TRABALHO COMPLETO
FULL PAPER
XXVIII SEPE
Simpósio de Ensino, Pesquisa e Extensão
Teaching, Research and Extension Symposium
ISSN: 2316-9745
24 A 26 DE SETEMBRO DE 2024
SEPTEMBER 24th to 26th, 2024
UFN
https://doi.org/10.48195/sepe2024.28583

EPILEPSIA AUTOIMUNE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Lucas Ziegler Dalenogare[1]; Carollyna Scherer Brum[2]; Gabriel Bess Geier[3]; Marina de Assis Brasil Mendes Monteiro[4]; Milena Meggiolaro Coppetti[5]; Nathália Oberto Câmara[6]; Nathan Augusto Müller[7]; Kelly de Oliveira Harada[8]

RESUMO

O ramo da epilesia tem sido um dos campos da neurologia com maior desenvolvimento nas últimas décadas, particularmente no que se refere ao estudo das epilepsias imunomediadas. A descoberta de autoanticorpos, como anti-NMDAR, anti-LGI1 e anti-GABABR e seus mecanismos epileptogênicos tem sido crucial para o entendimento clínico e para o diagnóstico precoce das epilepsias com suspeita de etiologia autoimune, que na maioria das vezes se manifesta com convulsões refratárias de início recente, associado à um declínio subagudo e progressivo da capacidade cognitiva, desvios de comportamento e desordens psiquiátricas. O diagnóstico nos casos de epilepsia autoimune depende tanto da identificação clínica da síndrome quanto da avaliação auxiliar como a detecção dos autoanticorpos.

Palavras-chave: Autoanticorpos; Convulsões; Diagnóstico Precoce; Encefalite; Imunoterapia.

ABSTRACT

The field of epilepsy has been one of the most rapidly developing areas in neurology over the past decades, particularly regarding the study of immune-mediated epilepsies. The discovery of autoantibodies, such as anti-NMDAR, anti-LGI1, and anti-GABABR, and their epileptogenic mechanisms has been crucial for the clinical understanding and early diagnosis of epilepsies suspected to have an autoimmune etiology. These conditions most often present with recently onset refractory seizures, accompanied by a subacute and progressive decline in cognitive capacity, behavioral changes, and psychiatric disorders. Diagnosis of autoimmune epilepsy depends on both the clinical

[1] Autor/Apresentador- Universidade Franciscana (UFN) lucas.dalenogare@ufn.edu.br
[2] Demais Autores- Universidade Franciscana (UFN) carollyna.sbrum@ufn.edu.br;
[3] Demais Autores- Universidade Franciscana (UFN) gabriel.bgeier@ufn.edu.br;
[4] Demais Autores- Universidade Franciscana (UFN marina.abmmonteiro@ufn.edu.br;
[5] Demais Autores- Universidade Franciscana (UFN) milena.coppetti@ufn.edu.br;
[6] Demais Autores- Universidade Franciscana (UFN) nathalia.oberto@ufn.edu.br;
[7] Demais Autores- Universidade Franciscana (UFN) nathan.muller@ufn.edu.br;
[8] Orientadora- Docente do curso de Medicina, Universidade Franciscana (UFN) harada.kelly@ufn.edu.br.

identification of the syndrome and auxiliary assessments, such as the detection of autoantibodies.

Keywords: Autoantibodies; Early Diagnosis; Encephalitis; Immunotherapy; Seizure.

Eixo Temático: Atenção Integral e Promoção à Saúde.

1. INTRODUÇÃO

Segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde), aproximadamente 50 milhões de pessoas sofrem de epilepsia em todo o mundo, o que torna a epilepsia um dos transtornos neurológicos mais comuns.

A epilepsia é caracterizada por descargas neuronais excessivas, levando a episódios paroxísticos de disfunção cerebral, que podem se manifestar com perda de consciência, convulsões e alterações comportamentais (GEIS *et al*., 2019).

Vários grupos etiológicos foram estabelecidos para as epilepsias tendo em vista as implicações no tratamento: o estrutural, o genético, o infeccioso, o metabólico e o imunológico, bem como um grupo de etiologia desconhecida. Estima-se que a epilepsia de etiologia desconhecida constitui um terço de todas as epilepsias em adultos (SCHEFFER *et al*., 2017).

Nos últimos anos, vários estudos vem destacando o papel da autoimunidade na epilepsia, sendo que, em 2017, a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE - *International League Against Epilepsy*) reconheceu a epilepsia autoimune como uma entidade distinta (SCHEFFER *et al.*, 2017).

A relação entre epilepsia e neuroinflamação tem sido especulada durante décadas. Em 1960, os primeiros casos de encefalite límbica paraneoplásica associada com epilepsia foram descritos (BRITTON, 2016). Nas últimas décadas, vários autoanticorpos neurais direcionados à superfície celular ou antígenos intracelulares associados à epilepsia e/ou encefalopatia foram descobertos (DALMAUS *et al.,* 2018) HUSARI *et al*., 2019; KANEKO *et al*., 2018;).

Estudos destacam a importância da identificação da epilepsia imunomediada, pois o início precoce da imunoterapia tem sido associado a uma evolução clínica mais favorável (QUEK *et al.*, 2012).

Neste artigo, apresentamos uma visão geral da epilepsia autoimune destacando os avanços recentes em relação à fisiopatologia, diagnóstico e intervenções terapêuticas.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa do tipo exploratória e descritiva. Foi realizada uma pesquisa na base de dados MEDLINE via PubMed utilizando os descritores "*epilepsy*" e "*autoimmune diseases of the nervous system"*. Foram selecionados artigos considerados relevantes sobre epilepsia autoimune, publicados nos últimos cinco anos, nas línguas inglesa e portuguesa e com acesso livre ao texto completo. Referências adicionais foram incluídas após análise das referências dos artigos selecionados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Segundo a ILAE, a epilepsia de etiologia imunológica (epilepsia autoimune) resulta diretamente de uma perturbação imunológica em que as crises são o sintoma principal (SCHEFFER *et al*., 2017).

Dentro desse contexto, a epilepsia é parte do espectro de doenças neurológicas imunomediadas, como a encefalomielite disseminada, encefalite de Rasmussen, síndromes neurológicas paraneoplásicas e encefalite autoimune (VOGRIG *et al.*, 2019).

Evidências sugerem que autoanticorpos contra proteínas de superfície celular neuronal, antígenos intracelulares, receptores, ou ainda canais iônicos exercem um papel significativo na patogênese de epilepsias refratárias. A presença de convulsões é mais frequentemente evidenciada em encefalites autoimunes com anticorpos contra o receptor GABA (Ácido Gama-Aminobutírico), mas receptores como LGI1 e NMDA também são envolvidos (FLAMMER *et al.*, 2023).

A Glutamato Descarboxilase (GAD) é a enzima limitante da velocidade para a síntese de GABA, o principal neurotransmissor inibitório no sistema nervoso central. Anticorpos contra a GAD65 estão associados a diversas condições neurológicas, como a síndrome de pessoa rígida, ataxia cerebelar, epilepsia refratária e encefalite

límbica e extralímbica. Sapana *et al*. (2023) relatou o primeiro caso de encefalite autoimune anti-GAD65 associada à síndrome poliglandular autoimune (SPA) tipo II em uma criança. O paciente, um menino de 8 anos, apresentou convulsões generalizadas, hipotireoidismo, diabetes mellitus tipo 1 e encefalite autoimune anti-GAD65 positiva.

Entre os pacientes epilépticos, aqueles com um dos três tipos de anticorpos contra receptores de glutamato: anticorpos contra o peptídeo AMPA-GluR3B, contra NMDA-NR1 ou contra NMDA-NR2, assim como para anticorpos direcionados contra TPO, GAD-65, VGKC e/ou LGI1 demonstraram maior comorbidades neurocomportamentais e cognitivas (LEVITE *et.al*., 2022). Visto que cerca de um terço das epilepsias em adultos possuem etiologia desconhecida, o avanço nos estudos do papel imunológico em certas epilepsias pode significar um diagnóstico mais precoce e, por conseguinte, um tratamento imunoterápico otimizado (BEGHI, 2020).

O diagnóstico da epilepsia autoimune envolve tanto manifestações clínicas sugestivas, quanto achados de imagem e de anticorpos anti-neuronais. Clinicamente, suspeita-se de epilepsia autoimune, antes do diagnóstico por autoanticorpos, quando, no contexto de um distúrbio convulsivo de início recente ou de achados focais do sistema nervoso central, há déficits de memória subagudos, estado mental alterado ou sintomas psiquiátricos, combinados com alterações inflamatórias evidenciadas por ressonância magnética cerebral (por exemplo, sinal hiperintenso em sequências FLAIR ponderadas em T2 envolvendo um ou ambos os lobos temporais mesiais) ou análises do líquido cefalorraquidiano mostrando pleocitose e bandas oligoclonais líquor-específicas (VOGRIG *et al*., 2019).

Flammer *et al*. (2023) enfatizou que a identificação de convulsões mediadas por mecanismos imunológicos ainda é desafiadora, especialmente devido à sobreposição na apresentação clínica entre diferentes etiologias. Isso é corroborado pelo estudo Shen *et al.* (2020), que encontrou uma alta prevalência de epilepsia entre pacientes com encefalite autoimune, particularmente aqueles com anticorpos anti-NMDAR, anti-LGI1 e anti-GABA-BR, onde o atraso no início da imunoterapia foi um preditor independente para o desenvolvimento de epilepsia.

Em alguns casos, o gatilho imunológico é um tumor oculto, cujas células expressam antígenos onconeurais que desencadeiam uma resposta imune mal direcionada, contribuindo para disfunção neuronal. Alguns anticorpos são tumores específicos, como o ANNA-1 IgG no carcinoma pulmonar de pequenas células e Ma-2 IgG no carcinoma de células germinativas do testículo (HUSARI *et al*., 2019).

Uma infecção viral também pode ser um gatilho potencial para uma síndrome neurológica autoimune, por mecanismos de reação cruzada entre o patógeno e autoantígeno, dano celular desencadeando uma resposta autoimune e ativação de linfócitos autorreativos e células apresentadoras de antígenos. A epilepsia autoimune é mais proeminentemente descrita após a infecção com o vírus HSV-1, com a subsequente produção de anticorpos anti-receptores NMDA e GABA-B. Processos similares foram evidenciados após a infecção com vírus varicella zoster e Epstein Barr. Recentemente, casos de epilepsia autoimune soronegativa ou com anticorpos anti-Caspr2 positivos foram reportados após a infecção com SARS-CoV2 (FLAMMER *et al*., 2023; HUSARI *et al*., 2019).

Essas descobertas reforçam a necessidade de ferramentas diagnósticas eficazes. Budhram e Burneo (2023) introduziu a terminologia "crises epilépticas sintomáticas agudas secundárias a encefalite autoimune" e "epilepsia associada a encefalite autoimune", que ajudam a esclarecer os diferentes quadros clínicos e a orientar o tratamento. Enquanto a primeira refere-se a pacientes com crises causadas por inflamação cerebral que se resolvem após imunoterapia, a segunda diz respeito àqueles que persistem com as crises apesar do uso de imunoterápicos, resultando em uma predisposição duradoura a crises (BUDHRAM; BURNEO, 2023).

A epilepsia autoimune, na qual as crises epilépticas têm etiologia autoimune, pode ocorrer independentemente ou antes da encefalite. Wanigasingh *et. al*, (2021) relatou o caso de uma criança de 5 anos com "epilepsia autoimune pura", acompanhada por 7 anos, destacando os efeitos a longo prazo dessa condição e a importância do diagnóstico e tratamento imunossupressor precoces para obter um bom prognóstico a longo prazo. O paciente, previamente saudável, apresentou crises epilépticas focais agudas e frequentes, sem evidências de infecção do sistema nervoso central, tumor, anormalidade estrutural ou causas metabólicas. Sua epilepsia

mostrou-se refratária ao tratamento com medicamentos anticonvulsivantes. Exames adicionais detectaram a presença de anticorpos contra o receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR) no soro, mas não no líquido cefalorraquidiano. O tratamento com metilprednisolona intravenosa e manutenção com micofenolato resultou em rápida redução das crises, com controle total em 5-6 semanas. No entanto, houve recaídas quando a terapia imunossupressora e os anticonvulsivantes foram reduzidos após 24 meses de controle. As recaídas responderam mal à modificação dos anticonvulsivantes, mas o tratamento com imunossupressores (metilprednisolona e rituximabe) alcançou o controle total das crises. Após 7 anos de acompanhamento, o paciente permanece livre de crises por mais de 3 anos, com desempenho acadêmico médio e qualidade de vida satisfatória.

Shen *et al*. (2020) realizou um estudo prospectivo para avaliar os desfechos de convulsões e os fatores associados ao desenvolvimento de epilepsia em pacientes com encefalite autoimune anti-NMDAR, anti-LGI1 e anti-GABA-BR. Os autores recrutaram 119 pacientes entre 2014 e junho de 2019, com mediana de acompanhamento de 30,5 meses. Dos pacientes analisados, 83 (69,7%) desenvolveram convulsões de início recente. Ao final do acompanhamento, 17 (21,3%) desses 80 pacientes apresentaram recorrência de convulsões ou episódios de convulsões incontroláveis, caracterizando epilepsia. A análise realizada pelos autores identificou o atraso no início da imunoterapia e a presença de descargas epileptiformes interictais como fatores associados ao desenvolvimento de epilepsia, principalmente na encefalite anti-NMDAR. A regressão logística multivariada mostrou que o atraso no início da imunoterapia foi um preditor independente para o desenvolvimento de epilepsia. Esses autores concluíram que o diagnóstico e o tratamento precoces são necessários, e que os pacientes com esses fatores de risco devem receber atenção especial, a fim de prevenir o desenvolvimento de epilepsia nessa população.

Lin *et al.* (2024) discutiu o caso de um paciente com encefalite autoimune associada a anticorpos anti-receptor de dopamina D2 (anti-D2R) e anti-dipeptidil-peptidase-like 6 (anti-DPPX). O paciente apresentou fadiga, dor nos membros, confusão e convulsões, e apesar do tratamento inicial com antiepiléptico, antibiótico e

antiviral , seu quadro clínico piorou. Exames de líquido cefalorraquidiano e soro confirmaram a presença dos anticorpos anti-D2R e anti-DPPX. O paciente foi tratado com pulsoterapia de metilprednisolona de alta dose e imunoglobulina intravenosa, com melhora significativa do quadro. Este é o primeiro caso relatado de encefalite autoimune com positividade dupla para esses anticorpos.

Diante desses casos, a criação e o uso de escores preditivos, como o APE2 (*Antibody Prevalence in Epilepsy & Encephalopathy Score*), são cruciais para identificar pacientes que se beneficiariam de testes de anticorpos neurais. Os parâmetros do APE2 incluem a avaliação de uma clínica sugestiva, como epilepsia de início recente, manifestações neuropsiquiátricas, disfunção autonômica, associada a resultados compatíveis de uma Ressonância Magnética inicial e do líquido cefalorraquidiano (DUBEY *et al*., 2018; DUBEY *et al*, 2019).

4. CONCLUSÃO

A epilepsia autoimune é uma condição complexa, cuja identificação e manejo eficaz dependem de um entendimento profundo dos mecanismos imunológicos subjacentes.

Os estudos revisados demonstram que, embora os medicamentos anticonvulsivantes tradicionais frequentemente falhem em controlar crises epilépticas de etiologia autoimune, a imunoterapia precoce e dirigida pode resultar em desfechos clínicos significativamente melhores. O desenvolvimento de ferramentas preditivas e a compreensão mais clara das apresentações clínicas dessas condições são essenciais para melhorar o prognóstico dos pacientes. Ampliar a utilização dessas ferramentas de auxílio, como o escore APE2, desde a saúde básica até a atenção especializada, torna-se importante para a o aprimoramento do manejo nesses casos.

Além disso, a terminologia precisa e a categorização dos diferentes tipos de crises epilépticas associadas a doenças autoimunes proporcionam uma base para um tratamento mais eficaz e personalizado. Embora os avanços em imunoterapia tenham melhorado significativamente os desfechos para muitos pacientes, o manejo eficaz dessa condição ainda depende de uma compreensão detalhada dos mecanismos imunológicos subjacentes e de uma abordagem individualizada para cada paciente.

REFERÊNCIAS

BRITTON, J. Autoimmune epilepsy. **Handbook of clinical neurology**, v. 133, p. 219–245, 2016. doi: 10.1016/B978-0-444-63432-0.00013-X

BUDHRAM, A.; BURNEO, J. G. Acute symptomatic seizures, epilepsy, and autoimmune encephalitis: Clarifying terminology in neural antibody-associated disease. **Epilepsia**, v. 64, n. 2, p. 306–310, 2023. doi: 10.1111/epi.17478

DALMAU J, GRAUS F. Antibody-Mediated Encephalitis. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 9, p. 840-851, 2018. doi: 10.1056/NEJMra1708712.

DUBEY, D.; ALQALLAF, A.; HAYS, R.; FREEMAN, M.; CHEN, K.; DING, K.; AGOSTINI, M.; VERNINO, S. Neurological Autoantibody Prevalence in Epilepsy of Unknown Etiology. **JAMA Neurology**, v. 74, n. 4, p. 397-402, 2017. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5429

DUBEY, D. *et al*. Predictors of neural-specific autoantibodies and immunotherapy response in patients with cognitive dysfunction. **Journal of neuroimmunology**, v. 323, p. 62−72, 2018.

DUBEY, D.; PITTOCK, S.; MCKEON, A. Antibody prevalence in epilepsy and encephalopathy score: increased specificity and applicability. **Epilepsia**, v. 60, n. 2, p. 367-369, 2019.

FLAMMER, J.; NEZIRAJ, T.; RÜEGG, S.; PRÖBSTEL, A. K. Immune Mechanisms in Epileptogenesis: Update on Diagnosis and Treatment of Autoimmune Epilepsy Syndromes. **Drugs,** v. 83, n. 2, p. 135-158, 2023. doi: 10.1007/s40265-022-01826-9

GEIS, C.; PLANAGUMÀ, J.; CARREÑO, M.; GRAUS, F.; DALMAU, J. Autoimmune seizures and epilepsy. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 129, n. 3, p. 926–940, 2019. https://doi.org/10.1172/JCI125178

HUSARI, K. S.; DUBEY, D. Autoimmune Epilepsy. **Neurotherapeutics**, v. 16, n. 3, p. 685-702, 2019. https://doi.org/10.1007/s13311-019-00750-3

KANEKO, J.; KANAZAWA, N.; TOMINAGA, N.; KANEKO, A.; SUGA, H.; USUI, R.; ISHIMA, D.; KITAMURA, E.; AKUTSU, T.; YOSHIDA, K.; NISHIYAMA, K.; IIZUKA, T. Practical issues in measuring autoantibodies to neuronal cell-surface antigens in autoimmune neurological disorders: 190 cases. **Journal of the neurological sciences**, v. 390, p. 26-32**,** 2018. doi: 10.1016/j.jns.2018.04.009

LEVITE, M.; GOLDBERG, H. Autoimmune Epilepsy - Novel Multidisciplinary Analysis, Discoveries and Insights. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 2022. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.762743

LIN, Z.; ZHOU, F.; NI, L.; DONG, S.; FU, G.; ZHAO, J. Case report: Successful treatment of an anti-D2R and DPPX antibody-associated autoimmune encephalitis patient with high-dose methylprednisolone and intravenous immunoglobulin. **Frontiers in Immunology,** v. 15, 2024. doi: 10.3389/fimmu.2024.1338714

QUEK, A. M.; BRITTON, J. W.; MCKEON, A.; SO, E.; LENNON, V. A.; SHIN, C.; KLEIN, C.; JR WATSON, R. E.; KOTSENAS, A. L.; LAGERLUND, T. D.; CASCINO, G. D.; WORRELL, G. A.; WIRRELL, E. C.; NICKELS, K. C.; AKSAMIT, A. J.; NOE, K. H.; PITTOCK, S. J. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. **Archives of Neurology,** v. 69, n. 5, p. 582-593, 2012. doi: 10.1001/archneurol.2011.2985

SAPANA, T. *et al*. A case report of anti-GAD65 antibody-positive autoimmune encephalitis in children associated with autoimmune polyendocrine syndrome type-II and literature review. **Frontiers in Immunology,** v. 14, 2023. doi: 10.3389/fimmu.2023.1274672

SCHEFFER, I. E. *et al*. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 512–521, 2017.

SHEN, C. H. *et al*. Seizures and risk of epilepsy in anti-NMDAR, anti-LGI1, and anti-GABABR encephalitis. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 7, n. 8, p. 1392-1399, 2020.

STERIADE, C.; BRITTON, J.; DALE, R. C.; GADOTH, A.; IRANI, S. R.; LINNOILA, J.; MCKEON, A.; SHAO, X. Q.; VENEGAS, V.; BIEN, C. G. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. **Epilepsia**, v. 61, n. 7, p. 1341–1351, 2020. https://doi.org/10.1111/epi.16571

VOGRIG, A.; JOUBERT, B.; ANDRÉ-OBADIA, N.; GIGLI, G. L.; RHEIMS, S.; HONNORAT, J. Seizure specificities in patients with antibody-mediated autoimmune encephalitis. **Epilepsia**, v. 60, n. 8, p. 1508–1525, 2019. https://doi.org/10.1111/epi.16282

WANIGASINGHE, J.; CHANG, T. Autoimmune epilepsy due to N-methyl-d-aspartate receptor antibodies in a child: a case report**. Journal of Medical Case Reports**, v. 15, p. 516, 2021. doi: 10.1186/s13256-021-03117-5.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8527639/