

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)
Programa de Residência Médica: Neurofisiologia Clínica

TRABALHO DE CONCLUSÃO DA RESIDÊNCIA

Encefalite autoimune: uma série de casos em um centro público de saúde.

Autor: Matheus Bernardon Morillos
Orientadora: Carolina Machado Torres

Porto Alegre, 15 de Janeiro de 2023.

RESUMO

Introdução: As encefalites autoimunes são um grupo de doenças adquiridas que afetam o sistema nervoso central. Os auto anticorpos circulantes relacionados levam a dano agudo ou subagudo de estruturas encefálicas, acarretando manifestações variadas, como crises epiléticas, distúrbios comportamentais ou deterioração cognitiva rapidamente progressiva. A identificação e tratamento precoces podem melhorar substancialmente o prognóstico dos pacientes afetados, com menor morbimortalidade. O entendimento sobre essa doença é escasso e provém em sua maioria de estudos observacionais, o que dificulta a uniformidade sob o processo diagnóstico, terapêutico e as condutas a serem empregadas no seguimento.

Metodologia: Descreveremos uma série de casos de 17 pacientes com diagnóstico de encefalite autoimune atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil, no período de 2014 a 2022. A análise das características destes pacientes será feita por revisão de prontuários eletrônicos. Serão avaliados dados demográficos, clínicos, neuroimagem, líquido, eletroencefalograma, presença de auto anticorpos, tratamentos utilizados, resposta ao tratamento, tempo de seguimento, grau de comprometimento neurológico ou evolução para óbito.

Resultados: Foram descritos 17 casos de encefalite autoimune com uma alta proporção de caucasianos (88%), mas com equilíbrio em gênero. Houve identificação de auto-anticorpos Anti GAD, Anti NMDAR, Anti VGKC, Anti MA2 e Anti HU entre 9 pacientes, e nos demais o alto custo relacionado à essa pesquisa foi um dos principais limitantes possíveis. No seguimento, a maioria dos pacientes tornou-se funcionalmente dependente (82,4%) e dos sobreviventes a maioria permaneceu com epilepsia autoimune-associada (75%). Ocorreram 5 óbitos durante a hospitalização e 1 óbito no seguimento.

Conclusão: A descrição dessa série de casos permitiu identificar que em nosso meio os pacientes com encefalite autoimune apresentaram um pior desfecho em geral, com uma maior mortalidade, pior desfecho funcional e maior frequência de epilepsia no seguimento. Com isso, esperamos o aumento de investimento assim como de estratégias que possibilitem a otimização do cuidado nesses pacientes.

Palavras-chave.

Encefalite autoimune ; Auto-anticorpos ; Crise epiléptica relacionada à encefalite autoimune ; Encefalomielite paraneoplásica ; Encefalite límbica.

LISTA DE ABREVIATURAS

EA.....	Encefalite Autoimune
CEP.....	Comitê de Ética e Pesquisa
HCPA.....	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
mRs.....	Escala modificada de Rankin
EEG.....	Eletroencefalografia
RM.....	Ressonância Magnética
anti-NMDAR.....	anti-N-methyl-d-aspartate-receptor
anti-Ma1.....	antineuronal antibody against Ma1 antigen
anti-Ma2.....	antineuronal antibody against Ma2 antigen
anti-Hu.....	anti-neuronal nuclear antibodies type 1
anti-CV2/CRMP5.....	anti-collapsin response mediator protein 5 antibody
anti-Yo.....	anti-Purkinje-cell cytoplasmic autoantibody type 1
anti-LG1.....	anti-leucine-rich glioma inactivated 1
anti-GabaA.....	auto-antibody against γ -aminobutyric acid-A receptor
anti-GabaB.....	auto-antibody against γ -aminobutyric acid-B receptor
anti-GAD.....	anti-glutamic acid decarboxylase
anti-VGKC.....	anti-voltage-gated potassium channel complex antibodies
anti-CASPR2.....	anti-contactin-associated protein-like 2 antibody
anti-AMPAr.....	antibody against alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor
anti-AQP4.....	anti-aquaporin-4

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	5
2.METODOLOGIA.....	5
3.JUSTIFICATIVA.....	6
4.OBJETIVOS.....	6
5.RESULTADOS.....	6
6.DISSCUSSÃO.....	8
7.CONCLUSÃO.....	12
8.REFERÊNCIAS.....	12
9.ANEXOS.....	16

1.INTRODUÇÃO

Encefalite autoimune (EA) corresponde a um grupo de doenças inflamatórias do sistema nervoso central [1]. Com o aumento da identificação de autoanticorpos nos últimos anos, estudos mais recentes sugerem uma prevalência similar às encefalites de etiologia infecciosa [2]. Sua manifestação clínica é variada e inclui sintomas neurológicos de forma predominante como crises epiléticas, comprometimento cognitivo e sintomas psiquiátricos [3]. Por tratar-se de uma doença grave e limitante, o atraso do reconhecimento clínico e do diagnóstico precoce levam ao prejuízo assistencial e danos possivelmente irreversíveis [4].

O diagnóstico precoce é essencial para a melhora clínica do paciente que se apresenta com encefalite autoimune, no entanto, por diferentes razões é um desafio [1, 5]. Alguns dos motivos que dificultam a identificação dessa doença são a indisponibilidade de testagem de auto-anticorpos, o alto custo de exames adicionais (incluindo os antígenos e ressonância magnética) e a miríade de sintomas clínicos associados à baixa suspeição clínica [6]. Alguns setores de assistência à saúde têm reportado restrições e dificuldades financeiras, o que tem dificultado o diagnóstico e levado à falta de terapia adequada precoce para evitar desfechos negativos decorrentes dessa doença [7,8,9].

A partir do exposto descreveremos uma série de pacientes com diagnóstico de encefalite autoimune, assim como sua resposta terapêutica, suas características e peculiaridades clínicas e seus desfechos relacionados à assistência oferecida em um hospital terciário no Brasil.

2.METODOLOGIA

Este é um estudo observacional de série de casos de pacientes diagnosticados com encefalite autoimune no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil, através de revisão de prontuário eletrônico entre os anos de 2014 e 2022. Todos indivíduos foram avaliados por neurologista e foram incluídos desde que cumprissem os critérios clínicos de encefalite autoimune possível ou definitiva de acordo com as diretrizes mais recentes publicadas [5]. O protocolo deste estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e da Plataforma Brasil sob o CAAE: 63246722.5.0000.5327,

e seguido de acordo com as recomendações do “Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology statement” [10].

Foram utilizados registros de prontuário eletrônico para coleta de dados demográficos, clínicos, laboratoriais, de imagem, eletroencefalograma utilizados para o diagnóstico, assim como o desfecho clínico e seguimento ambulatorial. Utilizamos como desfecho funcional a escala Modificada de Rankin (mRS). Variáveis categóricas foram descritas em frequências e proporções, enquanto que variáveis contínuas como porcentagem e média. Foram excluídos os pacientes que apresentavam diagnóstico alternativo mais provável mesmo que cumprissem os critérios de encefalite autoimune possível, assim como àqueles que não realizaram os exames complementares de Ressonância de Crânio, Punção Lombar, Eletroencefalograma ou que ao longo do seguimento ambulatorial tenham recebido um outro diagnóstico alternativo mais provável mesmo que durante a internação tenha recebido o diagnóstico de encefalite autoimune.

3.JUSTIFICATIVA

É necessário aumentar o conhecimento sobre o perfil dos pacientes com encefalite autoimune atendidos no HCPA. O melhor entendimento sobre a apresentação clínica, recursos diagnósticos e processo terapêutico que levaram ao desfecho funcional é essencial para a otimização da assistência em saúde nesse centro.

4.OBJETIVOS

Objetivamos contribuir para o entendimento da encefalite autoimune assim como estimular estudos e investimentos para melhoria na qualidade assistencial desses pacientes.

5.RESULTADOS

A amostra consistiu de 17 indivíduos, com uma alta proporção de caucasianos (88%) e uma distribuição similar entre os gêneros (53% homens), como demonstrado

na tabela 1. Os indivíduos apresentaram-se com uma média de idade de 36,2 ($\pm 19,8$) anos e uma média de 8,8 ($\pm 3,92$) anos de escolaridade. Foram identificados auto-anticorpos em 9 indivíduos (53%) dos quais 3 foram positivos para Anti-NMDAR, 4 positivos para Anti-GAD com 1 paciente simultaneamente positivo para Anti-VGKC (paciente 5), 1 positivo para Anti-Ma2 e 1 para Anti-HU. Um dos pacientes apresentava produção de bandas oligoclonais intratecal (paciente 14).

Embora tenha sido solicitada a coleta de auto-anticorpos pela equipe assistente para todos os pacientes, nem todos foram testados por diferentes razões, como demonstrado na tabela 2. Três não foram testados (pacientes 10, 11 e 16), dois foram testados apenas para anti-NMDAr (pacientes 7 e 12), 1 apenas para anti NMDAR e Anti HU (paciente 8), 1 apenas para Anti HU e Anti YO (paciente 17) e 1 foi testado apenas para Anti NMDA, Anti GAD e Anti AQP4 (paciente 14). Desses pacientes, 5 (29,4%) foram classificados como “Encefalite autoimune possível” (pacientes 10, 11, 12, 16 e 17), 2 (11,7%) foram classificados como “Encefalite límbica autoimune definitiva sem identificação de auto-anticorpos” (pacientes 7 e 8) e 1 (5,8%) foi classificado como “Encefalite autoimune provável mas com auto-anticorpo negativo” (paciente 14).

Alteração comportamental foi a manifestação inicial em 9 pacientes (53%), seguida por crise epiléptica em 5 pacientes (29,4%), demência rapidamente progressiva em 2 pacientes (11,7%) e tetraparesia flácida com confusão mental em 1 paciente (5,8%), como demonstrado na Figura 1. O período entre a manifestação dos sintomas e a internação que levou ao diagnóstico variou de 0 dias até 120 dias, com uma média de 28 ($\pm 36,78$) dias. Pacientes que manifestaram-se com crise epiléptica foram internados precocemente comparado com as outras apresentações clínicas. Nessa série, 4 pacientes (pacientes 2,3,14,16) foram inicialmente manejados em unidade de internação psiquiátrica com diagnóstico presumido de psicose (2 pacientes), mania (1 paciente) e depressão (1 paciente), e de forma relevante, 3 deles faleceram ao longo da internação.

A maioria dos pacientes foram tratados com Metilprednisolona 1g via endovenosa por 3 a 5 dias (15 pacientes, 88,2%). Desses, 12 pacientes receberam alguma terapia imunomoduladora adicional motivada pelo julgamento clínico, disponibilidade terapêutica e gravidade da doença (tabela 1). Apenas 2 pacientes não receberam qualquer tratamento, um por suspeita de infecção bacteriana subjacente e

outro por baixa suspeição clínica. Após alta hospitalar, dos 12 pacientes que sobreviveram, metade manteve o uso de terapia imunossupressora.

Apesar de tratar-se de um centro terciário de recursos limitados, todos pacientes foram avaliados com EEG, exame de líquido e RM. Apenas 1 paciente teve neoplasia identificada - carcinoma embriogênico testicular (paciente 1). A proteinorraquia média dos pacientes foi de 32 mg/dL ($\pm 30,46$) e a maioria apresentou pleocitose linfocítica (15 pacientes, 88,2%) com contagem total média de leucócitos de 19/microL ($\pm 27,04$). Durante a fase aguda da doença, 12 pacientes (70,5%) apresentaram status epilepticus, e desses, 5 foram a óbito durante a internação. Dos 7 pacientes sobreviventes, todos permaneceram com epilepsia e 4 tornaram-se refratários no seguimento. No que refere-se ao primeiro exame de RM realizado na internação, 11 pacientes (64,7%) apresentavam hipersinal em T2/Flair na porção mesial do lobo temporal bilateral sendo que em 6 pacientes o sinal era altamente restrito a essa porção, como demonstrado na Figura 2. Todos pacientes com auto-anticorpo Anti-GAD apresentaram-se com hipersinal em T2/Flair altamente restrito a porção mesial do lobo temporal bilateral. Por outro lado, nenhum dos pacientes com auto-anticorpo Anti-NMDAr apresentou anormalidades na RM.

Nessa casuística ocorreram 5 óbitos durante a internação (pacientes 2,3,4,14 e 15) e 1 óbito ao longo do seguimento (paciente 1) decorrentes de complicações clínicas relacionadas com a encefalite. De forma interessante, todos os pacientes diagnosticados com “Encefalite autoimune definitiva Anti-NMDAr” vieram a óbito durante a internação diagnóstica. O período de seguimento dos sobreviventes da internação variou de 2 a 72 meses com uma média de seguimento de 23 ($\pm 21,08$) meses e a maioria tornou-se funcionalmente dependente de cuidados (8 pacientes, 72,7%) com um escore funcional médio rankin modificado (mRs) de 3.

6.DIUSSÃO

Nesta série de casos foram descritos 17 pacientes com diagnóstico de encefalite autoimune. Em nossa amostra, alteração comportamental foi o sintoma inicial mais proeminente, e comparativamente com dados da literatura, nossos desfechos clínicos foram piores ao longo do seguimento. A maioria dos indivíduos consistiu de adultos jovens com menos de 50 anos, como dados prévios [11].

Os três pacientes diagnosticados como Encefalite autoimune Anti NMDAr definitiva eram mulheres de 21, 31 e 42 anos de idade, sem comorbidade psiquiátrica prévia que apresentaram-se com sintomas de alteração comportamental (paciente 2: labilidade emocional ; paciente 3: episódio de mania que evoluiu para catatonia; paciente 4: agressividade e sonolência) iniciados entre 7 e 14 dias da internação diagnóstica. Apesar da relação conhecida, nenhuma apresentava teratoma ovariano ou qualquer outra neoplasia subjacente [12]. As 3 pacientes apresentavam RM normal, assim como cerca da metade dos casos de encefalite autoimune Anti NMDAr da literatura [13]. Ao longo da internação todas evoluíram com status epilepticus refratário com necessidade de cuidados em terapia intensiva e evoluíram ao óbito por complicações relacionadas. Na literatura, apesar da severidade clínica, a mortalidade da encefalite autoimune anti NMDAr varia entre 5 a 11 % [14]-[15]-[16]. Fatores que podem justificar o desfecho negativo da nossa casuística é o atraso do reconhecimento diagnóstico e do início terapêutico, visto que 2 das pacientes inicialmente foram internadas em unidades psiquiátricas, assim como 2 também só receberam o diagnóstico definitivo *post-mortem* pela indisponibilidade da pesquisa de anticorpo Anti-NMDAr na nossa instituição. Uma das pacientes não recebeu imunoterapia por receio de infecção bacteriana subjacente.

Nos pacientes com suspeição clínica de encefalite, a detecção do auto-anticorpo Anti GAD no líquido ou altos títulos séricos (> 1000 UI/ml) foram aceitos como significativos para correlação com a síndrome neurológica [5]. Na nossa casuística, foram identificados 4 pacientes com esse auto-anticorpo, 3 com detecção sérica e 1 com detecção no líquido, esse com detecção concomitante de Anti VGKC no líquido (paciente 5). A paciente 15 havia sido diagnosticada com Ataxia Cerebelar Anti GAD sete anos antes, para a qual havia recebido corticoterapia e Rituximabe nos primeiros 3 anos da doença, e por ausência de efeito terapêutico relevante, havia sido suspenso há 4 anos. Clinicamente, os 4 pacientes apresentaram-se com alteração comportamental e déficit de memória, e apenas a paciente 15 de forma concomitante apresentou crise epiléptica na apresentação inicial da encefalite. De forma interessante, além da alteração cognitiva, o paciente 9 apresentou-se com quadro de síndrome de Guillain Barré-like com tetraparesia flácida ascendente, arreflexia e disautonomia, precedidas por pródromo viral (parotidite viral) 20 dias antes. Apesar de extremamente incomum, existem alguns relatos de casos que relacionam o auto-anticorpo anti GAD com a síndrome de Guillain Barré e suas variantes [17]-[18].

Durante o curso agudo da doença, todos pacientes apresentaram crises epiléticas e 3 deles evoluíram com status epilepticus com necessidade de terapia em unidade intensiva. Após avaliação completa, esses pacientes foram definidos com Encefalite autoimune límbica, um padrão conhecidamente relacionado com os auto-anticorpos Anti GAD e Anti VGKC [19]-[20]. Outros dois pacientes foram definidos como Encefalite autoimune límbica definitiva sem a identificação de auto-anticorpos. Para esses casos, o auto-anticorpo Anti NMDAr foi negativo.

No que diz respeito à identificação de neoplasia oculta, apenas um paciente foi diagnosticado com encefalite paraneoplásica (paciente 1). Esse paciente apresentou-se com uma síndrome límbica-diencefálica com sintomas predominantes de comprometimento de memória de trabalho, alteração do ciclo sono-vigília e hiperfagia, que levou à identificação do auto-anticorpo anti MA-2 com consequente diagnóstico de carcinoma embrionário testicular. Dalmau et al. (2004) [21] descreveu uma série de casos na qual esse auto-anticorpo relacionou-se na maioria das vezes com câncer testicular e encefalite límbica, diencefálica e de tronco cerebral. Apesar da identificação de outros auto-anticorpos onco neurais como o anti-HU que relaciona-se em mais de 80% das vezes com paraneoplasia, não foram identificadas outras neoplasias na nossa série de casos [22].

Crise epilética é uma manifestação frequente da encefalite autoimune e proporciona maior morbidade a essa condição. Conceitualmente, quando ocorrem na fase ativa da doença são chamadas de crise sintomática aguda e costumam ceder com o tratamento imune precoce apropriado. No entanto, alguns pacientes podem permanecer com crises epiléticas decorrente de fatores autoimunes relacionados, lesionais pós encefalite, ou de uma combinação entre eles, que levam a uma desordem crônica cerebral, passando a ser denominados com epilepsia autoimune-associada, para a qual, a terapia imune frequentemente é ineficaz [23].

Na nossa série, apesar de apenas 29,4% dos pacientes terem manifestado-se inicialmente com crise epilética, 82% dos pacientes apresentaram crise sintomática aguda relacionada à encefalite autoimune durante a internação e 70% desenvolveram status epilepticus (Figura 3). Zhang et al. (2019) [24] demonstrou que a maioria dos seus pacientes apresentou crise epilética durante a fase aguda da doença, sendo que até 70% deles como um dos sintomas iniciais do quadro. Na encefalite anti-NMDAr, Liu et al. (2017) descreveu que 80% dos seus pacientes apresentaram crise sintomática aguda mas apenas metade cursou com status

epilepticus [25]. Em uma coorte retrospectiva de pacientes com encefalite autoimune e necessidade de cuidados em unidade de terapia intensiva (UTI), Schubert et al. (2019) [26] descreveu que 35% dos indivíduos apresentaram status epilepticus. De forma similar, outro estudo observacional focado em pacientes com encefalite autoimune e disfunção neurológica severa, Wang et al. (2022) [27] descreveu que 40% dos pacientes foram admitidos em UTI por status epilepticus. Na nossa amostra, 41,6% dos pacientes que apresentaram-se com status epilepticus durante a hospitalização evoluíram ao óbito, o qual é também acima do que é observado na literatura [28]-[29].

No seguimento ambulatorial, excluindo-se os óbitos da internação, 75% dos pacientes desenvolveram epilepsia e metade deles tornaram-se fármaco-resistentes (Figura 3). Apesar de algumas séries demonstrarem uma menor prevalência de epilepsia no seguimento, os sobreviventes da nossa amostra foram apenas pacientes com encefalite relacionada à anticorpo contra antígeno intracelular ou pacientes com auto-anticorpo negativo, condições com pior prognóstico relacionado [23]-[24]-[30]. Em uma coorte retrospectiva de pacientes com epilepsia de lobo temporal com apresentação de encefalite anti-GAD, Joubert et al. (2020) [31] descreveu que apenas 33% dos pacientes ficaram livres de crises ao fim do seguimento (média de 49 meses). Da mesma forma, Falip et al. (2020) descreveu em um estudo prospectivo que 70% dos pacientes com epilepsia autoimune-relacionada a Anti-GAD tornaram-se fármaco-resistentes no seguimento [32]. Em relação a encefalite autoimune com auto-anticorpo negativo, Von Rhein et al. (2016) [33] demonstrou que apenas 46% dos pacientes estavam livre de crises com uma média de 18 meses de seguimento. Essa coorte retrospectiva abrangeu pacientes com epilepsia de lobo temporal de início recente.

A encefalite autoimune é uma doença grave que deve ser reconhecida e tratada de forma precoce. O atraso do início da imunoterapia assim como o tempo prolongado de internação em unidade de tratamento intensivo são fatores de mau prognóstico relevantes nessa doença [30]. Em nosso meio, acreditamos que esses fatores descritos somados à falta de recursos diagnósticos foram preponderantes na alta morbimortalidade descrita na nossa série de casos. Apenas 3 (17,6%) pacientes atingiram independência funcional no seguimento. No restante, um terço permaneceu funcionalmente dependente mas capaz de deambular sem assistência (6 pacientes com mRs 3, 35,2%), e um terço faleceu durante a hospitalização (6 pacientes, 35,2%).

O desfecho funcional no nosso estudo foi pior daquele descrito na literatura [17][24],[27],[30].

O prognóstico é variável e depende do subtipo da encefalite autoimune, com os melhores desfechos relacionados em pacientes com auto-anticorpos de superfície celular e piores naqueles com auto-anticorpos direcionados a antígenos intracelulares [34]. Mesmo com um subtipo específico existem inconsistências observadas na morbidade relacionada [35–37]. O entendimento dos fatores que podem influenciar no prognóstico é essencial para prover uma perspectiva clínica aos médicos, pacientes e familiares.

O tempo para o diagnóstico foi severamente impactado pela autorização institucional para testagem de auto-anticorpos na nossa amostra. Quando imediatamente autorizada, o tempo para o diagnóstico foi três vezes menor que quando inicialmente negado. As principais razões para a recusa da testagem foram devido ao alto custo relacionado e a necessidade de excluir diagnósticos alternativos antes da solicitação dos auto-anticorpos (figura 4). A testagem de auto-anticorpos é cara e sua viabilidade em setores públicos é limitada mesmo em países desenvolvidos [1].

7.CONCLUSÃO

Nesta série de casos os pacientes apresentaram um pior desfecho em geral, com uma maior mortalidade, pior desfecho funcional e maior frequência de epilepsia no seguimento. Recursos limitados e a falta de um protocolo estabelecido para o atendimento dos pacientes com encefalite autoimune podem ser limitantes relacionados. Isso levanta um alerta sobre a necessidade de maiores investimentos em saúde pública para aumento dos recursos diagnósticos, reconhecimento precoce desses pacientes, assim como da instituição terapêutica precoce.

8.REFERÊNCIAS

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

2. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, et al (2018) Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Annals of Neurology* 83:166–177
3. Endres D, Lungen E, Hasan A, et al (2022) Clinical manifestations and immunomodulatory treatment experiences in psychiatric patients with suspected autoimmune encephalitis: a case series of 91 patients from Germany. *Mol Psychiatry* 27:1479–1489
4. Turcano P, Day GS (2022) Life after autoantibody-mediated encephalitis: optimizing follow-up and management in recovering patients. *Curr Opin Neurol* 35:415–422
5. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al (2016) A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 15:391–404
6. Ruiz-García R, Muñoz-Sánchez G, Naranjo L, et al (2021) Limitations of a Commercial Assay as Diagnostic Test of Autoimmune Encephalitis. *Front Immunol* 12:691536
7. Pagaling GT, Turalde CWR, Jamora RDG (2022) Autoimmune Encephalitis in the Philippines: A Scoping Review on the Treatment Gaps, Challenges, and Current State of Care. *Front Neurol* 13:788309
8. Bygbjerg IC (2012) Double burden of noncommunicable and infectious diseases in developing countries. *Science* 337:1499–1501
9. Wingfield T, McHugh C, Vas A, et al (2011) Autoimmune encephalitis: a case series and comprehensive review of the literature. *QJM* 104:921–931
10. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al (2008) The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 61:344–349
11. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al (2013) Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 81.: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a4a49c>
12. Xu X, Lu Q, Huang Y, et al (2020) Anti-NMDAR encephalitis: A single-center, longitudinal study in China. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 7.: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000633>
13. Ball C, Fisicaro R, Morris L 3rd, et al (2022) Brain on fire: an imaging-based review of autoimmune encephalitis. *Clin Imaging* 84:1–30

14. Chi X, Zhou D (2017) Risk factors for mortality in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: Reply to comment on data sparsity. *Acta Neurol. Scand.* 136:738
15. Datta AK, Pandit A, Biswas S, et al (2021) Spectrum of Anti-NMDA Receptor Antibody Encephalitis: Clinical Profile, Management and Outcomes. *Ann Indian Acad Neurol* 24:383–389
16. Broadley J, Seneviratne U, Beech P, et al (2019) Prognosticating autoimmune encephalitis: A systematic review. *J Autoimmun* 96.: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.014>
17. Herard K, Khanni JL, Hibbert KA-, et al (2019) Neurological Disorders Associated with Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies. *Cureus*
18. Morena J, Elsheikh B, Chad Hoyle J (2021) Recurrent Miller Fisher: A Case Report Along With a Literature and an EMG/NCS Review. *The Neurohospitalist* 11:263–266
19. Dade M, Berzero G, Izquierdo C, et al (2020) Neurological Syndromes Associated with Anti-GAD Antibodies. *Int J Mol Sci* 21.: <https://doi.org/10.3390/ijms21103701>
20. Vasconcelos G de A, Barreira RM, Antoniollo KENT, et al (2020) Autoimmune Encephalitis in Latin America: A Critical Review. *Front Neurol* 11:606350
21. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al (2004) Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 127:1831–1844
22. Sechi E, Flanagan EP (2021) Antibody-Mediated Autoimmune Diseases of the CNS: Challenges and Approaches to Diagnosis and Management. *Front Neurol* 12:673339
23. Steriade C, Britton J, Dale RC, et al (2020) Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia* 61:1341–1351
24. Zhang W, Wang X, Shao N, et al (2019) Seizure characteristics, treatment, and outcome in autoimmune synaptic encephalitis: A long-term study. *Epilepsy Behav* 94:198–203
25. Liu X, Yan B, Wang R, et al (2017) Seizure outcomes in patients with anti-NMDAR encephalitis: A follow-up study. *Epilepsia* 58:2104–2111
26. Schubert J, Brämer D, Huttner HB, et al (2019) Management and prognostic markers in patients with autoimmune encephalitis requiring ICU treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 6:e514

27. Wang B, Wang C, Feng J, et al (2022) Clinical Features, Treatment, and Prognostic Factors in Neuronal Surface Antibody-Mediated Severe Autoimmune Encephalitis. *Front Immunol* 13:890656
28. Byun J-I, Lee S-T, Jung K-H, et al (2016) Effect of Immunotherapy on Seizure Outcome in Patients with Autoimmune Encephalitis: A Prospective Observational Registry Study. *PLoS One* 11:e0146455
29. Zhang Y, Deng C, Zhu L, Ling L (2020) Predisposing factors and prognosis of status epilepticus in patients with autoimmune encephalitis. *Medicine* 99:e19601
30. Broadley J, Seneviratne U, Beech P, et al (2019) Prognosticating autoimmune encephalitis: A systematic review. *J Autoimmun* 96.: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.014>
31. Joubert B, Belbezier A, Haesebaert J, et al (2020) Long-term outcomes in temporal lobe epilepsy with glutamate decarboxylase antibodies. *J Neurol* 267:2083–2089
32. Falip M, Jaraba S, Rodríguez-Bel L, et al (2020) Seizures and epilepsy of autoimmune origin: A long-term prospective study. *Seizure* 81:157–165
33. von Rhein B, Wagner J, Widman G, et al (2017) Suspected antibody negative autoimmune limbic encephalitis: outcome of immunotherapy. *Acta Neurol Scand* 135:134–141
34. Bataller L, Kleopa KA, Wu GF, et al (2007) Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78.: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.100644>
35. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al (2008) Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7.: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2)
36. Aurangzeb S, Symmonds M, Knight RK, et al (2017) LGI1-antibody encephalitis is characterised by frequent, multifocal clinical and subclinical seizures. *Seizure* 50.: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.05.017>
37. Byun JI, Lee ST, Moon J, et al (2015) Cardiac sympathetic dysfunction in anti-NMDA receptor encephalitis. *Auton Neurosci* 193.: <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2015.08.002>

9. ANEXOS.

9.1 Figure 1. Symptoms presentation in case series.

9.2 Figure 2. T2-weighted-fluid-attenuated inversion recovery (T2-FLAIR) brain magnetic resonance imaging (MRI) scans. A) Encephalitis with no alterations on MRI (patients 2, 3, 4, 10 and 14). B) Limbic encephalitis (patients 5, 6, 7, 8, 9 and 15). C) Temporal lobe and diencephalon involvement (patient 1). D) Temporal lobe, diencephalon and basal ganglia involvement (patient 13). E) Temporal lobe, insula and basal ganglia involvement (patients 11, 12, 16, 17).

9.3 Figure 3. Proportions of patients evolving with status epilepticus during hospitalization (A) and epilepsy during outpatient follow-up (B). SE: status epilepticus.

9.4 Figure 4. A) Reasons for delaying or not performing autoantibodies tests. B) Time difference to diagnosis between groups with promptly authorization and not promptly authorization.

9.5 Table 1. Demographics aspects, clinical features and follow-up data.

Notes. M: male; F: female; AE: autoimmune encephalitis; LE: limbic encephalitis; Aa: auto-antibody; CSF: cerebrospinal fluid; Leuc: leucocytes; LT: lymphocytes; EEG: electroencephalography; anti-Ma2: antineuronal antibody against Ma2 antigen; anti-NMDAR: anti-N-methyl-d-aspartate-receptor; anti-GAD: anti-glutamic acid decarboxylase; anti-VGKC: anti-voltage-gated potassium channel complex antibodies; anti-Hu: anti-neuronal nuclear antibodies type 1; TIRDA: temporal intermittent rhythmic delta activity; IV: intravenous; IVIG: intravenous human immunoglobulin; PLD: periodic lateralized discharge; FIRDA: frontal intermittent rhythmic delta activity; mRS: modified rankin scale; NA: not available.

Notes. Aa: auto-antibody; anti-Ma1: antineuronal antibody against Ma1 antigen; anti-Ma2: antineuronal antibody against Ma2 antigen; anti-Hu: anti-neuronal nuclear antibodies type 1; anti-CV2/CRMP5: anti-collapsin response mediator protein 5 antibody; anti-NMDAR: anti-N-methyl-d-aspartate-receptor; anti-Yo: anti-Purkinje-cell cytoplasmic autoantibody type 1; anti-LG1: anti-leucine-rich glioma inactivated 1; anti-GabaA: auto-antibody against γ -aminobutyric acid-A receptor; anti-GabaB: auto-antibody against γ -aminobutyric acid-B receptor; anti-GAD: anti-glutamic acid decarboxylase; anti-VGKC: anti-voltage-gated potassium channel complex antibodies; anti-CASPR2: anti-contactin-associated protein-like 2 antibody ; anti-AMPA: antibody

against alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor ; anti-AQP4: anti-aquaporin-4.

* Private funding

** AE not suspected during hospitalization

*** Patient previously known as anti-GAD positive.

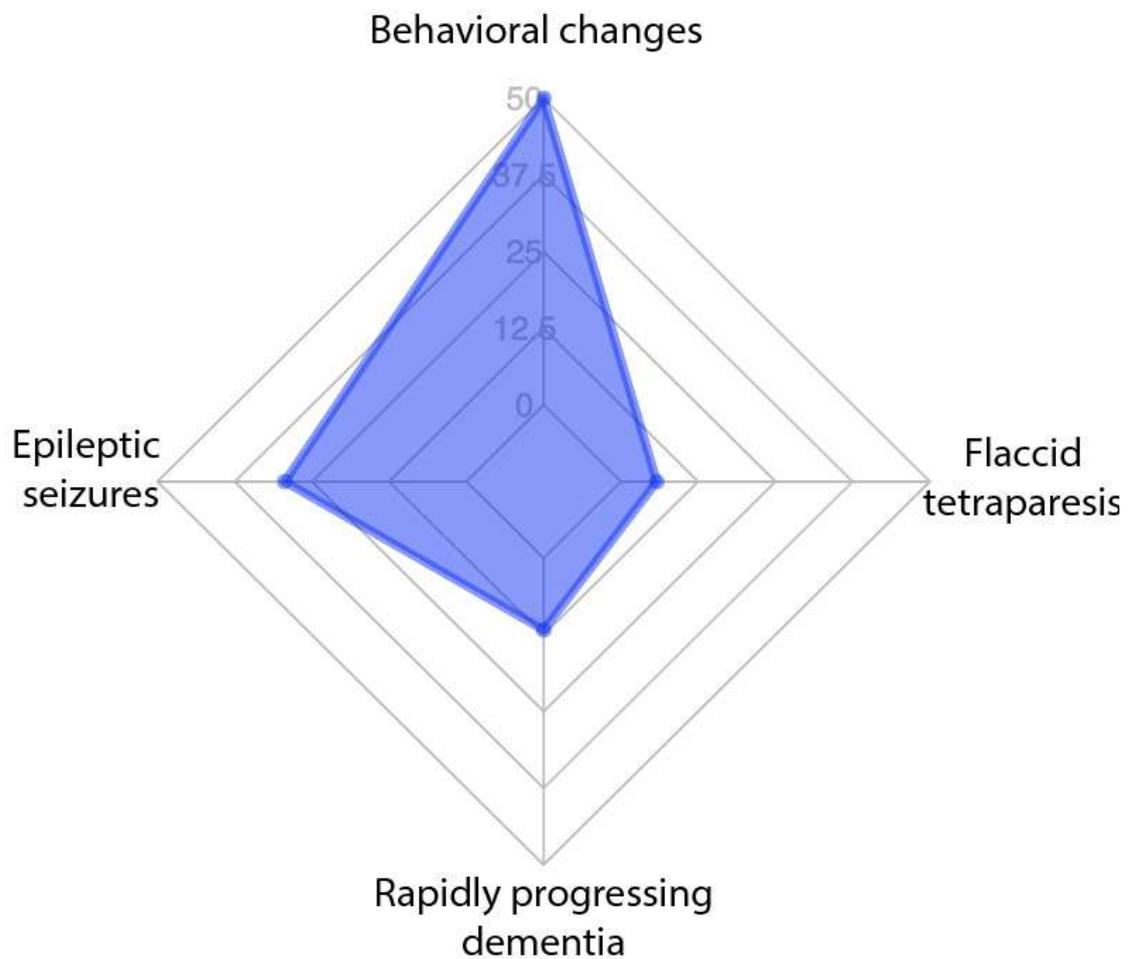


Figure 1.

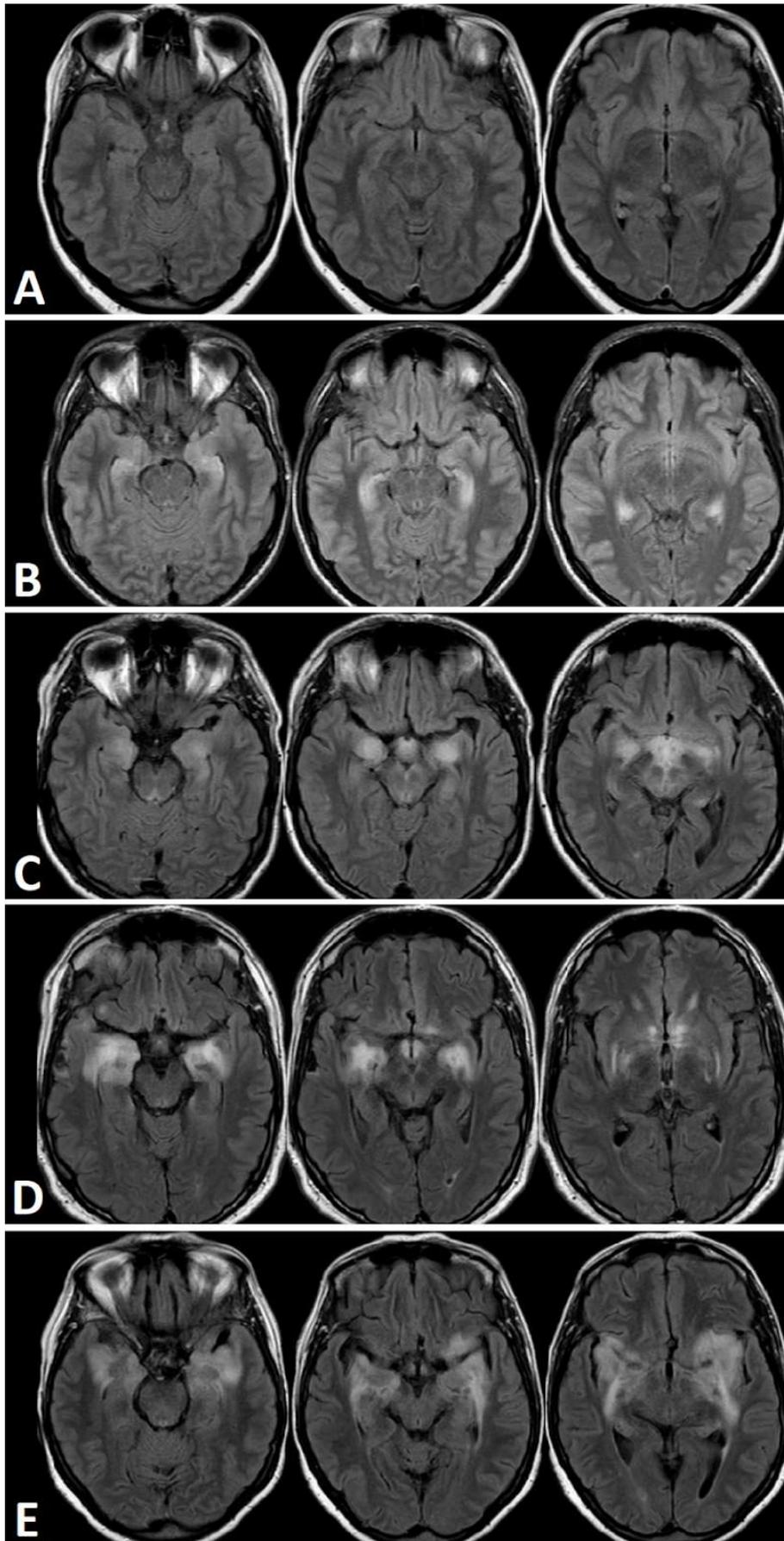


Figure 2.

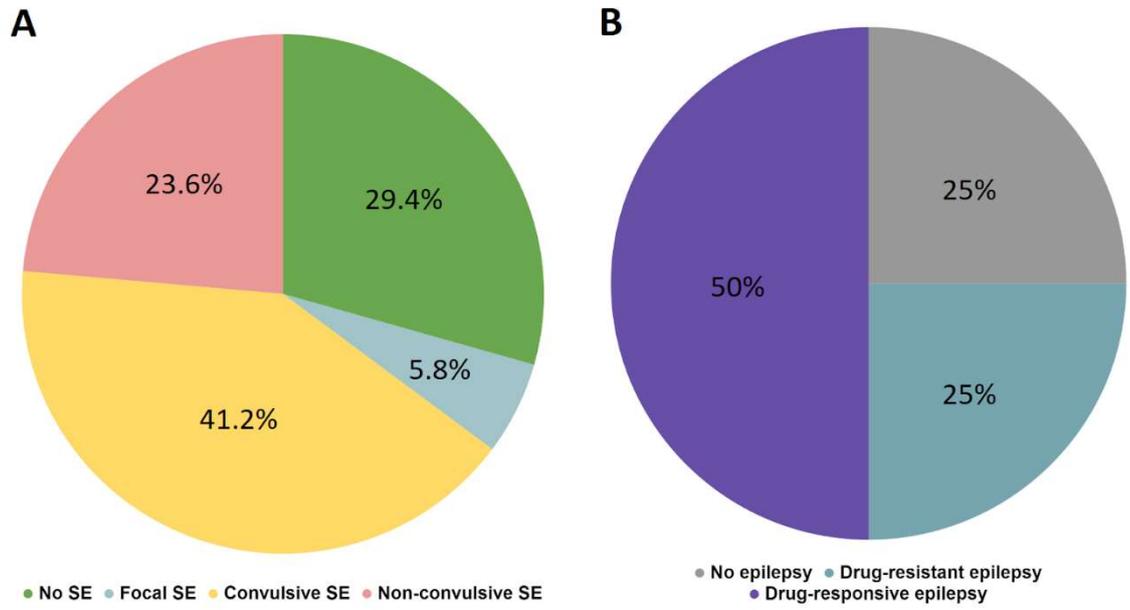


Figure 3.

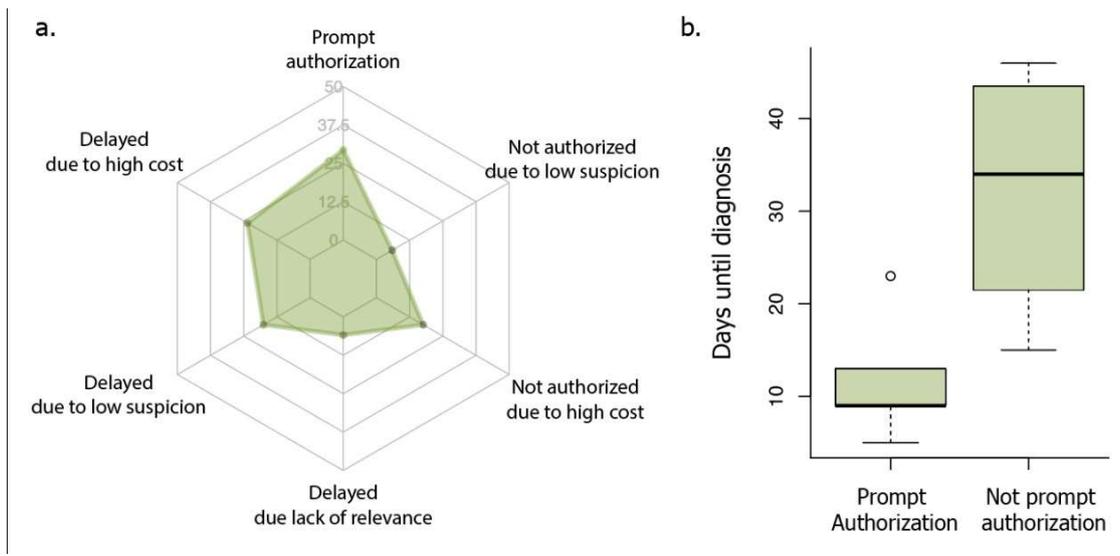


Figure 4.

PATIENT NUMBER	Age	Gender	Final Diagnosis	Presentation	CSF (leucocytes μ L and protein mg/dL)	First EEG	Antibody	Immunotherapy	Maintenance Immunotherapy	Follow-up / mRS
1	37	M	Definite AE anti-Ma2	Behavioral change (hyperphagia, insomnia, anhedonia)	57 leuc (97% LT) 49 protein	Intermittent frontal Rhythmic delta activity	Anti-Ma2	IV corticosteroid, plasmapheresis, IVIG, cyclophosphamide, Rituximab	Azathioprine 3mg/kg/d for 9 months – suspended by myelotoxicity	26 months mRS 6
2	32	F	Definite anti-NMDAr encephalitis	Behavioral changes (emotional lability)	50 leuc (86% LT) 34 protein	Continuous delta activity left temporal region	Anti-NMDAR	IV corticosteroid, plasmapheresis, IVIG, cyclophosphamide, Rituximab	NA	NA mRS 6
3	41	F	Definite anti-NMDAr encephalitis	Behavioral change (mania)	21 leuc (99% LT) 27 protein	Continuous delta activity left temporal region	Anti-NMDAR	Not tested	NA	NA mRS 6
4	21	F	Definite anti-NMDAr encephalitis	Behavioral changes (alternating between aggression and somnolence)	32 leuc (91% LT) 20 protein	Diffuse delta activity; electrographic frontal seizure	Anti-NMDAR	IV corticosteroid, IVIG	NA	NA mRS 6
5	22	M	Definite autoimmune LE anti-GAD/anti-VGKC	Behavioral change (social isolation, memory complaint)	16 leuc (92% LT) 30 protein	Diffuse delta	AntiGAD, Anti-VGKC	IV corticosteroid, plasmapheresis, IVIG	Azathioprine 3mg/kg/d and Prednisone 0.5mg/kg/d for 45 months – suspended by repeat infections	72 months mRS 3
6	26	F	Definite autoimmune LE anti-GAD	Behavioral changes (agitation)	13 leuc (94% LT) 18 protein	TIRDA bilateral	AntiGAD	IV corticosteroid, IVIG	Prednisone 5mg/d	15 months mRS 3
7	30	M	Definite autoimmune LE without Aa identification	Behavioral changes (emotional lability)	6 leuc (80% LT) 28 protein	Diffuse delta	Negative	IV corticosteroid, IVIG	None	35 months mRS 3
8	15	F	Definite autoimmune LE without Aa identification	Behavioral changes (emotional lability, irritability)	6 leuc (80% LT) 26 protein	Right occipital focal electrographic seizure	Negative	IV corticosteroid, Rituximab	Rituximab 500mg IV/week for 4 weeks each 6 months	20 months mRS 3
9	33	M	Definite autoimmune LE anti-GAD	Febriile syndrome, mental confusion, flacid tetraparesis	27 leuc (98% LT) 66 protein	Diffuse delta	AntiGAD	IV corticosteroid, IVIG	None	41 months mRS 3
10	18	M	Possible AE	Behavioral change (alternating between aggressivity and slowness)	19 leuc (100% LT) 19 protein	Diffuse delta activity	Not tested	None	None	2 months mRS 0
11	33	M	Possible AE	Epileptic seizures	13 leuc (87% LT) 44 protein	PLD left temporal lobe, seizure left temporal lobe	Not tested	IV corticosteroid,	Prednisone 0.5mg/Kg/d for 13 months – suspended by patient	58 months mRS 3
12	28	M	Possible AE	Epileptic seizures	13 leuc (75% LT) 56 protein	Burst-suppression pattern (Midazolam)	Negative	IV corticosteroid, IVIG	None	17 months mRS 0
13	47	M	Definite AE anti-Hu	Rapidly progressive dementia, ophthalmoplegia	22 leuc (87% LT) 113 protein	FIRDA	Anti-Hu	IV corticosteroid, plasmapheresis	IV methylprednisolone every 6 months	6 months mRS 4
14	14	M	Aa negative but probable AE	Epileptic seizures	4 leucocytes 24 protein	Left temporal persistent delta activity	Negative	IV corticosteroid, IVIG	NA	NA mRS 6
15	63	F	Definite autoimmune LE anti-GAD	Epileptic seizures	4 leucocytes, 39 protein	Burst-suppression pattern (Midazolam)	AntiGAD	IV corticosteroid, IVIG	NA	NA mRS 6
16	72	F	Possible AE	Rapidly progressive dementia	116 leuc (75% LT) 115 protein	Bitemporal delta activity	Not tested	IV corticosteroid	None	34 months mRS 0
17	83	F	Possible AE	Epileptic seizures	42 leuc (99% LT) 35 protein	Left temporal lobe electrographic seizure	Negative	IV corticosteroid	None	4 months mRS 4

Table 1.