voets, M.J. Cardoso, D.M. Cash, E.N. Manning, B. Lang, S.J. Smith, A.
240 Vincent, M.R. Johnson, Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure
241 control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype, *Brain* 136(Pt 10) (2013)
242 3151-62.
- 243 [6] J. Granerod, H.E. Ambrose, N.W. Davies, J.P. Clewley, A.L. Walsh, D. Morgan, R. Cunningham,
244 M. Zuckerman, K.J. Mutton, T. Solomon, K.N. Ward, M.P. Lunn, S.R. Irani, A. Vincent, D.W.
245 Brown, N.S. Crowcroft, U.K.H.P.A.A.o.E.S. Group, Causes of encephalitis and differences in their
246 clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study, *Lancet Infect*
247 *Dis* 10(12) (2010) 835-44.
- 248 [7] M. Espinola-Nadurille, P. Bautista-Gomez, J. Flores, V. Rivas-Alonso, R. Perez-Esparza, R.
249 Solis-Vivanco, S. Vargas-Canas, Non-inflammatory cerebrospinal fluid delays the diagnosis and start
250 of immunotherapy in anti-NMDAR encephalitis, *Arq Neuropsiquiatr* 76(1) (2018) 2-5.
- 251 [8] N. Gresa-Arribas, M.J. Titulaer, A. Torrents, E. Aguilar, L. McCracken, F. Leypoldt, A.J.
252 Gleichman, R. Balice-Gordon, M.R. Rosenfeld, D. Lynch, F. Graus, J. Dalmau, Antibody titres at
253 diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study, *Lancet*
254 *Neurol* 13(2) (2014) 167-77.
- 255 [9] M.J. Titulaer, L. McCracken, I. Gabilondo, T. Armangue, C. Glaser, T. Iizuka, L.S. Honig, S.M.
256 Benseler, I. Kawachi, E. Martinez-Hernandez, E. Aguilar, N. Gresa-Arribas, N. Ryan-Flourance, A.
257 Torrents, A. Saiz, M.R. Rosenfeld, R. Balice-Gordon, F. Graus, J. Dalmau, Treatment and prognostic
258 factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational
259 cohort study, *Lancet Neurol* 12(2) (2013) 157-65.
- 260 [10] R. Hoftberger, Neuroimmunology: an expanding frontier in autoimmunity, *Front Immunol* 6
261 (2015) 206.
- 262 [11] F. Leypoldt, T. Armangue, J. Dalmau, Autoimmune encephalopathies, *Annals of the New York*
263 *Academy of Sciences* 1338 (2015) 94-114.
- 264 [12] T. Ohkawa, Y. Fukata, M. Yamasaki, T. Miyazaki, N. Yokoi, H. Takashima, M. Watanabe, O.
265 Watanabe, M. Fukata, Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize
266 LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors, *J Neurosci* 33(46) (2013) 18161-
267 74.
- 268 [13] E. Lancaster, J. Dalmau, Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and
269 antibody testing, *Nat Rev Neurol* 8(7) (2012) 380-90.
- 270 [14] S.N.M. Binks, C.J. Klein, P. Waters, S.J. Pittock, S.R. Irani, LGI1, CASPR2 and related
271 antibodies: a molecular evolution of the phenotypes, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89(5) (2018)
272 526-534.

AE and inflammation: Brazilian cohort

- 273 [15] T. Yeo, Z. Chen, K.P. Yong, P.Y.W. Wong, J.Y.H. Chai, K. Tan, Distinction between anti-
274 VGKC-complex seropositive patients with and without anti-LGI1/CASPR2 antibodies, *Journal of the*
275 *neurological sciences* (2018).
- 276 [16] J. Dalmau, A.J. Gleichman, E.G. Hughes, J.E. Rossi, X. Peng, M. Lai, S.K. Dessain, M.R.
277 Rosenfeld, R. Balice-Gordon, D.R. Lynch, Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and
278 analysis of the effects of antibodies, *Lancet Neurol* 7(12) (2008) 1091-8.
- 279 [17] W. Li, S. Wu, Q. Meng, X. Zhang, Y. Guo, L. Cong, S. Cong, D. Zheng, Clinical characteristics
280 and short-term prognosis of LGI1 antibody encephalitis: a retrospective case study, *BMC Neurol*
281 18(1) (2018) 96.
- 282 [18] M.S. Gable, S. Gavali, A. Radner, D.H. Tilley, B. Lee, L. Dwyer, A. Collins, A. Dengel, J.
283 Dalmau, C.A. Glaser, Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with
284 viral encephalitis, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28(12) (2009) 1421-9.
- 285 [19] S.A. Baltagi, M. Shoykhet, K. Felmet, P.M. Kochanek, M.J. Bell, Neurological sequelae of 2009
286 influenza A (H1N1) in children: a case series observed during a pandemic, *Pediatr Crit Care Med*
287 11(2) (2010) 179-84.
- 288 [20] C.L. Xu, L. Liu, W.Q. Zhao, J.M. Li, R.J. Wang, S.H. Wang, D.X. Wang, M.Y. Liu, S.S. Qiao,
289 J.W. Wang, Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with serum anti-thyroid antibodies and
290 IgM antibodies against Epstein-Barr virus viral capsid antigen: a case report and one-year follow-up,
291 *BMC Neurol* 11 (2011) 149.
- 292 [21] N. Solis, L. Salazar, R. Hasbun, Anti-NMDA Receptor antibody encephalitis with concomitant
293 detection of Varicella zoster virus, *J Clin Virol* 83 (2016) 26-8.
- 294 [22] E.P. Flanagan, A.L. Kotsenas, J.W. Britton, A. McKeon, R.E. Watson, C.J. Klein, B.F. Boeve,
295 V. Lowe, J.E. Ahlskog, C. Shin, C.J. Boes, B.A. Crum, R.S. Laughlin, S.J. Pittock, Basal ganglia T1
296 hyperintensity in LGI1-autoantibody faciobrachial dystonic seizures, *Neurol Neuroimmunol*
297 *Neuroinflamm* 2(6) (2015) e161.
- 298 [23] N. Gaspard, B.P. Foreman, V. Alvarez, C. Cabrera Kang, J.C. Probasco, A.C. Jongeling, E.
299 Meyers, A. Espinera, K.F. Haas, S.E. Schmitt, E.E. Gerard, T. Gofton, P.W. Kaplan, J.W. Lee, B.
300 Legros, J.P. Szaflarski, B.M. Westover, S.M. LaRoche, L.J. Hirsch, E.E.G.M.R.C. Critical Care,
301 New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome, *Neurology* 85(18)
302 (2015) 1604-13.
- 303
- 304
- 305
- 306
- 307
- 308

AE and inflammation: Brazilian cohort

309 **Table 1.** Summary of clinical presentations, paraclinical investigations and follow-up data of patients
310 with autoimmune encephalopathy.

Case number	Age (range)	Antibody	Clinical presentation	CSF	MRI	EEG	Time to diagnosis (months)	mRS (diagnosis)	mRS (last visit)
1	10-15	NMDA	Psychosis, seizures, encephalopathy, rigidity, dyskinesias, dysautonomia	Cells - 2, Protein - 57	Occipital subcortical hyperintensities	Extreme delta brush	4	5	0
2	10-15	NMDA	Seizures, encephalopathy, dyskinesias, dysautonomia, akinetic mutism	NL	NL	Extreme delta brush	4	5	0
3	15-20	NMDA	Psychosis, seizures, encephalopathy, myoclonus, dyskinesias, dysautonomia	NL	NL	Slow theta and delta waves	4	5	0
4	25-30	NMDA	Encephalopathy, dyskinesias, dysautonomia, dystonia	Cells - 336, Protein - 16	Cortical hyperintensities	Diffuse slowing	2	4	2
5	25-30	NMDA	Psychosis, myoclonus, encephalopathy, dyskinesias, seizures, dysautonomia	Cells - 22, Protein - 20	NL	Diffuse slowing	4	4	0
6	0-5	NMDA	Seizures, aggressiveness, encephalopathy, dyskinesias, akinetic mutism	NL	NL	Slow activity	3	5	4
7	0-5	NMDA	Encephalopathy, dyskinesias, dystonia	NL	NL	Diffuse slowing	4	4	0
8	10-15	NMDA	Status epilepticus, Encephalopathy, dyskinesias, dystonia	NL	NL	Status Epilepticus	5	5	6
9	20-25	NMDA	Psychosis, akinetic mutism, dyskinesias, dysautonomia	Cells - 197, Protein - 21	NL	Diffuse slowing	3	5	0
10	70-75	LGI1	Facio-brachial dystonic seizures, encephalopathy, memory loss, hyponatremia	Cells - 10, Protein - 40	Right basal nuclei and hippocampal	Diffuse slowing	6	5	3
11	70-75	LGI1	Facio-brachial dystonic seizures, encephalopathy, memory loss, hyponatremia	NL	NL	Diffuse slowing	9	4	0
12	65-70	AMPA	Hyponatremia, agitation, insomnia, memory loss	NL	NL	Diffuse slowing	3	4	3
13	15-20	NMDA	Seizures, aggressiveness, mutism, memory loss, encephalopathy	Cells - 16, Protein - 29	NL	Diffuse slowing	5	5	1

311 NMDA N-methyl-D-aspartate, LGI1 Leucine-rich-glioma-inactivated-1, AMPA α -amino-3-
312 hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, NL Normal, CSF Cerebrospinal fluid, MRI Magnetic
313 resonance image, mRS modified Rankin Scale

314

315 **Table 2.** Comparison between patients with autoimmune encephalitis with and without markers of
 316 inflammation in brain MRI and CSF.

Variables	Without inflammation (n=7)	With inflammation (n=6)	p
Age, median (range)	16 (4-73)	24,5 (16-75)	0,197
Female, n (%)	85,7%	50%	0,265
Diagnostic delay, median, months	4,0	3,5	0,371
Clinical syndrome at presentation			
Possible Encephalitis*	6 (85,7%)	5 (83,3%)	0,906
FBDS	1(14,3%)	1(16,7%)	0,906
Hyponatremia, n (%)	2(28,6%)	1(16,7%)	0,612
mRS at last visit, median	0	0,5	0,641
Status at last visit			
mRS 0-2, n (%)	4 (57,1%)	5 (83,3%)	0,559
mRS 3-6, n (%)	3(28,6%)	1 (16,7%)	

317 FBDS – faciobrachial dystonic seizures; mRS – modified Rankin score.*According to the criteria of
 318 Graus et al 1.

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Encefalites auto-ímmunes:
caracterização clínica, imunológica e resposta ao tratamento.

Pesquisador: Paulo Ribeiro Nóbrega

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 83395517.7.0000.5045

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.652.778

Apresentação do Projeto:

Este é um projeto de Paulo Ribeiro Nóbrega orientado pelo Dr. Pedro Braga. Orçamento: R\$ 7.000,00 (recursos do pesquisador principal). O cronograma prevê início após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa e tem duração programada de 24 meses com coleta de dados no período de março 2018 a março 2019. Trata-se de estudo clínico transversal. Os dados retrospectivos serão originários de pacientes já diagnosticados e que se encontram em seguimento no Serviço de Neurologia do HUWC (no mínimo 15 pacientes). Critérios de Inclusão: Pacientes que apresentam diagnóstico confirmado de alguma encefalite auto-ímmune, com presença de autoanticorpos específicos em sangue e líquor; Pacientes com suspeita diagnóstica de encefalite autoímmune ainda sem etiologia definida até a realização do diagnóstico específico. Critérios de Exclusão: Pacientes com diagnóstico estabelecido de doenças infecciosas, inflamatórias, degenerativas ou outras que não encefalites autoímmunes; Pacientes em que uma pesquisa extensa de autoanticorpos veio negativa. A avaliação clínica constará de anamnese, exame físico geral e exame neurológico completo. Exames laboratoriais serão definidos a partir da avaliação clínica e de neuroimagem, levando em conta as necessidades de cada paciente, não existindo um roteiro predeterminado de exames a serem solicitados. Todos os exames estão em rotina laboratorial e incluem, no sangue: hemograma completo, eletrólitos, função renal, função hepática, hormônios tireoidianos, glicemia de jejum, pesquisa de anticorpos antineuronais e contra antígenos de superfície neuronal, sorologia para Chikungunya; no

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-370
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8613 **Fax:** (85)3261-4061 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

Continuação do Parecer: 2.652.778

liquidocefalorraquidiano: quimio citológico, eletroforese de proteínas e culturas, pesquisa de anticorpos antineuronais e contra antígenos de superfície neuronal, imunologia e PCR para Chikungunya. Avaliação Neurofisiológica: Eletrencefalograma (EEG) será realizado conforme julgamento clínico, em equipamento digital Nihon Kohden, modelo 1200, de 32 canais. O serviço de EEG do Hospital Universitário Walter Cantídio disponibiliza a realização de três exames por mês, que serão acompanhados pelo médico pesquisador. Ressonância magnética: Serão realizados exames de ressonância magnética de crânio em aparelho de 1,5 Tesla com a realização das seguintes seqüências: Imagens volumétricas FLAIR VISTA no plano; Imagem volumétrica FSPGR ponderada em T1; Imagem axial TSE ponderada em T1 com pulso de transferência de magnetização (TM); Imagem coronal TSE ponderada em T2 com saturação de gordura SPAIR. Todos os exames serão realizados após consentimento dos responsáveis legais.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Principal: Descrever aspectos clínicos, de neuroimagem, e imunológicos e avaliar a resposta ao tratamento de uma série de pacientes com diagnóstico confirmado de Encefalite Autoimune no Estado do Ceará.

Objetivo Secundário:

- Disseminar o conhecimento sobre as encefalites autoimunes no meio acadêmico;
- Propor algoritmos de diagnóstico e tratamento para as encefalites autoimunes que levem em conta as características epidemiológicas e as limitações propedêuticas do nosso estado;
- Colaborar com outros centros na possível descrição de novas síndromes de encefalites autoimunes e até de novos autoanticorpos a elas associados;
- Descrever os achados epidemiológicos e clínicos das Encefalites Autoimunes diagnosticadas no Estado do Ceará e comparar com os já descritos na literatura internacional, buscando determinantes locais que impactem o perfil dessas doenças no nosso meio;
- Avaliar uma possível associação entre a exposição a arboviroses emergentes (Zika, Chikungunya) e Encefalites Autoimunes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador decreve no TCLE:

Descrição dos desconfortos e riscos esperados: riscos para os pacientes são decorrentes de um tempo para entrevista; da coleta de exames de sangue - dor no local da punção, desconforto

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8613 Fax: (85)3261-4961 E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

Continuação do Parecer: 2.652.778

físico e psicológico causados pela coleta em si; da coleta do líquido céfalo-raquidiano (LCR) por punção lombar - dor no momento da punção, eventualmente dor de cabeça ou dor no local do procedimento por dias após a punção; da realização de ressonância magnética (RM) de crânio - permanência de cerca de meia hora em ambiente fechado com desconforto e eventual claustrofobia, possibilidade de alergia ao meio de contraste. Para minimizar o desconforto que isso pode causar, os pacientes serão abordados antes da consulta clínica, enquanto aguardam chamada do médico assistente e, em sala reservada, próxima a sala de atendimento.

Benefícios para o participante: não se restringem aos pacientes envolvidos, mas a todos pacientes com diagnóstico de encefalite autoimune sistêmica, uma vez que os resultados obtidos poderão propiciar um maior conhecimento sobre a doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante e factível

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Constam os seguintes termos de apresentação obrigatória: Carta de encaminhamento, Declaração de concordância, Folha de Rosto, Projeto, TCLE, Orçamento, Autorização do local (Dra Josenília), Cronograma, Termo Fiel depositário (Emanuel Moreira), Termo de compromisso de uso de dados de prontuário, Termo de consentimento livre e esclarecido

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Tendo atendido ao que foi solicitado, o projeto não apresenta óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Apresentar relatório após o término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P	24/04/2018		Aceito

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: Rodolfo Tedflio CEP: 80.430-370
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8613 Fax: (85)3261-4961 E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

Página 03 de 04

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE**



Continuação do Parecer: 2.652.778

Básicas do Projeto	ETO_975664.pdf	17:49:27		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	24/04/2018 17:49:08	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
Outros	06_CV_Paulo_Ribeiro_Nobrega.pdf	17/01/2018 16:57:56	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
Outros	06_CV_Pedro_Braga_Neto.pdf	17/01/2018 16:56:58	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
Outros	10_Termo_de_compromisso_DrPaulo.pdf	17/01/2018 16:50:31	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
Outros	09_Fiel_Depositario_DrPaulo.pdf	17/01/2018 16:50:14	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
Cronograma	08_Cronograma.docx	17/01/2018 16:49:54	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
Orçamento	04_Orcamento_DrPaulo.pdf	17/01/2018 16:49:44	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
Declaração de Pesquisadores	05_Autorizacao_local_DrPaulo.pdf	17/01/2018 16:49:34	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
Declaração de Pesquisadores	05_Autorizacao_chefia_setor_DrPaulo.pdf	17/01/2018 16:49:26	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
Declaração de Pesquisadores	07_Concordancia_DrPaulo.pdf	17/01/2018 16:49:18	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	02_Projeto_drpaulo.pdf	17/01/2018 16:49:01	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
Outros	00_Carta_de_encaminhamento.pdf	17/01/2018 16:48:50	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	07/11/2017 21:45:02	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 14 de Maio de 2018

Assinado por:
Maria de Fatima de Souza
(Coordenador)

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-370
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8613 **Fax:** (85)3261-4961 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

Página 04 de 04