

Encefalite Límbica Autoimune *Autoimmune Limbic Encephalitis*

Cristiana Barbosa, Luís Patrão, Victor Bettencourt, Sara Pereira, Joana Domingues, António Garrido

Resumo

A encefalite límbica é uma entidade rara, mas cada vez mais reconhecida. Caracteriza-se pela instalação abrupta de sintomas como confusão, declínio cognitivo, irritabilidade, depressão, alucinações. É uma doença inflamatória com envolvimento preferencial dos lobos temporais, o que explica a presença frequente de convulsões. Apresentamos o caso de um jovem de 27 anos com síndrome hiperosmolar (no contexto de diabetes mellitus inaugural), quadro confusional agudo e convulsões de novo. Colocaram-se várias hipóteses diagnósticas: meningoencefalite infecciosa, meningoencefalite autoimune, encefalopatia metabólica. Apesar da terapêutica instituída (antibioterapia, correção de estado hiperosmolar, terapêutica anticonvulsivante), manteve deterioração cognitiva e crises convulsivas. Colocada hipótese de encefalite límbica autoimune por anti-GAD, e instituído tratamento com imunoglobulina humana. Registou-se drástica melhoria clínica, que corroborou o diagnóstico (juntamente com achados imagiológicos). Apesar de difícil diagnóstico, a encefalite límbica, deve equacionar-se perante quadros confusionais agudos com sintomatologia psiquiátrica e convulsões. A suspeição clínica e tratamento precoces são essenciais no sucesso terapêutico.

Palavras-chave: Doenças Autoimunes; Encefalite Límbica

Introdução

As alterações neurológicas imuno-mediadas são de difícil diagnóstico, dada a inespecificidade da clínica e dos achados imagiológicos.

A encefalite límbica (EL) foi descrita primeiramente em 1960 por Breirly,¹ que relatou casos de encefalite com atingimento dos lobos temporais. Em 1968 estabeleceu-se a relação com processos neoplásicos.² Apenas em 2001,³ foram identificados anticorpos na etiologia da EL não paraneoplásica, sendo esta forma reconhecida como potencialmente tratável. Atualmente, são reconhecidas as etiologias paraneoplásica, infecciosa (viral) e autoimune. Trata-se de uma doença rara, existindo poucos dados relativos à sua incidência. O diagnóstico lato de encefalite apresenta uma incidência anual de 2-3/100.000 habitantes/ano no Norte da Europa (40% de etiologia infecciosa, 40% de etiologia desconhecida e 20% autoimune).⁴

Abstract

Limbic encephalitis is a rare but increasingly recognized disorder. The sudden onset of symptoms such as confusion, cognitive impairment, irritability, depression, hallucinations, is one of the main characteristics. It is an inflammatory disease involving the temporal lobes, which explains the frequency of seizures. We report the case of a 27-year-old man, presenting hyperosmolar syndrome (owing to new onset diabetes mellitus), acute confusional state and sudden onset of seizures. Several diagnostic hypotheses were raised: infectious meningoencephalitis, autoimmune encephalitis, and metabolic encephalopathy. Despite treatment (antibiotics, correction of hyperosmolar state and anticonvulsant therapy), continuous cognitive deterioration and seizures persisted. We raised the hypothesis of an autoimmune limbic encephalitis by anti-GAD antibodies and treated with human immunoglobulin. There was a dramatic improvement, corroborating the diagnosis (along with imaging findings). Although difficult to diagnose, limbic encephalitis should be considered when studying acute confusional states with psychiatric symptoms and seizures. Clinical suspicion and early treatment are essential for therapeutic success.

Keywords: Autoimmune Diseases; Limbic Encephalitis

A EL é uma doença inflamatória que envolve essencialmente áreas do hipocampo, lobos temporais e amígdalas. Classicamente, caracteriza-se pela instalação rápida (dias/semanas) de sintomas como irritabilidade, depressão, declínio cognitivo, convulsões, alucinações. Frequentemente, diagnósticos de demência ou *delirium* são estabelecidos erradamente, atrasando o diagnóstico e tratamento.

A EL autoimune é cada vez mais reconhecida, sendo potencialmente tratável quando diagnosticada atempadamente. Identificaram-se vários anticorpos, distinguindo-se essencialmente dois grupos²: intracelulares, associados às formas paraneoplásicas, geralmente de mau prognóstico (Hu, CV2/CRMP, Ma2*); e de membrana, relacionados com etiologia autoimune não paraneoplásica (canais de potássio de alta voltagem, NMDA, GABA, GAD**).

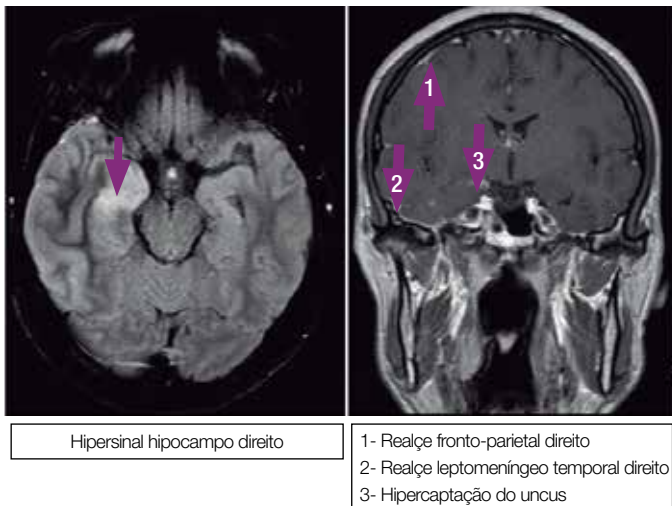


Figura 1: Imagens RM-CE Iniciais

O diagnóstico da EL começa na suspeição clínica, sendo o estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR), eletroencefalograma (EEG) e imagiologia do sistema nervoso central (SNC) essenciais. Em 80% dos casos,⁵ o LCR apresenta alterações inflamatórias; a ressonância magnética (RM) revela atingimento dos lobos temporais; e o EEG atividade epileptiforme nas regiões temporais ou atividade generalizada lenta ou focal. Associados à clínica, estes achados permitem, na maioria dos casos, afirmar o diagnóstico, ficando por determinar a etiologia.

A instalação da EL paraneoplásica pode anteceder o diagnóstico de neoplasia em 60-70% dos casos,⁵ devendo este ser sempre excluído. Foi associada principalmente com as seguintes neoplasias: pulmão (cerca de 50%), testículo (20%) e mama (8%).^{4,6}

A etiologia autoimune deve considerar-se quando outras formas foram excluídas e outras terapêuticas foram ineficazes. O aparecimento de novo, em adultos, de epilepsia temporal, e particularmente formas refratárias, juntamente com deterioração cognitiva, levanta a suspeita de EL autoimune.² Atualmente, alguns autores sugerem mesmo a etiologia autoimune para epilepsia refratária de aparecimento tardio.⁷ Nestes casos, a terapêutica imunomoduladora é mandatória e, quando instituída precocemente, a resposta é geralmente excelente.⁸ Relatamos um caso de EL autoimune, num doente com diabetes mellitus (DM) inaugural, deterioração cognitiva e convulsões.

Caso Clínico

Homem, 27 anos, emigrante, antecedentes de parésia facial periférica esquerda secundária a cirurgia otológica na infância. Trazido ao Serviço de Urgência (SU) por poliúria, polifagia e polidipsia com um mês de evolução, apresentando-se, nos últimos 5 dias, sonolento, lentificado e com cefaleias. Referia história de otite 15 dias antes da vinda ao SU, tratada com moxifloxacina.

Estava hemodinamicamente estável, apirético (37°C), eupneico, glicemia capilar > 600 mg/dL. Vígil, orientado e colaborante, apesar de sonolento e lentificado. Linguagem sem alterações, sem défices motores ou sensitivos, pares cranianos e

função cerebelosa normais. Sem sinais de irritação meníngea. Gasometria arterial sem acidose. Analiticamente salientava-se: glicemia 705 mg/dL, sódio 128 mEq/L (corrigido para hiperglicemia, 137 mEq/L), função renal normal e parâmetros inflamatórios negativos (leucócitos $10.2 \times 10^9/L$, proteína C reativa 0,38 mg/dL). A tomografia computadorizada craniana (TC-CE) revelou sinais de otomastoidite crónica bilateral, sem outras alterações de relevo. LCR translúcido apresentando discreta proteinorraquia (62 mg/dL) e 27 leucócitos (predomínio mononucleares).

Internado com hipóteses diagnósticas de DM tipo 1 (DM1) e meningoencefalite infecciosa. Instituída terapêutica antimicrobiana com ceftriaxone, vancomicina, ampicilina e aciclovir em doses meníngeas. Manteve-se sonolento e lentificado. Ao 5º dia de internamento iniciou crises convulsivas tónico-clónico generalizadas, com agravamento do estado de consciência. Instituída terapêutica anticonvulsivante com levetiracetam 1000 mg/dia; por persistência das crises aumentou-se para 2000 mg/dia e associou-se valproato de sódio 1000 mg/dia. Perante microbiologia negativa do LCR [incluindo *polymerase chain reaction* para herpes vírus simples (HVS), herpes vírus humano tipo 6, varicela-zoster e citomegalovirus] suspenderam-se antimicrobianos e colocou-se a hipótese de meningoencefalite autoimune/metabólica.

Efetuada RM que revelou hipersinal no hipocampo e lobo temporal direitos, espessamento cortical temporal ipsilateral e, nas imagens de T1 e FLAIR, hiper capturação do uncus e hipocampo direitos, realce paquimeníngeo fronto-parietal ipsilateral com predomínio temporal, e realce leptomeníngeo temporal contíguo (Fig. 1).

Dada a persistência das convulsões, e deterioração do estado de consciência, iniciou terapêutica com imunoglobulina IV (5 dias). Repetiu estudo do LCR que excluiu infeção, sendo a pesquisa de bandas oligoclonais negativa. O EEG revelou atividade lenta descontínua na região temporal direita. Analiticamente apresentava hemoglobina glicosilada A1C 14%, função tiroideia normal, marcadores tumorais negativos, autoimunidade negativa exceto anticorpos anti-GAD (altamente positivos, 461UI/mL) e anti-tirosina fosfatase (anti-IA2). Realizada TC tóraco-abdomino-pélvica que não revelou lesões.

Após início da imunoglobulina, verificou-se drástica melhoria clínica com normalização do estado de consciência e ausência de crises convulsivas. Repetida RM (Fig. 2) que mostrou atenuação das alterações de sinal descritas no exame prévio. Após alta hospitalar doente regressou ao estrangeiro, desconhecendo-se terapêutica instituída e evolução clínica.

Discussão

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de EL é complexo. Descrita como “síndrome amnésico subagudo”,⁹ a instalação abrupta dos sintomas é um elemento definidor. Clinicamente destacam-se alterações do comportamento e da vigília (confusão, amnésia, letargia, agitação), do discurso (lentificação) e por vezes sintomas psiquiátricos (alucinações, alterações da personalidade), sem evidência de sinais focais neurológicos.¹ As convulsões surgem principalmente nas formas autoimunes (destacando-se as formas por anti-GAD^{10,11}), sendo refratárias ao tratamento convencional.

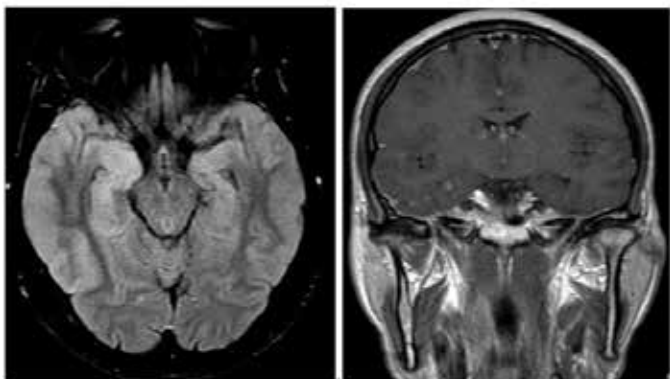


Figura 2: Imagens RM-CE, realizada 7 dias após término da terapêutica com imunoglobulina. Pode ver-se franca melhoria das alterações supracitadas: redução do hipersinal do hipocampo direito, dos realces fronto-parietal e leptomeníngeo temporal direitos, assim como atenuação da hipercaptação do uncus.

Apenas foram fixados critérios diagnósticos para EL paraneoplásica. O diagnóstico de EL autoimune é estabelecido com base na clínica e suportado pelos resultados da RM, EEG e estudo do LCR. Nalguns casos, o estudo imagiológico e analítico é negativo¹² sendo a excelente resposta ao tratamento imunomodulador que afirma o diagnóstico.

Tipicamente (como neste doente), a RM revela hipersinal nos lobos temporais, o EEG atividade epileptiforme temporal e o LCR características inflamatórias.

Contudo, outras hipóteses diagnósticas devem ser colocadas e excluídas, como encefalopatia tóxica/metabólica, infecção do SNC, neoplasias do SNC, demências, e patologia psiquiátrica.

Neste doente, a primeira hipótese colocada (pela idade, história de otite e evidência imagiológica de otomastoidite) foi de infecção do SNC. A negatividade do LCR poderia dever-se ao uso prévio de antibioterapia, originando uma meningite “decapitada” (moxifloxacina apresenta boa penetração no SNC¹³). Contudo, esta hipótese foi excluída pela persistência de degradação do estado clínico após terapêutica antimicrobiana dirigida. A encefalite vírica (principalmente por HVS, varicela-zoster e citomegalovirus), mimetiza por vezes uma clínica similar a EL. No entanto, também esta hipótese foi rejeitada. Além da negatividade do LCR e da ausência de resposta à terapêutica, os vírus raramente causam as alterações dos lobos temporais descritas na RM.⁵

A hipótese de encefalopatia metabólica, secundária ao síndrome hiperosmolar, foi considerada inconsistente perante a evolução clínica após resolução do estado hiperosmolar.

A EL paraneoplásica é uma complicação rara de neoplasias malignas. Apesar de se tratar de um doente jovem, sem antecedentes pessoais/familiares de neoplasia, sem clínica sugestiva, e sem défice de memória - principal sintoma de EL paraneoplásica - foi realizada TC tóraco-abdomino-pélvica que não revelou lesões.

Para além disso, é rara a associação de síndromes neurológicas paraneoplásicas com positividade anti-GAD.¹⁴ Pelo contrário, estão descritos múltiplos casos de associação en-

tre EL não paraneoplásica e auto-anticorpos, incluindo anti-GAD.^{15,16} Assim, o diagnóstico de EL autoimune é sustentado pela clínica, resultados imagiológicos, positividade dos anticorpos, refratariedade à terapêutica anticonvulsivante e excelente resposta à imunoglobulina.

A hipótese de EL autoimune por anti-GAD justificava-se num doente com diagnóstico concomitante de DM1, doença de reconhecida etiologia autoimune (anticorpos anti-GAD presentes em cerca de 80% dos diagnósticos de novo de DM1¹⁰). Mais ainda, outras condições neurológicas associadas à positividade do anti-GAD são reconhecidas^{2,10,12} (*stiff person syndrome*, ataxia cerebral, miastenia gravis, epilepsia refratária), por vezes associadas ao diagnóstico de DM1 ou síndromes poliendócrinos autoimunes. São também cada vez mais descritos casos de epilepsia refratária com autoimunidade positiva a anti-GAD.^{10,11}

TRATAMENTO

O tratamento inicial com antimicrobianos (com cobertura de agentes usuais de otite - *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* - potencialmente na origem da meningoencefalite) justificou-se na suspeita de etiologia infecciosa. Contudo, após microbiologia negativa do LCR, persistente agravamento clínico, e perante a hipótese de EL, era imperativo alterar a terapêutica.

A EL autoimune apresenta excelente resposta ao tratamento imunomodulador, quando instituído precocemente. Das terapias usadas, as mais frequentemente utilizados como primeira linha são corticoides, plasmaferese e imunoglobulina. Especificamente na EL por anti-GAD, os mais descritos e com melhor resposta são imunoglobulina e plasmaferese.¹² Outros, como rituximab e ciclofosfamida,^{12,17} também foram descritos, principalmente como imunoterapia adicional. É a instituição de tratamento imunomodulador precoce e agressivo que mostrou melhores benefícios na recuperação a curto e longo prazo.¹⁷ Este reduz a atividade inflamatória por supressão da resposta autoimune, e conseqüentemente verifica-se melhoria drástica dos sintomas, que pode prolongar-se por meses. Contudo, défices neurológicos permanentes podem surgir na sequência de lesão inflamatória prolongada, daí a necessidade de reconhecimento precoce.

Tal como apresentado, a epilepsia temporal é frequente na EL autoimune, principalmente nas formas anti-GAD positivo.⁹ O tratamento desta forma de epilepsia é difícil, dada a resistência aos anticonvulsivantes,^{2,12} e passa pelo controlo da atividade inflamatória, sendo a imunoglobulina uma excelente opção.

Atualmente, é reconhecida a relação entre epilepsia e atividade inflamatória, essencialmente nas formas refratárias.^{7,18} A inflamação induz um estado de excitabilidade, responsável pelo aparecimento de focos epileptiformes, que induzem aumento de áreas inflamatórias cerebrais. O tratamento imunomodulador é proposto por alguns autores^{7,18} como potencial tratamento da epilepsia refratária. Além do controlo da atividade epileptiforme, demonstrou melhoria dos défices cognitivos associados.

Neste doente, com DM1, a opção por pulsos de metilprednisolona resultaria num agravamento do desequilíbrio metabólico. Assim, a imunoglobulina, para além da atividade anti-infla-

matória, permitia melhor controlo metabólico. Verificou-se excelente resposta clínica, sendo mais um elemento a favor do diagnóstico proposto. A resposta clínica foi sustentada após a suspensão da imunoglobulina, razão pela qual se optou por não acrescentar outro fármaco imunossupressor.

Conclusão

É essencial ponderar a EL como causa de quadros súbitos de declínio cognitivo, particularmente quando sintomas psiquiátricos e/ou epilepsia temporal estão presentes. A etiologia autoimune é cada vez mais reconhecida, sendo os anticorpos anti-GAD uma das associações. A excelente resposta à terapêutica imunomoduladora reitera a importância do diagnóstico precoce para a reversibilidade dos défices neurológicos. ■

* Hu – anticorpos identificados inicialmente em 1985 em doentes com carcinoma de pequenas células do pulmão e assim designados pelas primeiras 2 letras do sobrenome do doente index; CV2/CRMP – Collapsin Response Mediator Protein; Ma2 – antígeno onconeural descrito e designado por Voltzetal. (1999)

** NMDA – N-Methyl-D-Aspartate; GABA – Gamma-Aminobutyric Acid; GAD – Glutamic Acid Decarboxylase

Proteção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais.

Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo

*Correspondência: Cristiana Barbosa - cristianamed@hotmail.com
Rua do Parque Norte, 30, 2 Poente Norte
4700-103 Real-Braga*

Recebido: 30.08.2015

Aceite: 01.11.2015

Referências

- Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R, Nevin S. Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas. *Brain*. 1960;83:357-68.
- Finelli PF. Autoimmune limbic encephalitis with GAD antibodies. *Neurohospitalist*. 2011;1:178-81.
- Buckley C, Oger J, Clover L, Tüzün E, Carpenter K, Jackson M, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2001;50:73-8.
- Leypoldt F, Wandinger KP, Bien C, Dalmau J. Autoimmune encephalitis. *Eur Neurol Rev*. 2012;8:31.
- Tuzun E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist*. 2007;13:261-71.
- Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000;123:1481-94.
- Mark M. A New adult onset temporal lobe epilepsy linked to limbic encephalitis. *Neurol Today*. 2007;7:4-6.
- Caselli RJ, Drazkowski JF, Wingerchuk DM. Autoimmune Encephalopathy. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:878-80.
- Derry C, Wilkie M, Al-Shahi Salman R, Davenport R. Autoimmune limbic encephalitis. *Clin Med*. 2011;11:176-8.
- Saiz A, Blanco Y, Sabater L, González F, Bataller L, Casamitjana R, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain*. 2008;131:2553-63.
- Errichiello L, Perruolo G, Pascarella A, Formisano P, Minetti C, Striano S, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD) in focal and generalized epilepsy: A study on 233 patients. *J Neuroimmunol*. 2009;211:120-3.
- Sharma A, Dubey D, Sawhney A, Janga K. GAD65 Positive autoimmune case report and review of literature. *J Clin Med Res*. 2012;4:424-8.
- Kanellakopoulou K, Pagoulatou A, Stroumpoulis K, Vafiadou M, Kranidioti H, Giamarellou H, et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in non-inflamed cerebrospinal fluid of humans: implication for a bactericidal effect. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:1328-31.
- Bak T, Antoun N, Balan K, Hodges J. Memory lost, memory regained: neuropsychological findings and neuroimaging in two cases of paraneoplastic limbic encephalitis with radically different outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71:40-7.
- Akman CI, Patterson MC, Rubinstein A, Herzog R. Limbic encephalitis associated with anti-GAD antibody and common variable immune deficiency. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51:563-7.
- Matà S, Muscas GC, Naldi I, Rosati E, Paladini S, Cruciatti B et al. Non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neuroimmunol*. 2008;199:155-9.
- Irani SR, Vincent A. Autoimmune encephalitis — new awareness, challenging questions. *Discov Med*. 2011;11:449-58.
- Sharp M, Javidan M. Immunomodulation in adult epilepsy: the role of IVIG. *Can J Neurol Sci*. 2012; 39:584-91.