

---

## Manifestações psiquiátricas da encefalite autoimune

*Psychiatric manifestations of autoimmune encephalitis*

*Manifestaciones psiquiátricas de la encefalitis autoinmune*

---

Leonardo Caixeta  [ORCID](#) - [Lattes](#)

Frederico Moraes Cardoso Marques - [ORCID](#) - [Lattes](#)

Iron Dangoni Filho - [ORCID](#) - [Lattes](#)

Ciro Mendes Vargas - [ORCID](#) - [Lattes](#)

Denise Sisterolli Diniz - [ORCID](#) - [Lattes](#)

Victor de Melo Caixeta - [ORCID](#) - [Lattes](#)

Leonardo Baldaçara - [ORCID](#) - [Lattes](#)

---

### RESUMO:

**Introdução:** Os sintomas neuropsiquiátricos devidos a doenças autoimunes cerebrais são cada vez mais reconhecidos e relatados.

**Objetivos:** Nós objetivamos fornecer uma revisão da encefalopatia autoimune, como um modelo de sintomas neuropsiquiátricos diretamente relacionados a um processo autoimune, que seja útil para a prática psiquiátrica. **Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa, adequada para retratar o estado de arte e atualização do conhecimento sobre as manifestações psiquiátricas da encefalite autoimune. **Resultados e**

**Discussão:** As apresentações clínicas das encefalites autoimunes tendem a ser uma mistura de sintomas neuropsiquiátricos e somáticos. Declínio cognitivo rápido e inexplicável, psicose, catatonia, e delirium estão entre os sintomas mais comuns. A catatonia ocorre em aproximadamente 1/3 dos casos, com predominância de sintomas hipocinéticos. As anormalidades eletroencefalográficas e líquóricas são usualmente inespecíficas, complicando mais o diagnóstico diferencial. Apenas em 30% dos casos ocorrem anormalidades na ressonância magnética. **Conclusão:** Os psiquiatras são cruciais na identificação, diagnóstico e cuidado de

indivíduos com doenças como a encefalite autoimune e no tratamento de sequelas neurocomportamentais de longo prazo.

**Palavras-chave:** doenças autoimunes do sistema nervoso, encefalite autoimune, catatonia, psicopatologia, neuropsiquiatria, imunopsiquiatria

---

## **ABSTRACT:**

**Introduction:** Neuropsychiatric symptoms due to specific autoimmune diseases are increasingly recognized and reported. **Objectives:** We aim to provide a review of autoimmune encephalopathy as a model of neuropsychiatric symptoms directly related to an autoimmune process, which is useful for psychiatric practice. **Methods:** This is a narrative review, suitable for portraying the state of the art and updating knowledge about the psychiatric manifestations of autoimmune encephalitis. **Results and Discussion:** The clinical presentations of autoimmune encephalitis tend to be a mixture of neuropsychiatric and somatic symptoms. Rapid and unexplained cognitive decline, psychosis, catatonia, and delirium are among the most common symptoms. Catatonia occurs in approximately 1/3 of cases, with hypokinetic symptoms predominating. Electroencephalographic and fluid abnormalities are usually nonspecific, further complicating the differential diagnosis. Only in 30% of cases did MRI abnormalities occur. **Conclusion:** Psychiatrists are crucial in identifying, diagnosing, and caring for individuals with diseases such as autoimmune encephalitis and treating long-term neurobehavioral sequelae.

**Keywords:** autoimmune diseases of the nervous system, autoimmune encephalitis, catatonia, psychopathology, neuropsychiatry, immunopsychiatry

---

## **RESUMEN:**

**Introducción:** Los síntomas neuropsiquiátricos debidos a enfermedades cerebrales autoinmunes son cada vez más reconocidos y reportados. **Objetivos:** Nuestro objetivo es ofrecer una revisión de la encefalopatía autoinmune, como modelo de síntomas neuropsiquiátricos directamente relacionados con un proceso autoinmune, que sea útil para la práctica psiquiátrica. **Métodos:** Se trata de una revisión narrativa, adecuada para retratar el estado del arte y actualizar el conocimiento sobre las manifestaciones psiquiátricas de la encefalitis autoinmune. **Resultados y Discusión:** Las presentaciones clínicas de la encefalitis autoinmune

tienden a ser una mezcla de síntomas neuropsiquiátricos y somáticos. Entre los síntomas más comunes se encuentran el deterioro cognitivo rápido e inexplicable, la psicosis, la catatonia y el delirio. La catatonia ocurre en aproximadamente 1/3 de los casos, predominando los síntomas hipocinéticos. Las anomalías electroencefalográficas y del LCR suelen ser inespecíficas, lo que complica aún más el diagnóstico diferencial. Sólo en el 30% de los casos se producen anomalías en la resonancia magnética.

**Conclusión:** Los psiquiatras son cruciales para identificar, diagnosticar y atender a personas con enfermedades como la encefalitis autoinmune y tratar las secuelas neuroconductuales a largo plazo.

**Palabras clave:** enfermedades autoinmunes del sistema nervioso, encefalitis autoinmune, catatonia, psicopatología, neuropsiquiatria, inmunopsiquiatria

---

**Como citar:** Caixeta L, Marques FMC, Dangoni Filho I, Vargas CM, Diniz DS, Caixeta VM, Baldaçara L. Manifestações psiquiátricas da encefalite autoimune. Debates em Psiquiatria, Rio de Janeiro. 2023;13:1-28. <https://doi.org/10.25118/2763-9037.2023.v13.1123>

---

**Conflicto de intereses:** declaram não haver

**Fonte de financiamento:** declaram não haver

**Parecer CEP:** não se aplica

**Recebido em:** 21/12/2023

**Aprovado em:** 22/12/2023

**Publicado em:** 30/12/2023

**Editor Chefe responsável pelo artigo:** Leandro Fernandes Malloy-Diniz

**Contribuição dos autores segundo a [Taxonomia CRediT](#):** Caixeta L [1,2,5,6,7,10,11,12,13,14], Marques FMC [2,5,12,13,14], Dangoni Filho I, Vargas CM [2,5,12,13], Diniz DS, Caixeta VM, Baldaçara L [1,6,10,11]

---

## Introdução

Os sintomas neuropsiquiátricos devidos a doenças autoimunes cerebrais são cada vez mais reconhecidos e relatados. As encefalopatias inflamatórias, ou encefalites, termos intercambiáveis, são definidas como um processo inflamatório do parênquima encefálico, com uma diversidade

---

enorme de diagnósticos etiológicos, incluindo causas infecciosas virais, bacterianas, fúngicas, parasitárias e autoimune [1]. Dentre as encefalites não infecciosas, as encefalites autoimunes (EAI) são classificadas como uma das principais etiologias, podendo ocorrer em qualquer faixa etária, contudo tendo maior incidência em crianças e adultos jovens [2].

A encefalite anti-receptor N-metil-D-aspartato (NMDAr) é uma entidade autoimune relativamente recente, tendo sido descrita pela primeira vez em 2007. Por se tratar de uma condição com sintomas neuropsiquiátricos, seu sintoma inicial é frequentemente de natureza psiquiátrica em 90% dos casos já no início do adoecimento, com um amplo espectro de diagnósticos diferenciais possíveis. Assim, os psiquiatras são muitas vezes os primeiros médicos a avaliar estes pacientes e, como tal, devem reconhecer este tipo de encefalite como uma possível causa [3].

O diagnóstico rápido é importante, uma vez que o tratamento imunossupressor precoce é um fator preditor independente de bom prognóstico em EAI anti-NMDAR [4]. A disponibilidade limitada de testes laboratoriais sensíveis e específicos para os anticorpos é uma barreira para o diagnóstico célere [5].

Neste artigo, nós revisamos os principais aspectos neuropsiquiátricos da EAI, relativos à epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, propedêutica e terapêutica, com o objetivo de auxiliar o ágil reconhecimento dos sintomas psiquiátricos, sobretudo a catatonia.

## Métodos

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, adequada para retratar o estado de arte e objetivando a aquisição e atualização do conhecimento sobre as manifestações psiquiátricas da encefalite autoimune. Para a seleção das referências, utilizou-se como método a escolha de estudos publicados em língua inglesa e indexados no [PubMed](#), levando-se em consideração o objeto de estudo. As palavras-chave “*autoimmune encephalitis*”, e “*psychopathology*” foram cruzadas na sistemática de busca. A partir daí foram selecionadas publicações que pudessem colaborar especificamente para cada uma das seções abordadas nessa revisão. A seleção foi baseada na apreciação qualitativa e na relevância dos textos publicados a partir da experiência dos autores seniores.

## Resultados e Discussão

### Epidemiologia

Um importante estudo populacional, multicêntrico e prospectivo mostrou que a taxa de encefalite que ficam sem o diagnóstico nosográfico é alta, entre 40% e 50% dos casos. As encefalites autoimunes são a terceira causa mais comum das encefalites, perdendo apenas para as causas virais e a ADEM ("acute disseminated encephalomyelitis"), que são a primeira e a segunda etiologias mais comuns, respectivamente [1]. Os dados internacionais indicam uma incidência anual da EAI entre 8 e 15 casos/1.000.000 habitantes/ano [6]. Não foram encontrados estudos brasileiros sobre incidência de encefalites.

A EAI anti-NMDAR é mais prevalente entre as mulheres, sendo a relação mulher/homem estimada em 4:1, a média de idade ao adoecimento é 21 anos, com faixa de acometimento entre 1 e 85 anos [7]. Uma importante revisão sistemática de literatura, contendo relato de casos de 112 pacientes com EAI anti-NMDAR com sintomas catatônicos, identificou prevalência de 77% de mulheres e média de idade de 28,6 anos [8].

### Classificação

A EAI pode ser dividida em três tipos, de acordo com o tipo de anticorpo envolvido [Quadro 1][ 9].

O primeiro grupo são as paraneoplásicas, descritas por volta de 1960, em que os anticorpos são direcionados contra antígenos intracelulares. Os principais são o anti-nuclear neuronal (anti-Hu), que é mais relacionado ao câncer de pulmão do tipo pequenas células; o anti-células de Purkinge (anti-Yo), que é comumente relacionado a câncer de ovário e de mama, e o anti-proteína Ma2 (anti-Ma2), comumente associado a tumor germinativo de testículo. Todos têm geralmente resposta limitada ao tratamento imunossupressor e são típicos de pessoas mais velhas.9 Recentemente foi descrito o anticorpo antiproteína 11 semelhante a kelch (anti-KLH11), que também é associado a tumor germinativo de testículo [10]. Outros anticorpos estão listados no [Quadro 1](#) [11].

O segundo grupo são as EAI associadas a antígenos de superfície celular e fenda sináptica, o mais comum é o anti-NMDAR, descritas pela primeira vez em 2005, com resposta usualmente satisfatória ao tratamento imunossupressor [9]. Fazendo distinção de acordo com a faixa etária, o subtipo mais comum nos jovens é o anti-NMDAR, e o mais comum nos

idosos é o antiglioma inativado 1 rico em leucina (anti-LGI1) [12]. No [Quadro 1](#) estão listados os demais anticorpos.

O terceiro grupo são as EAI associadas aos anticorpos sinápticos intracelulares, como o anti-isoforma 65 KDa da enzima ácido glutâmico descarboxilase (anti-GAD-65) e o antififisina, mais comuns em adultos [9].

### **Fisiopatologia**

Todos os tipos de EAI podem ser causadas por neoplasia, entretanto aquelas associadas a anticorpos dirigidos contra antígenos nucleares e citoplasmáticos (por exemplo, anti-Hu) tem associação mais expressiva, que pode chegar a 90% dos casos [11]. Nas EAI com anticorpos dirigidos contra antígenos de superfície celular esta associação é menos significativa. Em EAI anti-NMDAR, Serra-Mestres et al. encontrou associação com tumor em 37% dos casos [8].

É digno de nota que as neoplasias são comumente ocultas, as mais implicadas são tumor de ovário, carcinoma de pulmão de pequenos células e linfomas. Em alguns casos, também, é possível estabelecer relação causal com vacinas [2, 13 - 21]

A EAI pode ser desencadeada por encefalite viral [7]. Um importante estudo observacional prospectivo encontrou incidência de 27% de EAI anti-NMDAR surgindo entre 2 e 16 semanas após quadro agudo de encefalite viral por herpes simples vírus [22].

Postula-se que, em EAI, ocorre uma liberação de antígenos por células tumorais fora do sistema nervoso central, ou no contexto de adoecimento pós viral, que leva à reposta de linfócitos B de memória a produzir anticorpos que causam disfunção neuronal de diversas formas e em vários graus. Cita-se o bloqueio funcional do receptor dos alvos dos antígenos e receptores e receptores sinalizadores (GABABR); internalização, "cross-linking" do antígeno e redução dos receptores de N-metil-d-aspartato (NMDAR); além de disfunção das ligações proteína-proteína, no caso das encefalites anti-LGI1 [2].

### **Características clínicas**

Os principais comemorativos clínicos da EAI referem-se à alteração do nível de consciência, alteração comportamental, crises epiléticas, coreia, atetose, discinesia, disautonomias, ataxia. A progressão dos sintomas

usualmente é aguda/subaguda, podendo tornar-se crônica em fases mais tardias [23].

É importante notar que, em torno de 70% dos casos, ocorrem sintomas prodrômicos, tais como cefaleia, febre, náusea, vômitos, diarreia e fadiga, com duração de até 2 semanas, com evolução para os sintomas neuropsiquiátricos neste ínterim [24].

O exame neurológico pode fornecer pistas para o correto diagnóstico nosográfico, uma vez que a presença de sinal neurológico focal pode significar lesões regionais específicas do encéfalo, ou mesmo refletir a gravidade da inflamação [25].

Os pacientes em uso de antipsicóticos podem apresentar sinais extrapiramidais como distonia, tremor, rigidez. Também, podem surgir 2 síndromes clínicas clássicas, que são a discinesia tardia e o parkinsonismo induzido por drogas [26].

Há relato na literatura de paciente cujos primeiros sintomas foram relativos à meningite aguda com características virais, isto é, com meningismo e alterações líquóricas de pleocitose com predomínio de linfócitos e hiperproteinorraquia de leve a moderada. Cabe ressaltar que houve boa resposta à imunoterapia [27].

A principal morbidade de longo prazo sequelar à EAI anti-NMDAR é a síndrome cognitiva, especialmente relacionada a disfunção executiva, déficit de atenção e dismnia de trabalho e episódica [27, 28].

Ademais, é válido pontuar que pacientes com catatonia tem risco elevado de complicações, tais como trombose venosa, úlceras de pressão, desidratação e pneumonia [29].

### **Sintomas psiquiátricos na encefalite autoimune**

A grande proeminência dos sintomas psiquiátricos, sobretudo psicose, tem engendrado grande interesse entre os psiquiatras ao estudo da EAI [9].

Em EAI anti-NMDAR, a psicopatologia é polimórfica, não se coaduna com as classificações psiquiátricas consagradas. Em uma revisão sistemática de literatura com 464 casos de EAI anti-NMDAR, em 74% dos casos foi encontrado sobreposição dos sintomas, que foram agrupados em 5

síndromes. Em ordem decrescente, a prevalência das síndromes foram alteração comportamental (68%), psicose (67%), alteração de humor (47%), catatonia (30%) e distúrbios do sono (21%) [30].

Segundo os autores da revisão sistemática supracitada, a consistência e reprodutibilidade dos dados relativos à psicopatologia foram notadamente superiores nos estudos em que houve participação de psiquiatra na descrição do exame mental. Outrossim, é recomendável que haja presença do psiquiatra nas primeiras avaliações dos pacientes com EAI [30].

Em outra revisão sistemática de literatura contendo 706 casos de EAI anti-NMDAR, a prevalência de sintomas psiquiátricos, em ordem decrescente, foram alteração comportamental (80,3%), psicose (45,8%), catatonia (32,7%), alucinação (31,3%), alteração de humor (24,5%), alucinação auditiva (15,2%) e alucinação visual (13,7%) [31].

A psicose tem costumeiramente resposta insatisfatória aos antipsicóticos, e, infreqüentemente, pode surgir de forma isolada [32]. A síndrome de humor compreende sobremaneira sintomas maníacos, em detrimento aos sintomas depressivos [3]. A suicidabilidade é considerada pouco comum. Com as notáveis exceções da EAI anti-NMDAR e psicose pós-parto, é incomum o surgimento agudo/subagudo de síndrome de humor, psicótica e catatônica combinadas em um mesmo paciente [30].

Ainda no contexto de EAI anti-NMDAR, os principais sintomas catatônicos são, em termos de frequência, estupor/imobilidade (70%), mutismo (67%), excitação (50%), alterações posturais/catalepsia (34%), estereotipias (31%), rigidez (30%), atitudes de retirada (27%), e negativismo (20%). Vê-se, assim, que há predominância de sintomas hipocinéticos. Todavia, em cerca de um terço dos casos, ocorrem sintomas hiperkinéticos concomitantes, como agitação psicomotora, podendo haver flutuação dos sintomas durante a evolução da sintomatologia neuropsiquiátrica [8].

As bandeiras vermelhas para a suspeição diagnóstica de encefalite autoimune interessam aos sintomas psicóticos com progressão rápida, ausência de história de doença psiquiátrica prévia, presença de sintomas neurológicos ou sistêmicos, além da não resposta aos psicofármacos [16]. Desta forma, fica claro a relevância da investigação para enfermidades orgânicas em pacientes com catatonia de origem "funcional",

especialmente naqueles com história negativa para doenças psiquiátricas prévias [33].

### **Diagnóstico**

Em 2016 foi publicado um consenso internacional de especialistas sobre EAI. De forma inédita, foram criados critérios diagnósticos para encefalite autoimune possível, isto é, quando os anticorpos específicos para EAI ainda não foram realizados [Quadro 2][23].

As ferramentas propedêuticas pertinentes à EAI são a eletroencefalografia (EEG), ressonância magnética de encéfalo (RM), exames gerais de bioquímica sanguínea, bandas oligoclonais em sangue e líquido cefalorraquidiano (LCR) e dosagem dos anticorpos para encefalite autoimune no sangue e LCR [9, 16, 34, 35].

As anormalidades líquóricas em EAI são relativamente inespecíficas, pois podem ser encontradas em encefalopatias de outras etiologias, e compreendem pleocitose com predomínio de células brancas polimorfonucleares, hiperproteínoorraquia e bandas oligoclonais positivas. Estas, são encontradas em cerca de 50% dos casos de EAI anti-NMDAR [9, 36].

Em termos prevalência, em torno de 60 a 80% dos casos de EAI tem pleocitose leve a moderada com linfocitose no LCR (<100 células brancas por mm<sup>3</sup>) [2]. Dalmau et al., em um estudo referência com 100 pacientes com EAI anti-NMDAR, verificou anormalidades líquóricas em 95% dos casos, pleocitose com linfocitose em 91% dos casos e hiperproteínoorraquia em 32% dos casos [37].

Dentre todos os tipos de encefalites, considerando portanto as de origem viral, bacteriana, de origem desconhecida, as EAI são as que possuem alterações líquóricas mais sutis [1].

As alterações líquóricas básicas tendem a apresentar um padrão uniforme de acordo com o subtipo da encefalite autoimune. As EAI associadas aos anticorpos anti-NMDAR, anti-GABABR, anti-AMPA e anti-DPPX exibem achados mais inflamatórios, enquanto as EAI associadas aos anticorpos anti-CASPR2, anti-LGI1, anti-GABA-A e anti-GlycinR tendem a exibir achados mais dentro dos limites da normalidade [12].

Assim como o LCR, o EEG na EAI mostra alterações que costumeiramente são inespecíficas, encontradas em outras encefalopatias com diferentes etiologias. Podem ocorrer atividades epileptiformes e periódicas, além de lentificações difusas e focais [38].

A prevalência das anormalidades eletroencefalográficas é alta, ocorrem em torno de 90% dos casos [3, 39 - 41]. As alterações mais comuns interessam aos alentecimentos difusos, presentes em cerca de 81% dos casos [41].

As alterações eletroencefalográficas regionais mais comumente acometem as regiões temporais. Há maior tendência de a RM evidenciar inflamação mais disseminada no sistema nervoso central, quando há alentecimento difuso, em detrimento ao alentecimento focal [42]. O "extreme delta brush" é o único achado eletroencefalográfico específico, porém pouco sensível, encontrado em 34% dos casos de EAI anti-NMDAR. É caracterizado por atividade lenta na faixa de frequência delta rítmica contínua, com atividade beta superposta a cada onda delta, e guarda relação com pior prognóstico e internação mais prolongada [40].

Um estudo multicêntrico retrospectivo mostrou que em estado de mal epilético não convulsivo super-refratário de causa inicialmente não conhecida, isto é, aquele com duração acima de 24 horas, ou então que é persistente mesmo com o tratamento com drogas anestésicas independente da duração, tem como a principal etiologia as encefalites, em primeiro lugar as de etiologia autoimune, e em segundo lugar as de etiologia infecciosa [43].

A RM é anormal em cerca de 30% dos pacientes com EAI anti-NMDAR, podendo haver hiperintensidade na ponderação T2/FLAIR em região cortical, subcortical e cerebelar [4]. Em termos de frequência, as principais topografias acometidas são lobos temporais (22%), córtex cerebral (17%), corpo caloso (8%), hipotálamo (8%), espaço periventricular ou substância branca (8%), cerebelo (6%), tronco encefálico (6%) e núcleos da base (5%) [37].

É válido citar que RM anormal e LCR alterado, com mais de 20 células brancas/ml são fatores de mau prognóstico funcional em EAI anti-NMDAR [44].

A recomendação é a realização da pesquisa dos anticorpos em amostras de sangue e líquido, para aumentar a acurácia diagnóstica [9]. Em relação ao anticorpo anti-NMDAR, é sabido que a sensibilidade é de 100% no líquido, e 85% no sangue [45]. A especificidade, tanto no líquido quanto no sangue, é próxima de 100%, mas não é absoluta [46].

Embora algumas EAI evoluam com declínio cognitivo, os anticorpos são negativos na maioria dos pacientes com demências. Assim, sugere-se que a análise de rotina destes anticorpos não é mandatória na maioria das síndromes demências, mesmo naquelas com características atípicas [47].

O exame anatomopatológico, de uma forma geral, não é realizado, uma vez que a dosagem dos anticorpos específicos das EAI é mais concludente e consideravelmente menos invasivo. Outrossim, o resultado costumeiramente é inespecífico [48].

Ainda sobre a propedêutica, é relevante realizar o screening para tumor, que pode ser feito com tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET/CT) da tireoide, pulmões, mamas, intestino, próstata, além de endoscopia digestiva alta, colonoscopia e ultrassonografia de testículos e ovários [49].

### **Diagnósticos diferenciais entre encefalite autoimune e catatonia**

A catatonia pode ser inaugural ou desenvolver-se ao longo do curso da doença. Dentre os principais diagnósticos diferenciais de EAI e catatonia, merecem destaque a síndrome neuroléptica maligna, síndrome serotoninérgica e a hipertermia maligna. Estas enfermidades têm em comum o fato de serem desencadeadas mediante exposição a medicamentos específicos e terem sintomas de instabilidade hemodinâmica, febre, rabdomiólise com elevação da CPK. Neste contexto, quando ocorre catatonia, esta é considerada como forma letal [26].

A síndrome neuroléptica maligna é uma enfermidade de natureza idiossincrásica causada através da exposição às drogas antidopaminérgicas, ou mesmo retirada súbita de drogas prodopaminérgicas, como a levodopa e amantadina [26]. A incidência estimada é de 0,01% a 0,02% após exposição aos antipsicóticos. O maior risco está associado ao uso das drogas de primeira geração desta classe farmacológica. Os principais fatores de risco são desidratação e uso injetável de antipsicóticos. A mortalidade é estimada em 10% [50].

A síndrome serotoninérgica está associada ao uso de drogas que tem ação serotoninérgica no sistema nervoso central, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, os antidepressivos tricíclicos, além de bromocriptina, tramadol, lítio, cocaína e anfetaminas. Apresenta três comemorativos clínicos típicos, os quais são hiperreflexia tendinosa profunda, diarreia e mioclonia [51]. Notadamente, não há sintomas extrapiramidais. Ao contrário da síndrome neuroléptica maligna, trata-se de uma reação medicamentosa dose-dependente [52].

A hipertermia maligna é uma doença genética rara de herança autossômica dominante, desencadeada mediante exposição a medicações utilizadas comumente em procedimentos cirúrgicos/anestésicos, especialmente halotano e succinilcolina. O diagnóstico é confirmado através de biopsia muscular [26].

Ainda no esteio dos diagnósticos diferenciais das encefalites autoimunes e catatonia, deve-se lembrar da encefalite de Hashimoto, em que os níveis de hormônios tireoidianos geralmente são normais ou há leve hipotireoidismo. Os biomarcadores são os anticorpos, cuja positividade é em torno de 85% para o anticorpo tireoperoxidase (anti-TPO), e 70% para o anticorpo anti-tireoglobulina (anti-TG). Todavia, deve-se considerar que 10% da população geral tem um ou ambos anticorpos positivos [23]. Na faixa etária pediátrica, os sintomas mais comuns são psiquiátricos [53].

A síndrome do paciente encarcerado, também conhecida pelo termo oriundo da língua inglesa "*locked-in syndrome*", ocorrem sintomas de imobilidade e mutismo, quase sempre irreversíveis. Todavia, há preservação das funções corticais superiores. O substrato fisiopatológico é uma lesão estrutural na parte anterior da ponte, usualmente causada por doença cerebrovascular, mas podendo ser secundária também a tumor, sífilis e tuberculose [54, 55].

A doença de Creutzfeldt-Jakob, que é o protótipo das doenças priônicas, trata-se de uma proteinopatia muito grave, que causa demência rapidamente progressiva, com evolução para óbito, usualmente em até 6 meses. Estima-se que 85% dos casos são a forma esporádica, com incidência de 1 caso para 1 milhão de habitantes por ano. Os demais 15% são as formas iatrogênica, variante e genética, cujo padrão de herança é autossômico dominante [56].

Deve-se lembrar também do estado de mal epiléptico não convulsivo, em que o paciente pode manifestar estupor e boa resposta aos benzodiazepínicos e outras medicações anticonvulsivantes. Neste caso, o EEG é fundamental para guiar o diagnóstico correto [6, 18, 57, 58, 59].

Na diferenciação diagnóstica entre EAI e esquizofrenia, é importante notar que nas fases iniciais desta enfermidade, os sintomas positivos (pensamento desorganizado, delírios persecutórios, de grandiosidade e religiosos), são significativamente mais comuns que os sintomas negativos (desatenção, astenia emocional, anedonia) [60]. Por seu turno, na EAI, é mais comum que haja maior sobreposição destes polos, positivos e negativos, no início do adoecimento [3].

Outros diagnósticos diferenciais a serem considerados são as doenças desmielinizantes, vasculite do sistema nervoso central, linfoma angiocêntrico, lúpus eritematoso sistêmico e a síndrome de imunodeficiência adquirida [61].

### **Encefalite autoimune no contexto Covid-19**

Pertencente ao grupo dos coronavírus, o vírus causador da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) pode evoluir com encefalopatia, principalmente nos casos graves, devido a diversos mecanismos fisiopatológicos, como hipóxia, inflamação sistêmica grave e superprodução de citocinas [62].

Principalmente considerando a encefalite, a etiopatogenia ainda não está esclarecida. Porém, possivelmente a maioria dos casos é de substrato autoimune, após infecção viral aguda [62]. Em uma revisão sistemática, o diagnóstico de encefalite foi feito entre 11 a 12% dos pacientes com SARS-CoV-2 [63].

Além disso, o exame neuropsiquiátrico dos pacientes com o novo coronavírus deve ser realizado com cautela, uma vez que os sintomas predominantes na encefalite autoimune pós-COVID-19 são síndrome cognitiva e alteração de consciência, de instalação aguda e subaguda. Além disso, a catatonia pode se apresentar como um sintoma inicial de encefalite autoimune pós-COVID-19 e pode até ser uma expressão de um estado de mal epiléptico não convulsivo. A presença de delirium persistente após a extubação deve igualmente chamar a atenção para a possibilidade de doença neuropsiquiátrica [62].

## Tratamento

O manejo de pacientes com encefalite anti-NMDA baseia-se no tratamento etiológico com imunoterapia e remoção do tumor associado, se houver. Entretanto, esses pacientes catatônicos podem apresentar respostas variáveis ao tratamento etiológico, às vezes com sintomas catatônicos refratários, o que atesta a urgência necessária em saber como manejar esses pacientes.

Para o tratamento da EAI, as melhores evidências são baseadas em estudos observacionais [64]. Foi encontrado apenas 1 ensaio clínico randomizado duplo-cego, no qual foram arrolados 17 pacientes com EAI anti-LGI1, em que foi demonstrado melhora de 50% ou mais das crises epiléticas, em 6 de 8 pacientes que receberam a imunoglobulina humana, ao passo que houve melhora em apenas 2 de 9 pacientes que receberam o placebo ( $p = 0,044$ , OR = 10,5, IC de 95% = 1,1–98,9) [65].

Existe uma tendência em alinhar o tratamento em 2 linhas. A primeira linha consiste em uso de pulsoterapia com corticoide, imunoglobulina ou plasmaférese, sozinha ou combinada. Para os casos não respondedores, a segunda linha consiste em uso de ciclofosfamida e rituximabe (anticorpo monoclonal anti-CD20), sozinha ou combinada [4, 64].

Outrossim, ainda há a perspectiva de novos anticorpos monoclonais, podendo ser utilizados como terceira linha, para os casos mais difíceis, que não responderam aos tratamentos de primeira e segunda linha [7]. Cita-se o bortezomibe, que é um inibidor de protease, com efeitos benéficos em pacientes com EAI anti-NMDAR refratária [54]. Também o tocilizumab, este é um antagonista de receptor de interleucina-6 [55]. Em casos selecionados, em que ocorre predomínio de sintomas psiquiátricos, há a possibilidade do uso de eletroconvulsoterapia [66].

Nos casos de EAI com predomínio de crises epiléticas, há a opção de pulsoterapia com corticoide sozinha, com uso de metilprednisolona 1g, dose diária, com o esquema cronológico de 3 dias na 1ª semana. Após isto, 1 dia semanalmente da 2ª à 7ª semana. Em seguida, 3 dias na 8ª semana. Por fim, 3 dias consecutivos, mensalmente. Nestes casos, recomenda-se fazer suplementação de cálcio e vitamina D, além do uso de sulfametoxazol e tripetropim [67].

Todavia, deve-se mencionar a importância dos tratamentos direcionados para a melhora dos sintomas associados, que incluem anticonvulsivantes,

indutores do sono, triexifenidil e tetrabenazina para os transtornos de movimento, além de benzodiazepínicos e antipsicóticos atípicos [14]. Haja visto a EAI ser uma condição clínica usualmente epileptogênica, em quadros de agitação psicomotora é preferível usar anticonvulsivantes estabilizadores de humor, como o ácido valproico [25].

O controle de crises convulsivas e obtenção do status de “livre de crises” em epilepsias associadas a encefalite autoimune está positivamente influenciada pelo tratamento imunossupressor. Quando mais precocemente este é introduzido, mais rapidamente os pacientes ficam sem crises [68].

Como referido, a resposta ao tratamento usualmente é boa, entretanto em alguns casos os pacientes podem evoluir com incapacidades severas e irreversíveis [9]. Há casos em que os pacientes podem ficar em estado de coma por vários dias, e obter melhora substancial do quadro clínico com a instituição do tratamento imunológico [69].

A relevância do tratamento precoce traduz-se em melhor prognóstico. Cerca de 80% dos pacientes melhoram ou recuperam-se totalmente com a instituição do tratamento imunossupressor adequado [4].

Ademais, em EAI anti-NMDAR, são considerados fatores de mau prognóstico funcional a demora para iniciar o tratamento imunossupressor em mais de quatro semanas, resposta pobre ao tratamento nas quatro semanas iniciais, além de internação em leito de terapia intensiva [44].

## **Conclusão**

Os psiquiatras são cruciais na identificação, diagnóstico e cuidado de indivíduos com doenças como a encefalite autoimune e no tratamento de sequelas neurocomportamentais de longo prazo. No atendimento ao paciente com adoecimento psiquiátrico de início recente, em especial síndrome psicótica e catatonia, a hipótese diagnóstica de encefalite autoimune deve ser considerada. Em caso de ausência de história prévia de enfermidade psiquiátrica e surgimento concomitante de sintomatologia neurológica, como crises convulsivas, e sistêmicas, como febre, a suspeição diagnóstica deve ficar mais forte.

A anamnese e o exame físico neuropsiquiátrico são essenciais para que haja correta caracterização das síndromes clínicas em EAI. A realização de

exames complementares, tais como EEG, RM de encéfalo e dosagem dos anticorpos para EAI são fundamentais para a ratificação diagnóstica condução dos casos.

A identificação precoce da EAI é crucial para a introdução célere do tratamento imunossupressor apropriado, com ganhos em relação à resolução do quadro e melhora do prognóstico funcional.

Cabe mencionar que o presente estudo trata-se de uma revisão narrativa, apresentando limitações inerentes ao desenho metodológico. Assim, é necessário investigações futuras, sobretudo ensaios clínicos, para melhor compreensão da EAI, tendo em vista que se trata de área de atuação do psiquiatra.

---

## Referências

- 1. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, Cunningham R, Zuckerman M, Mutton KJ, Solomon T, Ward KN, Lunn MP, Irani SR, Vincent A, Brown DW, Crowcroft NS; UK Health Protection Agency (HPA) Aetiology of Encephalitis Study Group. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(12):835-44. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(10\)70222-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(10)70222-x) PMID:20952256
- 2. Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med.* 2018;378(9):840-51. <https://doi.org/10.1056/nejmra1708712> PMID:29490181
- 3. Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol.* 2013;70(9):1133-9. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3216> PMID:23877059 - PMCID:PMC3809325
- 4. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, Honig LS, Benseler SM, Kawachi I, Martinez-Hernandez E, Aguilar E, Gresa-Arribas N, Ryan-Florange N, Torrents A, Saiz A, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.*

2013;12(2):157-65. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70310-1) PMID:23290630 - PMCID:PMC3563251

- 5. Peery HE, Day GS, Dunn S, Fritzler MJ, Pruss H, Souza C, Doja A, Mossman K, Resch L, Xia C, Sakic B, Belbeck L, Foster WG. Anti-NMDA receptor encephalitis. The disorder, the diagnosis and the immunobiology. *Autoimmun Rev.* 2012;11(12):863-72. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.03.001> PMID:22440397
- 6. Wandinger KP, Leypoldt F, Junker R. Autoantibody-mediated encephalitis. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(40):666-73. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0666> PMID:30381132 - PMCID:PMC6234470
- 7. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, Geis C, Lancaster E, Titulaer MJ, Rosenfeld MR, Graus F. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1045-57. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30244-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30244-3) PMID:31326280
- 8. Serra-Mestres J, Villagrasa-Blasco B, Thacker V, Jaimes-Albornoz W, Sharma P, Isetta M. Catatonia in N-methyl-d-aspartate receptor antibody encephalitis: phenomenological characteristics from a systematic review of case reports. *Gen Hosp Psychiatry.* 2020;64:9-16. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2020.01.002> PMID:32070914
- 9. Nóbrega PR, Tavares Júnior JWL, Simabukuro MM, Siqueira-Neto JI. Encefalites autoimunes. In: Frota NAF, Siqueira-Neto JI, Balthazar MLF, Nitrini R, editores. *Neurologia cognitiva e do envelhecimento: do conhecimento básico à abordagem clínica.* São Paulo: Omnifarma; 2016. p. 311-30.
- 10. Mandel-Brehm C, Dubey D, Kryzer TJ, O'Donovan BD, Tran B, Vazquez SE, Sample HA, Zorn KC, Khan LM, Bledsoe IO, McKeon A, Pleasure SJ, Lennon VA, DeRisi JL, Wilson MR, Pittock SJ. Kelch-like protein 11 antibodies in seminoma-associated paraneoplastic encephalitis. *N Engl J Med.* 2019;381(1):47-54.

<https://doi.org/10.1056/nejmoa1816721> PMID:31269365 -  
PMCID:PMC6800027

- 11. Schuele SU. Evaluation of seizure etiology from routine testing to genetic evaluation. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019;25(2):322-42. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000723> PMID:30921012
- 12. Blinder T, Lewerenz J. Cerebrospinal fluid findings in patients with autoimmune encephalitis—a systematic analysis. *Front Neurol*. 2019;10:804. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00804> PMID:31404257 - PMCID:PMC6670288
- 13. Wang H. Anti-NMDA receptor encephalitis and vaccination. *Int J Mol Sci*. 2017;18(1):193. <https://doi.org/10.3390/ijms18010193> PMID:28106787 - PMCID:PMC5297824
- 14. Granata T, Matricardi S, Ragona F, Freri E, Zibordi F, Andreetta F, Binelli S, Nardocci N. Pediatric NMDAR encephalitis: a single center observation study with a closer look at movement disorders. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(2):301-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.01.012> PMID:29396169
- 15. Yoshimura B, Takaki M. Anti-NMDA receptor antibody positivity and presentations without seizure, involuntary movement, hypoventilation, or tumor: a systematic review of the literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2017;29(3):267-74. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.16050101> PMID:28121258
- 16. Hermans T, Santens P, Matton C, Oostra K, Heylens G, Herremans S, Lemmens GMD. Anti-NMDA receptor encephalitis: still unknown and underdiagnosed by physicians and especially by psychiatrists? *Acta Clin Belg*. 2018;73(5):364-7. <https://doi.org/10.1080/17843286.2017.1392077> PMID:29050531
- 17. Tsutsui K, Kanbayashi T, Takaki M, Omori Y, Imai Y, Nishino S, Tanaka K, Shimizu T. N-Methyl-D-aspartate receptor antibody could be a cause of catatonic symptoms in psychiatric patients: case reports and methods for detection. *Neuropsychiatr Dis Treat*.

2017;13:339-45. <https://doi.org/10.2147/ndt.s125800>  
PMID:28223808 - PMCID:PMC5308574

- ↑ 18. McKeon A. Autoimmune encephalopathies and dementias. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016;22(2):538-58.  
<https://doi.org/10.1212/con.0000000000000299> PMID:27042907
- ↑ 19. Nguyen Thi Hoang M, Nguyen Hoan P, Le Van T, McBride A, Ho Dang Trung N, Tran Tan T, Nguyen Thi Thu H, Heemskerk D, Day J, Vincent A, Nguyen Van Vinh C, Thwaites G. First reported cases of anti-NMDA receptor encephalitis in Vietnamese adolescents and adults. *J Neurol Sci*. 2017;373:250-3.  
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.01.004> PMID:28131199 - PMCID:PMC5293131
- ↑ 20. Spatola M, Sabater L, Planagumà J, Martínez-Hernández E, Armangué T, Pruss H, Iizuka T, Caparó Oblitas RL, Antoine JC, Li R, Heaney N, Tubridy N, Munteis Olivas E, Rosenfeld MR, Graus F, Dalmau J. Encephalitis with mGluR5 antibodies: symptoms and antibody effects. *Neurology*. 2018;90(22):e1964-72.  
<https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000005614> PMID:29703767 - PMCID:PMC5980520
- ↑ 21. Lancaster E. The Diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol*. 2016;12(1):1-13.  
<https://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.1.1> PMID:26754777 - PMCID:PMC4712273
- ↑ 22. Armangué T, Spatola M, Vlăgea A, Mattozzi S, Cárceles-Cordon M, Martínez-Heras E, Llufríu S, Muchart J, Erro ME, Abaira L, Moris G, Monros-Giménez L, Corral-Corral Í, Montejo C, Toledo M, Bataller L, Secondi G, Arino H, Martínez-Hernández E, Juan M, Marcos MA, Alsina L, Saiz A, Rosenfeld MR, Graus F, Dalmau J; Spanish Herpes Simplex Encephalitis Study Group. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol*. 2018;17(9):760-72.  
[https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30244-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30244-8) PMID:30049614 - PMCID:PMC6128696

23. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Hoftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Pruss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391-404. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00401-9) PMID:26906964 - PMCID:PMC5066574
24. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011;10(1):63-74. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70253-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70253-2) PMID:21163445 - PMCID:PMC3158385
25. Oldham M. Autoimmune encephalopathy for psychiatrists: when to suspect autoimmunity and what to do next. *Psychosomatics.* 2017;58(3):228-44. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2017.02.014> PMID:28545782
26. Fink M, Taylor MA. *Catatonia: a clinician's guide to diagnosis and treatment.* New York: Cambridge University Press; 2003. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511543777>
27. Stavrou M, Yeo JM, Slater AD, Koch O, Irani S, Foley P. Case report: meningitis as a presenting feature of anti-NMDA receptor encephalitis. *BMC Infect Dis.* 2020;20:21. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4761-1> PMID:31910823 - PMCID:PMC6947964
28. Finke C, Kopp UA, Pruss H, Dalmau J, Wandinger KP, Ploner CJ. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(2):195-8. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300411> PMID:21933952 - PMCID:PMC3718487
29. Tan AH, Low SC, Tan CY, Lim KS, Tan CT, Lim SY. "Ictal catatonia": rare but not to be missed! *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;32:137-9. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.09.019> PMID:27688197

- 30. Al-Diwani A, Handel A, Townsend L, Pollak T, Leite MI, Harrison PJ, Lennox BR, Okai D, Manohar SG, Irani SR. The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(3):235-46. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(19\)30001-x](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(19)30001-x) PMID:30765329 - PMCID:PMC6384244
- 31. Warren N, Siskind D, O'Gorman C. Refining the psychiatric syndrome of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;138(5):401-8. <https://doi.org/10.1111/acps.12941> PMID:29992532
- 32. Zandi MS, Deakin JB, Morris K, Buckley C, Jacobson L, Scoriels L, Cox AL, Coles AJ, Jones PB, Vincent A, Lennox BR. Immunotherapy for patients with acute psychosis and serum N-Methyl D-Aspartate receptor (NMDAR) antibodies: a description of a treated case series. *Schizophr Res*. 2014;160(1-3):193-5. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.11.001> PMID:25468187
- 33. Lalanne L, Meriot ME, Ruppert E, Zimmermann MA, Danion JM, Vidailhet P. Attempted infanticide and suicide inaugurating catatonia associated with Hashimoto's encephalopathy: a case report. *BMC Psychiatry*. 2016;16:13. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0719-7> PMID:26786766 - PMCID:PMC4719733
- 34. Kramina S, Kevere L, Bezborodovs N, Purvina S, Rozentals G, Strautmanis J, Viksna Z. Acute psychosis due to non-paraneoplastic anti-NMDA-receptor encephalitis in a teenage girl: case report. *Psych J*. 2015;4(4):226-30. <https://doi.org/10.1002/pchj.121> PMID:26663628
- 35. Rabinstein AA. Coma and brain death. *Continuum (Minneapolis)*. 2018;24(6):1708-31. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000666> PMID:30516602
- 36. Brenton JN, Goodkin HP. Antibody-mediated autoimmune encephalitis in childhood. *Pediatr Neurol*. 2016;60:13-23. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.04.004> PMID:27343023

37. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1091-8. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(08\)70224-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(08)70224-2) PMID:18851928 - PMCID:PMC2607118
38. Beach RL, Barkan H, Deperalta E. The EEG in inflammatory CNS conditions. In: Schomer DL, Silva FHL, editors. *Niedermeyer's electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields.* 6th ed. Philadelphia: LWW; 2011. p. 331-50.
39. Cui J, Bu H, He J, Zhao Z, Han W, Gao R, Li X, Li Q, Guo X, Zou Y. The gamma-aminobutyric acid-B receptor (GABAB) encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy. *Int J Neurosci.* 2018;128(7):627-33. <https://doi.org/10.1080/00207454.2017.1408618> PMID:29166136
40. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2012;79(11):1094-100. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3182698cd8> PMID:22933737 - PMCID: PMC3525298
41. Tanaka K. Clinical profiles of Japanese patients with anti-NMDAR encephalitis and functional analysis of the anti-NMDAR antibodies. *Rinsho Shinkeigaku.* 2012;52(11):985-7. <https://doi.org/10.5692/clinicalneuro.52.985> PMID: 23196492
42. Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, Lennon VA, Vernino S. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(11):1363-8. <https://doi.org/10.4065/78.11.1363> PMID:14601695
43. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Cabrera Kang C, Probasco JC, Jongeling AC, Meyers E, Espinera A, Haas KF, Schmitt SE, Gerard EE, Gofton T, Kaplan PW, Lee JW, Legros B, Szaflarski JP, Westover BM, LaRoche SM, Hirsch LJ; Critical Care EEG Monitoring Research Consortium (CCEMRC). New-onset refractory status

epilepticus: etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*. 2015;85(18):1604-13.

<https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001940> PMID:26296517 - PMID:PMC4642147

- 44. 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. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000006783> PMID:30578370 PMID:PMC6340387
- 45. Gorman MP, Gombolay GY, Mehan WA Jr, Thibert RL. Case 27-2018: a 3-year-old boy with Seizures. *N Engl J Med*. 2018;379(9):870-8. <https://doi.org/10.1056/nejmcpc1802824> PMID:30157393
- 46. Lu J, Zhang JH, Miao AL, Yin JX, Zhu DL, Lin XJ, Chen DW, Shi JP. Brain astrocytoma misdiagnosed as anti-NMDAR encephalitis: a case report. *BMC Neurol*. 2019;19:210. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1436-x> PMID:31462223 PMID:PMC6712735
- 47. Çoban A, Ismail Kuçukali C, Bilgiç B, Yalçinkaya N, Haytural H, Ulusoy C, Turan S, Çakır S, Uçok A, Unubol H, Hanagasi HA, Gurvit H, Tuzun E. Evaluation of incidence and clinical features of antibody-associated autoimmune encephalitis mimicking dementia. *Behav Neurol*. 2014;2014:935379. <https://doi.org/10.1155/2014/935379> PMID:24825964 - PMID:PMC4006617
- 48. Bai HX, Zou Y, Lee AM, Lancaster E, Yang L. Diagnostic value and safety of brain biopsy in patients with cryptogenic neurological disease: a systematic review and meta-analysis of 831 cases. *Neurosurgery*. 2015;77(2):283-95; discussion 295. <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000000756> PMID:25856111
- 49. VanHaerents S, Gerard EE. Epilepsy emergencies: status epilepticus, acute repetitive seizures, and autoimmune encephalitis. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25(2):454-76. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000716> PMID:30921018

- 50. Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):870-6.  
<https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.870> PMID:17541044
- 51. Nadler PL, Gonzales R. Common symptoms. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, editors. *Current medical diagnosis and treatment*. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 20-45.
- 52. Basu D. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352(23):2454-6.  
<https://doi.org/10.1056/nejm200506093522320> PMID:15944434
- 53. Chen YW, Hung PL, Wu CK, Tseng PT. Severe complication of catatonia in a young patient with Hashimoto's encephalopathy comorbid with Cornelia de Lange syndrome. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015;31(1):60-1. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2014.06.001>  
PMID:25600923
- 54. Mané-Damas M, Hoffmann C, Zong S, Tan A, Molenaar PC, Losen M, Martinez-Martinez P. Autoimmunity in psychotic disorders. Where we stand, challenges and opportunities. *Autoimmun Rev*. 2019;18(9):102348. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102348>  
PMID:31323365
- 55. Alexopoulos H, Dalakas MC. The immunobiology of autoimmune encephalitides. *J Autoimmun*. 2019;104:102339.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102339> PMID:31611142
- 56. Nitrini R, Smid J. Demências por Príons. In: Frota NAF, Siqueira-Neto JI, Balthazar MLF, Nitrini R, editores. *Neurologia cognitiva e do envelhecimento: do conhecimento básico à abordagem clínica*. São Paulo: Omnifarma; 2016. p. 290-301.
- 57. Taylor MA, Fink M. Catatonia in psychiatric classification: a home of its own. *Am J Psychiatry*. 2003;160(7):1233-41.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.7.1233> PMID:12832234
- 58. Fink M, Taylor MA. The catatonia syndrome: forgotten but not gone. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(11):1173-7.  
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.141>  
PMID:19884605

- 59. Rosebush PI, Mazurek MF. Catatonia and its treatment. *Schizophr Bull.* 2010;36(2):239-42.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbp141> PMID:19969591  
PMCID:PMC2833127
- 60. Gibson LL, Pollak TA, Blackman G, Thornton M, Moran N, David AS. The psychiatric phenotype of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2019;31(1):70-9.  
<https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.17120343> PMID:30376787
- 61. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedroso JL, Barsottini OGP, Hoftberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(1):41-9.  
<https://doi.org/10.1590/0004-282x20170176> PMID:29364393
- 62. Berlit P, Bosel J, Gahn G, Isenmann S, Meuth SG, Nolte CH, Pawlitzki M, Rosenow F, Schoser B, Thomalla G, Hummel T.  
"Neurological manifestations of covid-19" - guideline of the German society of neurology. *Neurol Res Pract.* 2020;2:51.  
<https://doi.org/10.1186/s42466-020-00097-7> PMID:33283160  
PMCID: PMC7708894
- 63. Correia AO, Feitosa PWG, Moreira JLS, Nogueira SAR, Fonseca RB, Nobre MEP. Neurological manifestations of covid-19 and other coronaviruses: a systematic review. *Neurol Psychiatry Brain Res.* 2020;37:27-32. <https://doi.org/10.1016/j.npbr.2020.05.008>  
PMID:32834527 - PMCID:PMC7261450
- 64. Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. *Expert Rev Neurother.* 2015;15(12):1391-419.  
<https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1115720> PMID:26559389
- 65. Dubey D, Britton J, McKeon A, Gadoth A, Zekeridou A, Lopez Chiriboga SA, Devine M, Cerhan JH, Dunlay K, Sagen J, Ramberger M, Waters P, Irani SR, Pittock SJ. Randomized placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in autoimmune LGI1/CASPR2 epilepsy. *Ann Neurol.* 2020;87(2):313-23.  
<https://doi.org/10.1002/ana.25655> PMID:31782181  
PMCID:PMC7003900

- 66. Gough JL, Coebergh J, Chandra B, Nilforooshan R. Electroconvulsive therapy and/or plasmapheresis in autoimmune encephalitis? *World J Clin Cases*. 2016;4(8):223-8. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v4.i8.223> PMID:27574610  
PMCID:PMC4983693
  
- 67. Cooper CM, Cheung PW, Penney EB, Linnoila JJ. Case 15-2020: a 79-year-old man with hyponatremia and involuntary movements of the arm and face. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1943-50. <https://doi.org/10.1056/nejmcpc1913477> PMID:32402166
  
- 68. de Bruijn MAAM, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, Bastiaansen AEM, Schreurs MWJ, Rouhl RPW, van Donselaar CA, Majoie MHJM, Neuteboom RF, Sillevius Smitt PAE, Thijs RD, Titulaer MJ. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis. *Neurology*. 2019;92(19):e2185-96. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000007475> PMID:30979857  
PMCID: PMC6537134
  
- 69. Mittal MK, Rabinstein AA, Hocker SE, Pittock SJ, Wijidicks EF, McKeon A. Autoimmune encephalitis in the ICU: analysis of phenotypes, serologic findings, and outcomes. *Neurocrit Care*. 2016;24(2):240-50. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0196-8> PMID:26319044

↑↑↑ **Quadro 1.** Classificação das encefalites autoimunes, de acordo com o tipo de anticorpo

**Encefalite autoimune associada a anticorpos dirigidos a antígenos intracelulares (onconeural ou paraneoplásico)**

- Antinuclear neuronal (anti-Hu)
- Anticélulas de Purkinge (anti-YO)
- Antiproteína Ma2 (anti-Ma2)
- Antiproteína 11 semelhante a Kelch (anti-KLH11)
- Anticolapsina mediadora de resposta à proteína 5 (anti-CV2)

**Encefalite autoimune associada a anticorpos dirigidos a antígenos de superfície celular e fenda sináptica**

- Antirreceptor-N-metil-d-aspartato (anti-NMDAR)
- Antiglioma inativado 1 rico em leucina (anti-LGI1)
- Antirreceptor do ácido aminobutírico tipo A (anti-GABA-A)
- Antirreceptor do ácido aminobutírico do tipo B (anti-GABA-B)
- Antirreceptor do ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (anti-AMPA)
- Antiproteína associada à proteína contactina (anti-CASPR2)
- Antirreceptor do glutamato metabotrópico 5 (anti-mGluR5)
- Antirreceptor de glicina (anti-GlycinR)
- Antiproteína 6 semelhante a dideptidyl-peptidase (anti-DPPX)
- Antirreceptor 2 de dopamina (anti-DR2)
- Antiproteína de adesão neuronal IgLON5 (anti-IgLON5)

**Encefalite autoimune associada a anticorpos dirigidos a antígenos sinápticos intracelulares**

- Anti-isoforma 65 KDa da enzima ácido glutâmico descarboxilase (anti-GAD-65)
- Antififisina

**Fonte:** autores

↑ **Quadro 2.** Descritores diagnósticos para encefalite autoimune possível. É necessário o preenchimento dos 3 critérios

- Início subagudo (progressão dos sintomas em tempo menor que 3 meses), disfunção do “working memory” (perda da memória recente), alteração do estado mental (rebaixamento do nível de consciência, letargia e alterações da personalidade), ou sintomas psiquiátricos.
- Presença de pelo menos um dos seguintes itens:
  - Sinal neurológico focal novo no exame físico
  - Crises epiléticas não explicadas por epilepsia pré-existente
  - Pleocitose no LCR (acima de 5 células brancas/mm<sup>3</sup>)
  - RM com características sugestivas de encefalite
- Exclusão razoável de causas alternativas

**LCR**=Líquido cefalorraquidiano, **RM**=Ressonância magnética de encéfalo

**Fonte:** Graus et al. [23].