

## **Encefalite anti-receptor NMDA: uma revisão de literatura**

**Anti-NMDA receptor encephalitis: a literature review**

**Encefalitis anti-receptor NMDA: una revisión de la literatura**

Recebido: 22/01/2023 | Revisado: 20/02/2023 | Aceitado: 12/03/2023 | Publicado: 17/03/2023

### **Tauanne Fernanda dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7075-8031>  
Universidade Anhanguera-UNIDERP, Brasil  
E-mail: tauannef@icloud.com

### **Mariana Nery Ayach**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9635-0029>  
Universidade Anhanguera-UNIDERP, Brasil  
E-mail: mariayach@hotmail.com

### **João Victor Miranda Jorge**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9513-2578>  
Centro Universitário de Adamantina, Brasil  
E-mail: jvmed2021@hotmail.com

### **Gabriela Bisinotto Skaff**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8492-9312>  
Universidade Anhanguera-UNIDERP, Brasil  
E-mail: skaffgabi@gmail.com

### **Barbara dos Reis Dal Lago Rodrigues**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-1259>  
Universidade Anhanguera-UNIDERP, Brasil  
E-mail: barbarareis.dallago@gmail.com

### **Celso Dal Lago Rodrigues Neto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7027-9295>  
Universidade Anhanguera-UNIDERP, Brasil  
E-mail: celso.dallago@gmail.com

### **Isadora Latrônico Domingos**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7712-561X>  
Universidade Anhanguera-UNIDERP, Brasil  
E-mail: isadora.l.domingos@hotmail.com

### **Maria Eugênia de Lima Pinheiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0545-3426>  
Universidade Anhanguera-UNIDERP, Brasil  
E-mail: mariaeuglp@gmail.com

### **Ana Carolina dos Santos Marini**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7391-9390>  
Universidade Anhanguera-UNIDERP, Brasil  
E-mail: marini.anacarol@gmail.com

### **Alice Barros de Lacerda**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1390-3842>  
Universidade Anhanguera-UNIDERP, Brasil  
E-mail: alicelacerda@hotmail.com

### **Luigi Mestrinelli Santiago**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4261-4257>  
Universidade Anhanguera-UNIDERP, Brasil  
E-mail: luigisantiago@hotmail.com

### **Letycia Lessa Wimmer**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5947-4596>  
Universidade Anhanguera-UNIDERP, Brasil  
E-mail: letycialwimmer@yahoo.com.br

### **Bárbara Milan Brochado Antonioli da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6891-543X>  
Universidade Anhanguera-UNIDERP, Brasil  
E-mail: babiantonioli@hotmail.com

### **Marco Antônio de Souza Borges Tavares**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9552-6990>  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil  
E-mail: mantoniosouza@gmail.com

## Resumo

**Introdução:** Encefalite autoimune está relacionada a um grupo de doenças inflamatórias do sistema nervoso central, sendo uma classe em que há produção de anticorpos contra autoantígenos. As neuroinfecções virais são gatilhos conhecidos para encefalite anti-receptor NMDA. **Objetivo:** o presente trabalho visa apresentar melhor compreensão da patologia em questão. **Método:** Refere-se a uma revisão de literatura, utilizando as bases de dados: PubMed e Scielo como locais de busca. Foram incluídos trabalhos nos idiomas inglês, português e espanhol, completos e que estivessem relacionados ao tema principal. Foram excluídos trabalhos incompletos, em outros idiomas e que discorriam sobre encefalite exclusivamente devido a causas tumorais. No total, 77 artigos compuseram o *corpus analítico* da pesquisa. **Resultados e Discussão:** Neuroinfecções virais estão dentre as principais etiologias para encefalite anti-receptor NMDA. Classicamente afeta mulheres jovens com uma apresentação aguda ou subaguda de sintomas psiquiátricos, epilepsia, déficit cognitivo, rebaixamento do nível de consciência e disfunção autonômica. O diagnóstico é baseado em critérios clínicos e exames laboratoriais. O tratamento inicial consiste no uso de corticosteroides. Apresenta bom prognóstico quando as medidas terapêuticas são iniciadas precocemente. **Conclusão:** Com uma apresentação clínica variável, tal patologia apresenta-se como um desafio diagnóstico. Novos estudos elucidando a fisiopatologia relacionada a encefalite anti-receptor NMDA causada por infecções virais são necessários.

**Palavras-chave:** Encefalite anti-receptor de N-metil-D-aspartato; Encefalite; Doenças autoimunes do sistema nervoso; Autoimunidade.

## Abstract

**Introduction:** Autoimmune encephalitis is related to a group of inflammatory diseases of the central nervous system, being a class in which there is production of antibodies against autoantigens. Viral neuroinfections are known triggers for anti-NMDA receptor encephalitis. **Objective:** the present work aims to present a better understanding of the pathology in question. **Method:** Refers to a literature review, using the databases: PubMed and Scielo as search engines. Works in English, Portuguese and Spanish, complete and related to the main theme, were included. Incomplete works, in other languages and that discussed encephalitis exclusively due to tumor causes were excluded. In total, 77 articles made up the analytical corpus of the research. **Results and Discussion:** Viral neuroinfections are among the main etiologies for anti-NMDA receptor encephalitis. It classically affects young women with an acute or subacute presentation of psychiatric symptoms, epilepsy, cognitive impairment, lowered level of consciousness, and autonomic dysfunction. The diagnosis is based on clinical criteria and laboratory tests. Initial treatment consists of the use of corticosteroids. It has a good prognosis when therapeutic measures are started early. **Conclusion:** With a variable clinical presentation, this pathology presents itself as a diagnostic challenge. New studies elucidating the pathophysiology related to anti-NMDA receptor encephalitis caused by viral infections are needed.

**Keywords:** Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; Encephalitis; Autoimmune diseases of the nervous system; Autoimmunity.

## Resumen

**Introducción:** La encefalitis autoinmune se relaciona con un grupo de enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, siendo una clase en la que existe producción de anticuerpos contra autoantígenos. Las neuroinfecciones virales son desencadenantes conocidos de la encefalitis por anti-receptor de NMDA. **Objetivo:** el presente trabajo tiene como objetivo presentar una mejor comprensión de la patología en cuestión. **Método:** Se refiere a una revisión de la literatura, utilizando las bases de datos: PubMed y Scielo como motores de búsqueda. Se incluyeron obras en inglés, portugués y español, completas y relacionadas con el tema principal. Se excluyeron trabajos incompletos, en otros idiomas y que discutieran encefalitis exclusivamente por causas tumorales. En total, 77 artículos conformaron el corpus analítico de la investigación. **Resultados y Discusión:** Las neuroinfecciones virales se encuentran entre las principales etiologías de la encefalitis anti-receptor NMDA. Afecta clásicamente a mujeres jóvenes con una presentación aguda o subaguda de síntomas psiquiátricos, epilepsia, deterioro cognitivo, disminución del nivel de conciencia y disfunción autonómica. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y pruebas de laboratorio. El tratamiento inicial consiste en el uso de corticoides. Tiene buen pronóstico cuando las medidas terapéuticas se inician precozmente. **Conclusión:** Con una presentación clínica variable, esta patología se presenta como un desafío diagnóstico. Se necesitan nuevos estudios que eluciden la fisiopatología relacionada con la encefalitis anti-receptor NMDA causada por infecciones virales.

**Palabras clave:** Encefalitis por anti-receptor de N-metil-D-aspartato; Encefalitis; Enfermedades autoinmunes del sistema nervioso; Autoinmunidad.

## 1. Introdução

A encefalite autoimune (EAI) é um grupo de doenças inflamatórias do SNC associada a anticorpos contra antígenos neurais (Dalmau & Graus, 2018). Corresponde a um grupo de doenças em que há produção de anticorpos contra autoantígenos (Lancaster & Dalmau, 2012), esses anticorpos podem ser direcionados contra antígenos intracelulares ou contra antígenos da

superfície celular que causam disfunção neuronal (Dalmau, e tal., 2017). A EAI mais comum está associado a anticorpos contra o receptor de antígeno da superfície celular NMDA (NMDAR).<sup>1</sup>O segundo mais comum está associado a anticorpos contra o glioma-inactivated 1 (LGI1) rico em leucina (Dalmau & Graus, 2018).

Estima-se que as EAI representem 20% de todas as encefalites (Granerod, et al., 2010), sendo a encefalite por anticorpos antirreceptor N-metil-D-aspartato (NMDA) a causa mais comum delas, com uma incidência mundial de 1,5 casos por milhão de habitantes por ano (Dalmau, et al., 2007).

A Encefalite anti-NMDA é uma afecção mediada principalmente por autoanticorpos contra a subunidade GluN1 do receptor NMDA (Kayser & Dalmau, 2011). Uma associação clínica entre a encefalite do vírus herpes simplex (HVS) e a encefalite anti-NMDA foi descrita (Nosadini, et al., 2017). A hipótese é que o HVS, e possivelmente outros vírus neurotrópicos, podem desencadear a produção de anticorpos contra o NMDA e outras proteínas de superfície celular neuronal (Dalmau & Graus, 2018). Um mecanismo pode ser que esses vírus possam lisar neurônios, liberando antígenos que sensibilizam os anticorpos para o NMDAR e iniciam a reatividade autoimune (Prakash, et al., 2018). O vírus Epstein-Barr (EBV), outro membro da família do vírus herpes, pode agir de maneira semelhante à medida em que é conhecido por ser um potencial gatilho para uma ampla gama de distúrbios autoimunes (Garré, et al., 2019).

O mecanismo envolvido é pela infiltração no encéfalo de células B, plasmócitos, células T CD4 e com menor frequência T CD8, havendo pouca perda neuronal comparado com outras encefalites (Martinez-Hernandez, et al., 2011; Bien, et al., 2012). A patologia pode ser desencadeada tanto pela encefalite do HVS (Nosadini, et al., 2017) ou por neoplasias, cabendo destaque ao teratoma ovariano (Dalmau, et al., 2008). Este tipo de tumor frequentemente apresenta componentes neurogliais e infiltrados inflamatórios, principalmente células B (Chefdeville, et al., 2019).

Uma associação entre esclerose múltipla (EM) e infecções por EBV foi descrita em vários artigos (Ruprecht, et al., 2018). Em particular, a soroprevalência de EBV quase universal em pacientes com EM e o risco extremamente baixo de EM em pacientes com EBV-soronegativos foram enfatizados (Ascherio, et al., 2001; Ascherio & Munger, 2007; Pakpoor, et al., 2013). Também, a frequência de anticorpos produzidos contra o EBV em pacientes com EM é paradoxalmente baixa em comparação com a de outros vírus comuns (Ruprecht, et al., 2018).

Normalmente, afeta mulheres jovens com uma apresentação aguda ou subaguda de sintomas psiquiátricos, epilepsia, déficit cognitivo, rebaixamento do nível de consciência e disfunção autonômica (Dalmau, et al., 2011). O aumento no reconhecimento da doença resultou em uma mudança na abordagem de pacientes com distúrbios neurológicos rapidamente progressivos de causa desconhecida. Assim, critérios diagnósticos para encefalite autoimune foram desenvolvidos (Graus, et al., 2016). Paralelamente, uma nova geração diversificada de terapias monoclonais intravenosas direcionadas a moléculas imunes tornou-se popular. No entanto, devido à raridade desses distúrbios, são poucos os estudos randomizados e controlados de tratamento (Cree, et al., 2019) (Pittock, et al., 2019) (Sveinsson, et al., 2017; Dubey, et al., 2020).

Com uma apresentação clínica variável, esta enfermidade permanece como um desafio diagnóstico e que facilmente pode ser conduzido como distúrbio psiquiátrico estrito, mesmo por profissionais experientes (Almeida, 2020).

O aumento do reconhecimento de distúrbios encefálicos definidos por autoanticorpos na prática da neurologia geral e em todas as subespecialidades desencadeia questões organizacionais e logísticas (McKeon & Zekeridou, 2020). Dada a dificuldade no reconhecimento da doença nas fases iniciais e a importância prognóstica do diagnóstico e tratamento precoces, faz-se necessária melhor compreensão das etiologias, quadro clínico e critérios diagnósticos associados a esta patologia, colaborando com a redução da morbimortalidade e o planejamento de recursos. Nesta revisão de literatura, conhecemos a incidência, manifestações clínicas e laboratoriais, tratamento e acompanhamento da encefalite anti-receptor de NMDA conforme relatado na literatura disponível até o momento.

## 2. Metodologia

Este trabalho discorre uma revisão de literatura a qual tem o objetivo de reconhecer e sintetizar as produções bibliográficas a cerca de um determinado assunto (Pereira, et al., 2018). Foi realizado no período de dezembro de 2022 a janeiro de 2023 por meio dos seguintes passos: estabelecimento de uma questão norteadora; seleção de artigos; avaliação das literaturas pré-selecionadas; discussão de resultados e formulação de uma revisão integrativa.

Assim, um levantamento de dados relacionados a encefalite autoimune, foi realizado consultando artigos nas bases de dados PubMed e Scielo, devido ao fato de que, são bases que dispõem de maior indexação de periódicos de saúde. As buscas foram realizadas por meio de descritores que respondiam às perguntas norteadoras: Quais etiologias relacionadas a encefalite autoimune? Qual o quadro clínico típico e diagnóstico? Qual a melhor opção terapêutica? Os critérios de inclusão foram artigos completos; nos idiomas inglês, espanhol ou português que respondessem as perguntas norteadoras. Os descritores utilizados foram: “encefalite”, “encefalite autoimune”, “encefalite antirreceptor de N-metil-D-aspartato”. Foram excluídos artigos que: não eram encontrados na íntegra; em idiomas diferentes dos estabelecidos no critério de inclusão; voltados exclusivamente para encefalite devido a neoplasia; foram escritos em outros idiomas além do inglês, português e espanhol; foram publicados antes de 2000; eram anais de eventos, dissertações e teses. Nesta busca 381 estudos foram identificados nas bases de dados. Destes, 169 foram excluídos pelo fato de não preencherem os critérios de inclusão. Dos 212 editoriais restantes, 83 foram descartados por não serem diretamente relacionados com o tema. E, 6 artigos não foram encontrados na íntegra, restando 77 artigos selecionados para compor este trabalho. Posteriormente, os artigos foram lidos e retiradas as informações relevantes para a caracterização da produção.

## 3. Resultados e Discussão

A encefalite é uma condição inflamatória com muitas etiologias. Existem vários tipos de encefalite que são mediadas pelo sistema imunológico, incluindo as síndromes clássicas de encefalite paraneoplásica, muitas vezes associadas a anticorpos contra proteínas neuronais intracelulares, e as síndromes de encefalite associadas a anticorpos contra a superfície celular neuronal (Dalmau, et al., 2008).

Embora as síndromes de encefalite paraneoplásica estejam invariavelmente relacionadas ao câncer, as síndromes de encefalite autoimune podem ocorrer na presença ou ausência de câncer. A maioria dos casos de encefalite anti-NMDA ocorre no sexo feminino, 63-91%, com idade média de 23 anos (Dalmau, et al., 2008; Titulaer, et al., 2013; Graus, et al., 2016; Wang, et al., 2016) e classicamente ligada ao teratoma ovariano (94%) (Dalmau, et al., 2007).

As neuroinfecções virais são gatilhos conhecidos para EAI (Linnoila, et al., 2016) (Armangue, et al., 2014). Acredita-se que o dano do tecido cerebral mediado por vírus pode levar a danos no sistema nervoso central e a liberação de antígeno que desencadeia o desenvolvimento de anticorpos antineuronais (Prüss, et al., 2012). No entanto, EBV-PCR positivo foi relatado em pacientes com anti-NMDA sem história prévia de encefalite infecciosa (Linnoila, et al., 2016) e o significado dessa positividade permanece incerto e pode refletir uma reativação ou derramamento de DNA viral durante a EAI (Linnoila, et al., 2016). Alternativamente, o mimetismo molecular do EBV ou células B infectadas de forma latente (autorreativas) podem iniciar ou contribuir para uma resposta autoimune pós-infecciosa após a infecção primária por EBV (Rickinson, 2014). Outra possibilidade é que o EBV pode ter resultado na ruptura da barreira hematoencefálica que contribuiu para o desenvolvimento da EAI (Danieli, et al., 2017).

Em um estudo recente de Abrahamyan et al., (2020) relatou uma soropositividade completa do EBV em uma grande coorte, o que fortalece o papel do EBV. No entanto, vários estudos revelaram apenas uma baixa frequência de anticorpos produzidos por via intratecal contra o EBV em diferentes coortes de pacientes (Castellazzi, et al., 2014; Otto, et al., 2011; Villegas, et al., 2011).

Uma infecção do sistema nervoso central com HVS é clinicamente caracterizada por uma diminuição da consciência, estado mental alterado e convulsões (Whitley, 2006). Um índice específico de anticorpos elevado contra o HVS geralmente pode ser encontrado entre 1 e 2 semanas após o início dos sintomas (Reiber & Peter, 2001; Jacobi, et al., 2007; Pohl, et al., 2010). A encefalite por HVS deve desencadear anticorpos contra o NMDA, o que pode explicar os sintomas neurológicos recidivantes semanas após o início da encefalite (Armangue, et al., 2014; Linnoila, et al., 2016). Cerca de 20% dos pacientes com encefalite por HVS são afetados por essa complicação (Armangue, et al., 2014).

A encefalite do receptor anti-NMDA está relacionada a um conjunto previsível de sintomas que se combinam para formar uma síndrome característica (Florance-Ryan & Dalmau, 2010). Muitos pacientes apresentam dor de cabeça prodrômica, febre, diarreia, náuseas e vômitos que precedem em duas semanas os sintomas psiquiátricos e neurológicos (Dalmau, et al., 2011), seguidos por uma progressão em vários estágios que incluem ansiedade, agitação, comportamento bizarro, alucinações, delírios, pensamento desorganizado e psicose (Titulaer, et al., 2013). Em casos muito raros, a doença pode ser monossintomática, com psicose isolada, ou os sintomas psiquiátricos podem ser a única manifestação de uma recorrência (Kayser, et al., 2013; Guasp, et al., 2021). Outros sintomas relatados são: distúrbios do sono, incluindo redução do sono no início da doença e hipersônia durante a recuperação; déficits de memória; diminuição do nível de consciência, estupor com características catatônicas; discinesias frequentes; hipertermia, flutuações da pressão arterial, taquicardia, bradicardia, pausas cardíacas e, às vezes, hipoventilação que requer ventilação mecânica; e por fim, diminuição da saída da linguagem e mutismo (Ariño, et al., 2020). No sexo masculino o quadro mais frequente é de convulsões e nas mulheres desordens psiquiátricas (Wang, et al., 2016) como alterações de comportamento, agitação, paranoia, psicose, catatonias, alucinações auditivas ou visuais (Dalmau, et al., 2008).

Aproximadamente 70% dos pacientes com anti-NMDA apresentam os sintomas prodrômicos citados anteriormente (Dalmau, et al., 2011), no entanto, as infecções sistêmicas não foram claramente associadas à encefalite autoimune. Danieli, et al., (2017) relatou a ocorrência de encefalite anti-NMDA duas semanas após provável infecção primária por EBV. Embora o soro EBV IgM fosse negativo, o paciente apresentava quadro clínico típico e EBV-PCR positivo no liquor. Os sintomas neurológicos evoluíram lentamente na fase de recuperação da doença sistêmica, sugerindo um processo imunológico. A evolução clínica do paciente relatado, incluindo ressonância magnética normal, sugere que o receptor anti-NMDA resultou de uma resposta autoimune pós-infecciosa. Como a infecção por EBV pode simular EAI e também contribuir para o desenvolvimento de autoimunidade, foi sugerido que pacientes com manifestação neurológica de EBV sejam avaliados para receptor anti-NMDA no quadro clínico apropriado (Danieli, et al., 2017).

Houve relatos de casos de encefalite por receptor anti-NMDA em pacientes com infecção atual ou recente com síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (Burr, et al., 2021; Monti, et al., 2020). No entanto, a ligação patogênica entre as duas doenças não está clara (Panariello, et al., 2020).

Atualmente, existem relatos de crianças de dois a oito afetadas por tal patologia (Florance-Ryan & Dalmau, 2010; Luca, et al., 2011; Gable & Glaser, 2017). Em crianças, os sintomas são semelhantes aos dos adultos, com sintomas psiquiátricos precoces proeminentes na maioria dos pacientes, disautonomia e hipoventilação são menos frequentes e graves. Os sintomas apresentados geralmente incluem mudança comportamental aguda, convulsões, disfunção da linguagem e discinesias proeminentes, incluindo distonia e coreia (Wright, et al., 2015; Qu, et al., 2020). Embora raros, aproximadamente 5% dos pacientes têm mais de 45 anos de idade. Neste grupo, a doença é menos grave, mas os resultados tendem a ser piores, possivelmente devido ao atraso no diagnóstico e tratamento (Titulaer, et al., 2013).

Dos casos confirmados, 77% são inicialmente avaliados por psiquiatras devido a alterações do comportamento e 23% por neurologistas em consequência de manifestações neuropsiquiátricas (Dalmau, et al., 2008). Critérios para diagnosticar distúrbios paraneoplásicos e uma abordagem clínica para o diagnóstico da encefalite autoimune foram desenvolvidos por

especialistas (Graus, et al., 2021). Como os resultados dos testes de autoanticorpos e a resposta à terapia antitumoral e imunossupressora não estão disponíveis no início da doença, esses critérios dependem da avaliação neurológica e dos testes convencionais de neuroimagem e líquido cefalorraquidiano (Graus, et al., 2016).

Distúrbios do movimento estão presentes em 75% dos casos em adultos e 95% em crianças e servem de parâmetro para o diagnóstico (Titulaer, et al., 2013), sendo os mais comuns: discinesias orofaciais, coreoatetose e distonia (Dalmau, et al., 2011). Os critérios de diagnóstico para encefalite autoimune exigem todos os quatro dos seguintes critérios: 1) início subagudo (progressão rápida de <3 meses) de déficits de memória de trabalho (perda de memória de curto prazo), 2) convulsões ou sintomas psiquiátricos que sugerem envolvimento do sistema límbico; Anormalidades cerebrais bilaterais na ressonância magnética; 3) Pelo menos um dos seguintes: pleocitose do líquido (>5 glóbulos brancos por mm<sup>3</sup>), eletroencefalograma com atividade epiléptica ou de ondas lentas envolvendo os lobos temporais; 4) Exclusão razoável de causas alternativas (Graus, et al., 2016).

Na presença de anticorpos contra antígenos de superfície celular, sinápticos neuronal ou proteínas onconeurais, um diagnóstico definitivo de encefalite autoimune pode ser feito quando pelo menos dois dos três primeiros critérios forem atendidos e causas alternativas tiverem sido excluídas (Graus, et al., 2016).

No contexto clínico apropriado, a detecção de autoanticorpos específicos estabelece um diagnóstico definitivo de encefalite autoimune. Em todos os pacientes, a consideração de etiologias alternativas para a síndrome da encefalite é fundamental, pois as decisões de tratamento devem ser tomadas antes que os resultados dos testes de anticorpos confirmatórios estejam disponíveis, e as etiologias infecciosas em particular devem ser excluídas antes de iniciar terapias imunossupressoras (Dalmau & Graus, 2018).

Pacientes com suspeita de encefalite autoimune devem ter o eletroencefalograma, neuroimagem, punção lombar e testes sorológicos para biomarcadores apropriados para confirmar o diagnóstico e excluir etiologias alternativas (Dalmau, et al., 2008).

Uma ressonância magnética cerebral é útil para excluir um evento cerebrovascular ou doença metastática. Os achados característicos de ressonância magnética em pacientes com encefalite autoimune incluem hiperintensidades de sinal na recuperação de inversão atenuada por fluidos ou imagens ponderadas em T2 em regiões cerebrais afetadas como os lobos temporais mediais e tronco cerebral, regiões subcorticais e cerebelo (Florange-Ryan & Dalmau, 2010). Na investigação com ressonância magnética (RM), 55% dos pacientes têm achados anormais, como: hipersinal em T2/FLAIR nos lobos temporais (22%), córtex cerebral (17%), cerebelo (6%), tronco cerebral (6%) (Dalmau, et al., 2008).

O eletroencefalograma deve ser realizado na maioria dos casos para excluir convulsões não convulsivas, sendo que, anormalidades não específicas do exame são comuns e incluem desaceleração focal ou generalizada, atividade epiléptica e descargas epileptiformes lateralizadas periódicas (Lawn, et al., 2003). Aproximadamente um terço dos pacientes com encefalite receptor de NMDA têm um padrão de eletroencefalograma chamado pincel delta extremo que é considerado característico do distúrbio. O eletroencefalograma tem achados anormais em 96% dos pacientes (Schmitt, et al., 2012), o padrão extremo xdelta brush tem boa especificidade, mas é presente em apenas 30% das encefalites anti-NMDA (Irani, et al., 2010).

O exame do líquido cefalorraquidiano deve ser realizado e deve incluir contagem de células, proteína e glicose, marcadores inflamatórios, teste de painel de anticorpos para encefalite paraneoplásica e autoimune; amplos estudos virais, incluindo o HSV 1 e 2 e a reação em cadeia. As anormalidades incluem elevação modesta da proteína (<100 mg/dL), pleocitose linfocítica leve a moderada, índice IgG elevado e presença de bandas oligoclonais (Hacohen, et al., 2013). No entanto, esses achados são variáveis, e algumas síndromes, como a encefalite inativada com glioma rico em anti-leucina, geralmente têm apenas estudos de líquido cefalorraquidiano leve ou normais (Jarius, et al., 2008). Vale lembrar que a falta de

achados inflamatórios no LCR e na ressonância magnética pode ser particularmente comum em adultos mais velhos e não exclui o diagnóstico (Escudero, et al., 2017). O líquido encontra-se alterado em 79-83% dos casos (Titulaer, et al., 2013), com pleocitose em 68%17, e bandas oligoclonais em 67%8. Além disso a análise do líquido tem papel fundamental na identificação de anticorpos IgG contra a subunidade GluN1 do receptor NMDA dada sua alta especificidade (Dalmau, et al., 2011).

O teste de anticorpos paraneoplásicos e autoimunes deve ser realizado tanto no soro quanto no líquido (Prüss, et al, 2010). Nem todos os biomarcadores têm testes comercialmente disponíveis, e alguns antígenos ainda precisam ser caracterizados. Assim, os resultados negativos não excluem a patologia (Hacohen, et al., 2013).

Por fim, o diagnóstico de encefalite do receptor anti-NMDA é confirmado pela detecção de anticorpos IgG para a subunidade GluN1 (também conhecida como NR1) do receptor NMDA no líquido cefalorraquidiano (Prüss, et al, 2010). O teste de anticorpos IgG do líquido cefalorraquidiano é altamente sensível e específico para encefalite do receptor anti-NMDA e resultados falsos positivos e negativos podem ocorrer ao testar apenas o soro (Gresa-Arribas, et al., 2014).

No entanto, os resultados dos testes de anticorpos podem ser atrasados. Um conjunto de critérios baseados no exame clínico e nos testes de diagnóstico normalmente disponíveis como ressonância magnética, eletroencefalograma e estudos de rotina do líquido cefalorraquidiano são utilizados para apoiar o diagnóstico de provável encefalite anti-NMDA (Graus, et al., 2016). Os pacientes que atendem a esses critérios devem iniciar o tratamento. A abordagem de diagnóstico e tratamento pode então ser reavaliada quando os resultados dos testes de anticorpos estiverem disponíveis. Uma ressalva importante para o uso desses critérios é que eles não são aplicáveis a pacientes nos estágios iniciais da doença quando podem ter poucos sintomas ou um sintoma isolado, pois o diagnóstico diferencial é muito amplo (Graus, et al., 2016).

Em relação ao diagnóstico diferencial observa-se em destaque às doenças autoimunes e infecciosas. Dentre as causas autoimunes que devem ser descartadas estudos apresentam a encefalopatia de Hashimoto, lúpus com acometimento neuropsiquiátrico, encefalomielite aguda disseminada, síndrome de Sjögren, vasculite de sistema nervoso central e encefalite de Rasmussen. Em relação as causas infecciosas as mais prevalentes são encefalite japonesa B, herpes vírus tipo 6, HVS, varicela-zoster, enterovírus, arbovírus, doença de Creutzfeldt-Jakob, HIV e sífilis (Granerod, et al., 2010; Graus, et al., 2016; Nosadini, et al., 2017). Outras doenças podem estar associadas antes, durante ou após o curso da encefalite anti-NMDA, em 5% dos casos os pacientes apresentam evidência clínica ou radiológica de doença desmielinizante (Titulaer, et al., 2014; Hacohen, et al., 2014). O diagnóstico diferencial inclui também, distúrbios psiquiátricos primários (psicose aguda ou esquizofrenia), catatonia maligna, síndrome neuroléptica maligna (Sansing, et al., 2007), encefalite viral (Gable, et al., 2009) e encefalite letárgica (Dale, et al., 2009; Vicent, et al., 2011).

O tratamento geralmente é feito de forma escalonada. Como primeira linha tem-se corticoides, imunoglobulina ou plasmaférese associado a remoção de um possível teratoma identificado. A corticoterapia atua suprimindo linfócitos ativados, reduzindo citocinas pró-inflamatórias e a diferenciação de células efetoras. A imunoglobulina otimiza a depuração de IgG patogênicas, bloqueia os receptores FC gamma e interfere na ativação de linfócitos B e T (Shin, et al., 2017; Jang, et al., 2018).

A segunda linha de tratamento é feita em casos selecionados, geralmente em pacientes com diagnóstico tardio ou naqueles sem associação com tumor. Como opções tem-se o Rituximabe, que depleta linfócitos B ao ligar-se ao antígeno CD20, ou ciclofosfamida, que age primariamente inativando linfócitos T regulatórios CD4 E CD25 (Shin, et al., 2017).

Para os 10% de casos refratários pode ser tentado uma terceira linha de tratamento (Titulaer, et al., 2013). O Bortezomibe, um inibidor do proteassoma 26S, é uma opção, mas sua efetividade requer maior validação, considerado efetivo em poucas séries de casos (Scheibe, et al., 2017; Behrendt, et al., 2016), porém com resposta clínica limitada e desfecho semelhante ao curso natural da doença (Shin, et al., 2018).

No grupo de pacientes não responsivos ao Rituximabe, o uso de Tocilizumabe, um antagonista do receptor de interleucina -6, está associado a um melhor desfecho após dois e 24 meses do início da medicação se comparado àqueles mantidos em uso de Rituximabe ou sem novas intervenções (Lee, et al., 2016).

O prognóstico, com relação a disfunção neuropsicológica, é favorável em 74,3% dos pacientes, o restante permanece com déficits importantes ou evoluem a óbito (McKeon, et al., 2018). Em adultos tratados nos primeiros três meses do início dos sintomas, o comprometimento cognitivo parece ser menor do que aqueles tratados tardiamente ou os não tratados (Finke, et al., 2012). Segundo o escore NEOS (anti-NMDAR Encephalitis One-Year Functional Status), são preditores independentes de pior status funcional após um ano: admissão em UTI, atraso no tratamento maior do que quatro semanas, ausência de melhora clínica dentro de quatro semanas, ressonância magnética anormal e liquor com leucócitos >20 cel/ $\mu$ L (Balu, et al., 2019).

Na prática da EAI, os pacientes geralmente são acompanhados durante um ataque ou no contexto de falha ou intolerância à medicação, ou para exames de imagem e avaliações anuais de rotina. As medidas de acompanhamento incluem sintomas, exames, alterações na ressonância magnética e pontuações de incapacidade. Por outro lado, os pacientes com encefalite autoimune tendem a ter uma doença monofásica prolongada e grave, exigindo maior cuidado e visitas inicialmente (3 a 6 meses), que diminuem em número ao longo do tempo (McKeon & Zekeridou, 2020). As medidas de acompanhamento variam, dependendo dos testes que demonstram anormalidades na apresentação, mas devem ser objetivas (neurológicas ou paraclínicas), principalmente porque os corticosteróides podem produzir sensações inespecíficas de bem-estar. Estes incluem exames à beira do leito (particularmente o miniexame do estado mental ou MOCA), imagens cerebrais, diário de crises, eletroencefalograma ou testes neuropsicométricos. Os valores de anticorpos, quantitativos ou semiquantitativos são controversos como substitutos do resultado neurológico (Kessler, et al., 2017). Nos estudos publicados, esses valores tendem a cair à medida que a doença se resolve e com o tratamento, independentemente do desfecho. Pode ocorrer soronegatividade, embora a memória imunológica preveja a detecção contínua de anticorpos, normalmente em valores baixos. Embora não seja útil para prever o curso da doença ou o resultado de qualquer ataque, um aumento substancial nos valores de anticorpos em um momento remoto do ataque inicial com novos sintomas neurológicos são consistentes com recaída de autoimunidade neurológica (Gresa-Arribas, et al., 2014).

#### 4. Conclusão

Conclui-se que a encefalite anti receptor de NMDA é uma patologia de difícil diagnóstico e excelente prognóstico se tratada precocemente. Assim, cada vez mais, os neurologistas exigem fundamentos de avaliação e tratamento de EAI, particularmente para os estágios iniciais da doença. Vias eficientes de encaminhamento para especialistas com experiência em neurologia autoimune são importantes para garantir o tratamento oportuno e a continuidade dos cuidados.

No entanto, são necessários estudos esclarecendo a relação entre encefalite anti receptor de NMDA e patologias virais como Epstein Bar e Sars-CoV-2.

#### Referências

- Abrahamyan, S., Eberspächer, B., Hoshi, M. M., Aly, L., Luessi, F., Groppa, S., Klotz, L., Meuth, S. G., Schroeder, C., Grüter, T., Tackenberg, B., Paul, F., Then-Bergh, F., Kümpfel, T., Weber, F., Stangel, M., Bayas, A., Wildemann, B., Heesen, C., Zettl, U. & Other members of the KKNMS that acted as collaborators in this study (2020). Complete Epstein-Barr virus seropositivity in a large cohort of patients with early multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 91(7), 681–686. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-322941>
- Almeida, L. F. M. (2020) Encefalite antirreceptor NDMA: a arte de montar quebra-cabeças. *Revista Neurociências*, 28(1), 1-11. <https://doi.org/10.34024/rnc.2020.v28.10787>
- Armangue, T., Leypoldt, F., & Dalmau, J. (2014). Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Current opinion in neurology*, 27(3), 361–368. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000087>



- Ariño, H., Muñoz-Lopetegui, A., Martínez-Hernández, E., Armangue, T., Rosa-Justicia, M., Escudero, D., Matos, N., Graus, F., Sugranyes, G., Castro-Fornieles, J., Compte, A., Dalmau, J., & Santamaria, J. (2020). Sleep disorders in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*, *95*(6), e671–e684. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009987>
- Ascherio, A., Munger, K. L., Lennette, E. T., Spiegelman, D., Hernán, M. A., Olek, M. J., Hankinson, S. E., & Hunter, D. J. (2001). Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study. *JAMA*, *286*(24), 3083–3088. <https://doi.org/10.1001/jama.286.24.3083>
- Ascherio, A., & Munger, K. L. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Annals of neurology*, *61*(4), 288–299. <https://doi.org/10.1002/ana.21117>
- Balu, R., McCracken, L., Lancaster, E., Graus, F., Dalmau, J., & Titulaer, M. J. (2019). A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*, *92*(3), e244–e252. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006783>
- Behrendt, V., Krogias, C., Reinacher-Schick, A., Gold, R., & Kleiter, I. (2016). Bortezomib Treatment for Patients With Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis. *JAMA neurology*, *73*(10), 1251–1253. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.2588>
- Bien, C. G., Vincent, A., Barnett, M. H., Becker, A. J., Blümcke, I., Graus, F., Jellinger, K. A., Reuss, D. E., Ribalta, T., Schlegel, J., Sutton, I., Lassmann, H., & Bauer, J. (2012). Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain : a journal of neurology*, *135*(Pt 5), 1622–1638. <https://doi.org/10.1093/brain/aws082>
- Burr, T., Barton, C., Doll, E., Lakhotia, A., & Sweeney, M. (2021). N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis Associated With COVID-19 Infection in a Toddler. *Pediatric neurology*, *114*, 75–76. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.10.002>
- Castellazzi, M., Contini, C., Tamborino, C., Fasolo, F., Roversi, G., Seraceni, S., Rizzo, R., Baldi, E., Tola, M. R., Bellini, T., Granieri, E., & Fainardi, E. (2014). Epstein-Barr virus-specific intrathecal oligoclonal IgG production in relapsing-remitting multiple sclerosis is limited to a subset of patients and is composed of low-affinity antibodies. *Journal of neuroinflammation*, *11*, 188. <https://doi.org/10.1186/s12974-014-0188-1>
- Chefdeville, A., Treilleux, I., Mayeur, M. E., Couillault, C., Picard, G., Bost, C., Mokhtari, K., Vasiljevic, A., Meyronet, D., Rogemond, V., Psimaras, D., Dubois, B., Honnorat, J., & Desestret, V. (2019). Immunopathological characterization of ovarian teratomas associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Acta neuropathologica communications*, *7*(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0693-7>
- Cree, B. A. C., Bennett, J. L., Kim, H. J., Weinshenker, B. G., Pittock, S. J., Wingerchuk, D. M., Fujihara, K., Paul, F., Cutter, G. R., Marignier, R., Green, A. J., Aktas, O., Hartung, H. P., Lublin, F. D., Drappa, J., Barron, G., Madani, S., Ratchford, J. N., She, D., Cimborra, D., & N-MOMentum study investigators (2019). Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet (London, England)*, *394*(10206), 1352–1363. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31817-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31817-3)
- Dale, R. C., Irani, S. R., Brilot, F., Pillai, S., Webster, R., Gill, D., Lang, B., & Vincent, A. (2009). N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in pediatric dyskinetic encephalitis lethargica. *Annals of neurology*, *66*(5), 704–709. <https://doi.org/10.1002/ana.21807>
- Dalmau, J., Tüzün, E., Wu, H. Y., Masjuan, J., Rossi, J. E., Voloschin, A., Baehring, J. M., Shimazaki, H., Koide, R., King, D., Mason, W., Sansing, L. H., Dichter, M. A., Rosenfeld, M. R., & Lynch, D. R. (2007). Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Annals of neurology*, *61*(1), 25–36. <https://doi.org/10.1002/ana.21050>
- Dalmau, J., Gleichman, A. J., Hughes, E. G., Rossi, J. E., Peng, X., Lai, M., Dessain, S. K., Rosenfeld, M. R., Balice-Gordon, R., & Lynch, D. R. (2008). Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet. Neurology*, *7*(12), 1091–1098. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2)
- Dalmau, J., Lancaster, E., Martínez-Hernández, E., Rosenfeld, M. R., & Balice-Gordon, R. (2011). Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *The Lancet. Neurology*, *10*(1), 63–74. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70253-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70253-2)
- Dalmau, J., Geis, C., & Graus, F. (2017). Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiological reviews*, *97*(2), 839–887. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2016>
- Dalmau, J., & Graus, F. (2018). Antibody-Mediated Encephalitis. *The New England journal of medicine*, *378*(9), 840–851. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1708712>
- Danieli, D., Moraes, A. C. M., Alves, M. P., Dutra, L. A., Höftberger, R., Barsottini, O. G. P., & Masruha, M. R. (2017). Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and Epstein-Barr virus: another tale on autoimmunity?. *European journal of neurology*, *24*(8), e46–e47. <https://doi.org/10.1111/ene.13332>
- Dubey, D., Britton, J., McKeon, A., Gadoth, A., Zekeridou, A., Lopez Chiriboga, S. A., Devine, M., Cerhan, J. H., Dunlay, K., Sagen, J., Ramberger, M., Waters, P., Irani, S. R., & Pittock, S. J. (2020). Randomized Placebo-Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin in Autoimmune LGII/CASPR2 Epilepsy. *Annals of neurology*, *87*(2), 313–323. <https://doi.org/10.1002/ana.25655>
- Escudero, D., Guasp, M., Ariño, H., Gaig, C., Martínez-Hernández, E., Dalmau, J., & Graus, F. (2017). Antibody-associated CNS syndromes without signs of inflammation in the elderly. *Neurology*, *89*(14), 1471–1475. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004541>
- Finke, C., Kopp, U. A., Prüss, H., Dalmau, J., Wandinger, K. P., & Ploner, C. J. (2012). Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *83*(2), 195–198. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300411>
- Florance-Ryan, N., & Dalmau, J. (2010). Update on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents. *Current opinion in pediatrics*, *22*(6), 739–744. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3283402d2f>
- Gable, M. S., Gavali, S., Radner, A., Tilley, D. H., Lee, B., Dwyer, L., Collins, A., Dengel, A., Dalmau, J., & Glaser, C. A. (2009). Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, *28*(12), 1421–1429. <https://doi.org/10.1007/s10096-009-0799-0>

- Gable, M., & Glaser, C. (2017). Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis Appearing as a New-Onset Psychosis: Disease Course in Children and Adolescents Within the California Encephalitis Project. *Pediatric neurology*, 72, 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.023>
- Garré, J., Sprengers, M., Van Melkebeke, D., & Laureys, G. (2019). EBV-NMDA double positive encephalitis in an immunocompromised patient. *Journal of the neurological sciences*, 396, 76–77. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.11.001>
- Granerod, J., Ambrose, H. E., Davies, N. W., Clewley, J. P., Walsh, A. L., Morgan, D., Cunningham, R., Zuckerman, M., Mutton, K. J., Solomon, T., Ward, K. N., Lunn, M. P., Irani, S. R., Vincent, A., Brown, D. W., Crowcroft, N. S., & UK Health Protection Agency (HPA) Aetiology of Encephalitis Study Group (2010). Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *The Lancet. Infectious diseases*, 10(12), 835–844. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70222-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70222-X)
- Graus, F., Titulaer, M. J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C. G., Cellucci, T., Cortese, I., Dale, R. C., Gelfand, J. M., Geschwind, M., Glaser, C. A., Honnorat, J., Höftberger, R., Iizuka, T., Irani, S. R., Lancaster, E., Leypoldt, F., Prüss, H., Rae-Grant, A., Reindl, M., & Dalmau, J. (2016). A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet. Neurology*, 15(4), 391–404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
- Graus, F., Vogrig, A., Muñoz-Castrillo, S., Antoine, J. G., Desestret, V., Dubey, D., Giometto, B., Irani, S. R., Joubert, B., Leypoldt, F., McKeon, A., Prüss, H., Psimaras, D., Thomas, L., Titulaer, M. J., Vedeler, C. A., Verschuuren, J. J., Dalmau, J., & Honnorat, J. (2021). Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 8(4), e1014. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001014>
- Gresa-Arribas, N., Titulaer, M. J., Torrents, A., Aguilar, E., McCracken, L., Leypoldt, F., Gleichman, A. J., Balice-Gordon, R., Rosenfeld, M. R., Lynch, D., Graus, F., & Dalmau, J. (2014). Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *The Lancet. Neurology*, 13(2), 167–177. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70282-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70282-5)
- Guasp, M., Giné-Servén, E., Maudes, E., Rosa-Justicia, M., Martínez-Hernández, E., Boix-Quintana, E., Bioque, M., Casado, V., Módena-Ouarzi, Y., Guanyabens, N., Muriana, D., Sugranyes, G., Pacchiarotti, I., Davi-Loscos, E., Torres-Rivas, C., Ríos, J., Sabater, L., Saiz, A., Graus, F., Castro-Fornieles, J., & Dalmau, J. (2021). Clinical, Neuroimmunologic, and CSF Investigations in First Episode Psychosis. *Neurology*, 97(1), e61–e75. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012191>
- Hacohen, Y., Wright, S., Waters, P., Agrawal, S., Carr, L., Cross, H., De Sousa, C., Devile, C., Fallon, P., Gupta, R., Hedderly, T., Hughes, E., Kerr, T., Lascelles, K., Lin, J. P., Philip, S., Pohl, K., Prabahkar, P., Smith, M., Williams, R., & Lim, M. J. (2013). Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 84(7), 748–755. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303807>
- Hacohen, Y., Absoud, M., Hemingway, C., Jacobson, L., Lin, J. P., Pike, M., Pullaperuma, S., Siddiqui, A., Wassmer, E., Waters, P., Irani, S. R., Buckley, C., Vincent, A., & Lim, M. (2014). NMDA receptor antibodies associated with distinct white matter syndromes. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 1(1), e2. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000002>
- Irani, S. R., Bera, K., Waters, P., Zuliani, L., Maxwell, S., Zandi, M. S., Friese, M. A., Galea, I., Kullmann, D. M., Beeson, D., Lang, B., Bien, C. G., & Vincent, A. (2010). N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain : a journal of neurology*, 133(Pt 6), 1655–1667. <https://doi.org/10.1093/brain/awq113>
- Jarius, S., Hoffmann, L., Clover, L., Vincent, A., & Voltz, R. (2008). CSF findings in patients with voltage gated potassium channel antibody associated limbic encephalitis. *Journal of the neurological sciences*, 268(1-2), 74–77. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.11.004>
- Jacobi, C., Lange, P., & Reiber, H. (2007). Quantitation of intrathecal antibodies in cerebrospinal fluid of subacute sclerosing panencephalitis, herpes simplex encephalitis and multiple sclerosis: discrimination between microorganism-driven and polyspecific immune response. *Journal of neuroimmunology*, 187(1-2), 139–146. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2007.04.002>
- Jang, Y., Lee, S. T., Kim, T. J., Jun, J. S., Moon, J., Jung, K. H., Park, K. I., Chu, K., & Lee, S. K. (2018). High albumin level is a predictor of favorable response to immunotherapy in autoimmune encephalitis. *Scientific reports*, 8(1), 1012. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19490-z>
- Kayser, M. S., & Dalmau, J. (2011). Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Psychiatry. *Current psychiatry reviews*, 7(3), 189–193. <https://doi.org/10.2174/157340011797183184>
- Kayser, M. S., Titulaer, M. J., Gresa-Arribas, N., & Dalmau, J. (2013). Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *JAMA neurology*, 70(9), 1133–1139. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3216>
- Kessler, R. A., Mealy, M. A., Jimenez-Arango, J. A., Quan, C., Paul, F., López, R., Hopkins, S., & Levy, M. (2017). Anti-aquaporin-4 titer is not predictive of disease course in neuromyelitis optica spectrum disorder: A multicenter cohort study. *Multiple sclerosis and related disorders*, 17, 198–201. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.08.005>
- Lancaster, E., & Dalmau, J. (2012). Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nature reviews. Neurology*, 8(7), 380–390. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.99>
- Lawn, N. D., Westmoreland, B. F., Kiely, M. J., Lennon, V. A., & Vernino, S. (2003). Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clinic proceedings*, 78(11), 1363–1368. <https://doi.org/10.4065/78.11.1363>
- Lee, W. J., Lee, S. T., Moon, J., Sunwoo, J. S., Byun, J. I., Lim, J. A., Kim, T. J., Shin, Y. W., Lee, K. J., Jun, J. S., Lee, H. S., Kim, S., Park, K. I., Jung, K. H., Jung, K. Y., Kim, M., Lee, S. K., & Chu, K. (2016). Tocilizumab in Autoimmune Encephalitis Refractory to Rituximab: An Institutional Cohort Study. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 13(4), 824–832. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0442-6>
- Linnoila, J. J., Binnicker, M. J., Majed, M., Klein, C. J., & McKeon, A. (2016). CSF herpes virus and autoantibody profiles in the evaluation of encephalitis. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 3(4), e245. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000245>
- Luca, N., Daengsuwan, T., Dalmau, J., Jones, K., deVeber, G., Kobayashi, J., Laxer, R. M., & Benseler, S. M. (2011). Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a newly recognized inflammatory brain disease in children. *Arthritis and rheumatism*, 63(8), 2516–2522. <https://doi.org/10.1002/art.30437>

- Martinez-Hernandez, E., Horvath, J., Shiloh-Malawsky, Y., Sangha, N., Martinez-Lage, M., & Dalmau, J. (2011). Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*, *77*(6), 589–593. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318228c136>
- McKeon, G. L., Robinson, G. A., Ryan, A. E., Blum, S., Gillis, D., Finke, C., & Scott, J. G. (2018). Cognitive outcomes following anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A systematic review. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *40*(3), 234–252. <https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1329408>
- McKeon, A., & Zekeridou, A. (2020). Autoimmune encephalitis management: MS centers and beyond. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *26*(13), 1618–1626. <https://doi.org/10.1177/1352458520905485>
- Monti, G., Giovannini, G., Marudi, A., Bedin, R., Melegari, A., Simone, A. M., Santangelo, M., Pignatti, A., Bertellini, E., Trenti, T., & Meletti, S. (2020). Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as new onset refractory status epilepticus in COVID-19. *Seizure*, *81*, 18–20. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.07.006>
- Nosadini, M., Mohammad, S. S., Corazza, F., Ruga, E. M., Kothur, K., Perilongo, G., Frigo, A. C., Toldo, I., Dale, R. C., & Sartori, S. (2017). Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases. *Developmental medicine and child neurology*, *59*(8), 796–805. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13448>
- Otto, C., Oltmann, A., Stein, A., Frenzel, K., Schroeter, J., Habel, P., Gärtner, B., Hofmann, J., & Ruprecht, K. (2011). Intrathecal EBV antibodies are part of the polyspecific immune response in multiple sclerosis. *Neurology*, *76*(15), 1316–1321. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318215286d>
- Pakpoor, J., Disanto, G., Gerber, J. E., Dobson, R., Meier, U. C., Giovannoni, G., & Ramagopalan, S. V. (2013). The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *19*(2), 162–166. <https://doi.org/10.1177/1352458512449682>
- Panariello, A., Bassetti, R., Radice, A., Rossotti, R., Puoti, M., Corradin, M., Moreno, M., & Percudani, M. (2020). Anti-NMDA receptor encephalitis in a psychiatric Covid-19 patient: A case report. *Brain, behavior, and immunity*, *87*, 179–181. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.054>
- Pereira, A. S., et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Santa Maria: UAB/NTE/UFSM. [https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic\\_Computacao\\_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1](https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1).
- Pitcock, S. J., Berthele, A., Fujihara, K., Kim, H. J., Levy, M., Palace, J., Nakashima, I., Terzi, M., Totolyan, N., Viswanathan, S., Wang, K. C., Pace, A., Fujita, K. P., Armstrong, R., & Wingerchuk, D. M. (2019). Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *The New England journal of medicine*, *381*(7), 614–625. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900866>
- Pohl, D., Rostasy, K., Jacobi, C., Lange, P., Nau, R., Krone, B., & Hanefeld, F. (2010). Intrathecal antibody production against Epstein-Barr and other neurotropic viruses in pediatric and adult onset multiple sclerosis. *Journal of neurology*, *257*(2), 212–216. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5296-y>
- Prakash, P. A., Jin, J., Matharu, K., Garg, T., Tsai, W. C., Patel, P., Weatherhead, J. E., & Kass, J. S. (2018). Anti-NMDAR encephalitis with concomitant varicella zoster virus detection and nonteratomatous malignancy. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, *6*(2), e537. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000537>
- Prüss, H., Dalmau, J., Harms, L., Höltje, M., Ahnert-Hilger, G., Borowski, K., Stoecker, W., & Wandinger, K. P. (2010). Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology*, *75*(19), 1735–1739. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318181fc2a06>
- Prüss, H., Finke, C., Höltje, M., Hofmann, J., Klingbeil, C., Probst, C., Borowski, K., Ahnert-Hilger, G., Harms, L., Schwab, J. M., Ploner, C. J., Komorowski, L., Stoecker, W., Dalmau, J., & Wandinger, K. P. (2012). N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Annals of neurology*, *72*(6), 902–911. <https://doi.org/10.1002/ana.23689>
- Qu, X. P., Vidaurre, J., Peng, X. L., Jiang, L., Zhong, M., & Hu, Y. (2020). Seizure Characteristics, Outcome, and Risk of Epilepsy in Pediatric Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis. *Pediatric neurology*, *105*, 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.11.011>
- Reiber, H., & Peter, J. B. (2001). Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *Journal of the neurological sciences*, *184*(2), 101–122. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(00\)00501-3](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(00)00501-3)
- Rickinson A. B. (2014). Co-infections, inflammation and oncogenesis: future directions for EBV research. *Seminars in cancer biology*, *26*, 99–115. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2014.04.004>
- Ruprecht, K., Wildemann, B., & Jarius, S. (2018). Low intrathecal antibody production despite high seroprevalence of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: a review of the literature. *Journal of neurology*, *265*(2), 239–252. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8656-z>
- Sansing, L. H., Tüzün, E., Ko, M. W., Baccon, J., Lynch, D. R., & Dalmau, J. (2007). A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nature clinical practice. Neurology*, *3*(5), 291–296. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0493>
- Schmitt, S. E., Pargeon, K., Frechette, E. S., Hirsch, L. J., Dalmau, J., & Friedman, D. (2012). Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*, *79*(11), 1094–1100. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182698cd8>
- Scheibe, F., Prüss, H., Mengel, A. M., Köhler, S., Nümann, A., Köhlein, M., Ruprecht, K., Alexander, T., Hiepe, F., & Meisel, A. (2017). Bortezomib for treatment of therapy-refractory anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*, *88*(4), 366–370. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003536>
- Shin, Y. W., Lee, S. T., Park, K. I., Jung, K. H., Jung, K. Y., Lee, S. K., & Chu, K. (2017). Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Therapeutic advances in neurological disorders*, *11*, 1756285617722347. <https://doi.org/10.1177/1756285617722347>
- Shin, Y. W., Lee, S. T., Kim, T. J., Jun, J. S., & Chu, K. (2018). Bortezomib treatment for severe refractory anti-NMDA receptor encephalitis. *Annals of clinical and translational neurology*, *5*(5), 598–605. <https://doi.org/10.1002/acn3.557>

Sveinsson, O., Granqvist, M., Forslin, Y., Blennow, K., Zetterberg, H., & Piehl, F. (2017). Successful combined targeting of B- and plasma cells in treatment refractory anti-NMDAR encephalitis. *Journal of neuroimmunology*, *312*, 15–18. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.08.011>

Titulaer, M. J., McCracken, L., Gabilondo, I., Armangué, T., Glaser, C., Iizuka, T., Honig, L. S., Benseler, S. M., Kawachi, I., Martinez-Hernandez, E., Aguilar, E., Gresa-Arribas, N., Ryan-Flourance, N., Torrents, A., Saiz, A., Rosenfeld, M. R., Balice-Gordon, R., Graus, F., & Dalmau, J. (2013). Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *The Lancet. Neurology*, *12*(2), 157–165. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1)

Titulaer, M. J., Höftberger, R., Iizuka, T., Leypoldt, F., McCracken, L., Cellucci, T., Benson, L. A., Shu, H., Irioka, T., Hirano, M., Singh, G., Cobo Calvo, A., Kaida, K., Morales, P. S., Wirtz, P. W., Yamamoto, T., Reindl, M., Rosenfeld, M. R., Graus, F., Saiz, A., & Dalmau, J. (2014). Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Annals of neurology*, *75*(3), 411–428. <https://doi.org/10.1002/ana.24117>

Vincent, A., Bien, C. G., Irani, S. R., & Waters, P. (2011). Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *The Lancet. Neurology*, *10*(8), 759–772. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70096-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70096-5)

Villegas, E., Santiago, O., Carrillo, J. A., Sorlózano, A., Guerrero, M., Fernández, O., & Gutiérrez, J. (2011). Low intrathecal immune response of anti-EBNA-1 antibodies and EBV DNA from multiple sclerosis patients. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, *70*(1), 85–90. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.11.013>

Wang, W., Li, J. M., Hu, F. Y., Wang, R., Hong, Z., He, L., & Zhou, D. (2016). Anti-NMDA receptor encephalitis: clinical characteristics, predictors of outcome and the knowledge gap in southwest China. *European journal of neurology*, *23*(3), 621–629. <https://doi.org/10.1111/ene.12911>

Whitley, R. J. (2006). Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral research*, *71*(2-3), 141–148. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2006.04.002>

Wright, S., Hacohen, Y., Jacobson, L., Agrawal, S., Gupta, R., Philip, S., Smith, M., Lim, M., Wassmer, E., & Vincent, A. (2015). N-methyl-D-aspartate receptor antibody-mediated neurological disease: results of a UK-based surveillance study in children. *Archives of disease in childhood*, *100*(6), 521–526. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306795>