



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM NEUROLOGIA

MARCELO SOMMA TESSARI

Proposta de protocolo institucional para o atendimento de pacientes com suspeita de encefalite autoimune admitidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Porto Alegre

2024

Marcelo Somma Tessari

Proposta de protocolo institucional para o atendimento de pacientes com suspeita de encefalite autoimune admitidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Trabalho de conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do título de especialista em Neurologia.

Orientador: Dr Raphael Machado de Castilhos

Porto Alegre

2024

RESUMO

Introdução: A Encefalite Autoimune é uma síndrome neurológica caracterizada por uma resposta imunológica contra os próprios antígenos do sistema nervoso. A variabilidade das manifestações clínicas é notória, mas caracteriza-se por uma síndrome neurológica subaguda de rápida progressão com destaque para os sintomas psiquiátricos, alteração do nível e conteúdo de consciência, crises convulsivas, distúrbios do movimento e disautonomias. O diagnóstico é complexo devido a diversidade de apresentações fenotípicas sendo fundamental a investigação complementar direcionada, incluindo painel de anticorpos, para o diagnóstico. A medida que avançamos na compreensão dessa síndrome neurológica, os critérios diagnósticos de Grauss vem sendo aprimorados possibilitando a inclusão de pacientes com crise convulsiva ou síndrome de tronco isolada na categoria de encefalite autoimune possível, desde que haja a presença de anticorpos específicos. O retardo no início da terapia imunossupressora emerge como um fator determinante para um prognóstico desfavorável nesses pacientes. A EA caracterizada por sua rápida evolução, demanda uma abordagem decisiva, não justificando a espera pelos resultados dos painéis de anticorpos. Entre as terapias de primeira linha destaca-se corticoterapia, imunoglobulina e plasmáfereze. O rituximabe representa uma das principais terapias de segunda linha, indicado para casos graves e/ou refratários de encefalite anti-NMDA. Não há consenso sobre a duração do tratamento, geralmente mantido por 6-12 meses, com avaliações periódicas e abordagem multidisciplinar. **Objetivos:** Propor estratégias para aprimorar o diagnóstico precoce e manejo clínico dos pacientes com encefalite autoimune atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre através de um protocolo assistencial. **Metodologia:** Revisão narrativa de artigos publicados nos últimos 5 anos sobre encefalite autoimune em revistas de alto impacto e elaboração de um fluxograma para o atendimento dos pacientes admitidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre com suspeita de Encefalite Autoimune. **Conclusão:** Diante da complexidade de uma síndrome neurológica tão desafiadora, estabelecer um processo de cuidado sistematizado emerge como uma estratégia fundamental para aprimorar o cuidado desses pacientes.

Palavras-chave: Encefalite Autoimune, Síndrome Paraneoplásica, Encefalite Paraneoplásica.

ABSTRACT

Introduction: Autoimmune encephalitis comprises a group of diseases mediated by antibodies against neuronal antigens. The clinical manifestations are variable, including: psychiatric symptoms, alterations in level consciousness, seizures, movement disorders and dysautonomias. A detailed workup is needed to confirm the diagnosis and exclude competing possibilities given the different phenotype features. As our understanding of this neurological syndrome advances, Graus' diagnostic criteria have been refined, allowing for the inclusion of patients with isolated seizures or brainstem syndromes into the category of possible autoimmune encephalitis, provided specific antibodies are present. Delay in initiating immunosuppressive therapy emerges as a determinant factor for an unfavorable prognosis in these patients. Autoimmune Encephalitis, characterized by its rapid evolution, demands a decisive approach, not justifying the wait for antibody panel results. Among the first-line therapies, corticosteroids, immunoglobulin, and plasmapheresis stand out. Rituximab represents a major second-line therapy, indicated for severe and/or refractory cases of anti-NMDA encephalitis. There is no consensus on treatment duration, typically maintained for 6-12 months, with periodic assessments and a multidisciplinary approach. **Objectives:** Propose strategies to enhance early diagnosis and clinical management of patients with autoimmune encephalitis treated at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre through a care protocol. **Methodology:** Narrative review of articles published in the last 5 years on autoimmune encephalitis in high-impact journals and development of a flowchart for the care of patients admitted to the Hospital de Clínicas de Porto Alegre with suspected autoimmune encephalitis. **Conclusion:** Confronted with the complexity nature of a challenging neurological syndrome, establishing a systematic care process emerges as an essential approach to enhance the care of these patients.

Keywords: Autoimmune Encephalitis, Paraneoplastic Syndrome, Paraneoplastic Encephalitis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 01 - Frequência de anticorpos séricos para encefalites autoimunes em adultos e crianças

Gráfico 02 - Frequência de anticorpos identificados no LCR para encefalites autoimunes em adultos e crianças

Gráfico 03 - Gráfico de densidade demonstrando a distribuição dos biomarcadores AE-Ab pela variável contínua de idade

Gráfico 04 - Frequência de anticorpos associados a encefalite autoimune identificados na série de casos realizada em diversos serviços brasileiros

Figura 01 - Subtipos anatômicos das encefalites autoimunes

Tabela 01 - Classificação dos anticorpos conforme o risco de neoplasia oculta

Anexo 01 - Frequência das manifestações clínicas conforme o subtipo de anticorpo antineuronal

Anexo 02 - Manifestações clínicas conforme subtipo de anticorpo antineuronal

Apêndice 01 - Fluxograma de investigação para encefalites autoimunes

LISTA DE ABREVIATURAS

AE-Abs	Anticorpos associados a encefalite autoimune
AMPA	Receptor amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato
ANNA1	Anticorpo nuclear antineuronal 1 (Anti-Hu)
CASPR2	Proteína tipo 2 associada a contactina
EA	Encefalite Autoimune
EEG	Eletroencefalograma
GABA _b -R	Receptor ácido aminobutírico b
GAD	Descarboxilase do ácido glutâmico
GlyR	Receptor de glicina
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LGI1	Proteína-1 rica em leucina inativada
MOG	Glicoproteína de mielina de oligodendroglíocito
NEOS	Escore de <i>status</i> funcional na encefalite anti-NMDAR
NMDAR	Receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato
OD	Odds ratio
RM	Ressonância Magnética
SNC	Sistema Nervoso Central
TC	Tomografia Computadorizada

SUMÁRIO

1. Introdução	8
2. Objetivos	9
3. Metodologia	9
4. Revisão da Literatura	10
4.1 Encefalite Autoimune	10
4.1.1 Fisiopatologia	11
4.1.2 Epidemiologia	11
4.1.3 Manifestações Clínicas	16
4.1.4 Investigação Complementar	18
4.2 Critérios Diagnósticos	20
4.3 Diagnósticos Diferenciais	22
4.3.1 Infecção	23
4.3.2 Crise convulsiva	23
4.3.3 Medicamentos	23
4.3.4 Disautonomias	24
4.3.5 Insuficiência Hepática ou Renal	24
4.3.6 Eletrólitos	24
4.3.7 Endócrino-Metabólicas	24
4.3.8 Tóxicos	25
4.3.9 Vascular	25
4.3.10 Autoimunes Sistêmicas	25
5. Proposta do protocolo institucional para o atendimento de pacientes com suspeita para encefalite autoimune	26
5.1 Fluxograma Investigação	26
5.1.1 Exames Laboratoriais	26
5.1.2 Imagem	26
5.1.3 LCR	26
5.1.4 EEG	27
5.2 Investigação Paraneoplásica	27
5.2.1 Fluxograma Investigação	
5.2.2 Quando repetir	
5.3 Tratamento	28
5.3.1 Quando iniciar	28
5.3.2 Terapias de Primeira Linha	28
5.3.3 Terapias de Segunda Linha	29
6. Conclusão	30
7. Referências	31
Apêndice A - Fluxograma Atendimento Encefalite Autoimune Possível	

INTRODUÇÃO

A Encefalite Autoimune é uma síndrome neurológica caracterizada por uma resposta imunológica contra os próprios antígenos do sistema nervoso. Podemos classificar em anticorpos em dois grupos: onconeurais e antígenos de superfície. Do ponto de vista etiológico, EA podem ser subdivididas em paraneoplásicas, pós infecciosas, iatrogênicas e idiopáticas.

O diagnóstico é complexo devido a diversidade de apresentações clínicas sendo fundamental a investigação complementar para o diagnóstico. O papel da investigação e identificação dos anticorpos é essencial uma vez que apresentam impacto etiológico, terapêutico e prognóstico. Destaca-se no arsenal de ferramentas para investigação complementar com intuito de afastar diagnósticos diferenciais e confirmar o quadro de encefalite autoimune: exames laboratoriais, Líquor, eletroencefalograma e ressonância magnética de crânio.

Os critérios de Grauss et al. 2016 classicamente utilizados no contexto de encefalite autoimune permitem a avaliação estruturada de pacientes com síndrome neurológica subaguda usando dados clínicos e paraclínicos para determinar diferentes níveis de certeza diagnóstica (provável, possível ou definida). Através desta abordagem, os níveis de evidência de encefalite autoimune provável e definitiva podem ser alcançados precocemente e as terapias implementadas rapidamente, com a possibilidade de ajustar o diagnóstico e o tratamento quando os resultados dos anticorpos estiverem disponíveis. Com vistas a aprimorar a identificação desses pacientes, novas propostas vêm sendo ofertadas com a possibilidade de inclusão, nos critérios diagnósticos de encefalite autoimune, de pacientes com crise convulsiva ou síndrome de tronco isolada, na presença de anticorpos específicos.

O atraso para o início da terapia imunossupressora representa um dos principais fatores de pior prognóstico nos pacientes com EA. A encefalite autoimune representa uma síndrome neurológica grave com rápida evolução e não devemos aguardar o resultado dos painéis de anticorpos para a tomada de decisão. Dentre as terapias de primeira linha destaca-se corticoterapia, imunoglobulina e plasmaferese. Rituximabe representa uma das principais terapias de segunda linha, indicado principalmente para casos graves e/ou refratários de encefalite anti-NMDA. Não existe consenso em relação ao tempo de manutenção do tratamento, sendo mantido geralmente por 6-12 meses, com necessidade de reavaliações periódicas e abordagem multidisciplinar.

OBJETIVOS

Propor estratégias operacionais e sistematizadas para aprimorar o diagnóstico precoce e manejo clínico dos pacientes com encefalite autoimune atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre através de um protocolo assistencial.

METODOLOGIA

Foi realizado uma revisão narrativa da literatura utilizando termos: "Autoimmune Encephalitis", "Paraneoplastic Syndrome", "Paraneoplastic Encephalitis", "Limbic Encephalitis", sendo priorizado artigos publicados nos últimos 5 anos em revista de alto impacto. A partir dessas informações foi elaborado um documento descritivo e uma representação visual na forma de fluxograma para o atendimento sistematizado dos pacientes admitidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre com suspeita de Encefalite Autoimune.

REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Encefalite Autoimune

A Encefalite Autoimune (EA) é uma síndrome neurológica caracterizada por uma resposta imune celular e/ou humoral direcionada contra antígenos próprios de qualquer tipo de célula no sistema nervoso (neurônio, astrócito, oligodendroglíocito).

As EAs podem ser manifestações de uma síndrome paraneoplásica, mas não são sinônimos. A proposta de classificação de Abboud et al. 2021 ilustra as diferentes etiologias relacionadas à EA. Além da condição paraneoplásica, gatilhos infecciosos (por exemplo, encefalite herpética) também são descritos como eventos precipitantes (Hochmeister et al. 2018). Contudo, na maioria dos casos não é possível identificar um fator desencadeante, permanecendo como etiologia indeterminada. Da mesma forma, ascende a preocupação no que tange aos efeitos colaterais associados ao uso recente de terapias imunomoduladoras com inibidores de checkpoint e risco de lesões neurológicas desmielinizantes autoimunes (Greenlee et al. 2022).

Os pacientes com EA cursam com uma apresentação clínica heterogênea a depender do local do SNC acometido e tipo de anticorpo associado, o que torna o diagnóstico desafiador. De forma geral, o quadro clínico caracteriza-se por uma evolução subaguda de alterações cognitivas-comportamentais, crises convulsivas, distúrbios do movimento, disautonomias e alterações do sono. Em alguns casos é possível identificar febre e síndrome viral-like como sintomas prodrômicos (Varley et al. 2023).

Um curso recorrente pode apontar para uma etiologia autoimune, mas ao contrário do curso típico remitente-recorrente da esclerose múltipla e de doenças inflamatórias sistêmicas, as recidivas de EA são raras e muitas vezes resultam de tratamento insuficiente ou de interrupção rápida da imunoterapia (Pruss, 2021) Um curso monofásico é mais comum na EA idiopática, enquanto um curso progressivo pode ser observado em algumas síndromes paraneoplásicas, especialmente na degeneração cerebelar paraneoplásica, que tende a estabilizar após o tratamento do câncer (Abboud et al. 2021).

O tratamento inclui terapias imunossupressoras com objetivo de atenuar a resposta imunológica, minimizar as sequelas neurológicas e promover a recuperação funcional.

Em torno de 50% dos pacientes com encefalite por anticorpo antirreceptor N-metil-D-aspartato (NMDAR) apresentam falha nas terapias imunossupressoras iniciais e 12% cursam com recidiva da encefalite. Recorrências podem ocorrer em 31% dos pacientes com anticorpo anti-proteína-1 rica em leucina inativada (LGI1) e

10% dos casos com anticorpo positivo contra proteína tipo 2 associada a contactina (CASPR2), muitas vezes anos após o primeiro episódio (Yang et al. 2021).

Apesar dos avanços crescentes no conhecimento dessa síndrome neurológica, não existe consenso acerca da duração que devem ser mantidas as terapias imunoterápicas. No entendimento de que se trata de condições agudas e que um curso remitente-recorrente é incomum, as terapias geralmente são mantidas em torno de 6-12 meses, sendo a decisão da manutenção do tratamento avaliada caso-caso conforme a gravidade inicial do caso, tipo de anticorpo isolado, risco de recorrência das crises e segurança da terapia de manutenção (Uy et al. 2021).

4.1.1 Fisiopatologia

Os anticorpos podem ser classificados de acordo com o antígeno alvo: intracelular (onconeurais) ou extracelular (sinapses e superfície neuronal). Os antígenos de superfície caracterizam-se por uma resposta mediada por anticorpos, tendem a afetar indivíduos mais jovens e apresentam maior resposta ao tratamento imunoterápico. Por sua vez, os anticorpos onconeurais representam uma resposta mediada por células T, tendem a afetar indivíduos mais velhos, estão fortemente associados à etiologia paraneoplásica e costumam apresentar refratariedade às terapias imunoterápicas (Gastaldi et al. 2024). Muito se discute se os anticorpos onconeurais de fato apresentam uma atividade patogênica direta ou se representam um epifenômeno da resposta mediada por células T (Greenlee et al. 2022).

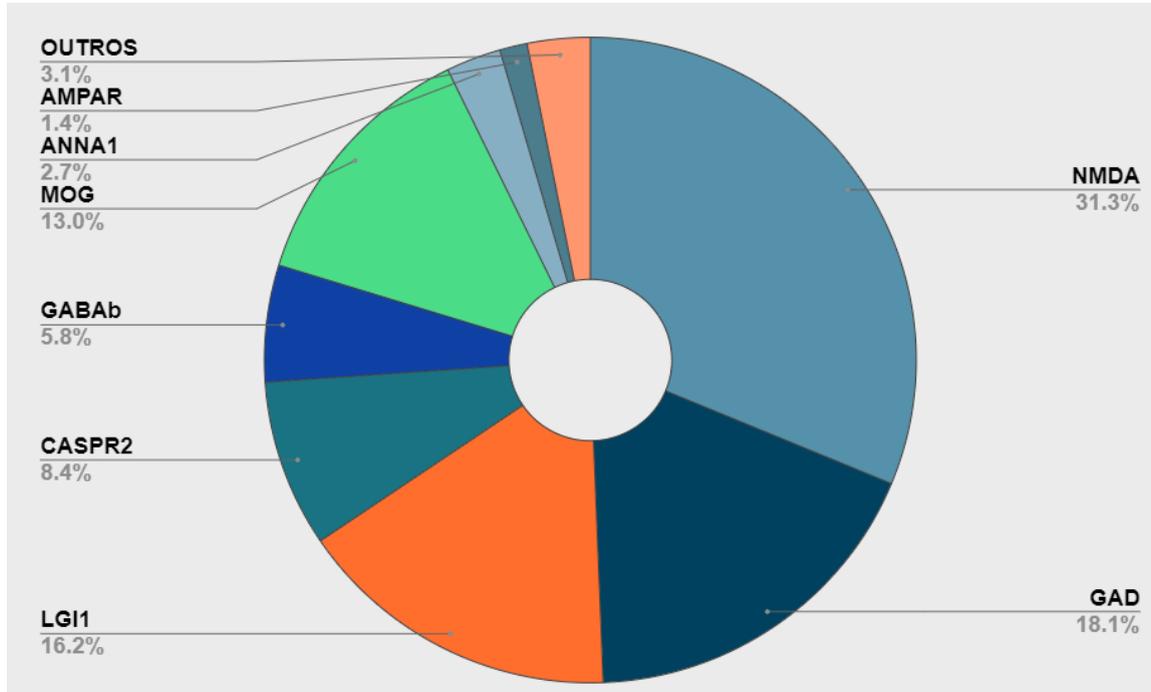
4.1.2 Epidemiologia

A EA apresenta uma prevalência média de 10 casos a cada 100.000 habitantes (Abboud et al. 2021). Conforme dados de Dubey et al. 2018, é crescente o número de casos a cada ano. Comparando dados entre 1995-2005 x 2006-2015, a taxa de incidência anual a cada 100.000 pessoas para casos de encefalite autoimune passou de 0,4 para 1,2 casos. De modo que, a taxa de incidência anual de meningoencefalites infecciosas permaneceu constante no mesmo período com valor de 1,0 (Dubey et al. 2018). Além disso, a EA representa hoje a principal causa de *new-onset refractory status epilepticus* - *NORSE* na população adulta (Gillinder et al. 2022).

A partir de dados obtidos de extensa coorte americana realizada por Kunchok et al. 2022, dos 22.472 adultos submetidos à análise sérica de anticorpos antineuronais, 814 (3,6%) foram soropositivos para anticorpos associados a encefalites autoimunes (AE-Abs). Os mais comuns foram NMDAR-IgG (193, 24,6%), GAD65 (169, 21,5%) e LGI1 (161, 20,5%). Além disso, dos 18.745 adultos submetidos a análise no líquido de anticorpos antineuronais, 796 (4,2%) foram positivos. Os mais comuns foram NMDAR-Ig (299, 39,7%), GAD (125, 28,5%) e LGI1 (86, 11,4%). Neste trabalho, os fatores de idade e sexo analisados, foram determinantes da frequência de detecção dos AE-Abs.

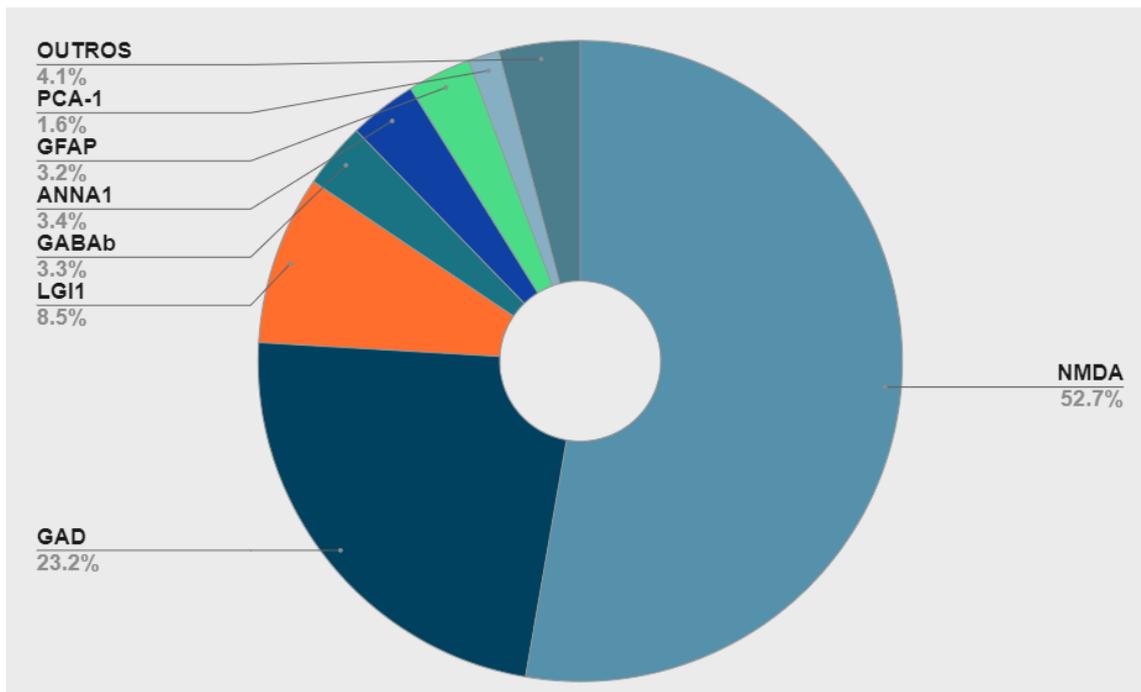
Para pacientes <60 anos, o NMDA-R-IgG foi o biomarcador AE-Ab mais comumente detectado. Enquanto que em pacientes >60 anos, o LGI1-IgG foi o mais comum. O sexo feminino foi associado a NMDA-R-IgG e GAD-IgG. O sexo masculino foi associado ao LGI1-IgG.

Gráfico 01



Adaptado de Kunchok et. al 2022. Frequência de anticorpos séricos para encefalites autoimunes em adultos e crianças.

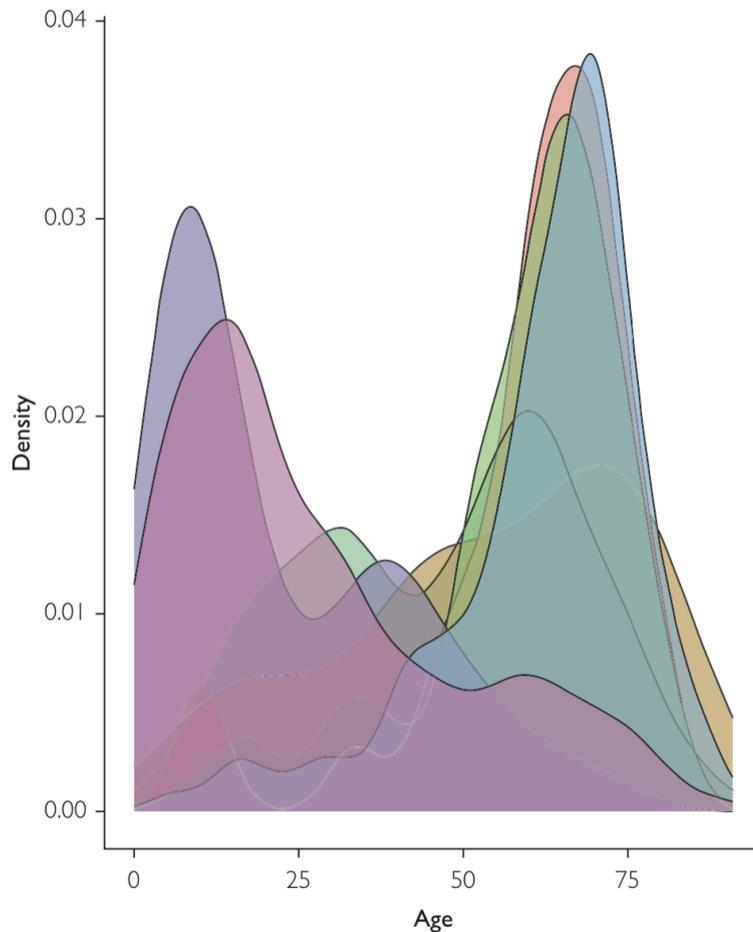
Gráfico 02



Adaptado de Kunchok et. al 2022. Frequência de anticorpos identificados no LCR para encefalites autoimunes em adultos e crianças.

A idade de apresentação é variável, porém destaca-se o padrão de pico bimodal da apresentação ilustrado pelo Gráfico 03. Análises multivariadas revelaram uma associação significativa entre pacientes jovens (<20 anos) e a detecção de anticorpos NMDAR-IgG e MOG-IgG, com odds ratios (OR) de 8,11 e 7,84, respectivamente ($P < 0,001$). Por outro lado, a faixa etária >65 anos mostrou associação significativa com a presença de anticorpos GABAB-IgG, LGI1-IgG, CASPR2-IgG e ANNA1-IgG, com OR de 7,33, 14,98, 3,67 e 14,53, respectivamente ($P < 0,001$).

Gráfico 03

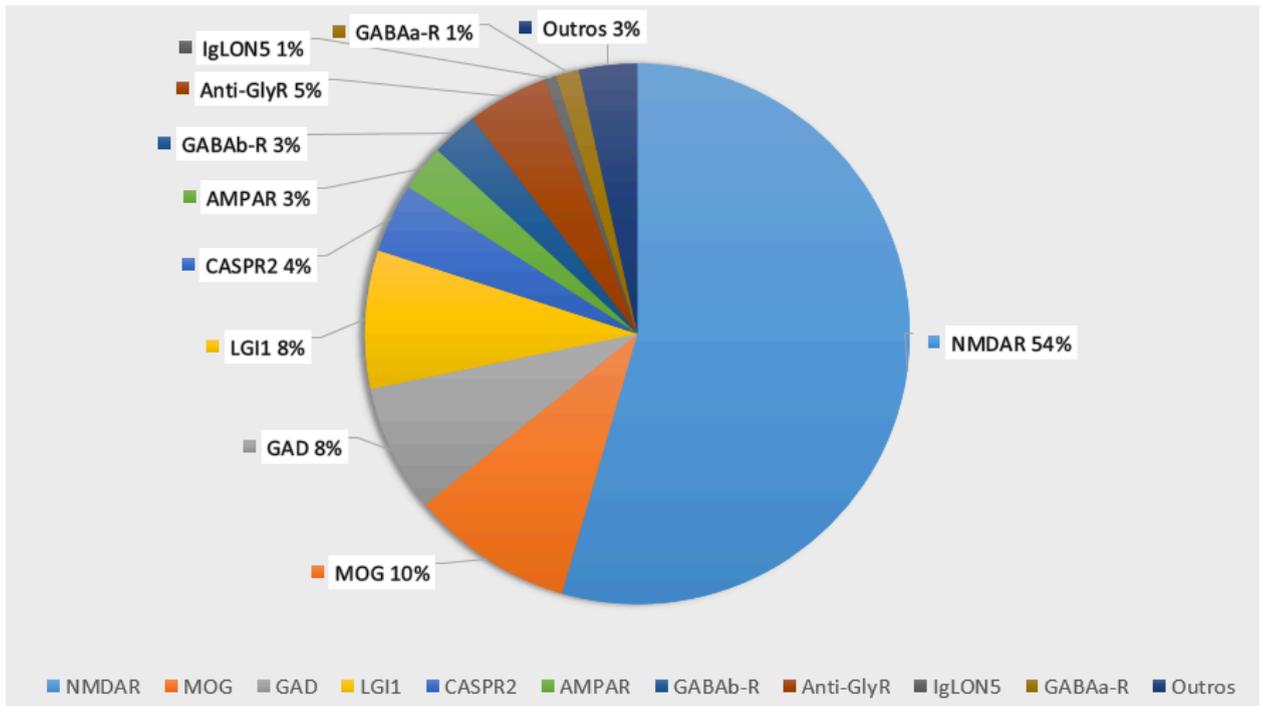


Adaptado de Kunchok et al. 2022. Gráfico de densidade demonstrando a distribuição dos biomarcadores AE-Ab pela variável contínua de idade.

No Brasil, o principal anticorpo associado às EAs é o anti-NMDA, seguido pelo Anti-LGI1, Anti-GAD, Anti-GlyR, Anti-CASPR2 e Anti-AMPAr (Dutra et al. 2023).

Os resultados na população pediátrica nacional seguem também os dados internacionais, demonstrando NMDA (38% da população pediátrica) e MOG (26% da população pediátrica) como os principais anticorpos encontrados.

Gráfico 04



Adaptado de Dutra et.al 2023. Frequência de anticorpos associados a encefalite autoimune identificados na série de casos realizada em diversos serviços brasileiros.

A variabilidade da etiologia paraneoplásica nas encefalites autoimunes também é notória, a depender dos tipos de anticorpos identificados. A Tabela 1 exemplifica a classificação dos anticorpos em 3 grupos conforme o risco de neoplasia oculta (Graus et al. 2021). Até o momento, considerando os dados nacionais, o único estudo multicêntrico revelou uma prevalência de etiologia paraneoplasia de apenas 6%. Entre as neoplasias identificadas, destacaram-se o timoma (33%) e o teratoma ovariano (22%) como os tipos mais frequentes (Dutra et al. 2023).

Tabela 01

Risco Paraneoplásico	Anticorpo	% Câncer	Neoplasia geralmente associada
Alto (>70%)	Hu (ANNA-1)	85	Pulmão, Tumor Neuroendócrino, Neuroblastoma
	CV2/CRMP5	>80	CPPC, Timoma
	SOX1	>90	CPPC
	Yo (PCA-1)	>90	Mama e Ovário
	Ri (ANNA-2)	70	Mama, Pulmão
	Anfifisina	80	CPPC, Mama
	Tr	90	Linfoma Hodgkin
	Ma2	>75	Testículo, CPNPC
	KLHL11	80	Testículo
Moderado (30-70%)	AMPAR	>50	CPPC, Timoma
	mGluR5	>50	Linfoma Hodgkin
	NMDA	38	Teratoma
	CASPR2*	50	Timoma
Baixo (<30%)	LGI1	<10	Timoma, Tumor Neuroendócrino
	CASPR2**	<30	Timoma
	mGluR1	<30	Hematológicos
	GABAaR	<30	Timoma
	GAD65	<15	CPPC
	DPPX	<10	Neoplasia Células B
	GlyR	<10	Timoma, Linfoma Hodgkin
	GFAP	20	Teratoma, Adenocarcinoma
	AQP4	<5	Adenocarcinoma

Adaptado de Graus et al. 2021. Classificação dos AE-Abs conforme risco de associação com neoplasia oculta.

*CASPR2 fenótipo de Síndrome de Morvan. **CASPR2 demais fenótipos.

CPPC = Carcinoma Pulmonar de Pequenas Células. CPNPC = Carcinoma Pulmonar Não-Pequenas Células

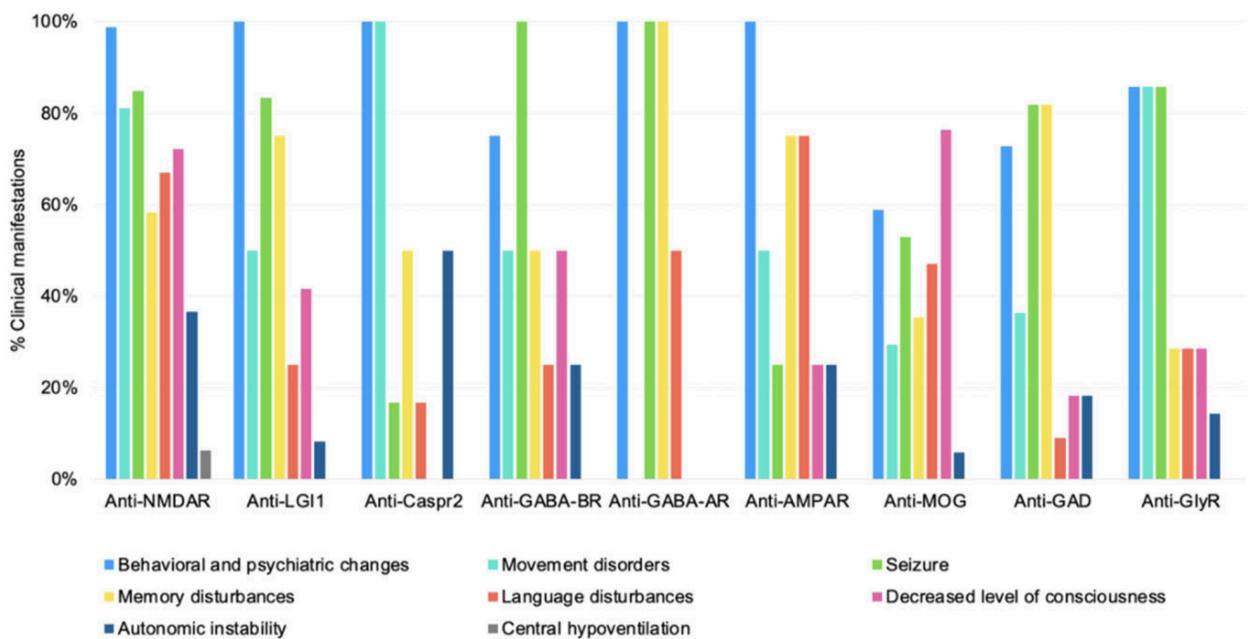
No que concerne à encefalite anti-NMDA, que figura como o principal subtipo encontrado em diferentes populações, tem em sua descrição clássica a ocorrência em mulheres jovens associado a presença de teratoma ovariano (Flanagan et al. 2021). No entanto, o acometimento de pacientes do sexo masculino pode ser observado em até 30% dos casos. A prevalência de teratoma ocorre em cerca de 10-30% dos casos, sendo que no Brasil, das 79 encefalites Anti-NMDA presentes no estudo multicêntrico publicado em Outubro de 2023, apenas 1 caso foi capaz de identificar esta associação (Dutra et. al 2023).

4.1.3 Manifestações Clínicas

A apresentação clínica é altamente variável e dependente do local de acometimento no sistema nervoso e do anticorpo associado. O Anexo 01 mostra as principais formas de apresentação clínica encontradas na população brasileira (Dutra et al. 2023). Dentre as manifestações clínicas, destaca-se: alterações comportamentais, distúrbios do movimento, crises convulsivas e alterações autonômicas. Os sintomas psiquiátricos encontram-se como manifestação clínica

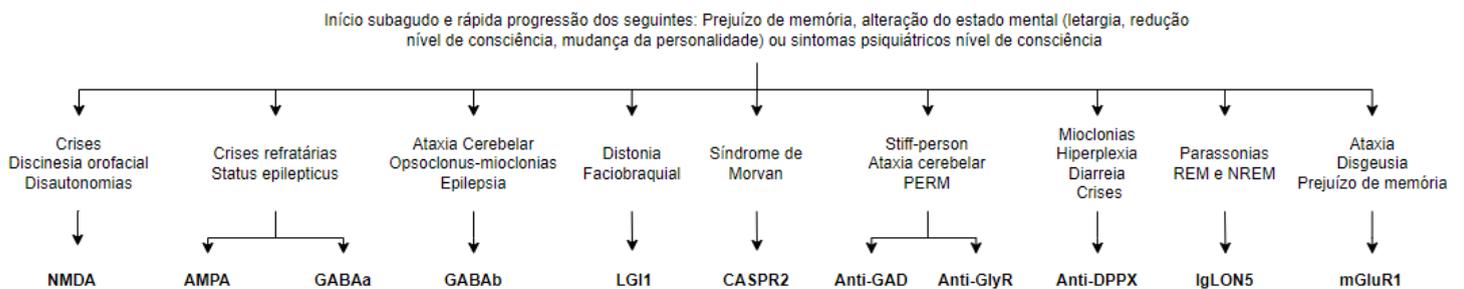
mais frequente (94% dos pacientes EA positivo). A crise convulsiva é uma manifestação comum, presente em torno de 77% dos pacientes EA+, e pode apresentar gravidades variadas, desde crise focal até status epiletico refratário. A apresentação dos distúrbios do movimento é ampla com uma prevalência de 67% dos casos, sendo identificado casos de ataxia, coreia, distonia, mioclonias e discinesia oromandibular - a qual é comumente associada a encefalite Anti-NMDA. Disautonomias como sudorese, hipertensão, taquicardia e hipoventilação central são comumente descritas (Orozco et al. 2023). Não há até o momento sinais ou sintomas patognomônicos para EA, porém determinadas manifestações são altamente correlacionadas a determinados anticorpos, conforme ilustra o Anexo 02 (Dutra et al. 2018).

Anexo 01



Adaptado de Dutra et al. 2023. Frequência de manifestações clínicas conforme o subtipo de anticorpo antineuronal

Anexo 02



Adaptado de Dutra et al. 2018. Manifestações clínicas conforme subtipo de anticorpo antineuronal.

4.1.4 Investigação Complementar

Diante da miscelânea de sinais e sintomas, a investigação com exames complementares é essencial para o diagnóstico. Os exames laboratoriais tem como objetivo principal afastar outras etiologias. Em geral, os resultados dos exames de sangue são normais, sendo a hiponatremia a principal alteração encontrada, principalmente quando associados ao anticorpo Anti-LGI1 (Abboud et al. 2021).

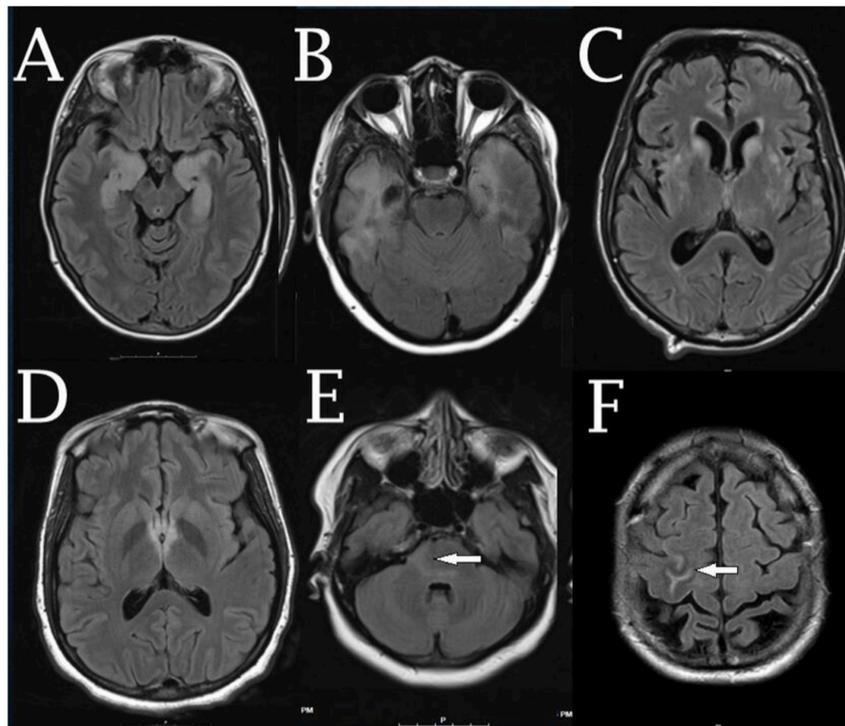
Eletroencefalograma (EEG)

O EEG costuma revelar anormalidades inespecíficas, incluindo desaceleração focal ou generalizada, atividade epileptiforme e descargas epileptiformes lateralizadas periódicas. O achado típico de *extreme delta brush* associada a encefalite Anti-NMDA é encontrado em apenas 30% dos casos, motivo pelo qual sua ausência não afasta o diagnóstico (Gillinder et al. 2022). Igualmente, a ausência de anormalidades não exclui o diagnóstico. Como ilustração, pacientes anti-LGI1, comumente associados a crises convulsivas com descrição clássica de distonia faciobraquial, podem apresentar EEG normal, mesmo durante a ocorrência dos episódios. Uma das possíveis explicações para EEG comumente normal nas EA é a localização profunda da zona ictal (Gillinder et al. 2022).

Neuroimagem

A ressonância magnética (RM) de crânio é a modalidade de neuroimagem de escolha. Além de descartar diagnósticos diferenciais, a RM com contraste pode mostrar alterações sugestivas de EA. Embora exista a descrição clássica de lesões temporais bilaterais, a EA revela uma ampla gama de variações nos achados de imagem (Li et al. 2023). A Figura 1 ilustra as diferentes formas de alteração na RM associadas a encefalite autoimune (Abboud et al. 2021). Da mesma forma, uma imagem normal não exclui o diagnóstico. Por exemplo, em 65% das RM iniciais realizadas nos pacientes com EA Anti-NMDA não apresentam alterações (Dutra et al. 2018).

Figura 01



Adaptado de Abboud et al. 2021. Os subtipos anatômicos das encefalites autoimunes. (A) Encefalite Límbica, (B) Encefalite Cortical/Subcortical, (C) Encefalite Estriatal, (D) Encefalite Diencefálica, (E) Encefalite de Tronco Encefálico, (F) Meningoencefalite

Líquido Céfaló-Raquidiano (LCR)

A análise do LCR desempenha um papel central em todos os critérios diagnósticos de encefalite, incluindo encefalite infecciosa, e tem um papel semelhante na detecção de autoanticorpos em casos suspeitos de encefalite autoimune (Graus et al. 2016).

Os resultados do LCR costumam apresentar alterações leves e inespecíficas como pleocitose linfomonocitária e aumento de proteínas. A presença de mais do que 20 células no LCR é descrita em alguns trabalhos como fator de pior prognóstico (Dalmau et al. 2019). No entanto, a ausência de pleocitose não exclui encefalite autoimune - 59% dos pacientes com encefalite associada a anticorpos LGI1 não apresentam pleocitose no LCR (Abboud et al. 2021). Estudos normais de rotina no LCR não implicam que não haja síntese intratecal de IgG ou ausência de LCR anticorpos (Graus et al. 2016). Dessa forma, a identificação de bandas oligoclonais pode auxiliar o diagnóstico (Orozco et al. 2023).

A detecção dos autoanticorpos específicos para antígenos do SNC estabelece diagnóstico definitivo em pacientes com alta suspeita clínica, e podem ser úteis na descrição de novas síndromes clínicas associadas aos autoanticorpos. Apesar da variabilidade de achados de imagem relacionados a EA, de acordo com

os critérios de Graus et al. 2016, a presença de encefalite límbica bilateral (Figura A, imagem A) é o único achado de ressonância magnética suficiente para diagnosticar EA definitivo no cenário clínico correto (por exemplo, estudos virais negativos no LCR), mesmo na ausência de anticorpos antineuronais. Todos os outros os padrões de RM (hipersinal cortical/subcortical, estriado, diencefálico e tronco cerebral ou encefalomielite e meningoencefalite) podem apoiar possíveis ou prováveis EA, a menos que o painel de anticorpos seja positivo para um anticorpo clinicamente relevante (Abboud et al. 2021).

De forma geral, recomenda-se a testagem tanto no soro como no LCR para a maioria dos autoanticorpos, sendo que alguns possuem positividade maior no LCR com alta produção intratecal, enquanto outros possuem um predomínio de produção mais sistêmica. Desta forma, a depender do autoanticorpo específico a ser testado, a positividade predominante do LCR ou no soro devem ser valorizados no diagnóstico (Graus et al. 2021). Por exemplo, em pacientes com encefalite anti-NMDA, observa-se a presença de 14% de anticorpos no LCR, mas não no soro. Adicionalmente para encefalite anti-NMDA, a quantificação dos anticorpos no LCR demonstra uma correlação mais precisa com o quadro clínico do que as concentrações encontradas no soro (Graus et al. 2016).

Ademais, os impactos decorrentes da identificação do anticorpo associado a condição clínica ultrapassam a mera definição etiológica (Budhram et al. 2023). A depender do anticorpo encontrado é que se fará necessário ou não a investigação periódica de neoplasias ocultas. Conforme a recomendação de diferentes guidelines, não é necessário repetir exames para rastreamento paraneoplásico em pacientes com anticorpo associado a baixo risco paraneoplásico (Graus et al. 2021). Esse enfoque é particularmente relevante, pois visa minimizar a exposição de radiação ao paciente e reduzir custos ao sistema de saúde.

Da mesma forma, a identificação do anticorpo também representa um fator importante para estimar a recorrência dos sintomas e a expectativa da necessidade em prolongar ou não a terapia imunossupressora (Orozco et al. 2023).

4.2 Critérios Diagnósticos

Os critérios de Graus et al. 2016 classicamente utilizados no contexto de encefalite autoimune permitem a avaliação estruturada de pacientes com síndrome neurológica subaguda usando dados clínicos e paraclínicos para determinar diferentes níveis de certeza diagnóstica (provável, possível ou definida).

Através desta abordagem, os níveis de evidência de encefalite autoimune provável e definitiva podem ser alcançados precocemente e as terapias implementadas rapidamente, com a possibilidade de ajustar o diagnóstico e o tratamento quando os resultados dos anticorpos estiverem disponíveis.

Considerando a perspectiva nacional, devido às dificuldades na obtenção de resultados dos painéis de anticorpos - conforme os dados publicados no estudo multicêntrico brasileiro por Dutra et al. 2023, o prazo até a obtenção do resultado do anticorpo foi de $5,97 \pm 10,3$ meses. Dessa forma, optamos por manter os critérios diagnósticos de 2016, apesar da tendência em ampliar os critérios conforme ilustrado por Orozco et al. 2023. Nesta última revisão realizada pela equipe da Mayo Clinic, os autores analisaram 538 pacientes e propuseram a inclusão de pacientes com crise convulsiva ou síndrome de tronco encefálico isolada associado a presença do anticorpo IgG específico para EA nos critérios diagnósticos. Os autores demonstraram que dos 538 pacientes, 33% (n=177) dos casos de EA encefalite definida não preencheram os critérios de EA possível de 2016. Entre esses casos, 65 pacientes (12% do total de pacientes) apresentaram crise convulsiva isolada e 55 pacientes (10% do total de pacientes) apresentaram síndrome do tronco encefálico isolada (55, 10% do total de pacientes) sem achados supratentoriais, totalizando 120 pacientes (Orozco et al. 2023).

4.2.1 Critério Diagnóstico Encefalite Autoimune Possível

Todos os 3 itens devem ser preenchidos:

1. Início subagudo com rápida progressão em intervalo <3 meses (prejuízo na memória de trabalho, alteração de consciência*, sintomas psiquiátricos)
2. Pelo menos 1 dos seguintes:
 - 2.1 Novo déficit neurológico focal
 - 2.2 Crise convulsiva nova sem fator causal conhecido
 - 2.3 LCR com pleocitose
 - 2.4 RM sugestiva de encefalite†
3. Não explicado por outras causas minimamente investigadas

*Estado mental alterado definido como nível de consciência diminuído ou alterado, letargia ou mudança de personalidade. †Hipersinal T2/FLAIR altamente restritas a um ou ambos os lobos temporais mediais (encefalite límbica) ou em áreas multifocais envolvendo substância cinzenta, substância branca ou ambas compatíveis com desmielinização ou inflamação.

4.2.2 Critério Diagnóstico Encefalite Autoimune Límbica Definida

Todos os 4 itens devem ser preenchidos*

1. Início subagudo com rápida progressão em intervalo <3 meses (prejuízo da memória de trabalho, crises convulsivas ou sintomas psiquiátricos sugestivos de envolvimento do sistema límbico)
2. Anormalidades cerebrais bilaterais na RM evidenciadas nas sequências T2/FLAIR altamente restritas aos lobos temporais mediais
3. Pelo menos 1 dos seguintes:
 - 3.1 EEG com atividade epiléptica ou presença de ondas lentas envolvendo o lobo temporal
 - 3.2 LCR com pleocitose >5 células/mm³

4. Exclusão razoável de outros diagnósticos

*Se um dos 4 critérios não for preenchido, o diagnóstico de encefalite límbica só poderá ser realizado na presença de anticorpo positivo.

4.2.3 Critério Diagnóstico Encefalite Autoimune Provável e anticorpo negativo

Todos os 4 itens devem ser preenchidos:

1. Início subagudo com rápida progressão em intervalo <3 meses (prejuízo da memória de trabalho, alteração do nível/conteúdo de consciência ou sintomas psiquiátricos)
2. Exclusão de outras encefalites autoimunes (encefalite límbica típica, encefalite de Bickerstaff, encefalomielite aguda disseminada)
3. Ausência de autoanticorpos no sangue e LCR, e presença de pelo menos 2 dos seguintes:
 - 3.1 RM sugestiva de EA
 - 3.2 LCR com pleocitose, presença de bandas oligoclonais específicas no LCR ou índice elevado de IgG no LCR ou ambos
 - 3.3. Biópsia cerebral com evidência de infiltrado inflamatório e excluindo outras etiologias (ex, tumor)
4. Exclusão razoável de outros diagnósticos

4.2.4 Critérios Diagnósticos de Encefalite anti-NMDA

1. Início agudo-subagudo (<3 meses) dos 4 dos 6 sintomas*†:
 - 1.1 Alteração comportamental (psiquiátrica) ou disfunção cognitiva
 - 1.2 Alteração de linguagem
 - 1.3 Crise convulsiva
 - 1.4 Distúrbio do movimento, discinesias ou rigidez/postura anormal
 - 1.5 Redução do nível de consciência
 - 1.6 Disautonomia ou hipoventilação central
2. Pelo menos 1 dos achados abaixo:
 - 2.1 EEG alterado (atividade epileptogênica, atividade lenta/desorganizada focal ou difusa, extreme delta brush)
 - 2.2 LCR com pleocitose ou presença de bandas oligoclonais
3. Exclusão razoável de outros diagnósticos

*O diagnóstico pode ser realizado na presença de 3 dos 6 sintomas acima na presença de teratoma.

†O diagnóstico de encefalite autoimune anti-NMDAR definida pode ser feito na presença de um ou mais sintomas dos 6 apresentados, caso seja identificado o anticorpo no LCR, depois da exclusão razoável de outros diagnósticos.

4.3 Diagnósticos Diferenciais

Em se tratando de uma síndrome neurológica com uma variabilidade marcada em sua expressão clínica e ausência de achados patognomônicos, os

critérios diagnósticos da EA acabam englobando um número amplo de diagnósticos diferenciais (Flanagan et al. 2022).

A partir disso, precisamos de um baixo limiar para suspeitar dessa condição, mas entender que sem uma análise crítica do caso clínico, um grande número de pacientes se enquadraria nos critérios diagnósticos, aumentando os custos da investigação com a solicitação não criteriosa dos painéis de anticorpos (Van Steenhoven et al. 2023). Abaixo, destacamos alguns diagnósticos diferenciais que merecem discussão adicional.

4.3.1 Infecção

Da mesma forma que a Encefalite Autoimune, as infecções do SNC apresentam um diagnóstico desafiador pela variabilidade de apresentação clínica e necessidade do início precoce das terapias. Na suspeita de EA é fundamental afastar etiologia infecciosa, já que a terapia imunossupressora tem o potencial de piorar uma causa infecciosa subjacente.

Além disso, infecções fora do SNC também podem se apresentar com alterações comportamentais e redução do limiar convulsivo, principalmente em pacientes idosos ou com lesão prévia no SNC. A partir disso, é fundamental um rastreio inicial de condições infecciosas.

As manifestações relacionadas ao vírus HIV são extensas e muitas podem apresentar-se com quadro clínico similar à EA. Destacam-se síndrome de imun conversão, infecções oportunistas e até mesmo condições autoimunes, como a Encefalite CD8. O diagnóstico e tratamento das manifestações relacionadas ao HIV estão fora do escopo deste protocolo, entretanto, indicamos a solicitação de sorologia para HIV no início da investigação de pacientes com suspeita de EA.

4.3.2 Crise Convulsiva

Encefalite Autoimune representa a principal causa de *new-onset refractory status epilepticus - NORSE* com início no adulto (Gillinder et al. 2022). No entanto, a apresentação clínica com crise convulsiva isolada é incomum e deve levar a suspeita de outros diagnósticos diferenciais.

Nos pacientes com epilepsia prévia, as principais causas de crise convulsiva na emergência são: má adesão às terapias farmacológicas, uso incorreto das medicações, CNEP (crise não epiléptica psicogênica) e redução do limiar convulsivo por outras etiologias mais comuns : infecção, alteração hidroeletrólítica, uso recente de outras medicações com interação farmacológica e redução do limiar convulsivo (Wirrell et al. 2022).

4.3.3 Medicamentos

Efeitos secundários às terapias medicamentosas são frequentes na prática clínica e devem ser sempre consideradas no diagnóstico diferencial de manifestações neurológicas agudas, principalmente em pacientes predispostos como idosos, doença renal crônica e uso de politerapia. Destaca-se os anticonvulsivantes como fenitofina associados a quadro de sonolência e ataxia, opióides, benzodiazepínicos, beta-lactâmicos - em especial cefepime os quais estão associados ao quadro de encefalopatia com mioclonias e crises convulsivas - gabapentina/pregabalina associados à sonolência e mioclonias.

4.3.4 Disautonomias

As encefalites autoimunes podem estar associadas a disautonomias (ex, NMDA, CASPR2), mas, via de regra, não ocorrem de forma isolada, sendo necessário outros sinais e sintomas para a sua suspeita clínica.

O uso de droga vasoativa não contraindica a pesquisa de encefalites autoimunes, mas entendemos que pacientes em piora hemodinâmica é necessário priorizar a estabilidade clínica e prosseguir com investigação de outras etiologias, antes de suspeitar de encefalite autoimune.

4.3.5 Insuficiência Hepática ou Renal

Pacientes com insuficiência renal ou hepática podem apresentar alterações do nível e conteúdo de consciência, crises convulsivas e distúrbios do movimento, em especial, mioclonias. Essas manifestações podem estar presentes tanto no contexto de descompensação aguda como complicações crônicas da doença de base. Em pacientes com EA, não se espera encontrar alterações hepáticas ou renais significativas.

4.3.6 Eletrólitos

Alterações hidroeletrólíticas estão associadas a diferentes apresentações neurológicas, tanto agudas como crônicas. Importante o rastreo dessas alterações reversíveis e correção adequada. Nos pacientes com EA, atenção especial para hiponatremia, principalmente relacionada ao anticorpo anti-LGI1.

4.3.7 Endócrino-Metabólicas

Hipo/Hipertireoidismo cursam com manifestações neurológicas diversas. Destaca-se no diagnóstico diferencial a Encefalite Respondedora a Corticóide associada à Tireoidite Autoimune (Anti-TPO).

É bem caracterizado o impacto da glicemia no SNC, a qual pode resultar em manifestações graves de cetoacidose diabética em paciente com rebaixamento do nível de consciência, distúrbios do movimento - em especial a coreia no Estado Hiperosmolar Não-Cetótico com achados de hipersinal na sequência T1 em gânglios

da base RM - e déficits neurológicos focais presentes tanto em situações de hiper como hipoglicemia grave.

A encefalite de Wernicke, causada por deficiência de tiamina e caracterizada pela tríade alteração no nível de consciência, ataxia e oftalmoparesia deve ser lembrada em contexto de etilismo, pacientes com cirurgia bariátrica prévia e hiperemese gravídica.

4.3.8 Tóxicos

Intoxicações também entram no diagnóstico diferencial devido às alterações neurológicas agudas, muitas vezes associadas a crises convulsivas e sintomas autonômicos (ex, cocaína). Da mesma forma, a abstinência também deve ser lembrada no contexto adequado.

4.3.9 Vascular

A principal apresentação de uma etiologia vascular caracteriza-se pela forma súbita de instalação. No entanto, também podemos encontrar casos agudos-subagudos como hematoma subdural crônico e vasculite que podem se apresentar com alteração do comportamento, novo déficit focal e crises convulsivas. Da mesma forma, o acometimento bilateral do SNC pode ser identificado nos casos de Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (PRES).

4.3.10 Autoimunes Sistêmicas

São incontáveis as manifestações neurológicas relacionadas a doenças reumatológicas sistêmicas (Liang et al. 2022). O lúpus eritematoso sistêmico, por exemplo, está associado a uma variedade de manifestações neuropsiquiátricas, como encefalite, vasculite, crises convulsivas, além da associação mais recente com um maior risco de lesões desmielinizantes vinculado ao anticorpo AQP4. Síndrome de Sjogren classicamente associada a ganglionopatia manifestada por ataxia sensitiva, enquanto que 6% dos pacientes também apresentam lesões no SNC. A Síndrome Antifosfolípide, além dos aspectos vasculares dessa condição, é crescente o conhecimento e identificação de manifestações neurológicas não vasculares, como a coreia. Na neurosarcoïdose, embora o comprometimento do sistema nervoso periférico seja mais comum, pode-se observar manifestações no SNC, incluindo meningite, mielite e sintomas relacionados a granulomas não caseosos. A vasculite de Behçet caracterizada pela tríade clássica de úlceras genitais e orais recorrentes associado a uveíte, também exhibe manifestações neurológicas diversas, que podem se manifestar isoladamente ou abrir o quadro clínico antes dos outros achados clássicos da síndrome, sendo estas divididas em parenquimatosas ou não-parenquimatosas (vasculares) e achados típicos na RM como lesões bilaterais assimétricas com aspecto em cascata acometendo gânglios da base (Lapides et al. 2020).

PROPOSTA DO PROTOCOLO INSTITUCIONAL PARA O ATENDIMENTO DE PACIENTES COM SUSPEITA DE ENCEFALITE AUTOIMUNE

5.1 Fluxograma Investigação

A revisão bibliográfica destaca a enigmática natureza desta condição, evidenciando uma notável diversidade em suas apresentações clínicas. A partir disso, é imperativo adotar uma estratégia diagnóstica abrangente com o objetivo de afastar diagnósticos diferenciais e corroborar com o diagnóstico de encefalite autoimune.

O item “Exclusão razoável de outras etiologias”, inerente a todos os critérios diagnósticos apresentados anteriormente, assume um papel fundamental no processo diagnóstico. Para aprimorar a objetividade dessa recomendação, propomos a seguinte linha de investigação:

5.1.1 Exames Laboratoriais

- Hemograma completo, Proteína C reativa, Hemoculturas;
- Creatinina, Uréia Sódio, Potássio, Cálcio, Magnésio;
- TGO, TGP, Bilirrubinas, TP, TTPA;
- TSH, T4 livre;
- EQU, Urocultura;
- Sorologias: anti-HIV, sorologia para sífilis, anti-HCV, HbsAg;
- Fator anti-nuclear, Fator Reumatoide, Anticorpo citoplasmático anti-neutrófilo.

*Exame Toxicológico se houver história clínica sugestiva (solicitado como consultoria urgente para enfermagem da adição - Teste de Fita Rápido para cocaína e maconha).

5.1.2 Imagem

- Neuroimagem
 - Idealmente RM Cranio com contraste;
 - Se impossibilidade de realizar contraste (alergia ou insuficiência renal), RM sem contraste;
 - Se impossibilidade para RM < 24-48horas, Tomografia de Crânio.
- Tomografia de Tórax (idealmente), se indisponível -> Radiografia de Tórax;

5.1.3 LCR

- Exames liquóricos obrigatórios*:
 - Celularidade*, Proteínas*, Glicose* (glicemia capilar no momento do procedimento ou até 1 hora antes), Bacterioscópico*, Bacteriológico, Painel viral*, PCR-TB, BAAR, VDRL, Bandas oligoclonais, Reserva Diagnóstica #

*Verificação da pressão de abertura é recomendada para todos os casos;

#Na suspeita de EA, sempre reservar 40 gotas para exames diagnósticos posteriores, especialmente porque as medidas de anticorpos no LCR podem perder sensibilidade após a instituição de terapias imunomoduladoras.

Se os exames acima não forem capazes de explicar o quadro clínico com um mínimo de certeza, considerar a inclusão da pesquisa do Painel de Anticorpos via consultoria com Neurologia/Patologia para que seja feita a solicitação no sistema e a realização do exame através da Reserva Diagnóstica solicitada no LCR inicial.

5.1.4 EEG

Recomendamos a realização do EEG como ferramenta auxiliar em todos os pacientes com suspeita de encefalite autoimune, sendo realizado em caráter de urgência nos pacientes com *status epilepticus* ou suspeita de *status não-convulsivo*.

5.2 Investigação Paraneoplásica

Indicado rastreio paraneoplásico para todos os casos de EA Provável/Definida.

5.2.1 Fluxograma de Investigação

1. TC Tórax, Abdômen, Pelve, Ecografia de Bolsa Escrotal;
2. Em caso de investigação negativa, prosseguir com Mamografia (se alta suspeita e exame negativo -> RM Mama);
3. Em caso de investigação negativa, considerar PET-FDG (não identifica teratoma ovariano)

**Positron Emission Tomography* com marcador F-flúor-deoxi-2-glicose (PET-FDG)

Aumenta a sensibilidade de detecção de neoplasias quando comparado com a investigação por tomografia em 20% (Flanagan et al. 2021). No entanto, devido a realidade do nosso serviço, deixamos a recomendação para a sua realização nos casos de encefalite autoimune provável/definida e rastreio inicial negativo.

5.2.2 Quando repetir?

A necessidade de repetir a investigação é baseada principalmente no anticorpo encontrado. Nos casos de encefalite autoimune com risco moderado-grave para etiologia paraneoplásica, recomenda-se repetir o rastreio para neoplasias ocultas a cada 6 meses nos próximos 4 anos (Hochmeister et al. 2018). Por sua vez, pacientes com EA de risco baixo para etiologia paraneoplásica não é obrigatório repetir o rastreio de neoplasia oculta após investigação inicial negativa.

*Nos casos de encefalite autoimune anticorpo negativo, apesar de menor nível de evidência, a literatura também recomenda a investigação periódica, da mesma forma que encefalites autoimunes anticorpo positivo com risco moderado-grave (Abboud et al. 2021).

5.3 Tratamento

5.3.1 Quando iniciar?

A encefalite autoimune é uma urgência e deve ser iniciado o tratamento de forma precoce. O principal fator de mau prognóstico representa o atraso do início da terapia de imunossupressão (Uy et al. 2021). Recomenda-se iniciar terapia imunossupressora na suspeita de EA após afastado razoavelmente outros diagnósticos diferenciais.

De forma objetiva, sugerimos como meta o tempo de até 48 horas a partir da admissão e suspeita clínica para início das terapias de primeira linha. Acreditamos que esse seria o tempo para a conclusão dos exames iniciais e exclusão razoável dos diagnósticos diferenciais, sem retardar o tratamento de fase aguda em uma condição aguda e de rápida evolução.

5.3.2 Terapias de Primeira Linha

Terapias de Primeira Linha: Pulsoterapia com corticóide, Imunoglobulina, Plasmaferese.

Na ausência de estudos robustos comparando as diferentes terapias de primeira linha nas encefalites autoimunes de modo geral, e tendo como principal fator de pior prognóstico o atraso do início das terapias, a decisão deve ser individualizada caso-caso, priorizando o tratamento de maior fácil acesso e perfil do paciente, uma vez que as terapias não são isentas de efeitos colaterais (Van Steenhoven et al. 2023).

1. Corticóide

- Metilprednisolona 1g endovenosa durante 5 dias;
- Albendazol 400mg/dia 5 dias + Ivermectina dose única;
- Fatores Negativos: Não indicada em casos de infecção não controlada, possibilidade de piora dos sintomas neuropsiquiátricos, risco de atraso no diagnóstico na suspeita de linfoma ou neurosarcoideose;
- Fatores Positivos: Indicado em todas as encefalites autoimunes com dramática resposta para anticorpos específicos (ex, LGI1), facilidade de administração.

2. Imunoglobulina

- Imunoglobulina 2g endovenosa dividido em 2-5 dias;
- Fatores Negativos: Risco tromboembólico, ineficácia teórica para encefalites relacionadas a antígenos onconeuronais mediados por resposta imune celular, risco de piorar hiponatremia, dificuldade para acesso da terapia.
- Fatores Positivos: Maior resposta para encefalites mediadas por antígenos de superfície, facilidade de administração.

3. Plasmaferese

- 5 sessões de plasmaferese em dias alternados;
- Fatores Negativos: Necessidade de acesso venoso central, possibilidade de agravar disautonomias, risco de sangramento;
- Fatores Positivos: Rápida resposta com melhora funcional, pode ser realizada na presença de infecção, desde que não haja instabilidade hemodinâmica.

- Recomendação: Metilprednisolona 1g EV durante 5 dias + Plasmaferese/Imunoglobulina.

* Metilprednisolona pode ser indicada de forma isolada para casos com alta suspeita de anticorpos com resposta dramática à corticoterapia - exemplo: homem com mais de 60 anos de idade e evidência de distonia fasciobraquial, sugestivo do anticorpo LGI1.

*Imunoglobulina:

- Nunca deve ser administrada antes ou concomitante com plasmaferese;
- Considerar o uso após a plasmaferese, na suspeita de antígeno de superfície (ex, anti-NMDA), casos sem melhora significativa a terapia inicial com pulsoterapia, casos em que não foi administrado corticoterapia no início do quadro clínico ou quando a corticoterapia for contraindicada;
- Considerar Corticoterapia + Imunoglobulina na impossibilidade de realizar plasmaferese.

5.3.3 Terapias de Segunda Linha

- Terapias de 2 linha: Rituximabe, Ciclofosfamida, Bortezomib

O consenso na literatura é de que as terapias de segunda linha sejam indicadas após 2 semanas do início das terapias de primeira linha, na ausência de resposta clínica significativa (Smets et al. 2022).

Considerar o uso precoce (<2 semanas) de Rituximabe logo após as terapias de primeira linha para pacientes graves com suspeita de Encefalite anti-NMDA que não apresentaram resposta significativa às medidas iniciais (Thaler et al. 2021). O

início das terapias de segunda linha deverá ser avaliado caso a caso devido a ausência de dados objetivos na literatura sobre qual paciente mais se beneficiaria da administração precoce desse tratamento. Até o momento, encontramos na literatura apenas os fatores de pior prognóstico funcional nos pacientes com encefalite NMDA pelos critérios de NEOS, mas não há um ponto de corte definido para o uso precoce das terapias de segunda linha nesses pacientes (Balu et al. 2019).

- Rituximabe 1000mg a cada 2 semanas ou 375mg/m² a cada semana por 4 semanas.

Critério de Gravidade para Encefalite NMDA - NEOS score

1. Admissão no Centro de Terapia Intensiva
2. Sem resposta clínica após 4 semanas das terapias iniciais
3. Início do tratamento após 4 semanas do início dos sintomas
4. Presença de achado sugestivo de encefalite na ressonância de crânio;
5. LCR com pleocitose >20 leucócitos/mm³ (afastado etiologia infecciosa).

*1 ponto para cada item.

CONCLUSÃO

As encefalites autoimunes representam um desafio considerável em termos de diagnóstico e terapêutico. A revisão da literatura ressalta a complexidade dessa condição, evidenciando uma diversidade significativa em suas manifestações clínicas, os avanços nos métodos diagnósticos e as opções terapêuticas disponíveis. Embora progressos substanciais tenham sido alcançados na compreensão destas doenças, dada a sua natureza multifacetada e o impacto direto sobre as funções cerebrais, é essencial empregar abordagens multidisciplinares e manter esforços contínuos de pesquisa para melhorar tanto o diagnóstico precoce quanto às estratégias terapêuticas. Diante da complexidade de uma síndrome neurológica tão desafiadora, estabelecer um processo de cuidado sistematizado emerge como uma estratégia fundamental para aprimorar o cuidado desses pacientes.

REFERÊNCIAS

Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92:757–768.

Balu R, Mccracken L, Lancaster E, Graus F, Dalmau J, Titulaer MJ. A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2019; 92(3):E244–52. doi: 10.1212/WNL.0000000000006783

Budhram A, Alkabie S, Yang L. Neural antibody testing for autoimmune encephalitis: Impact of Autoimmune Neurology approval process on test utilization. *J Neurol Sci*. 2023; Jul 15;450:120676. doi: 10.1016/j.jns.2023.120676. Epub 2023 May 9. PMID: 37209510.

Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, et al. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018; Jan;76(1):41-49. doi:10.1590/0004-282X20170176.

Dutra LA, Dias BF, Toso FF, et al. Brazilian autoimmune encephalitis network (BrAIN): antibody profile and clinical characteristics from a multicenter study. *Front. Immunol*. 2023;14:1256480. doi:10.3389/fimmu.2023.1256480.

Flanagan EP, Geschwind MD, Lopez-Chiriboga AS, et al. Autoimmune Encephalitis Misdiagnosis in Adults. *JAMA Neurol*. 2023; Jan 1;80:30-39. doi:10.1001/jamaneurol.2022.4251

Gastaldi M, Masciocchi S, Businaro P, et al. General features, pathogenesis, and laboratory diagnostics of autoimmune encephalitis, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2024; Jan; 61:1, 45-69, DOI: 10.1080/10408363.2023.2247482

Gillinder L, Britton J. Autoimmune-Associated Seizures. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2022 Apr 1;28(2):363-398. doi: 10.1212/CON.0000000000001079. PMID: 35393963.

Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021; May; 8. doi: 10.1212/NXI.0000000000001014

Greenlee JE, Carlson NG, Abbatemarco JR, Herdlevaer I, Clardy SL and Vedeler CA. Paraneoplastic and Other Autoimmune Encephalitides: Antineuronal Antibodies, T Lymphocytes, and Questions of Pathogenesis. *Front. Neurol*. 2022; 12:744653. doi: 10.3389/fneur.2021.744653

Hermetter C, Fazekas F and Hochmeister S. Systematic Review: Syndromes, Early Diagnosis, and Treatment in Autoimmune Encephalitis. *Front. Neurol.* 2018; 9:706. doi: 10.3389/fneur.2018.00706.

Kunchok A, McKeon A, Zekeridou A, et al. Autoimmune/paraneoplastic encephalitis antibody biomarkers: frequency, age, and sex associations. *Mayo Clin Proc.* 2022; 97(3):547–59. doi:10.1016/j.mayocp.2021.07.023

Lapides DA, Mc Donald MM. Inflammatory Manifestations of Systemic Diseases in the Cerebral Nervous System. *Curr Treat Options Neurol.* 2020; 22: 26. DOI10.1007/s11940-020-00636-2

Li Y, Gillon S, Chan M, et. al. MR Imaging Findings in a large population of autoimmune encephalitis. *American Journal of Neuroradiology.* 2023, 44 (7) 799-806; DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A7907>

Liang C, Chu E, Kuoy E, Soun JE. Autoimmune-mediated encephalitis and mimics: A neuroimaging review. *J Neuroimaging.* 2023; Jan;33(1):19-34. doi: 10.1111/jon.13060. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36217010.

Orozco E, Valencia-Sanchez C, Britton J, et al. Autoimmune Encephalitis Criteria in Clinical Practice. *Neurol Clin Pract.* 2023;13. doi 10.1212/CPJ.0000000000200151

Pruss, H. Autoantibodies in neurological disease. *Nat Rev Immunol.* 2021; Dec 21:798-813. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00543-w>. Epub 2021 May 11.

Smets I, Titulaer MJ. Antibody Therapies in Autoimmune Encephalitis. *Neurotherapeutics.* 2022; Apr;19(3):823-831. doi: 10.1007/s13311-021-01178-4. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35060089; PMCID: PMC8775146.

Thaler FS, Zimmermann L, Kammermeier S, et al. Rituximab Treatment and Long-term Outcome of Patients With Autoimmune Encephalitis: Real-world Evidence From the GENERATE Registry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(6):e1088. doi:10.1212/NXI.0000000000001088

Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. *Pract Neurol.* 2021;21:412–423. doi:10.1136/practneurol-2020-002567

Van Steenhoven RW, de Vries JM, Titulaer MJ, et al. Mimics of Autoimmune Encephalitis: Validation of the 2016 Clinical Autoimmune Encephalitis Criteria. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2023;10:e200148. doi:10.1212/NXI.0000000000200148

Varley JA, Strippel C, Handel A, Irani SR. Autoimmune encephalitis: recent clinical and biological advances. *J Neurol.* 2023; Aug;270(8):4118-4131. doi: 10.1007/s00415-023-11685-3. Epub 2023 Apr 28.

Yang JW and Liu XY. Immunotherapy for Refractory Autoimmune Encephalitis. *Front. Immunol.* 2021;12:790962. doi: 10.3389/fimmu.2021.790962.

Apêndice 01 - Fluxograma de investigação para Encefalite Autoimune

