

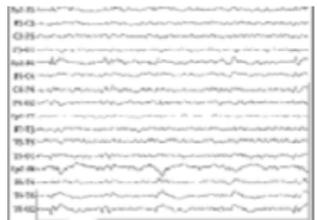
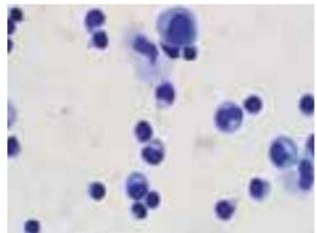
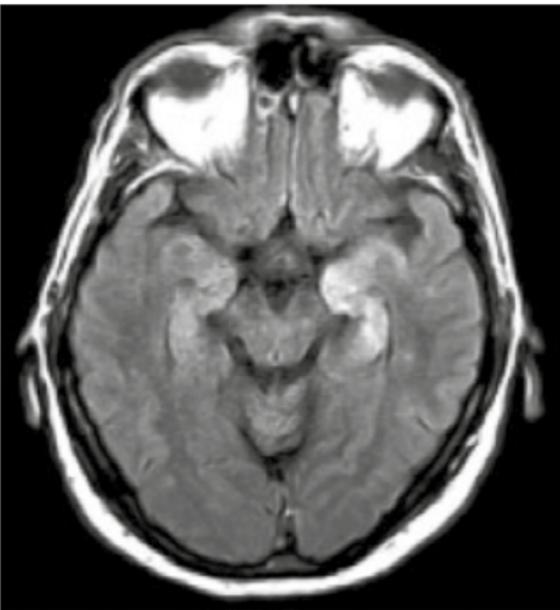
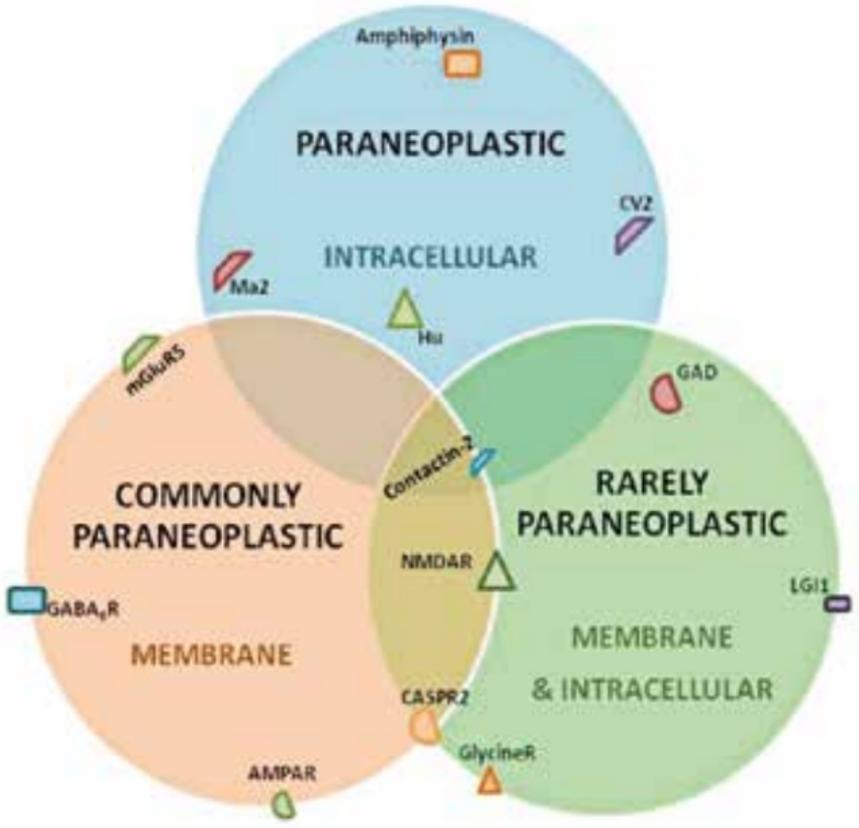
# Encefalites Autoimunes



**GERMANO DE SOUSA**  
CENTRO DE MEDICINA LABORATORIAL

A ciência do pormenor.

# Encefalites Autoimunes



## EPIDEMIOLOGIA

- Incidência anual das encefalites 2/3 por 100.000 ha (Europa)
- 40% infecciosas / 40% desconhecidas / 20% autoimunes
  - > 4% anti-NMDA receptor;
  - > 3% anti-complexo VGKC (LGI1 e CASPR2);
  - > Anti-GABA receptor – maioria das encefalites límbicas em doentes com ca. pulmão peq. células.

## MECANISMOS IMUNOLÓGICOS

As encefalites associadas a anticorpos dividem-se em dois grupos:

- Anticorpos anti-superfície neuronal (ANSA)
  - > Mecanismo Patogénico é por efeito directo nos antigénios;
  - > Diminuição do título dependente dos antigénios da fenda sináptica;
  - > Produção intratecal de anticorpos;
  - > Células B e Plasmocitos;
  - > ex. NMDAR; complexo VGKC; AMPAR; GABAR; DPPX.
- Anticorpos anti-onconeuronais (intracelulares)
  - > Síndromes Paraneoplásicas Neurológicas Clássicas;
  - > Pior prognóstico
  - > Mecanismos patogénicos mediados por células T citotóxicas e activação do complemento.
  - > ex. HU, Yo, Ri, CV2, Ma2, Ampifisina, Tr

## ESPECTRO CLÍNICO

**Encefalites associadas a ANSA apresentam, quase sempre, um quadro clínico de Encefalite Límbica:**

- Perda de memória de curta duração
- Convulsões epilépticas
- Perturbações comportamentais
- Sintomas psiquiátricos

## DIAGNÓSTICO DAS ENCEFALITES AUTOIMUNES

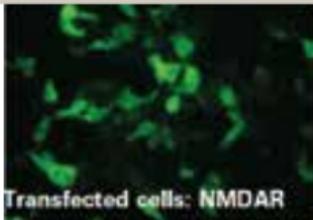
**ANSA - Anticorpos Anti-superfície Neuronal  
(Anti-neuronal surface antibodies)**

Anticorpos dirigidos a alvos antigénicos localizados na superfície da célula neuronal, associados a encefalites autoimunes.

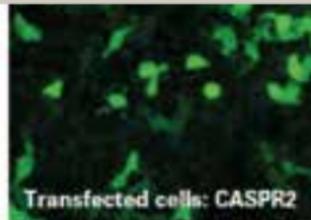
Os aspectos clínicos das diferentes encefalites associados à presença destes ANSA muitas vezes são sobrepostos, pelo que se sugere a execução em paralelo dos ANSA e dos anticorpos anti-síndromes paraneoplásicos.

### ANTICORPOS ANTI-SUPERFÍCIE NEURONAL

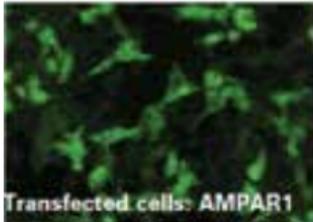
Antigénio	Síndrome e principais aspectos clínicos
NMDA-R	Encefalite anti-NMDA-R
AMPA-R	Encefalite Límbica, psicose
GABA-R	Encefalite Límbica com convulsões
LGI1 (VGKC)	Encefalite Límbica
Caspr2 (VGKC)	Encefalite, neuromiotonia
GlyR	Síndrome Stiff-person, hipereflexia
mGluR1	Cerebellite
mGluR5	Síndrome Ofélia (encefalite, pobreza de disíndromes)
Dopamine (D2)	Encefalite dos gânglios basais, Coreia de Sydenham
DPPX (Kv4.2)	Alucinações, agitação, mioclonus, tremores



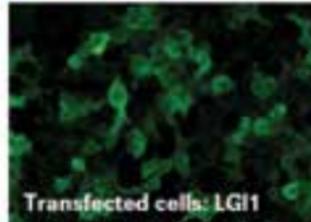
Transfected cells: NMDAR



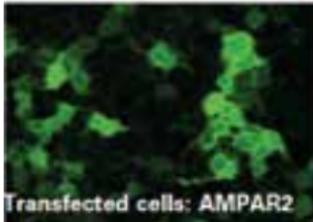
Transfected cells: CASPR2



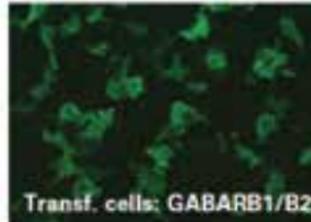
Transfected cells: AMPAR1



Transfected cells: LGI1



Transfected cells: AMPAR2



Transf. cells: GABAR B1/B2

- N-metil-D aspartic acid receptor (anti-NMDAR)
- Anti-VGKC (glioma-inactivated 1 (LGI1), contactin associated protein-like 2 (CASPR2))
- $\gamma$ -amino-butyric acid receptor (anti-GABAR (B1/B2))
- $\alpha$ -amino-3-hidroxi-propionic acid receptor (anti-AMPAR (1/2))
- Dipeptidil-aminopeptidase-like protein 6 (anti-DPPX)

icos

### Tumores Associados

10-50% Teratomas ováricos

70% Pulmão, mama, timoma

60% Pulmão

< 10% Pulmão, Timoma

< 10% Pulmão, Timoma

raro

(+/- Dça Hodgkin's)

curso)

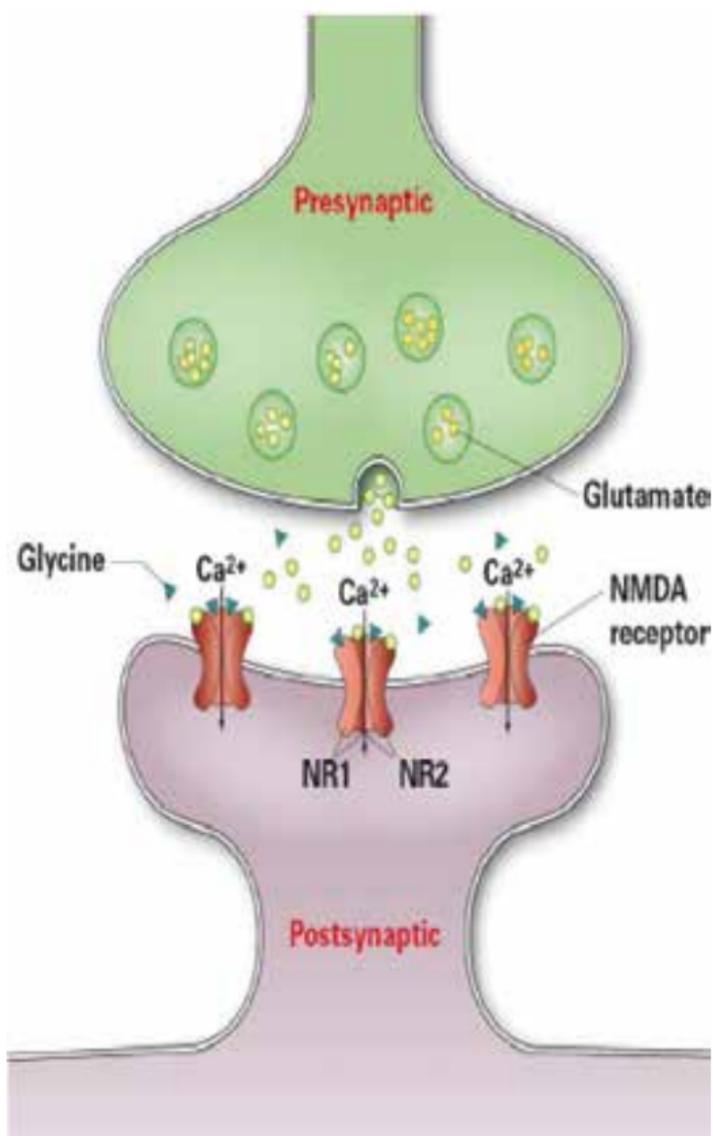
Dça Hodgkin

denham

s, convulsões, diarreias

# Encefalite com Anticorpos Anti-NMDA-R

- Descrita 1ª vez em 2007
- Encefalite autoimune mais frequente
- 4% dos doentes com encefalite são anti-NMDA-R
- 2ª encefalite autoimune mais frequente em crianças
- **Estudo publicado em 2013 com 577 pacientes:**
  - > 81% sexo feminino
  - > 37% < 18 anos
  - > 95% < 45 anos
  - > < 12 anos e > 45 anos sexo masculino
  - > 38% neoplasia subjacente
- **Pródromos (≈50%):**
  - > Cefaleia, náuseas, vômitos, febre, sintomas do trato GI superior
- **Dentro de poucos dias/sem:**
- Sintomas psiquiátricos (>95%)
  - > Ansiedade, insónia, medo, hiperreligiosidade, mania, paranoia, desorientação, confusão, alucinações visuais ou auditivas retraimento social, comportamentos estereotipados, perda de memória (60-80%), desintegração da linguagem, convulsões (70%), síndromes obsessivo-compulsivos, afectivos e psicóticos.
- Diminuição da consciência, letargia, movimentos coreoatéticos, disquínias oro-facio-linguais e instabilidade autonómica.



- RM pode não apresentar alterações (60%)
- Anticorpos Anti-NMDAR no soro e LCR, permitem o diagnóstico
- Diagnóstico precoce é crucial, pois os doentes podem melhorar com imunoterapia ou remoção do tumor (teratoma ovárico)
- LCR- Pleocitose linfocitária moderada (95%)
- Bandas Oligoclonais (65%)

# Anticorpos Anti-complexo VGKC

- **LGI1**

- > Encefalite Límbica
- > Hiponatremia
- > Mov. mioclónicos (convulsões tónicas e facio-braquiais)

- **CASPR2**

- > Encefalite
- > Síndrome de Morvan
- > Neuropatia dolorosa
- > Neuromiotonia

- **DESCONHECIDOS**

- > Patologias várias
- > Nenhum síndrome específico

# Encefalite com Anticorpos Anti-GABA-R

- Encefalite Límbica com status epiléptico +++
- Idade início ≈ 60 anos
- Sexo m:f 1:1
- Doentes com Encefalite Límbica e carcinoma do pulmão de pequenas células que são HU negativos, apresentam anticorpos anti-GABA-R no LCR/soro
- Podem ter outros ac.'s – TPO, GAD, SOX1,N-VGKC

# Encefalite com Anticorpos Anti-AMPA-R

- Encefalite Límbica
- Idade início  $\approx$  60 anos
- Sexo feminino  $\geq$  90%
- Quadro clínico de encefalite Límbica e /ou sintomas psiquiátricos
- Respondem a imunoterapia mas podem ter recaídas (60%)
- Após algumas recaídas podem ter perdas irreversíveis de memória e déficits cognitivos.

## OUTROS ANTICORPOS ANTI-SUPERFÍCIE NEURONAL

### Antigénio

### Síndrome e principais aspectos clínicos

NMDA-R	Encefalite anti-NMDA-R
AMPA-R	Encefalite Límbica, psicose
GABA-R	Encefalite Límbica com convulsões
LGI1 (VGKC)	Encefalite Límbica
Caspr2 (VGKC)	Encefalite, neuromiotonia
GlyR	Espectro de síndrome Stiff-person, PERM, hipereflexia (7:3)
mGluR1	Cerebellite (+/- Dça Hodgkin's)
mGluR5	Síndrome Ofélia (Dça Hodgkin, encefalite, pobreza de discurso)
Dopamine (D2)	Encefalite dos gânglios basais, Coreia de Sydenham, s. Tourette
DPPX (Kv4.2)	Alucinações, agitação, mioclonus, tremores, convulsões, diarreias

# Encefalite com Anticorpos Anti-GAD

- **Síndrome de Stiff person**
  - > Títulos elevados de anti-GAD (LCR)
- **Degenerescência cerebelar tardia**
  - > Epilepsia do lobo temporal
  - > Encefalite Límbica
    - Jovens do sexo feminino (17-66 anos)
    - Níveis elevados de anticorpos anti-GAD (LCR e soro)
    - Síntese intratecal de anticorpos,
    - Bandas oligoclonais (60%)
    - Pleocitose LCR (30%)

## Anticorpo Anti-DPPX (proteína 6 dipeptidil aminopeptidase-like)

- **Marcador de Encefalite autoimune**
- **Sintomas de Encefalite associada a anti-DPPX:**
  - > Inquietação,
  - > Perda de memória,
  - > Confusão,
  - > Halucinações,
  - > Espasmos musculares,
  - > Tremores
  - > Pleocitose no LCR
- **O anti-DPPX permite excluir as encefalites infecciosas, outras etiologias autoimunes (ex. Encefalites límbicas positivas a Hu, Ma2, CV2, amphiphisina).**
- **Um resultado serológico positivo não permite excluir a investigação de um tumor.**

# Painel Laboratorial para Diagnóstico Diferencial das Encefalites Autoimunes

- Pesquisa de encefalites virais (HSV, HH6, VVZ, HIV, etc.)
  - Pesquisa de anticorpos anti-antígenos onconeuronais (intracelulares paraneoplásicos (Hu, Yo, Ri, CV2, MA1,MA2 Ampifisina)
  - Pesquisa de marcadores e encefalites autoimunes (NMDA, VGKC, GABAR, AMPA,DPPX)
- 

# MAIS DE 350 POSTOS DE COLHEITA

## CENTRO DE MEDICINA LABORATORIAL GERMANO DE SOUSA

Pólo Tecnológico de Lisboa

Rua Cupertino de Miranda, 9 - lote 8

1600-513 Lisboa

Tel: 213 561 066 / Fax: 217 161 676

## CENTRO DE MEDICINA LABORATORIAL GERMANO DE SOUSA, S. A.

Director: Prof. Dr. Germano de Sousa

N.º de licença: 0117 L/2009

Concepção de conteúdos:

Prof. Doutora Maria José Rego de Sousa  
(Médica Patologista Clínica)



PME lider 12



PME lider 13



PME lider 14



excelência 12



ASSOCIADO DE  
MEMBER OF

Health Cluster  
Portugal

Pólo de Competividade  
da Saúde



**GERMANO DE SOUSA**

CENTRO DE MEDICINA LABORATORIAL



certificação  
acreditada  
IFAC

[www.germanodesousa.com](http://www.germanodesousa.com)