

Doenças Autoimune: Encefalite Límbica

Autoimmune Diseases: Limbic Encephalitis

Beatriz Zerbato De Souza

Acadêmicos do Curso de Biomedicina da Universidade Positivo.

Gabrielle Gaspari Menegotto

Acadêmicos do Curso de Biomedicina da Universidade Positivo.

Mariana Pazello Chedid

Acadêmicos do Curso de Biomedicina da Universidade Positivo.

Natalia Ayumi Watanabe

Acadêmicos do Curso de Biomedicina da Universidade Positivo.

Nicole Aparecida Zambão

Acadêmicos do Curso de Biomedicina da Universidade Positivo.

Stephanie Dynczuki Navarro

Professor Doutor do curso de Biomedicina da Universidade Positivo.

Camila Nunes De Moraes Ribeiro

Professor Doutor do curso de Biomedicina da Universidade Positivo.

João Luiz Coelho Ribas

Professor Doutor do curso de Biomedicina da Universidade Positivo.

RESUMO

A encefalite límbica pode ser uma doença de etiologia infecciosa ou então autoimune. A encefalite infecciosa é causada pela entrada de um microrganismo no cérebro, sendo o mais comum o vírus herpes simplex. Quando se trata da encefalite de causa autoimune, esta ainda pode ser subdividida em paraneoplásica e não paraneoplásica. Diz-se que uma encefalite autoimune é paraneoplásica quando está iniciada a degradação do cérebro devido a presença de algum tipo de câncer localizado em outros órgãos, normalmente o carcinoma de células do pulmão ou então câncer de testículo. Isso ocorre porque os anticorpos produzidos pelo organismo devido a presença do câncer perdem a capacidade de reconhecer o próprio do não próprio, acarretando no ataque às próprias estruturas do sistema límbico e, conseqüentemente, levando a uma inflamação crônica. Na encefalite autoimune não paraneoplásica também ocorre o ataque as estruturas do sistema límbico, porém os anticorpos formados não são produzidos devido à presença de algum tipo de câncer. Esses anticorpos atacam a membrana celular dos neurônios, resultando na destruição das proteínas dos canais de potássio dependentes de voltagem e conseqüentemente diminuindo a velocidade em que os sinais elétricos se propagam pelo cérebro. Os sintomas mais comuns associados à esta doença autoimune são: mudanças no humor, perda de memória, convulsões e problemas de cognição. O diagnóstico pode ser dado através de alguns exames, como ressonância magnética (RM) e eletroencefalograma (EEG), além de um exame que realiza a identificação dos anticorpos presentes no organismo. O tratamento mais comum é feito através da imunoterapia, utilizando-se corticosteroides associados a imunoglobulinas intravenosas, alguns pacientes podem apresentar melhora significativa, enquanto outros sequelas neurológicas permanentes.

Palavras-chave: encefalite límbica, encefalite autoimune, sistema límbico

ABSTRACT

Limbic encephalitis can be a disease of infectious or autoimmune etiology. Infectious encephalitis is caused by the entry of a microorganism into the brain, the most common one is the herpes simplex virus. When it comes to autoimmune encephalitis, it can still be subdivided into paraneoplastic and nonparaneoplastic. It is said that an autoimmune encephalitis is paraneoplastic when the brain is degraded due to the presence of some type of cancer located in other organs, usually lung cell carcinoma or testicular cancer. This is because the antibodies produced by the organism due to the presence of cancer loses the ability to recognize the self of the non-self, causing in the attack to the structures of the limbic system and, consequently, leading to a chronic inflammation. In non-paraneoplastic autoimmune encephalitis, the structures of the limbic system also attack, but the antibodies formed are not produced due to the presence of some type of cancer. These antibodies attack the cell membrane of the neurons, resulting in the destruction of the proteins of the voltage-dependent potassium channels and consequently slowing down the speed at which electrical signals propagate through the brain. The most common symptoms associated with this autoimmune disease are: humor changes, memory loss, seizures, and cognition problems. The diagnosis can be given through some tests, such as magnetic resonance imaging (MRI) and electroencephalogram (EEG), in addition to an examination that identifies the antibodies present in the body. The most common treatment is through immunotherapy, using corticosteroids associated with intravenous immunoglobulins, some patients may show significant improvement, while others permanent neurological sequelae.

Keywords: limbic encephalitis, autoimmune encephalitis, limbic system

INTRODUÇÃO

De acordo com a teoria do Cérebro Trino desenvolvida pelo neurocientista Paul McLean em 1970, o nosso cérebro é dividido em três camadas: a reptiliana (tronco cerebral), o sistema límbico e o córtex (Amaral, Oliveira, 1999). A camada reptiliana, também conhecida como cérebro instintivo, caracteriza-se por ser responsável por nossas ações automáticas, como fome, sede, sono, respiração e o controle muscular (Amaral, Oliveira, 1999).

O sistema límbico controla as emoções no corpo humano (como faz em todos os mamíferos). É um conjunto complexo de pequenas estruturas cerebrais que se situam na parte interna do cérebro, presentes nos dois hemisférios. Essa região do cérebro está intimamente conectada ao córtex cerebral, ou massa cinzenta, regulando os ritmos biológicos vitais, incluindo as reações emocionais, tais como o medo e a agressividade (Kerckhove, 2015).

O córtex cerebral é a fina camada de substância cinzenta que reveste o centro branco medular de todo encéfalo. Trata-se de uma das partes mais importantes do sistema nervoso. No córtex cerebral chegam impulsos provenientes de todas as vias

da sensibilidade que aí se tornam conscientes e são interpretadas. Do córtex saem os impulsos nervosos que iniciam e comandam os movimentos voluntários e com ele estão relacionados os fenômenos psíquicos (Santos, 2002).

Dentre estas camadas, a que se encontra o Sistema Límbico pode estar sujeita a uma síndrome paraneoplásica, nessas condições, as respostas imunológicas estão dirigidas contra antígenos "onconeurais", isto é, antígenos próprios do sistema nervoso expressos ectopicamente por tumores fora do sistema nervoso (Parslow et al, 2004).

Uma das patologias neurológicas que podem atingir esse sistema, é a encefalite límbica, uma doença inflamatória, que se caracteriza por graves déficit de memória, crises convulsivas e sintomas psiquiátricos. É uma inflamação crônica no sistema nervoso central que causa degeneração dos neurônios, atingindo principalmente as estruturas do sistema límbico, estas são: amígdala, hipocampo, hipotálamo, córtex insular e giro do cíngulo (Gonçalves, Venâncio, Sousa, 2017).

A encefalite límbica pode ser dividida em duas categorias, de etiologia infecciosa ou autoimune. A encefalite límbica infecciosa é causada por invasão direta no cérebro por agentes infecciosos, geralmente vírus, enquanto a autoimune é causada por reações autoimunes individuais contra ele mesmo (Zhang et al, 2013).

O objetivo desse trabalho consiste em abordar os aspectos gerais da encefalite límbica, uma doença autoimune, que causa o comprometimento da memória, distúrbios psiquiátricos (como delírios e alucinações) e convulsões.

MATERIAL E MÉTODO

A pesquisa foi realizada no primeiro semestre de 2019, através de plataformas online como *Scielo* e *PubMed*. Para a obtenção dos resultados, utilizamos os seguintes termos: encefalite límbica, síndromes paraneoplásicas, neurociência cognitiva e cérebro trino.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A encefalite límbica pode ser dividida em duas categorias: a autoimune e a infecciosa. As de etiologia infecciosa estão associadas a anticorpos de classe IgG digeridos contra proteínas de superfície celular, canais iônicos ou receptores. Os anticorpos de classe IgG são imunoglobinas produzidas pelo organismo quando este entra em contato com algum tipo de microrganismo invasor (Fernandes et al, 2018). Um dos microrganismos mais comuns para o desenvolvimento da encefalite límbica infecciosa é a contaminação por meio do vírus herpes *simplex* (VHS) (Gonçalves, Venâncio, Sousa, 2017).

A encefalite límbica autoimune é uma síndrome que ocorre raramente, devido a alterações patológicas que acontecem no sistema límbico. Estas consistem em: alterações do humor e comportamento, perde de memória de curto prazo ou episódica, podendo progredir rapidamente para demência, irritabilidade, depressão, alucinações, perturbações de personalidade, distúrbios de sono e/ou estado confusional, além de crises convulsivas e disfunção cognitiva (Machado, Pinto, Irani, 2012).

Em alguns casos a encefalite límbica compromete somente as estruturas do sistema límbico (Figura 1), mas em outros casos já foi mostrado que pode também envolver outras regiões do cérebro, por isso alguns autores preferem chamar essa patologia de encefalite autoimune (Machado, Pinto, Irani, 2012).

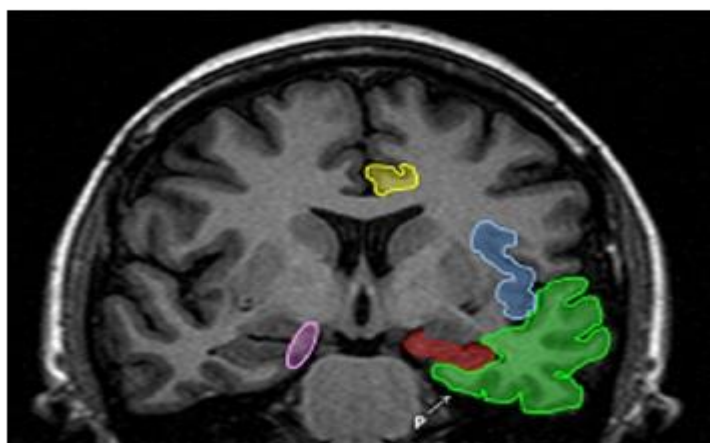


Figure 1. T1 weighted – IR (inversion recovery) coronal MRI. The structures most commonly involved of the limbic system in herpes encephalitis are identified (Yellow: cingulate gyrus; red: hippocampus; green: temporal lobe neocortex; blue: insula, pink: uncus; P: parahippocampal gyrus).

(Lizcano, et al, 2011)

As encefalites autoimunes ocorrem em maior frequência em indivíduos imunocompetentes do que em imunocomprometidos. Muitos pacientes possuem inflamação no líquido cefalorraquidiano, anormalidade nos lobos temporais (EEG e RM) e anticorpos antineurais. Esses anticorpos podem ser divididos em dois grupos: os antigos paraneoplásicos intracelulares (encefalite paraneoplásica) e os antígenos de membrana celular (encefalite não paraneoplásica) (Machado, Pinto, Irani, 2012).

Os antígenos paraneoplásicos intracelulares, incluindo Hu, Ma2, CV2/CRMP5 e anfisina, estão relacionados a distúrbios que se associam ao câncer (pulmão, testículos e outros), provenientes de infiltrados cerebrais de células T citotóxicas e resposta limitada ao tratamento. O anticorpo anti-Hu envolve qualquer parte do sistema nervoso com prognóstico ruim apesar da imunoterapia (Gultekin, et al, 2000). Os anticorpos anti-Ma2 possuem pistas clínicas como sonolência diurna, narcolepsia, cataplexia, hiperfagia, déficits hormonais e disfunção do tronco cerebral e ocorre com associação a tumor testicular. Já nos anticorpos anti-CV2 os movimentos involuntários são altamente sugestivos, podendo ocorrer envolvimento do sistema visual (Vincent, et al, 2004).

Em contrapartida, os antígenos de membrana celular, incluindo canais de potássio dependente de voltagem, N receptor de metil-D-aspartato, e outros expressos no neuropilo do hipocampo e do cerebelo, possuem distúrbios que estão relacionados com menor frequência ao câncer (timoma, teratoma), que parecem ser mediados por anticorpos e respondem significativamente melhor a terapia. Os anticorpos anti-NMDAR são os mais frequentes em encefalites autoimunes, o quadro clínico começa com um estado psicótico e convulsões, seguidos de redução da consciência, instabilidade autonômica e discinesias, sendo as orais, linguais e faciais são as mais comuns (Borlot, et al, 2012).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da encefalite autoimune pode ser realizado através de três métodos diferentes. Estes métodos consistem em: (1) MRI - alterações de sinal dos lobos temporais mediais, que muitas vezes não podem ser vistas na ressonância magnética. (2) LCR – dificilmente estão presentes alterações inflamatórias como pleocitose linfocítica, alta proteína e bandas oligoclonais. (3) EEG - frequentemente mostrando lentidão difusa e, às vezes, alterações mais focais ou epileptiformes (Takayanagui, 2007).

Uma investigação abrangente para excluir uma neoplasia subjacente deve ser considerada em todos os casos. A combinação do quadro clínico com as investigações laboratoriais citadas acima sugere frequentemente o diagnóstico de encefalite límbica autoimune, mas os resultados normais não o excluem. A realização de uma tomografia pode ser útil, pois pode mostrar alterações hipermetabólicas nos lobos temporais quando a RM ainda é normal. O último passo que deve ser tomado para finalizar o diagnóstico é localizar os autoanticorpos, que podem ser detectados através de uma análise no soro ou no líquido cefalorraquidiano (LCR), como há uma constante descoberta de novos anticorpos e uma crescente heterogeneidade em relação ao quadro clínico, pode ser difícil decidir qual anticorpo testar. Na maior parte dos pacientes, o LCR apresenta uma menor concentração no soro se comparado aos anticorpos (Machado, Pinto, Irani, 2012).

TRATAMENTO

Inicialmente categorizada em doença paraneoplásica, a encefalite autoimune também é encontrada em pacientes sem tumores. O tratamento baseia-se primeiramente na ressecção do tumor, quando presente, e na imunoterapia de primeira linha: corticosteroides associados a imunoglobulinas intravenosas (IVIg). As trocas de plasma são possíveis e mostraram eficácias, mas são mais difíceis de realizar no contexto de instabilidade autonômica ou em pacientes pouco cooperativos. Se um tumor não for detectado, o rastreamento do tumor deve ser

iniciado, levando em consideração a frequência do tumor subjacente com este anticorpo e a idade e sexo do paciente (Bost, Pascual e Honorat, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A encefalite límbica é uma doença que pode ter uma etiologia infecciosa, ou ser uma infecção crônica que irá se transformar em uma doença autoimune, atingindo principalmente regiões do sistema límbico, que são responsáveis por nossas emoções. Ela é caracterizada por alguns sintomas como mudanças no humor, perda de memória e convulsões. Dada a diversidade de sintomas o diagnóstico é dado por meio de exames específicos e o prognóstico varia com alguns pacientes tendo melhora com o tratamento da imunoterapia, mas outros podem ter sequelas neurológicas permanentes.

Referências

AMARAL, J. OLVEIRA, J. **Limbic System: The Center of Emotions**, Brasil, 1999. Disponível em: <http://www.healing-arts.org/n-r-limbic.htm>

BORLOT, F. SANTOS, M. BANDEIRA, M. LIBERALESSO, P. KOK, F. LOHR, A. R, UMBERTINA. **Anti-N-methyl D-aspartate receptor encephalitis in childhood. J. Pediatr.** Brasil, v. 88, n. 3, p. 275-278, 2012. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572012000300015&script=sci_arttext&tlng=en

BOST, C. PASCUAL, O. HONNORAT, J **Autoimmune Encephalitis in Psychiatric Institutions; Current Perspectives.** Neuropsychiatr Dis Treat.; vol 12, p.2775-2787 França, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5089825/>

FERNANDES, B. WEBBER, J. VASCONCELOS, L. VASCONCELOS, M. **Encefalite Autoimune.** Brasil, 2018; v. 8, s. 1, p. 26-34. Disponível em: <http://residenciapediatrica.com.br/exportar-pdf/338/v8s1a05.pdf>

GONÇALVES, A. VENÂNCIO, A. SOUSA, G. **A Importância do Diagnostico Diferencial de Encefalite Límbica Autoimune em Doentes com Sintomas**

Neuropsiquiátricos, Brasil, 2017. Disponível em:
<https://revistas.rcaap.pt/psilogos/article/view/8931>.

Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. **Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients**. Brain 2000; 123:1481-1494. Disponível em:
<https://academic.oup.com/brain/article/123/7/1481/380251>

KERCKHOVE, D. **E- motividade: O Impacto Social da Internet Como um Sistema Límbico**, Brasil, 2015; v. 9, n.1, p. 53-65. Disponível em:
<https://www.redalyc.org/pdf/1430/143039560004.pdf>

LIZCANO, A. CARRIÇO, L. BARBOSA, P. CARVALHO, M. YASUDA, C. MONTENEGRO, M. GUERREIRO, M. GUERREIRO, C. CENDES, F. **EEG e anormalidades na ressonância magnética em pacientes com encefalite límbica aguda**, Brasil, 2011. Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-26492011000400004

MACHADO, S. PINTO, A. IRANI, S. **O que você deve saber sobre a encefalite límbica?** Brasil, v. 70, n. 10, p. 817-822, 2012. Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-282X2012001000012&script=sci_abstract&tlng=pt

PARSLOW, T. STITES, D. TERR, A. IMBODEN, J. **Imunologia Médica**, Brasil, vol.10, n°9788527709231, 2004.

SAMICO, A. VENÂNCIO, A. GRAÇA, S. **A Importância do Diagnóstico Diferencial de Encefalite Límbica Autoimune em Doentes com Sintomas Neuropsiquiátricos**, Portugal, 2017. Disponível em:
<https://revistas.rcaap.pt/psilogos/article/view/8931>

SANTOS, R. **Estrutura e Funções do Córtex Cerebral**, Brasil, 2002. Disponível em:
<https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/123456789/2421/2/9713912.pdf>

TAKAYANAGUI, O. **Boletim de Resumos e Atualidades em Neurologia**, Brasil, vol 3; n°5, 2007. Disponível em:
<https://studylibpt.com/doc/1175625/neuroatual---academia-brasileira-de-neurologia>

VINCENT, A. BUCKLEY, C. SCHOTT, JM. et al. **Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis.** Brain 2004;127; 701-712. Disponível em:

https://watermark.silverchair.com/awh077.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9k khW Ercy7Dm3ZL 9Cf3qfKAc485ysgAAAj8wggI7BgkqhkiG9w0BBwagggIsMIIC KAIBADCCAiEGCSqGSIb3DQEHATAeBgIghkgBZQMEAS4wEQQMkjqxLdfi_P o3yK4eAgEQgIIB8oRQu5C6QSvUY41Mw_g0BD9PsEogb1hodtS-iyg3iJBB6Aeld0ibITPaT9RgVv-tF6yq6rLrEsO8ZfOXBY9JosTASUM3u42sDpkJ1IPSJAkmBRCs7d95kfysivY6RH AXscgfJrmuzMva5fs5twkd2347-tm2GgJSMc_HYUKP2EMkF54DYdVSTUIA4YJITeQyShLzbmtPVmOfKUK3-WK-5_LvM0W9sm346PMPElRLrmBtXcxuk8YHmpDkZlxhiw2hL6qJnhnhMxWxBd4 XnO9xEXSYIaNEPmx7tEldS83ypqjm1K7rsKgWj5Wzix0FAlupMPlw2bMwx_c5h lzvHG2pzlfR6I_8t49jJdOxE4UHYkoi7RkDTYNBADyc6Q946jwHetlg0FMdjmLzA JgqbDD3KpR26WeUtOJ8rd65P9g2xiHF2D3nSJUqepBrEYMT0a4fwCFUaXTSI Lf7PNKPGQ3U3PvmeZG7vxcDv46DgM5Ia0Tpa8wDQqqn3GA-Rh1I--HcrPrveJdfM57OtYgJka_hcuVyZxmNCLpbiAS2z7x1X2qqvPgygj3YTV4lG_0nn_ jo_GMX1Lz8T6zCMQ8f0S-VdDSssOtDZREi00PV7CUTaHpp4RqS3FqzC4TfdNfq6ljjv-sQDqVLYH-VQL2cinuv82lltw

ZHANG, H. ZHOU, C. WU, L. NI, F. ZHU, J. JIN, T. **Are Onconeural Antibodies a Clinical Phenomenology in Paraneoplastic Limbic Encephalitis?** China, 2013. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3745958/>

Contatos dos autores: Endereço para correspondência: Rua Gabriel Ribeiro, 582 – Bairro Sitio Cercado – CEP: 81925-620 – Curitiba-PR. Telefones: (41)3289-0064, celular – (41)99578-8066. E-mail: nicollszambao@hotmail.com