

Data de Submissão: 17/09/2018  
Data de Aprovação: 26/09/2018

ARTIGO ORIGINAL

## Encefalites autoimunes

### *Autoimmune encephalitides*

Bruna Luisa Martins Fernandes<sup>1</sup>, Júlia Webber<sup>1</sup>, Luciana Gonçalves Azevedo Vasconcelos<sup>1,2</sup>, Marcio Moacyr Vasconcelos<sup>1</sup>

#### Palavras-chave:

encefalite,  
autoimunidade,  
metilprednisolona,  
imunoglobulinas  
intravenosas,  
plasmaferese.

#### Resumo

**Objetivo:** Rever a literatura científica sobre as encefalites ou encefalopatias autoimunes, uma forma específica de autoimunidade contra o sistema nervoso central particularmente relevante em Pediatria, uma vez que entra no diagnóstico diferencial da encefalite viral aguda. **Métodos:** Revisão sobre a epidemiologia, o quadro clínico e a conduta diagnóstica e terapêutica das encefalites autoimunes baseada em artigos publicados nos últimos cinco anos selecionados por meio das palavras-chave “autoimmune”, “encephalitis”, “encephalopathy” nos bancos de dados PubMed e CAPES, além de consultas a edições recentes de livros relevantes. **Resultados:** Pacientes de todas as faixas etárias podem ser afetados, com relatos de casos a partir de oito meses de idade, mas há predileção por crianças e adultos jovens. A encefalite antirreceptor N-metil-D-aspartato (NMDA) é o tipo mais comum na infância, acometendo mais o sexo feminino, e está associada a um tumor subjacente em 40% dos casos. As manifestações clínicas iniciais mais frequentes em menores de 12 anos são distúrbio do movimento, crises epilêpticas e alterações do comportamento. O tratamento imunomodulador consiste na administração inicial de metilprednisolona e imunoglobulina intravenosa, podendo-se acrescentar a plasmaferese. O rituximabe ou a ciclofosfamida também podem ser usados nos casos refratários. **Conclusões:** O advento das encefalites autoimunes mudou a conduta diagnóstica e terapêutica para muitas síndromes neurológicas e psiquiátricas. A identificação precoce seguida de tratamento diligente permite maximizar as chances de recuperação total do paciente.

#### Keywords:

encephalitis,  
autoimmunity,  
methylprednisolone,  
immunoglobulins,  
intravenous,  
plasmapheresis.

#### Abstract

**Objective:** To review the scientific literature on autoimmune encephalitides or encephalopathies, a specific form of autoimmunity aimed at the central nervous system that is specially prominent in Pediatrics because it is a concern in the differential diagnosis of acute viral encephalitis. **Methods:** Review on the epidemiology, clinical picture, and diagnostic and therapeutic approach to the autoimmune encephalitides based upon published papers over the past five years, which were selected through the keywords “autoimmune”, “encephalitis”, “encephalopathy” within PubMed and CAPES database, in addition to recent editions of pertinent books. **Results:** Patients of all age ranges can be affected, and there were case reports from eight months of age, but there is a predilection for children and young adults. Encephalitis due to antibodies against the N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) is the most prevalent type during childhood, affecting girls more often than boys, and is associated with an underlying tumor in 40% of cases. The most frequent clinical features at onset in children younger than 12 years are movement disorder, seizures, and behavioral changes. Immunomodulatory therapy consists initially of methylprednisolone and intravenous immunoglobulin, and plasmapheresis may also be administered. Either rituximab or cyclophosphamide is given to refractory cases. **Conclusions:** The discovery of autoimmune encephalitides has changed our diagnostic and treatment approach to many neurologic and psychiatric syndromes. Early detection followed by timely therapy allows us to maximally increase the patient’s chances of total recovery.

<sup>1</sup> Hospital Universitário Antonio Pedro - Universidade Federal Fluminense, Serviço de Neurologia Pediátrica - Niterói - RJ - Brasil.

<sup>2</sup> ABBR - Associação Brasileira Beneficente de Reabilitação, Setor Infantojuvenil - Rio de Janeiro - RJ - Brasil.

#### Endereço para correspondência:

Marcio Moacyr Vasconcelos.

Universidade Federal Fluminense. Av. Marquês do Paraná, 303 - Centro, Niterói - RJ, Brasil. CEP: 24220-000. E-mail: mmdvascon@gmail.com

## INTRODUÇÃO

Até o início dos anos 2000, os casos não infecciosos de encefalite estavam associados a neoplasias do pulmão, testículo, ovário, mama, tireoide e timo. O quadro clínico consistia em amnésia, sintomas psiquiátricos, perturbação do sono e crises epiléticas, e os pacientes geralmente tinham 50 a 70 anos de idade<sup>1</sup>. Sua fisiopatologia imunomediada advinha da produção de anticorpos dirigidos contra antígenos intraneuronais, por exemplo, Hu, Ma2 e CV2/CRMP5, e acometia o lobo temporal mesial, daí a denominação de *encefalite límbica paraneoplásica*<sup>2</sup>.

Então, surgiram relatos sucessivos de uma nova categoria de encefalite não infecciosa que acomete tanto adultos quanto crianças e é mediada por anticorpos contra receptores na superfície neuronal ou contra proteínas sinápticas<sup>3</sup>. Em 2003, descreveram-se casos de encefalite por anticorpos contra o canal de potássio controlado por voltagem (VGKC)<sup>4</sup>; em 2007, Dalmau e seu grupo relataram pacientes com encefalite secundária a anticorpos contra o receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), a grande maioria dos quais abrigava um teratoma ovariano<sup>5</sup>; e em 2012, 12 crianças com distúrbio do movimento e manifestações psiquiátricas foram descritas com anticorpos contra o receptor de dopamina D2 (D2R)<sup>3</sup>. No total, relataram-se 16 autoanticorpos, e hoje sabe-se que tais casos não necessariamente estão associados a neoplasias, sobretudo em pacientes pediátricos, daí a denominação de *encefalite autoimune*. Alguns autores preferem o termo encefalopatia autoimune<sup>6,7</sup>.

Subsequentemente, constatou-se que em muitos dos casos de encefalite anti-VGKC os anticorpos na verdade eram dirigidos contra antígenos mais específicos, a proteína 1 rica em leucina-inativada por glioma (LG11) ou a proteína 2 associada a contactina (Caspr2)<sup>8,9</sup>.

As encefalites ou encefalopatias autoimunes representam uma forma específica de autoimunidade contra o sistema nervoso central (SNC), pois diferem dos mecanismos tradicionais de neuroinflamação proveniente de distúrbios primários como a esclerose múltipla ou secundários a neurodegeneração<sup>7</sup>. Ao contrário dos casos clássicos de encefalite paraneoplásica, o prognóstico pode ser bem mais favorável após imunoterapia e, quando apropriado, excisão tumoral<sup>10</sup>.

O quadro clínico complexo e multiforme varia segundo a idade do paciente, a distribuição do antígeno neuronal implicado e a presença ou não de uma neoplasia subjacente. O processo patológico afeta em graus variáveis a memória, a cognição e o comportamento, os quais dependem da função

normal dos receptores de neurotransmissores, canais iônicos e outras proteínas da superfície neuronal que participam da transmissão sináptica<sup>6</sup>.

As encefalites autoimunes (EAI) são particularmente relevantes em Pediatria porque entram no diagnóstico diferencial da encefalite viral aguda<sup>10</sup>. O *California Encephalitis Project* investigou as amostras de 20 pacientes com quadro clínico sugestivo de encefalite aguda, mas sem etiologia viral identificada, e concluiu que 50% dos casos foram positivos para os anticorpos antirreceptor NMDA (anti-NMDA)<sup>10</sup>. Assim, o pediatra deve familiarizar-se com as EAI, pois frequentemente terá de considerar essa hipótese diagnóstica tratável.

## DEFINIÇÃO

As EAI são um grupo de doenças inflamatórias tratáveis do SNC que acometem, além de adultos, crianças e adolescentes<sup>8</sup>, na grande maioria das vezes previamente saudáveis<sup>11</sup>. Ocorrem com maior frequência em indivíduos imunocompetentes do que imunocomprometidos<sup>12</sup>. Caracterizam-se por sintomas neuropsiquiátricos proeminentes e estão associados a anticorpos da classe IgG dirigidos contra proteínas da superfície celular, canais iônicos, ou receptores<sup>13</sup>. São reconhecidas como uma causa crescente de encefalite e enquadram-se no grupo mais abrangente dos *distúrbios neuroimunes*<sup>11</sup>.

A encefalite anti-NMDA é o protótipo das EAI em Pediatria, pois 40% dos pacientes acometidos apresentam-se antes de 18 anos de idade<sup>7</sup>. Dalmau et al.<sup>5</sup> descreveram 12 pacientes do sexo feminino, todos associados a neoplasias, sendo que 10 eram teratoma ovariano. Três pacientes se apresentaram com perda de memória de curto prazo, seguida por sintomas psiquiátricos e alteração da consciência. As demais pacientes se apresentaram com uma síndrome psiquiátrica, o que retardou o diagnóstico. Onze pacientes tiveram crises epiléticas generalizadas ou parciais complexas. Sobrevieram outras manifestações clínicas, como distúrbios do movimento (distonia, discinesia da face e/ou dos braços, coreoatetose, episódios semelhantes a catatonia), hipoventilação, disautonomia e distúrbio do sono<sup>5</sup>. Os anticorpos são dirigidos contra a subunidade NR1 do receptor NMDA<sup>14</sup>.

Deve-se suspeitar do diagnóstico de EAI quando o paciente apresenta no mínimo três das seguintes manifestações<sup>11</sup>:

- Crises epiléticas
- Sintomas psiquiátricos ou alterações comportamentais

- Distúrbio do movimento
- Regressão cognitiva ou déficit de memória
- Distúrbio da fala
- Disautonomia

## EPIDEMIOLOGIA

Pacientes de todas as faixas etárias podem ser afetados, com relatos de casos a partir de oito meses de idade, mas há predileção por crianças e adultos jovens. A encefalite anti-NMDA é o tipo mais comum na infância, acometendo mais o sexo feminino<sup>15</sup>.

Estima-se que a incidência anual de todos os tipos de encefalites seja de 5 a 8 casos por 100.000 indivíduos, e em 40 a 50% dos casos, a etiologia não é identificada. Alguns estudos sugerem que os distúrbios autoimunes sejam a terceira causa mais comum, depois das infecções virais e da encefalite disseminada aguda (ADEM)<sup>13</sup>. Estima-se que a última represente 15% dos casos de encefalite aguda na infância<sup>16</sup>.

Um estudo prospectivo britânico encontrou uma taxa de incidência de encefalite por anticorpos anti-NMDA de 0,85 por milhão de crianças por ano<sup>17</sup>. Um estudo holandês sobre a encefalite por anticorpos anti-LGI1 relatou uma incidência similar de 0,83 por milhão de pessoas, sendo a segunda EAI mais frequente<sup>13</sup>. Não obstante, é possível que fatores genéticos/raciais sejam relevantes, haja vista que um estudo no município de Olmsted, Minnesota (Estados Unidos), encontrou uma incidência de EAI de 2,8 por 100.000 pessoas-anos em afrodescendentes *versus* 0,7 por 100.000 pessoas-anos em brancos<sup>18</sup>.

Dois fatores desencadeantes estão bem delineados para as EAI: neoplasias e encefalite viral. Acredita-se que os tumores implicados contenham tecido neural ou as células tumorais expressem proteínas neuronais que suscitam a produção de autoanticorpos. Por sua vez, a encefalite herpética pode gerar anticorpos contra o receptor NMDA ou outras proteínas da superfície neuronal, o que suscita a manifestação de coreoatetose em crianças semanas após o início da encefalite viral aguda<sup>13</sup>.

## CLASSIFICAÇÃO

As EAI são classificadas de acordo com o autoanticorpo detectado no líquido cefalorraquidiano (LCR) e/ou no soro. Até a presente data, considerando-se todas as faixas etárias, 16 autoanticorpos foram identificados, os quais muitas vezes determinam quadros clínicos singulares (Quadro 1) e exibem epidemiologia variável<sup>7,13</sup>.

Alguns autores incluem entidades previamente descritas no grupo das EAI, como, por exemplo, a ADEM, encefalopatia de Hashimoto, neuromielite óptica, síndrome de opsoclono-mioclônia-ataxia e encefalite de Bickerstaff<sup>7,18-20</sup>.

## PATOGENIA

Os indivíduos se tornam propensos a doenças autoimunes quando ocorre perda da tolerância a autoantígenos, com subsequente ativação desregulada das células T e B. A ativação e proliferação de células B que se diferenciam em plasmócitos secretores de autoanticorpos exercem um papel crucial na patogenia das EAI<sup>21</sup>.

Nas EAI associadas a anticorpos contra antígenos na superfície celular, os anticorpos têm acesso direto aos epítopos e modificam a estrutura e função da proteína atingida. Porém, nas encefalites associadas a anticorpos dirigidos contra antígenos intracelulares, os anticorpos não os alcançam, assim as células T citotóxicas protagonizam o insulto autoimune<sup>13</sup>.

O mecanismo patogênico dos autoanticorpos compreende entrecruzamento e interiorização de receptores, ativação do complemento e ruptura do antígeno. Ademais, a subclasse do autoanticorpo IgG patogênico tem várias repercussões clínicas. Na encefalite anti-NMDA, os anticorpos são principalmente da classe IgG1, os quais não são acompanhados de ativação do complemento ou infiltração de células T. Por outro lado, os anticorpos dirigidos contra LGI1 e Caspr2 são predominantemente IgG4, os quais determinam ativação do complemento e perda neuronal<sup>21</sup>.

## QUADRO CLÍNICO

A manifestação clínica inicial crucial das EAI é encefalopatia, a qual pode se apresentar como confusão, desorientação, alterações do comportamento, ou disfunção cognitiva<sup>7</sup>. Com frequência, há um pródrômo de cefaleia, sintomas gripais ou diarreia e, embora a maioria dos pacientes com encefalite viral aguda tenha febre, 50% daqueles com EAI a manifestam no início ou ao longo da evolução, o que pode levar à suspeita de uma etiologia infecciosa<sup>12</sup>. Na verdade, as manifestações clínicas das EAI e da encefalite viral são similares ao menos no início, mas determinados fatores clínicos e demográficos auxiliarão no diagnóstico diferencial (veja adiante)<sup>18</sup>.

As demais manifestações clínicas variam de acordo com o autoanticorpo implicado (Quadro 1). A presença de distúrbio do movimento, psicose e agitação sugere o diagnóstico de encefalite anti-NMDA, e deve encorajar a instituição de imunoterapia precoce enquanto se aguardam os títulos de autoanticorpos<sup>8</sup>.

**Quadro 1.** Autoanticorpos e quadro clínico das encefalites autoimunes

Autoanticorpo	Idade mediana (faixa)	Razão entre os sexos M:F	Apresentação clínica	Síndrome clínica	Observações
Receptor NMDA	21 anos 2 meses-85 anos	1:4	Discinesias, crises epilépticas, alterações comportamentais, psicose, disautonomia	Encefalite por receptor NMDA	Evolução prolongada Resposta à imunoterapia em 60%
AQP4	—	—	Semelhante à ADEM em crianças menores	Neuromielite óptica	Evolução recorrente
MOG	—	—	—	Encefalite Neurite óptica Mielite ADEM	Detectado em 50% das crianças com ADEM
VGKC	—	—	—	Encefalite límbica Síndrome de Morvan	Rara em crianças Um título de radioimunoensaio positivo deve ser interpretado com cautela
LGI1	64 anos 31-84 anos	2:1	Amnésia, crises distônicas braquiofaciais, hiponatremia	Encefalite límbica	—
Caspr2	66 anos 25-77 anos	9:1	Amnésia, insônia, disautonomia, ataxia, dor neuropática	Encefalite límbica Síndrome de Morvan	Não relatada em crianças
Contactina-2	—	—	—	Encefalite límbica Síndrome de Morvan	Não relatada em adultos
D2R	6 anos 2-15 anos	1:1	Parkinsonismo, distonia, sintomas psiquiátricos	Encefalite dos núcleos da base Síndrome de Tourette	Não relatada em adultos
GlyR	—	—	—	PERM SPR	Ocorrência rara
Receptor GABAb	61 anos 16-77 anos	1,5:1	Crises epilépticas, amnésia, confusão	Encefalite límbica	Crises epilépticas proeminentes
Receptor GABAA	40 anos 2 meses-88 anos	1:1	Crises epilépticas, confusão, alterações comportamentais	Encefalite Estado de mal epiléptico	Anticorpos anti-TPO e anti-GAD65 podem ser positivos
DPPX	52 anos 13-76 anos	2,3:1	Confusão, diarreia, perda ponderal	Encefalite	Associada a diarreia
mGluR1	—	—	Ataxia cerebelar Linfoma de Hodgkin	Encefalite límbica	Não descrita em crianças
mGluR5	29 anos 6-75 anos	1,5:1	Linfoma de Hodgkin	Encefalite límbica	—
Receptor AMPA	56 anos 23-81 anos	1:2,3	Confusão, amnésia, sintomas psiquiátrico	Encefalite límbica	Não descrita em crianças Recidiva frequente
GAD65	—	—	—	SPR	Muito rara em crianças

Nota: - = dado indisponível; AQP4 = aquaporina 4; AMPA = ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionico; Caspr2 = proteína 2 associada a contactina; D2R = receptor de dopamina D2; DPPX = proteína 6 semelhante a dipeptidil-peptidase; GABA = ácido gama-aminobutírico; GAD65 = descarboxilase do ácido glutâmico; GlyR = Receptor de glicina; LGI1 = proteína 1 rica em leucina-inativada por glioma; MOG = glicoproteína da mielina do oligodendrócito; PERM = encefalomielite progressiva com rigidez e mioclonias; SPR=Síndrome da pessoa rígida; TPO= tireoperoxidase. Fontes: Lim et al;<sup>7</sup> Dale et al;<sup>8</sup> Dalmau & Graus.<sup>13</sup>

Um estudo recente de 500 pacientes revelou que, em crianças menores de 12 anos, as manifestações clínicas iniciais mais frequentes foram distúrbio do movimento, crises epilépticas e comportamento anormal - tais como agitação, agressão, oscilações do humor ou da personalidade e início súbito de acessos de fúria<sup>14</sup>.

Uma situação particular é a apresentação de coreo-  
atetose semanas ou, raramente, meses após a encefalite  
herpética, o que ocorre em 20% dos casos. Neste contexto

clínico, a pesquisa de anticorpos antirreceptor NMDA no LCR é obrigatória<sup>20</sup>.

As EAI também englobam a encefalite límbica, que geralmente se manifesta com confusão, alterações comportamentais, crises epilépticas e incapacidade de formar memórias novas<sup>13</sup>. Como a encefalite límbica acomete principalmente pacientes acima de 45 anos de idade, não forneceremos maiores detalhes nesta revisão.

Alguns autoanticorpos estão associados a um quadro clínico sugestivo. Além dos anticorpos antirreceptor NMDA, são exemplos<sup>3,7-9,21</sup>:

- antirreceptor A do ácido gama-aminobutírico (GABA<sub>A</sub>) → estado de mal epilético
- antirreceptor 2 de dopamina (D2R) → encefalite dos núcleos da base ou síndrome de Tourette
- anti-GAD65 → síndrome da pessoa rígida
- antirreceptor de glicina (GlyR) → encefalite progressiva com rigidez e mioclonia (PERM)
- anti-Caspr2 → neuromiotonia
- antiglicoproteína da mielina do oligodendrócito (MOG) → ADEM
- antirreceptor metabotrópico 1 do glutamato (mGluR1) → ataxia cerebelar
- antirreceptor metabotrópico 5 do glutamato (mGluR5) → síndrome de Ophelia

A encefalopatia secundária à tireoidite autoimune, isto é, encefalopatia de Hashimoto, associa-se a anticorpos contra a tireoperoxidase (TPO) e manifesta-se em crianças e adolescentes de forma abrupta ou subaguda com crises epiléticas, psicose, coreia, tiques, coma, cefaleias sugestivas de enxaqueca ou disfunção neurológica focal aguda. Sua evolução pode ser progressiva ou recidivante/remitente e a idade de início média em crianças é 12-14 anos<sup>22</sup>.

Convém ressaltar que em 5% dos pacientes, o quadro clínico permanece monossintomático, por exemplo, apenas com manifestações psiquiátricas<sup>13</sup>.

Embora alguns pacientes exibam uma evolução monofásica, muitos percorrem um longo período até a recuperação ou sofrem evolução recidivante<sup>7</sup>.

## INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

A investigação clínica de um paciente suspeito de EAI deve incluir ressonância magnética (RM) do encéfalo; punção lombar incluindo contagem celular, bioquímica, cultura, coloração de Gram e bandas oligoclonais; eletroencefalograma; reação em cadeia da polimerase (PCR) para os agentes virais mais prevalentes, como o vírus herpes simples (HSV), enterovírus e vírus varicela-zoster (VZV) ou, no paciente imunocomprometido, citomegalovírus (CMV), herpesvírus humano 6 (HHV6) e vírus de Epstein-Barr (EBV); sorologia para os arbovírus; teste anti-HIV; e títulos de autoanticorpos no LCR e no soro<sup>18</sup>.

A presença de anormalidades do sinal nos lobos temporais mediais nas imagens de RM ponderadas em T2 e FLAIR, sem captação significativa de contraste, é sugestiva de EAI, mas cabe a ressalva de que crises epiléticas e infecção viral podem produzir achados idênticos<sup>12</sup>. A taxa de resultados anormais na RM do encéfalo variou amplamente em diferentes estudos, de 11 a 83%, portanto, não existe razão para excluir-se o diagnóstico de EAI com base em um exame de RM normal<sup>23</sup>. Outros autores citaram uma taxa de RM do encéfalo anormal em 30% dos casos, revelando sinal hiperintenso nas regiões corticais, subcorticais ou cerebelares<sup>13</sup>. Um pequeno número de estudos analisou a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e descreveu o achado de hipermetabolismo frontal e temporal e hipometabolismo parietal e occipital nos casos de EAI, mesmo quando a RM do encéfalo foi normal<sup>23</sup>.

A pesquisa de um tumor subjacente depende da idade e do sexo do paciente e do tipo de autoanticorpo<sup>12</sup>. Por exemplo, na encefalite por anticorpos anti-LG11, associada a hiponatremia em 65% dos casos, um tumor subjacente é raro, mas na encefalite antirreceptor GABA<sub>A</sub>, 50-60% dos casos originam-se de câncer<sup>13</sup>. Do total de pacientes com encefalite anti-NMDA, 40% abrigam um tumor, mas no grupo específico de mulheres entre 18 e 45 anos de idade, a taxa de neoplasias eleva-se a 58%<sup>6</sup>. A paciente mais jovem com encefalite anti-NMDA associada a um tumor subjacente tinha 7 anos de idade à apresentação<sup>24</sup>. A pesquisa de tumor deve incluir idealmente exames de RM do tórax, abdome e pelve<sup>15</sup>.

O eletroencefalograma (EEG) não costuma mostrar alterações específicas de EAI, mas a presença proeminente de fuso delta (*delta brush*) é sugestiva de encefalite anti-NMDA. Outros achados poderiam favorecer o diagnóstico diferencial, e por vezes o traçado revela crises epiléticas subclínicas ou o estado de mal epilético não motor<sup>20</sup>.

A detecção de autoanticorpos no contexto clínico adequado é definitiva para o diagnóstico. Nos pacientes suspeitos de encefalite anti-NMDA, os títulos de anticorpos no LCR são considerados mais sensíveis e específicos, porém quando a suspeita recai sobre uma doença associada a anticorpos anti-MOG, os títulos séricos são mais sensíveis. Por conseguinte, a recomendação atual é, sempre que possível, obter os títulos de anticorpos no LCR e no soro<sup>8</sup>. Na encefalite anti-NMDA, a conversão para um título positivo de anticorpos se dá primeiro no LCR, depois no soro<sup>6</sup>.

A técnica laboratorial empregada na pesquisa de autoanticorpos é outra questão relevante. Muitos laboratoriais

empregam a imuno-histoquímica como método de triagem, pois tem a vantagem de detectar anticorpos contra uma gama extensa de antígenos, mas é incapaz de identificar alvos específicos dos anticorpos. Por esse motivo, os ensaios baseados em células (*cell-based assays* [CBA]) são a técnica preconizada para detectar anticorpos específicos contra antígenos na superfície neuronal. Alguns autores recomendam o emprego das duas técnicas, imuno-histoquímica e CBA, no soro e no LCR durante a investigação de um caso suspeito de EAI<sup>21</sup>.

Na verdade, tais testes sorológicos são dispendiosos, inacessíveis - pois os equipamentos utilizados estão disponíveis em poucos laboratórios - e demorados, sendo o tempo de espera habitual de várias semanas<sup>21</sup>. Os critérios de diagnóstico definidos recentemente prescindem dos títulos de anticorpos para firmar o diagnóstico presuntivo (veja adiante), o que possibilita a instituição tempestiva do tratamento adequado<sup>20</sup>. Não obstante, a confirmação do diagnóstico por testes sorológicos sempre será oportuna, haja vista a gravidade do quadro clínico e a agressividade do tratamento.

## DIAGNÓSTICO

A descoberta de que várias formas potencialmente tratáveis de encefalite se originam de autoanticorpos modificou a investigação diagnóstica dos pacientes com quadro clínico sugestivo de encefalite<sup>12</sup>. A identificação precoce seguida de tratamento diligente são o objetivo primordial a fim de maximizar as chances de recuperação total<sup>18</sup>.

Os critérios diagnósticos definidos por Graus et al. em 2016 empregam três categorias diagnósticas de EAI: possível, provável e definitiva<sup>20</sup>. Segundo os últimos autores, pode-se estabelecer o diagnóstico definitivo quando quatro critérios são satisfeitos:

1. Início subagudo (evolução há menos de 3 meses) de déficits da memória operacional, crises epiléticas, ou sintomas psiquiátricos sugerindo envolvimento do sistema límbico.
2. A RM do encéfalo evidencia anormalidades bilaterais nas imagens ponderadas em T2 ou FLAIR, restritas aos lobos temporais mediais.
3. Pelo menos uma das seguintes alterações: pleocitose no LCR (contagem de leucócitos superior a cinco células por mm<sup>3</sup>); ou EEG mostrando atividade epilética ou ondas lentas restritas aos lobos temporais mediais.

4. As demais causas possíveis foram razoavelmente excluídas.

Se um dos três primeiros critérios não for satisfeito, o diagnóstico de certeza só é definido com a detecção de anticorpos contra proteínas onconeurais, sinápticas, ou da superfície celular<sup>20</sup>.

O Quadro 2 descreve os critérios de diagnóstico específicos para a encefalite anti-NMDA, a forma mais comum em Pediatria.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A principal distinção se faz entre as EAI e as encefalites virais agudas, e o quadro clínico de ambas pode ser indistinguível<sup>12</sup>. Mas há que se considerar ainda a ADEM, outras encefalites inflamatórias parainfecciosas ou pós-infecciosas, intoxicação exógena (sobretudo em menores de cinco anos) e síndrome neuroléptica maligna<sup>24</sup>. Além disso, outras infecções podem simular a encefalite viral, como aquelas devidas a *Legionella* sp., *Bartonella henselae* (a causa da doença da arranhadura de gato), *Mycoplasma pneumoniae* e determinados fungos ou parasitos<sup>16</sup>.

O grau de pleocitose no LCR costuma ser mais alto nas encefalites virais do que nas EAI. Um estudo observou contagem mediana de leucócitos de 90/mm<sup>3</sup> na encefalite enteroviral, 56/mm<sup>3</sup> na encefalite herpética e 22/mm<sup>3</sup> na encefalite antiNMDA<sup>10</sup>.

É fato que uma grande proporção dos pacientes suspeitos de EAI permanece soronegativa. Ademais, muitas crianças diagnosticadas presuntivamente apresentam resultados normais na RM do encéfalo e na punção lombar, dificultando o preenchimento dos critérios de diagnóstico descritos acima. A chamada encefalite autoimune soronegativa acomete crianças previamente normais, assim como aquelas com síndrome de Down ou transtorno do espectro autista<sup>8</sup>.

## TRATAMENTO

Os pacientes respondem a intervenções que reduzem os títulos de autoanticorpos, seja por meio da sua remoção ou supressão da produção por meio da imunoglobulina intravenosa (IgIV) e plasmáfereze ou da atenuação da produção autoimune de anticorpos patogênicos por intermédio dos esteroides e outros agentes imunossuppressores, o que enfatiza a relevância dos anticorpos na patogenia da doença<sup>7,21</sup>.



**Quadro 2.** Critérios de diagnóstico da encefalite antirreceptor NMDA.

Encefalite antirreceptor NMDA **provável**

O diagnóstico é firmado quando os três critérios a seguir são satisfeitos:

1. Início rápido (há menos de 3 meses) de pelo menos quatro de seis grupos principais de sintomas:

- Comportamento anormal (sintomas psiquiátricos) ou disfunção cognitiva
- Distúrbio da fala (verborragia, redução verbal, mutismo)
- Crises epiléticas
- Distúrbio do movimento, discinesias, ou rigidez/posturas anormais
- Redução do nível de consciência
- Disfunção autonômica ou hipoventilação central

2. Pelo menos um dos seguintes resultados de exames complementares:

- EEG anormal (lentidão focal ou difusa ou atividade desorganizada, atividade epilética, ou fuso delta extremo)
- LCR com pleocitose ou bandas oligoclonais

3. Exclusão razoável de outros distúrbios

Também pode-se definir o diagnóstico na presença de três dos grupos de sintomas citados no item 1 acompanhados de um teratoma sistêmico.

Encefalite antirreceptor NMDA **definitiva**

Define-se o diagnóstico na presença de um ou mais dos seis grupos principais de sintomas + título positivo de anticorpos IgG contra a subunidade GluN1 do receptor NMDA no LCR ou no soro, após exclusão razoável de outros distúrbios

Fonte: Graus et al.<sup>20</sup>

Convém ressaltar que não existem ensaios clínicos controlados para fundamentar a estratégia terapêutica atual nos casos de EAI, mas apenas evidências limitadas oriundas da análise de grandes séries retrospectivas de casos<sup>7</sup>.

Se um tumor estiver presente, sua remoção precoce é particularmente importante para se alcançar um prognóstico favorável<sup>13</sup>.

Uma vez definido o diagnóstico presuntivo de EAI, o tratamento imunológico é estratificado em três linhas. O *tratamento de primeira linha* consiste em<sup>7</sup>:

- Metilprednisolona, 30mg/kg/dia IV (dose máxima 1g/dia) por 3-5 dias, seguida por esteroides orais
- IgIV, dose total a cada ciclo de 2g/kg distribuída ao longo de 2-5 dias
- Pode-se acrescentar a plasmaférese, idealmente antes da administração de IgIV

Espera-se uma resposta clínica do paciente dentro de 1-2 semanas após o início do tratamento. Se a resposta for favorável, institui-se a fase de manutenção do tratamento, com ciclos mensais de IgIV por um total de três a 12 meses<sup>8</sup>, doses orais de esteroides a longo prazo e, se necessário, um agente poupador de esteroide, como a azatioprina ou o micofenolato de mofetil<sup>7</sup>.

Para aqueles que permanecem intensamente sintomáticos, o *tratamento de segunda linha* compreende, além da continuação das intervenções descritas na primeira linha:

- Rituximabe, 375 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal IV uma vez por semana durante 4 semanas, ou
- Ciclofosfamida, 1 g/kg IV uma vez por semana durante por 6 meses

O rituximabe é um anticorpo monoclonal dirigido contra CD20, glicoproteína encontrada principalmente na superfície das células B. É um imunossupressor de amplo alcance que atua mediante a depleção das células B ingênuas e de memória. Os níveis circulantes de células B permanecem indetectáveis por 6-8 meses após um ciclo de tratamento<sup>21</sup>.

A ciclofosfamida é um agente alquilante que inibe a proliferação das células B e T, possui efeitos colaterais potencialmente graves e deve ser usada apenas nos casos refratários ao rituximabe<sup>21</sup>.

Vinte a 50% dos pacientes com EAI mostram resposta inadequada à imunoterapia de segunda linha. Nesse contexto, pode-se readministrar as terapias de primeira linha, intensificar as terapias de segunda linha, por exemplo, com doses mensais de rituximabe<sup>25</sup>, ou recorrer à azatioprina ou ao micofenolato de mofetil<sup>21</sup>.

O tratamento de terceira linha engloba novos fármacos, como o tocilizumabe, um anticorpo monoclonal dirigido contra o receptor da interleucina 6 (IL-6), que demonstrou eficácia em casos de artrite reumatoide ou artrite idiopática juvenil<sup>25</sup>. Os efeitos colaterais do tocilizumabe são significativos, como infecção, neutropenia e trombocitopenia, logo sua administração requer monitorização estreita<sup>21</sup>. Outro fármaco a ser considerado é o bortezomibe, um inibidor de proteassomas que efetua a depleção de plasmócitos<sup>21</sup>. A experiência pediátrica com tais fármacos é extremamente limitada.

Os pacientes com EAI frequentemente necessitam de internação na unidade de terapia intensiva e se beneficiam de uma equipe multidisciplinar de assistência. Devem-se prevenir complicações como tromboembolia, infecções e úlceras de decúbito. Ademais, o tratamento sintomático das crises epiléticas, disautonomia e discinesias ajuda a acelerar a recuperação<sup>11</sup>.

## PROGNÓSTICO

A velocidade da recuperação, o grau de déficit residual e a taxa de recidivas dependem naturalmente do tipo de EAI<sup>13</sup>. A encefalite por anticorpos antirreceptor NMDA é uma doença grave, com mortalidade de 5%, porém 81% dos casos possuem evolução favorável<sup>8</sup>.

Os pacientes com encefalite anti-NMDA podem ter uma evolução clínica particularmente arrastada, e supõe-se que isso decorra da produção local de anticorpos por plasmócitos que permanecem por longos períodos de tempo no cérebro, além dos efeitos dos anticorpos nos circuitos neuronais<sup>13</sup>.

## CONCLUSÃO

O advento das EAI mudou a conduta diagnóstica e terapêutica para muitas síndromes neurológicas e psiquiátricas<sup>13</sup>, e o avanço vertiginoso do conhecimento nos últimos 15 anos nos permite vislumbrar novas perspectivas para o tratamento eficaz dos distúrbios neuroimunes.

Os futuros esforços de pesquisa provavelmente se dedicarão à identificação de biomarcadores acessíveis das EAI e à elaboração de protocolos terapêuticos individualizados para cada autoanticorpo implicado nas EAI.

## REFERÊNCIAS

1. DeKosky ST, Kaufer DI, Hamilton RL, Wolk DA, Lopez OL. The Dementias. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, eds. *Neurology in Clinical Practice*. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 1855-907.

2. Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, Liebeskind DS, Voloschin A, Houghton DJ, et al. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain*. 2005;128(Pt 8):1764-77.
3. Dale RC, Merheb V, Pillai S, Wang D, Cantrill L, Murphy TK, et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain*. 2012;135(Pt 11):3453-68.
4. Pozo-Rosich P, Clover L, Saiz A, Vincent A, Graus F. Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2003;54(4):530-3.
5. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61(1):25-36.
6. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol Rev*. 2017;97(2):839-87.
7. Lim M, Hachohen Y, Vincent A. Autoimmune Encephalopathies. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(3):667-85.
8. Dale RC, Gorman MP, Lim M. Autoimmune encephalitis in children: clinical phenomenology, therapeutics, and emerging challenges. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(3):334-44.
9. Lancaster E, Huijbers MG, Bar V, Boronat A, Wong A, Martinez-Hernandez E, et al. Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol*. 2011;69(2):303-11.
10. Gable MS, Gavali S, Radner A, Tilley DH, Lee B, Dyner L, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(12):1421-9.
11. Wells E, Hachohen Y, Waldman A, Tillema JM, Soldatos A, Ances B, et al.; Attendees of the International Neuroimmune Meeting. Neuroimmune disorders of the central nervous system in children in the molecular era. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(7):433-45.
12. Armangue T, Leypoldt F, Dalmau J. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):361-8.
13. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med*. 2018;378(9):840-51.
14. Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune encephalitis in children. *J Child Neurol*. 2012;27(11):1460-9.
15. Vasconcelos MM. Encefalite autoimune. In: Vasconcelos MM, org. *Guia Prático em Saúde - GPS Pediatria*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018. p. 878-81.
16. Bale JF Jr. Virus and Immune-Mediated Encephalitides: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Pediatr Neurol*. 2015;53(1):3-12.
17. Wright S, Hachohen Y, Jacobson L, Agrawal S, Gupta R, Philip S, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibody-mediated neurological disease: results of a UK-based surveillance study in children. *Arch Dis Child*. 2015;100(6):521-6.
18. Dubey D, Toledano M, McKeon A. Clinical presentation of autoimmune and viral encephalitides. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(2):80-90.
19. Smith JH, Dhamija R, Moseley BD, Sandroni P, Lucchinetti CF, Lennon VA, et al. N-methyl-D-aspartate receptor autoimmune encephalitis presenting with opsoclonus-myoclonus: treatment response to plasmapheresis. *Arch Neurol*. 2011;68(8):1069-72.
20. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):391-404.
21. Shin YW, Lee ST, Park KI, Jung KH, Jung KY, Lee SK, et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756285617722347.
22. Montagna G, Imperiali M, Agazzi P, D'Aurizio F, Tozzoli R, Feldt-Rasmussen U, et al. Hashimoto's encephalopathy: A rare proteiform disorder. *Autoimmun Rev*. 2016;15(5):466-76.



23. Bacchi S, Franke K, Wewegama D, Needham E, Patel S, Menon D. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in anti-NMDA receptor encephalitis: A systematic review. *J Clin Neurosci*. 2018;52:54-9.
24. Goldberg EM, Titulaer M, de Blank PM, Sievert A, Ryan N. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor-mediated encephalitis in infants and toddlers: case report and review of the literature. *Pediatr Neurol*. 2014;50(2):181-4.
25. Lee WJ, Lee ST, Moon J, Sunwoo JS, Byun JI, Lim JA, et al. Tocilizumab in Autoimmune Encephalitis Refractory to Rituximab: An Institutional Cohort Study. *Neurotherapeutics*. 2016;13(4):824-32.