XXV JORNADAS CIENTÍFICAS DE ANÁLISES CLÍNICAS E GENÉTICA HUMANA

Encefalites Autoimunes
Abordagem clínica

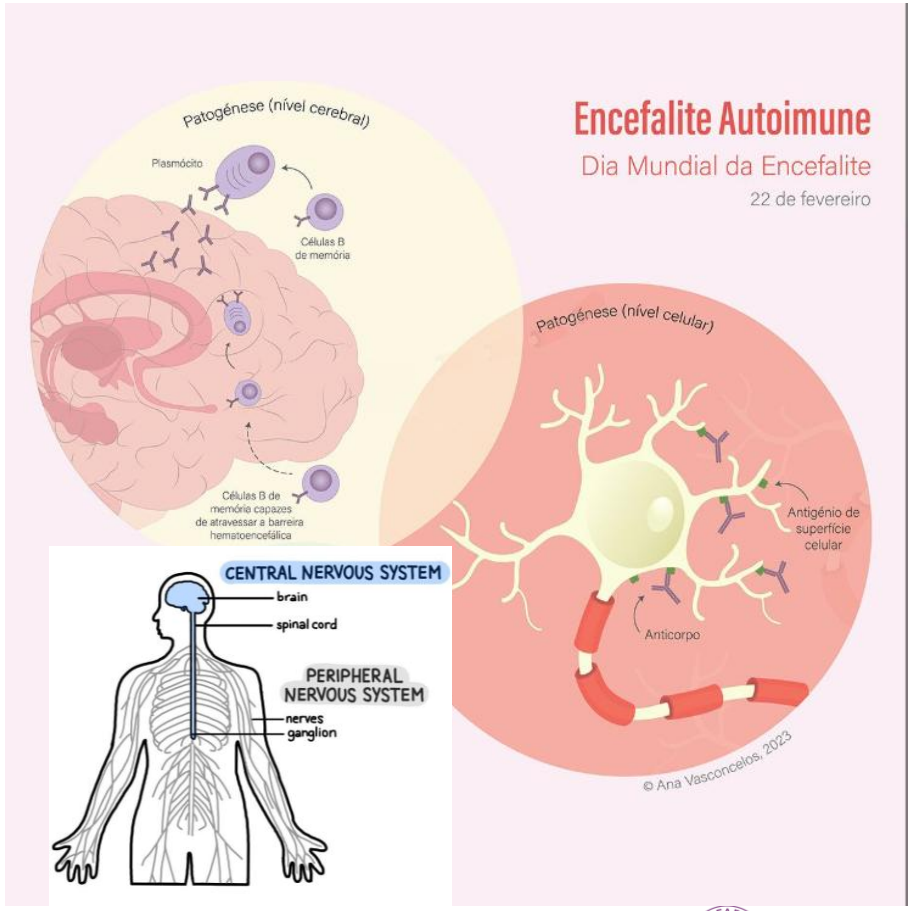
Joana Gomes Lopes
Neurologista
ULS de Santo António

Introdução

XXV
JORNADAS
CIENTÍFICAS DE
ANÁLISES CLÍNICAS
E GENÉTICA HUMANA

Conceito de encefalites autoimunes

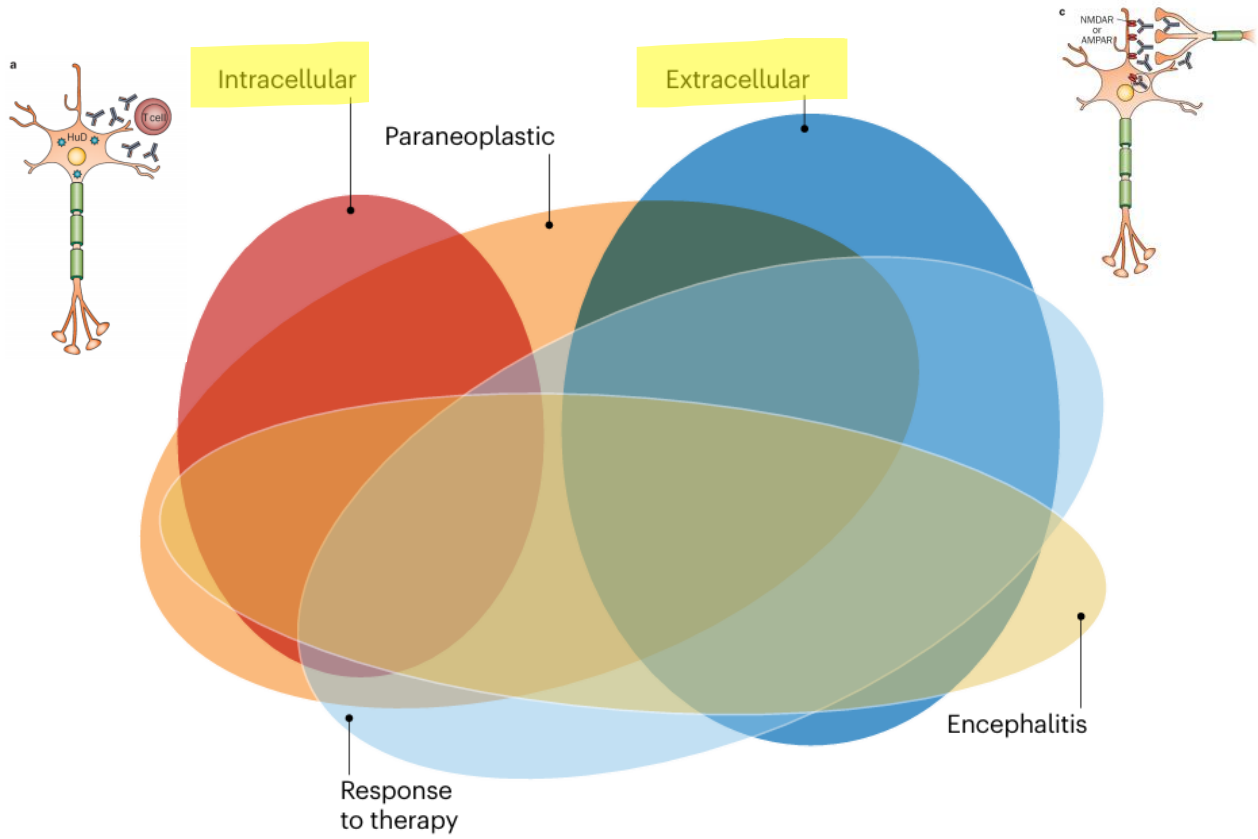
- A encefalite autoimune (EA) é um termo abrangente que inclui **doenças neurológicas imunomediadas** / neuro-inflamatórias
  - caracterizada pela inflamação progressiva do sistema nervoso
  - resultado de uma resposta imune adaptativa inadequada, dirigida a antigénios do sistema nervoso
  - **mediada por auto-anticorpos** dirigidos a proteínas de membrana, canais iónicos ou recetores



ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Conceito de encefalites autoimunes

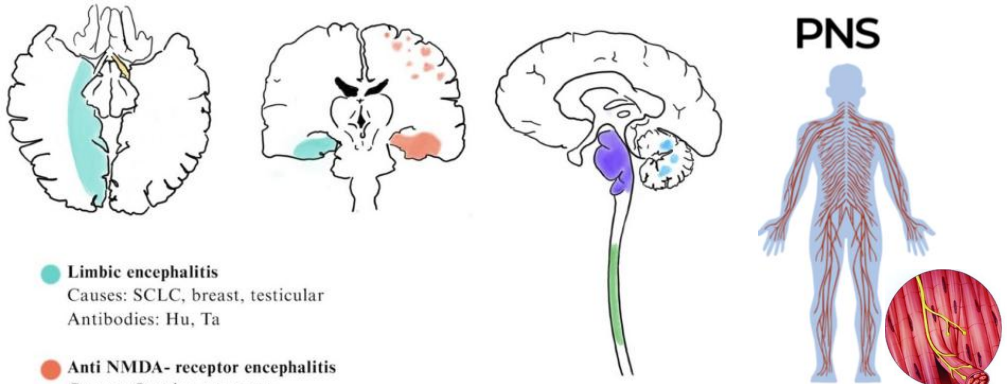
- A encefalite autoimune (EA) é um termo abrangente que inclui doenças neurológicas imunomediadas associadas a anticorpos antineuronais
  - **Analiticamente**: anticorpos contra antigénios intracelulares, anticorpos contra antigénios da superfície dos neurónios, seronegativos



ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Conceito de encefalites autoimunes

- A encefalite autoimune (EA) é um termo abrangente que inclui doenças neurológicas imunomediadas associadas a anticorpos antineuronais
  - **Analiticamente**: anticorpos contra antigénios intracelulares, anticorpos contra antigénios da superfície dos neurónios, seronegativos
  - **Clinicamente** – depende da topografia da lesão: encefalite autoimune, síndromes paraneoplásicas



Limbic encephalitis
Causes: SCLC, breast, testicular
Antibodies: Hu, Ta

Anti NMDA- receptor encephalitis
Causes: Ovarian teratoma
Antibody: NMDAR

Paraneoplastic cerebellar degeneration
Causes: SCLC, breast, gynecologic, Hodgkin's
Antibodies: Hu, Yo, Tr

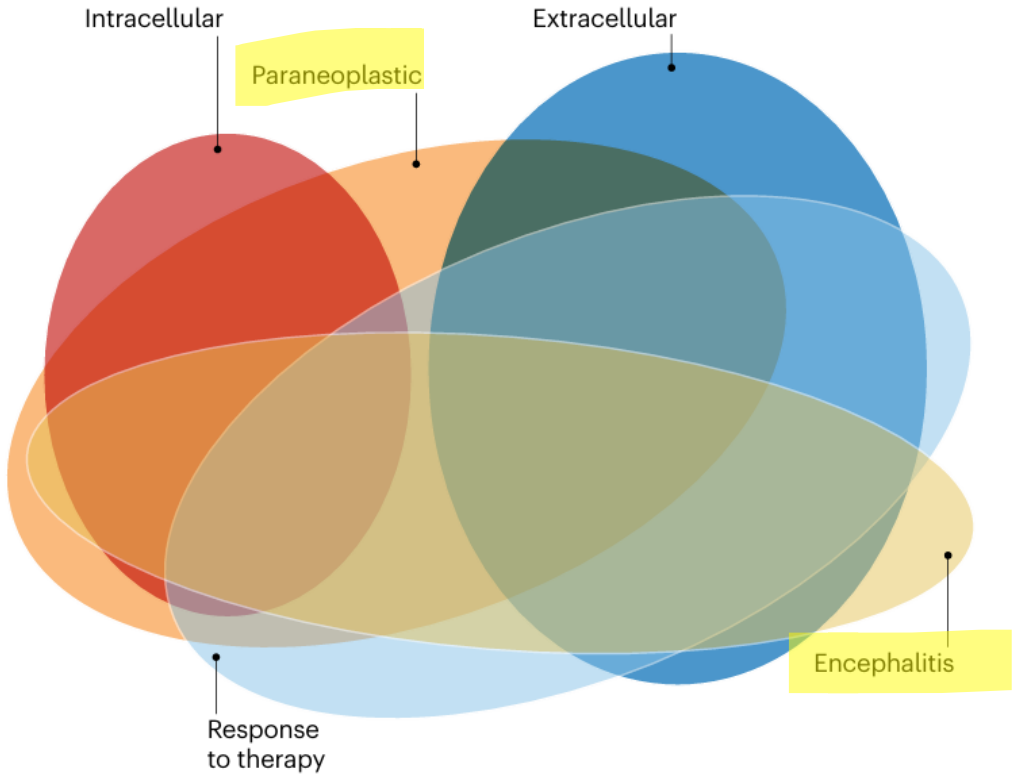
Rhombencephalitis
Causes: Seminoma, neuroendocrine
Antibodies: Ma2, KLHL11

Myelitis
Causes: SCLC, breast
Antibodies: Hu, CRMP5, Amphiphysin, Ri

Cranial neuropathy
Causes: SCLC, prostate, Hodgkin's, breast, seminoma
Antibodies: Hu, CRMP5

Conceito de encefalites autoimunes

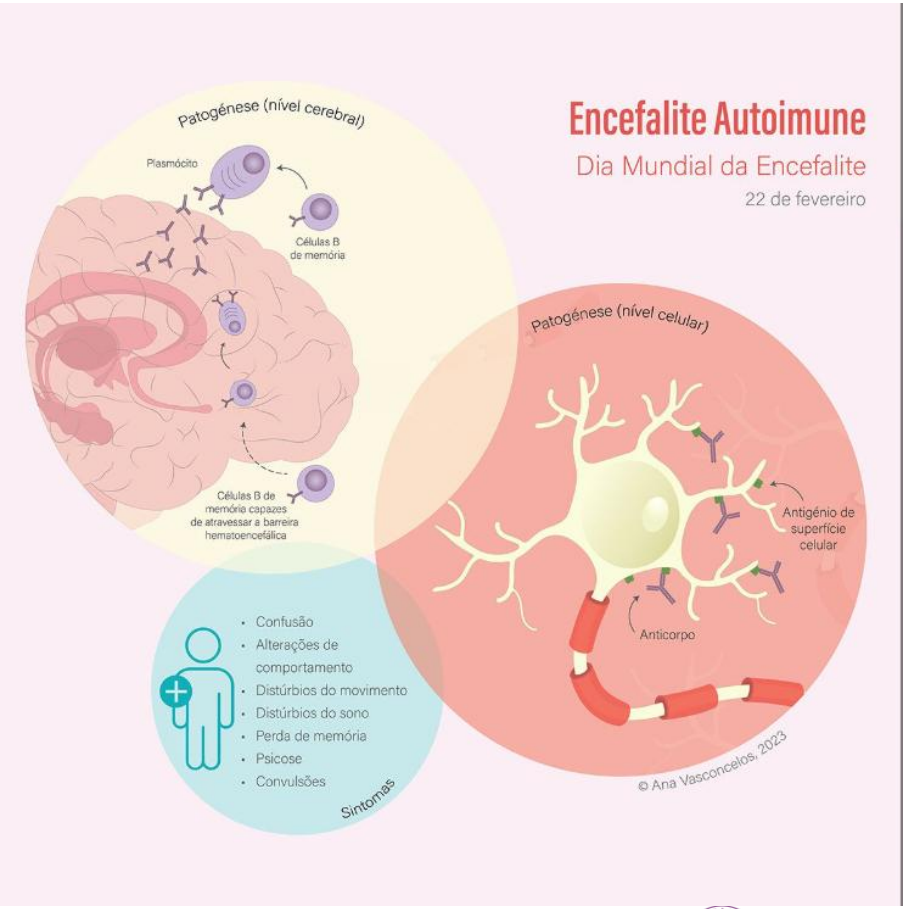
- A encefalite autoimune (EA) é um termo abrangente que inclui doenças neurológicas imunomediadas associadas a anticorpos antineuronais
  - **Analiticamente**: anticorpos contra antigénios intracelulares, anticorpos contra antigénios da superfície dos neurónios, seronegativos
  - **Clinicamente** – depende da topografia da lesão: encefalite autoimune, síndromes paraneoplásicas
  - **Fisiopatologia**: autoimune idiopática, paraneoplásicas (secundárias a tumor)



ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Epidemiologia

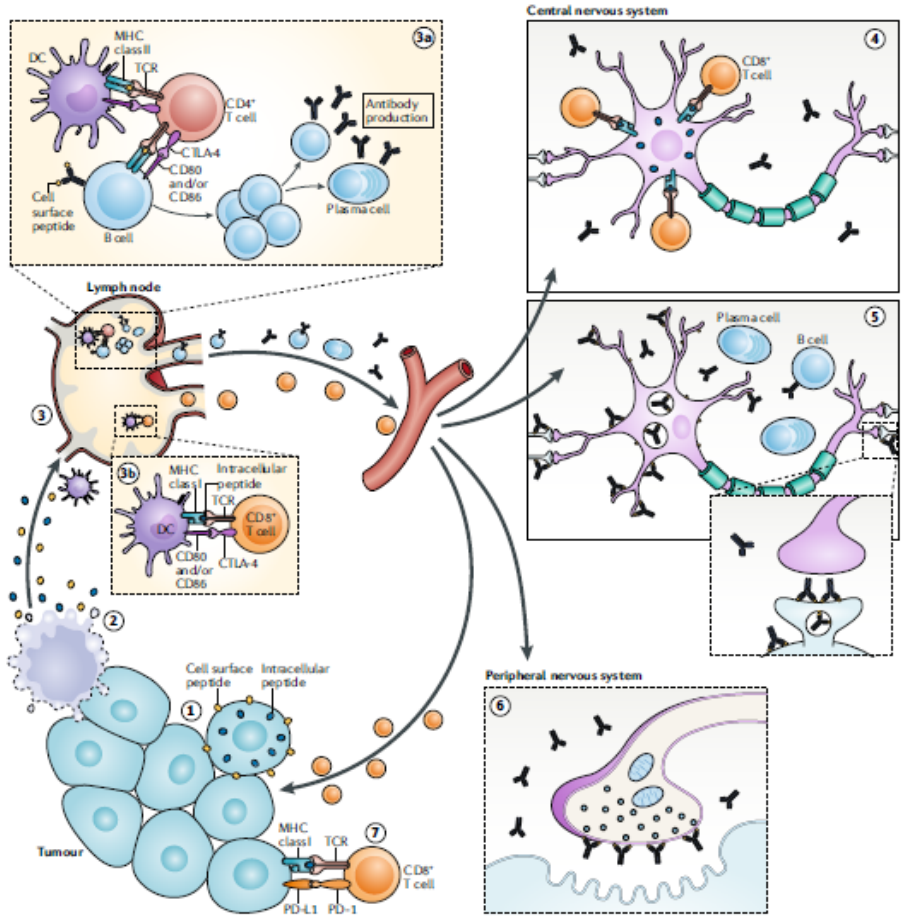
- A encefalite autoimune é uma doença neuro-inflamatória rara
- Prevalência de encefalite autoimune ~1,2 por 100 000 (5–8 casos).
- Pode afetar doentes de todas as idades, incluindo crianças e idosos.



ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Fisiopatologia

- **1.** Uma combinação de fatores **desencadeantes** concomitantes resulta numa rutura da tolerância imunológica.
- **2.** Inicia-se a **reação imunitária específica contra autoantigénios** e os linfócitos específicos para esses antigénios são recrutados para o tecido-alvo.
- **3.** Ocorrem reações imunitárias dirigidas a autoantigénios **no sistema nervoso central ou periférico**, onde a função sináptica é afetada, conduzindo a perturbações das redes neuronais.



ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Fisiopatologia / Etiologia

1 Fatores desencadeantes

- *Triggers*
  - **Tumores** – síndromes paraneoplásicas
    - Produção ectópica de proteínas neuronais
  - **Infeções** – pós-encefalite herpética
    - 20% dos doentes
    - Reagravamento neurológico após semanas
    - Tx: imunossupressão

- Maioria **sem *trigger*** identificado

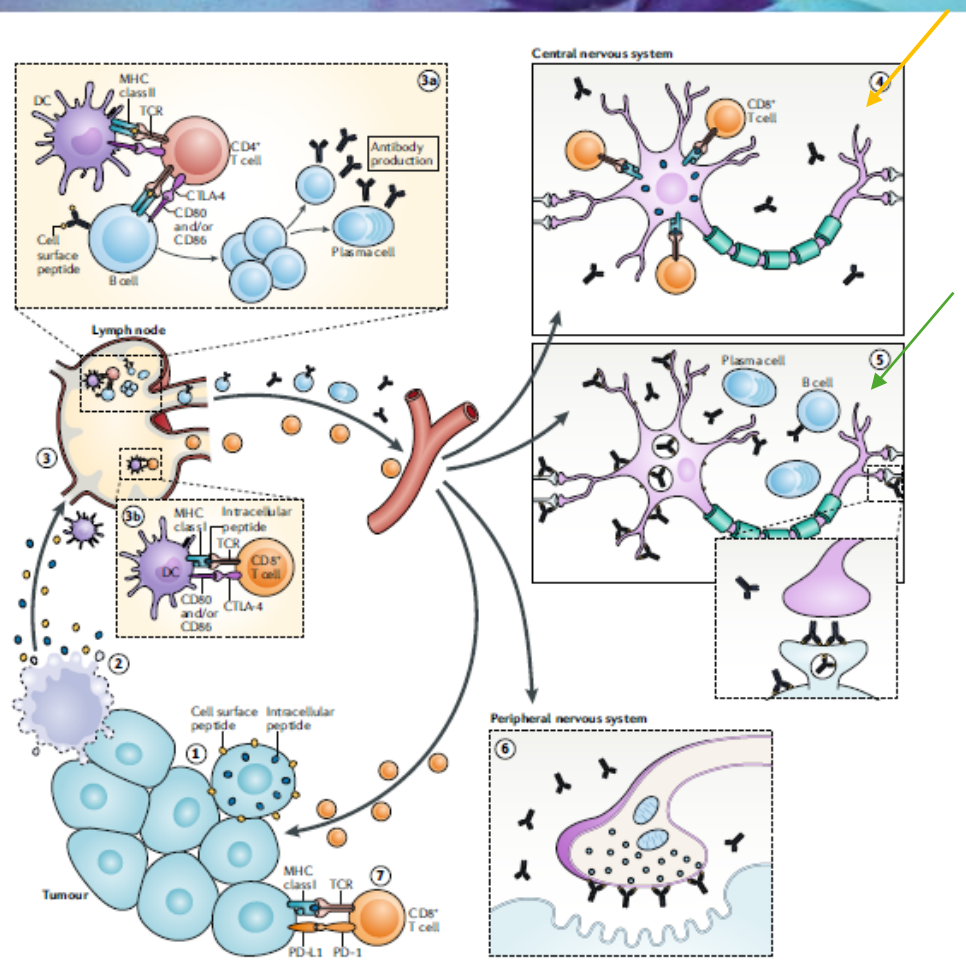
- Suscetibilidade **genética**
  - Associação entre encefalite anti-LGI1 e genes HLA classe II
    - HLA-DRB1*07 (DR7) e HLA-DRB4 (Holanda)
    - DRB1*07:01–DQB1*02:02 (Coreia do Sul)

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Dalmau J, NEJM 2018

2. Reação imunitária específica

- Resposta imune periférica contra **antigénios** do sistema nervoso
  - **De superfície**: MHC II, linf T CD4, B, plasmócitos, anticorpos patogénicos
  - **Intracelulares:** MHC I, linf T CD8 citotóxicos, anticorpos não seguramente patogénicos

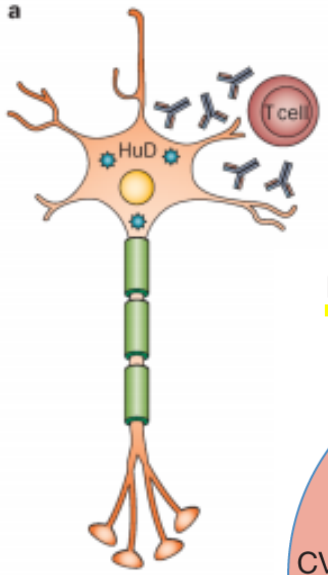


ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

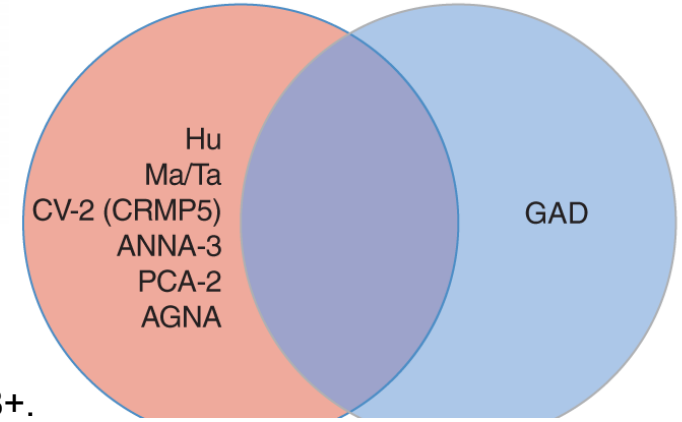
Graus F 2019. Nature Reviews Clinical Oncology

Autoanticorpos

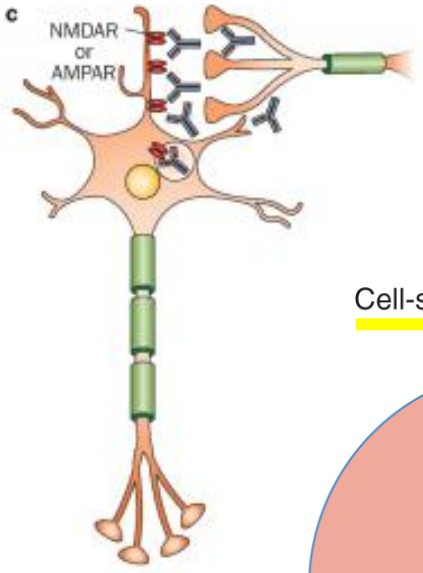
Autoanticorpos detetados no soro e/ou no líquido cefalorraquidiano (LCR)



Intracellular antibody-associated syndromes

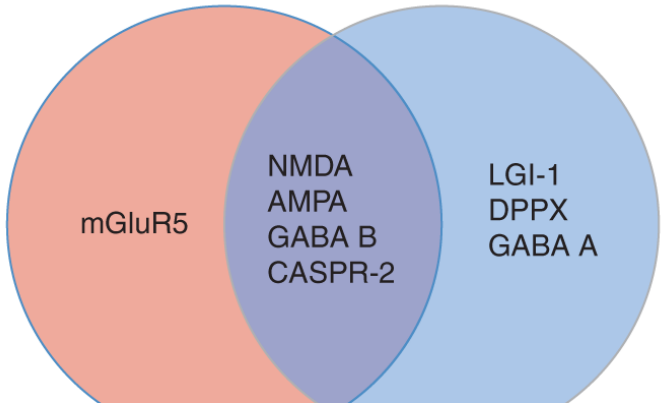


Mediada por linfócitos T CD8+.



Anticorpos patogénicos

Cell-surface antibody-mediated syndromes



SERONEGATIVOS

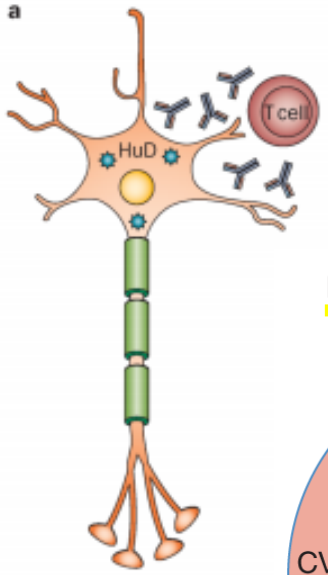
Ausência de autoanticorpos não exclui o diagnóstico

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

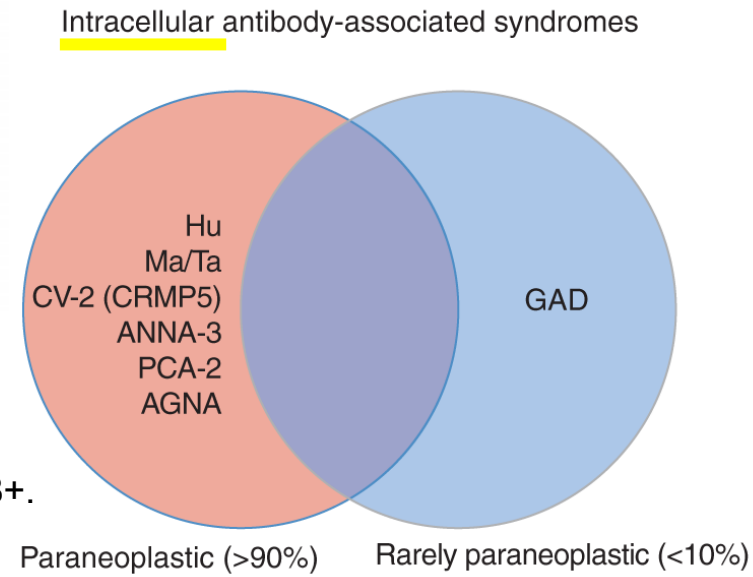
Lancaster E. Nat Rev Neurol 2012

Autoanticorpos

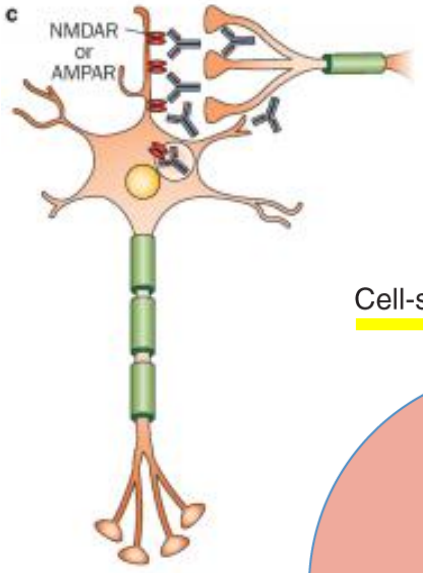
- **3.** O tipo de antigénio-alvo determina as manifestações clínicas



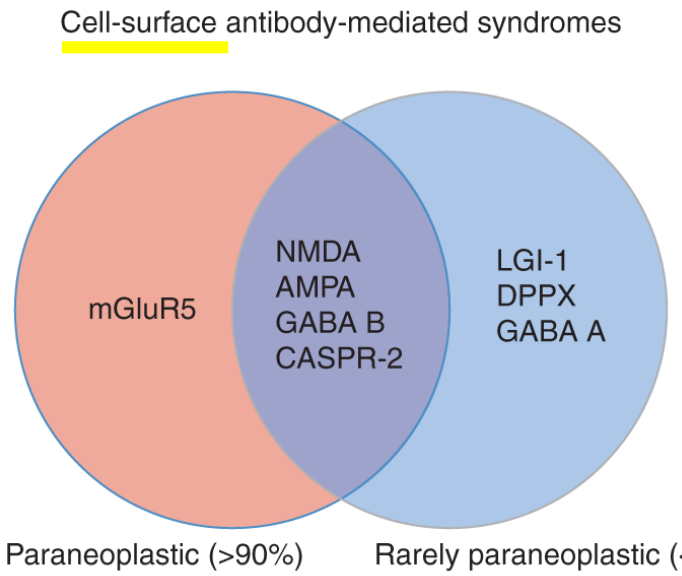
Mediada por linfócitos T CD8+.



Síndromes paraneoplásicas
< Resposta a imunoterapia



Anticorpos patogénicos



"Encefalite autoimune"
++ Resposta a imunoterapia

SERONEGATIVOS

Ausência de autoanticorpos não exclui o diagnóstico

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Lancaster E. Nat Rev Neurol 2012

Manifestações clínicas e Diagnóstico

Encefalite autoimune

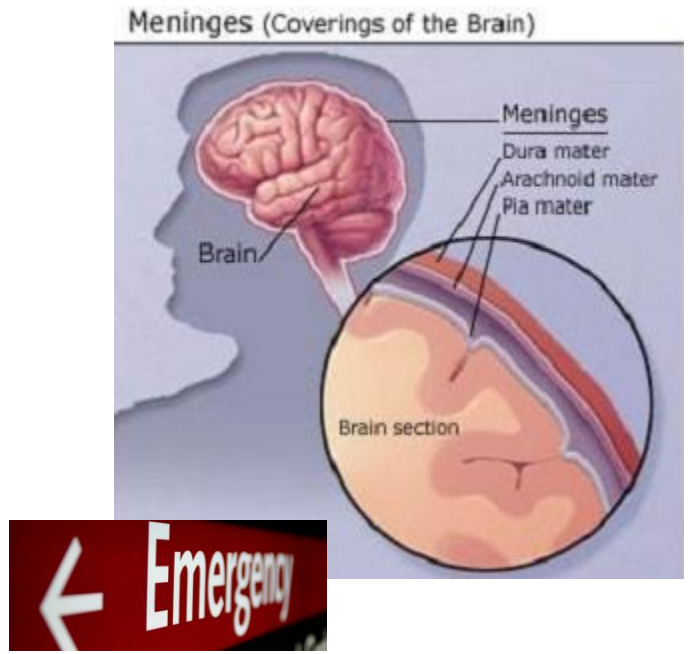
XXV JORNADAS CIENTÍFICAS DE ANÁLISES CLÍNICAS E GENÉTICA HUMANA

Encefalite autoimune

- **Encefalite** – evidência de envolvimento generalizado ou focal de parênquima cerebral

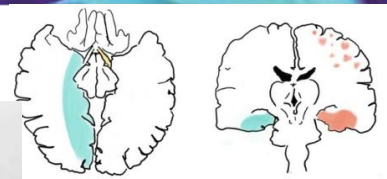
Cefaleia, febre, meningismo
+
Alteração do estado de consciência, do comportamento
Sinais neurológicos focais
Crises epiléticas

- Causas mais frequentes de encefalite: 1ª infeciosa, 2ª pós infeciosa, 3ª encefalite autoimune



ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

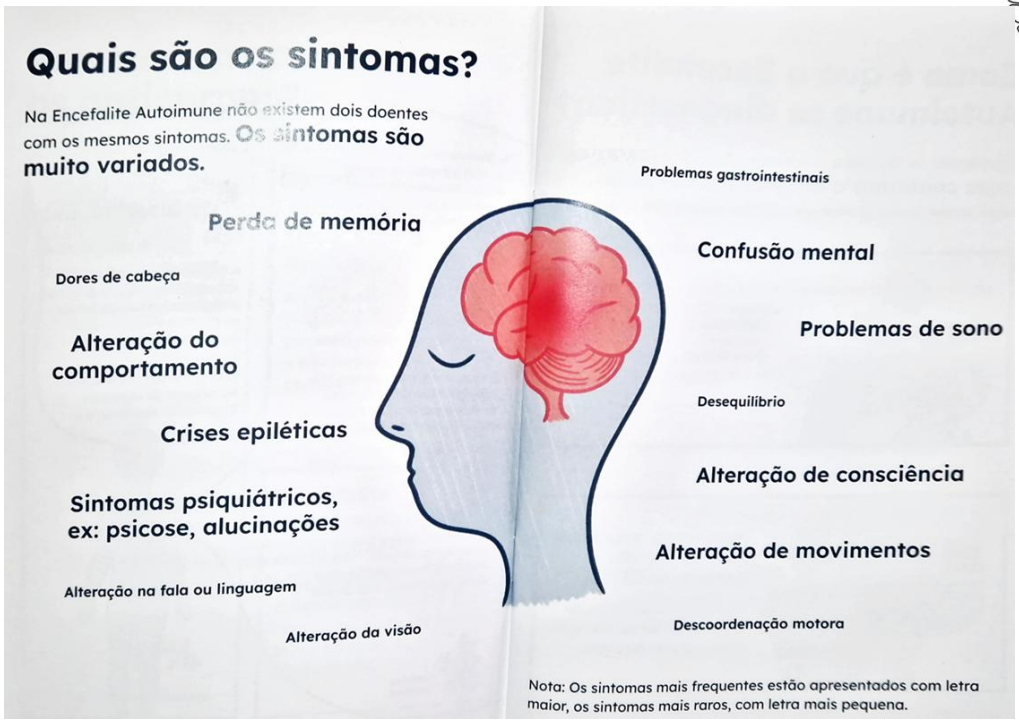
Encefalite autoimune



***Panel 1:* Diagnostic criteria for possible autoimmune encephalitis**

Diagnosis can be made when all three of the following criteria have been met:

1. Subacute onset (rapid progression of less than 3 months) of working memory deficits (short-term memory loss), altered mental status*, or psychiatric symptoms
2. At least one of the following:
   - New focal CNS findings
   - Seizures not explained by a previously known seizure disorder
   - CSF pleocytosis (white blood cell count of more than five cells per mm^3)
   - MRI features suggestive of encephalitis†
3. Reasonable exclusion of alternative causes (appendix)



INÍCIO SUBAGUDO: défices cognitivos (afasia), alteração do estado de consciência. alterações de comportamento, psicose, crises epiléticas, movimentos involuntários, disautonomia

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Graus F. Lancet Neurol 2016; 15: 391–404

Encefalite autoimune

***Panel 1:* Diagnostic criteria for possible autoimmune encephalitis**

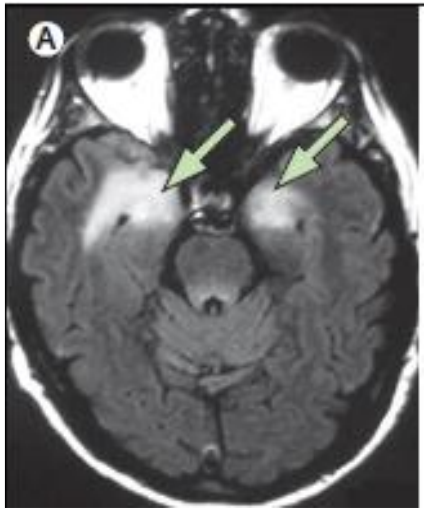
Diagnosis can be made when all three of the following criteria have been met:

1 Subacute onset (rapid progression of less than 3 months) of working memory deficits (short-term memory loss), altered mental status*, or psychiatric symptoms

2 At least one of the following:
- New focal CNS findings
- Seizures not explained by a previously known seizure disorder
- CSF pleocytosis (white blood cell count of more than five cells per mm^3)
- MRI features suggestive of encephalitis†

3 Reasonable exclusion of alternative causes (appendix)

- Investigação
  - Punção lombar para obtenção de LCR
    - Citoquímico e bandas oligoclonais
    - Pesquisa de antineuronais
  - RMN cerebral
  - Eletroencefalograma



ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Graus F. Lancet Neurol 2016; 15: 391–404

Encefalite Anti-NMDAr

Recetor do glutamato tipo N-metil-D-Aspartato

Panel 1: Diagnostic criteria of anti-NMDAR encephalitis

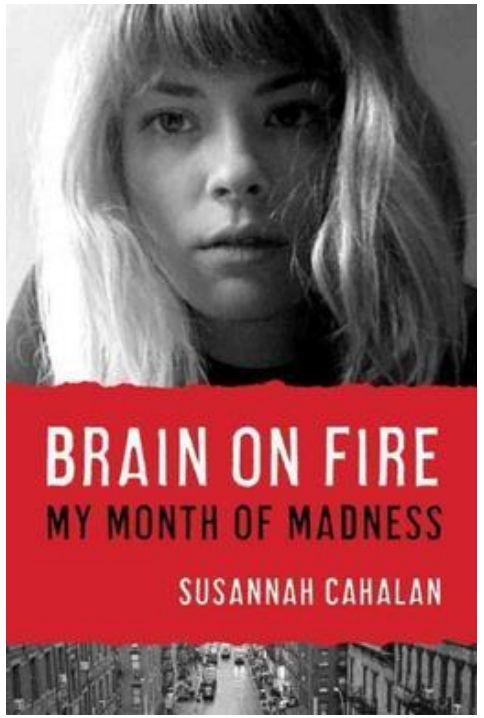
Probable

- Rapid onset (<3 months) of at least four of the six major groups of symptoms:
  - Abnormal (psychiatric) behaviour or cognitive dysfunction
  - Speech dysfunction (pressured speech, verbal reduction, or mutism)
  - Seizures
  - Movement disorder, dyskinesias, rigidity, or abnormal postures
  - Decreased level of consciousness
  - Autonomic dysfunction or central hypoventilation
- And at least one of the laboratory studies:
  - Abnormal EEG (focal or diffuse slow or disorganised activity, epileptic activity, or extreme delta brush)
  - CSF with pleocytosis or oligoclonal bands
- Or three of the above groups of symptoms and identification of a systemic teratoma
- Exclusion of recent history of herpes simplex virus encephalitis or Japanese B encephalitis, which might result in relapsing immune-mediated neurological symptoms

Definite

- One or more of the six major groups of symptoms and IgG GluN1 antibodies (antibody testing should include CSF); if only serum is available, confirmatory tests should be included (eg, live neurons or tissue immunohistochemistry, in addition to a cell-based assay)
- Exclusion of recent history of herpes simplex virus encephalitis or Japanese B encephalitis, which might result in relapsing immune-mediated neurological symptoms

- A mais frequente e bem caracterizada (Descrita pela primeira vez em 2005 por Dalmau et al).
- Crianças e jovens adultos
- Sexo feminino
- ~40% teratoma



ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Dalmau J. Lancet Neurol 2019

Encefalite Anti-NMDAr

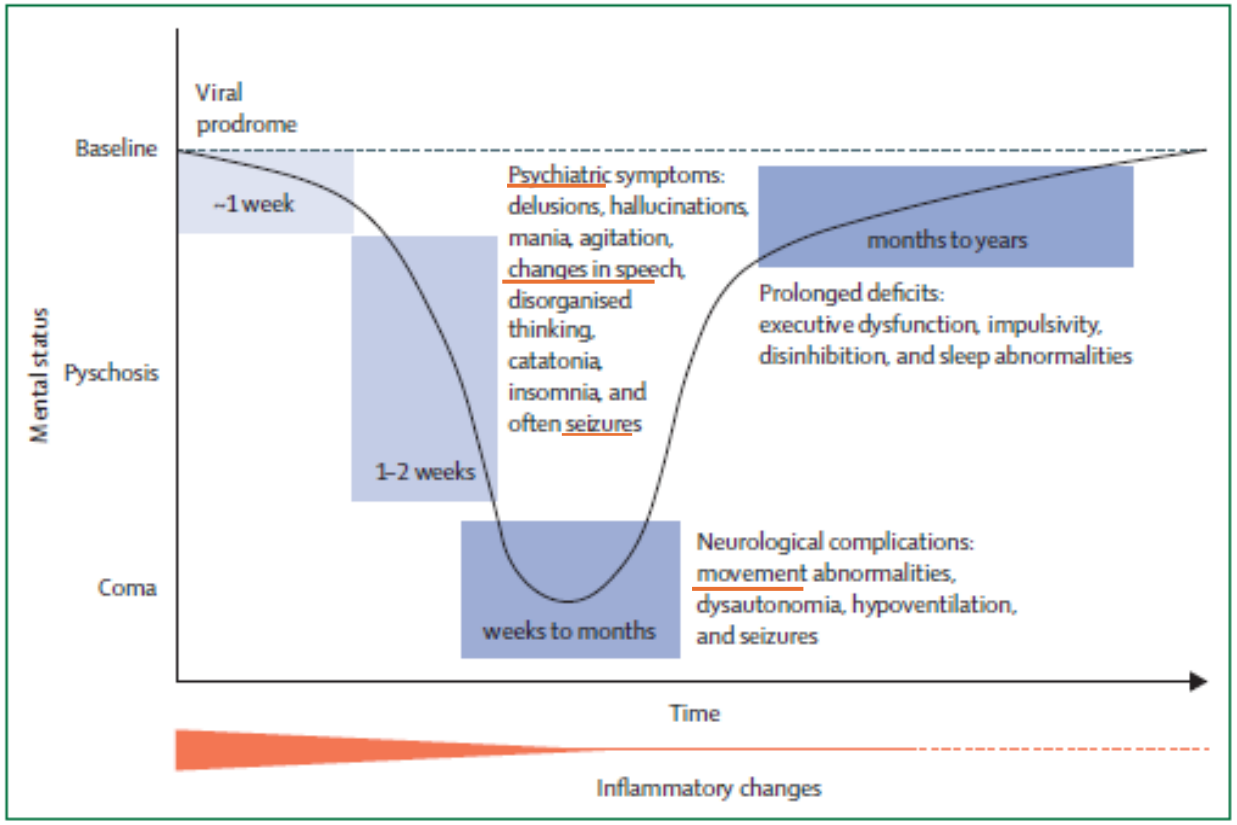


Figure 1: Stages of illness in patients with anti-NMDAR encephalitis

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Dalmau J. Lancet Neurol 2019

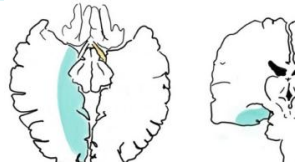
Encefalite límbica

Panel 2: Diagnostic criteria for definite autoimmune limbic encephalitis

Diagnosis can be made when all four* of the following criteria have been met:

1. Subacute onset (rapid progression of less than 3 months) of working memory deficits, seizures, or psychiatric symptoms suggesting involvement of the limbic system
2. Bilateral brain abnormalities on T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery MRI highly restricted to the medial temporal lobes†
3. At least one of the following:
   - CSF pleocytosis (white blood cell count of more than five cells per mm^3)
   - EEG with epileptic or slow-wave activity involving the temporal lobes
4. Reasonable exclusion of alternative causes (appendix)

*If one of the first three criteria is not met, a diagnosis of definite limbic encephalitis can be made only with the detection of antibodies against cell-surface, synaptic, or onconeural proteins. †‡§Fluorodeoxyglucose (^{18}F-FDG) PET can be used to fulfil this criterion. Results from studies from the past 5 years suggest that ^{18}F-FDG-PET imaging might be more sensitive than MRI to show an increase in FDG uptake in normal-appearing medial temporal lobes.[44,45]



Anti-LGI1, CASPR2, GAD65, AMPAr, GABA-Br, Hu, Ma2
Seronegativos…

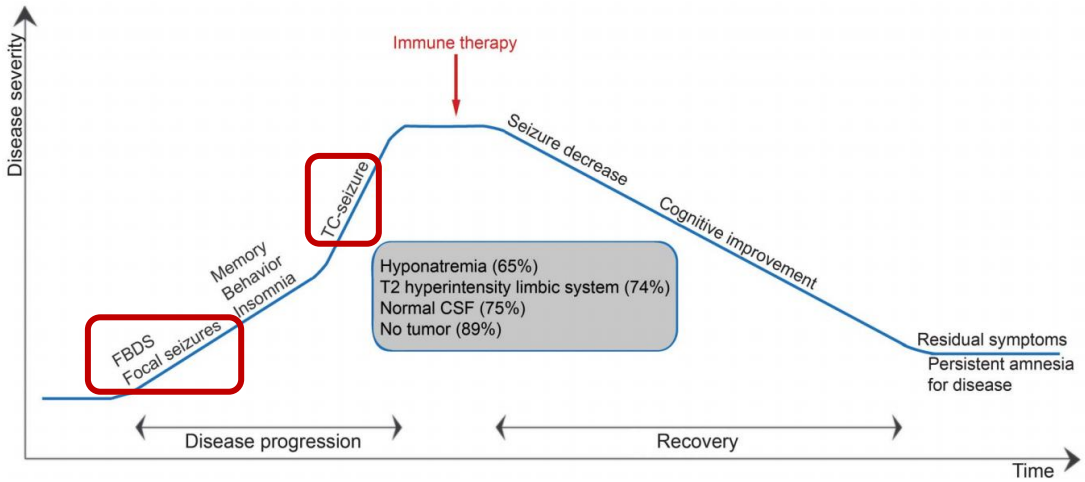
ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Graus F. Lancet Neurol 2016; 15: 391–404

Encefalite anti-LGI1

(*Leucine rich glioma inactivated 1*

- Homens de meia idade
- Encefalite límbica
  - FBDS: **Crises distónicas faciobraquiais**
  - Hiponatremia (60%)
- Baixa associação a neoplasia (5 a 10% timoma)
- Pesquisa de anticorpos no **soro** é mais sensível que no LCR



Binks SNM. J Neurol Neurosurg Psychiatry 201

Outras encefalites autoimunes (atcs contra atgs de superfície)

Auto-anticorpo	Clínica	Síndrome	Frequência de tumor
AMPAr	Amnésia, confusão	Encefalite límbica	65% (timoma, SCLC…)
GABA-Br	Amnésia, crises	Encefalite límbica	50% (SCLC)
GABA-Ar	Crises	Encefalite com hipersinal **cortico-subcortical** na RM	25% (timoma)
DPPX	Sintomas GI, perda de peso, hiperplexia	Encefalite	<10% (linfoma)
Dopamina-2R	Parkinsonismo	Encefalite dos **gânglios da base**	0%
mGluR5	Amnésia, confusão	Encefalite	Doença de Hodgkin
IgLON5	Distúrbio do sono	Perturbação do sono REM e não REM e disfunção **do tronco cerebral**	0%
GlicinaR	Rigidez muscular, espasmos	PERM, síndrome de ***Stiff-person***	<5% (timoma, pulmão, Hodgkin)

PERM - Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Dalmau. Neurology 2016

Outras encefalites autoimunes (atcs contra atgs de superfície)

Dipeptidyl-peptidase-like protein-6

Auto-anticorpo	Clínica	Síndrome	Frequência de tumor
AMPAr	Amnésia, confusão	Encefalite límbica	65% (timoma, SCLC…)
GABA-Br	Amnésia, crises	Encefalite límbica	50% (SCLC)
GABA-Ar	Crises	Encefalite com hipersinal **cortico-subcortical** na RM	25% (timoma)
DPPX	Sintomas GI, perda de peso, hiperplexia	Encefalite	<10% (linfoma)
Dopamina-2R	Parkinsonismo	Encefalite dos **gânglios da base**	0%
mGluR5	Amnésia, confusão	Encefalite	Doença de Hodgkin
IgLON5	Distúrbio do sono	Perturbação do sono REM e não REM e disfunção **do tronco cerebral**	0%
GlicinaR	Rigidez muscular, espasmos	PERM, síndrome de ***Stiff-person***	<5% (timoma, pulmão, Hodgkin)

PERM - Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Dalmau. Neurology 2016

Outras encefalites autoimunes (atcs contra atgs de superfície)

Immunoglobulin-like cell adhesion molecule 5

Auto-anticorpo	Clínica	Síndrome	Frequência de tumor
AMPAr	Amnésia, confusão	Encefalite límbica	65% (timoma, SCLC…)
GABA-Br	Amnésia, crises	Encefalite límbica	50% (SCLC)
GABA-Ar	Crises	Encefalite com hipersinal **cortico-subcortical** na RM	25% (timoma)
DPPX	Sintomas GI, perda de peso, hiperplexia	Encefalite	<10% (linfoma)
Dopamina-2R	Parkinsonismo	Encefalite dos **gânglios da base**	0%
mGluR5	Amnésia, confusão	Encefalite	Doença de Hodgkin
IgLON5	Distúrbio do sono	Perturbação do sono REM e não REM e disfunção **do tronco cerebral**	0%
GlicinaR	Rigidez muscular, espasmos	PERM, síndrome de ***Stiff-person***	<5% (timoma, pulmão, Hodgkin)

PERM - Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

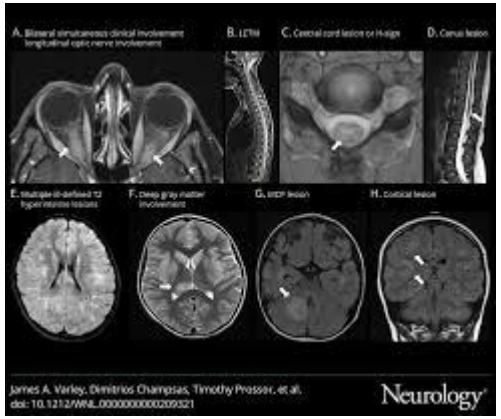
Dalmau. Neurology 2016

MOG antibody-associated disease

myelin oligodendrocyte glycoprotein

Diagnosis of MOGAD (requires fulfilment of A, B, and C)			
(A) Core clinical demyelinating event	Optic neuritis* Myelitis† ADEM‡ Cerebral monofocal or polyfocal deficits§ Brainstem or cerebellar deficits¶ Cerebral cortical encephalitis often with seizures‖		
(B) Positive MOG-IgG test	Cell-based assay: serum**	Clear positive††	No additional supporting features required
		Low positive‡‡	• AQP4-IgG seronegative AND • ≥1 supporting clinical or MRI feature
		Positive without reported titre	
		Negative but CSF positive§§	
Supporting clinical or MRI features	Optic neuritis	• Bilateral simultaneous clinical involvement • Longitudinal optic nerve involvement (> 50% length of the optic nerve) • Perineural optic sheath enhancement • Optic disc oedema	
	Myelitis	• Longitudinally extensive myelitis • Central cord lesion or H-sign • Conus lesion	
	Brain, brainstem, or cerebral syndrome	• Multiple ill-defined T2 hyperintense lesions in supratentorial and often infratentorial white matter • Deep grey matter involvement • Ill-defined T2-hyperintensity involving pons, middle cerebellar peduncle, or medulla • Cortical lesion with or without lesional and overlying meningeal enhancement	
(C) Exclusion of better diagnoses including multiple sclerosis¶¶			

- Quadro ~ doença desmielinizante
- Encefalite cortical
  - epilepsia
- Rara associação a neoplasia



ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

P Flanagan et al. The Lancet Neurology, 268 - 282

Manifestações clínicas e Diagnóstico

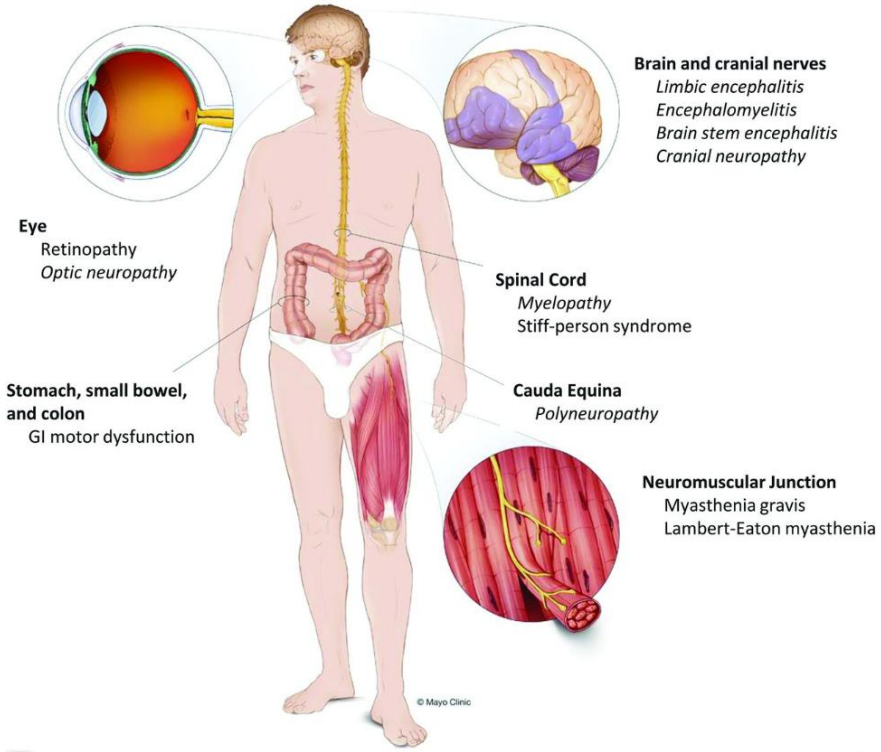
Outras síndromes paraneoplásicas

XXV JORNADAS CIENTÍFICAS DE ANÁLISES CLÍNICAS E GENÉTICA HUMANA

Síndromes paraneoplásicas

- Em 60% dos casos o quadro neurológico precede o diagnóstico do tumor.

- **Instalação subaguda rapidamente progressivo (<3 meses) OU achados inflamatórios no LCR ou RM**

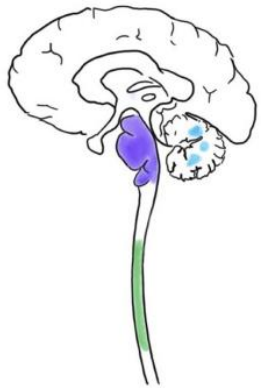


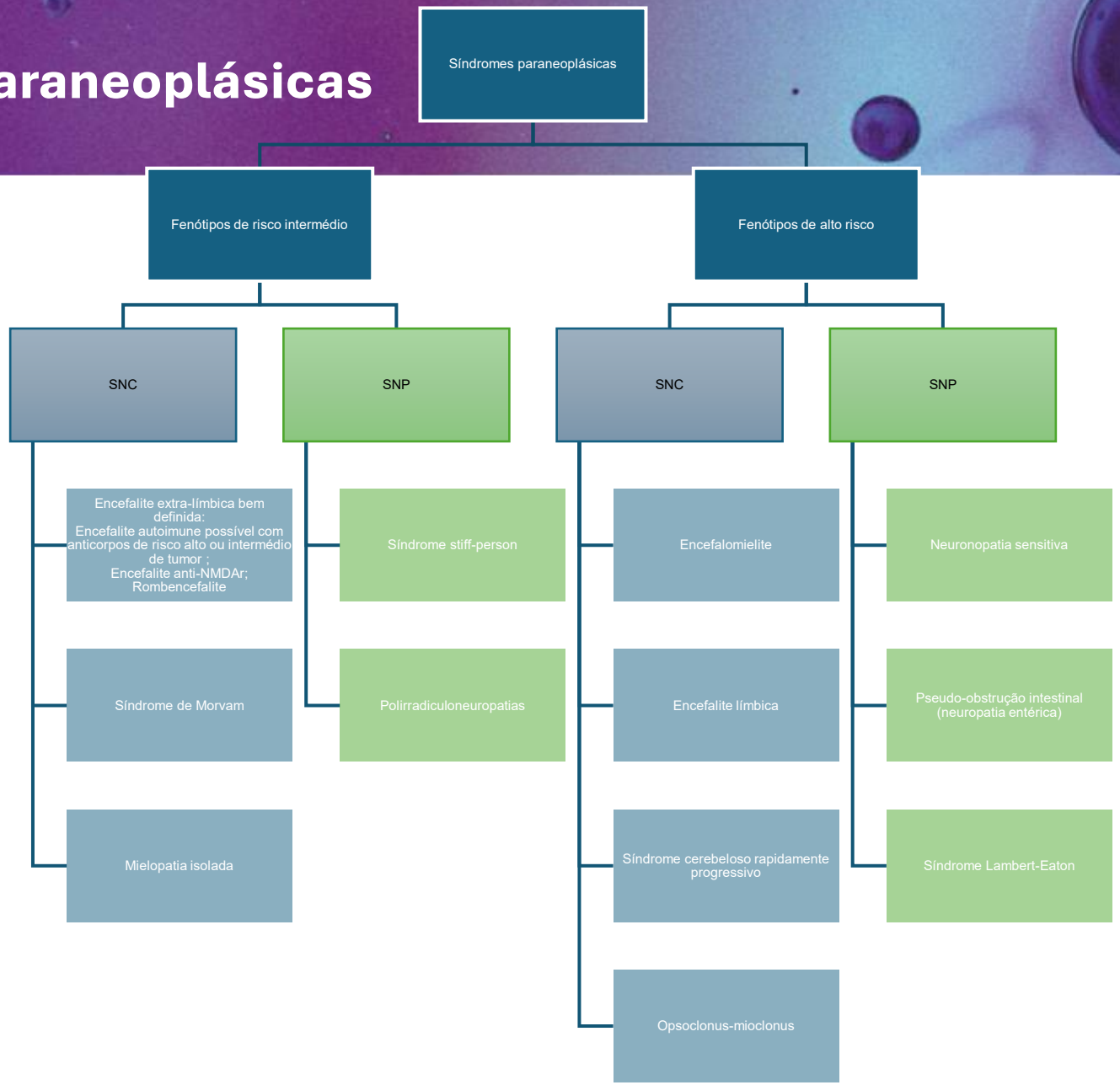
ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

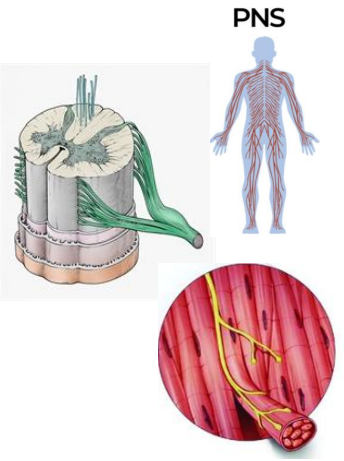
Dalmau em Harrison's Principles Of Internal Medicine, 19th edition

Síndromes paraneoplásicas

Podem afetar qualquer parte do sistema nervoso.







ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Dalmau J, Honnorat J. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 May 18;8(4):e1014

Síndromes paraneoplásicas

- **Encefalomielite**
  - Envolvimento multifocal do SNC (por vezes também SNP)
  - Disautonomia em 25% (arritmias cardíacas, IRespiratória)
  - Mais frequente: **<u>Anti-Hu</u>**
  - tumor de pequenas células do pulmão (Small cell lung cancer / *SCLC)*

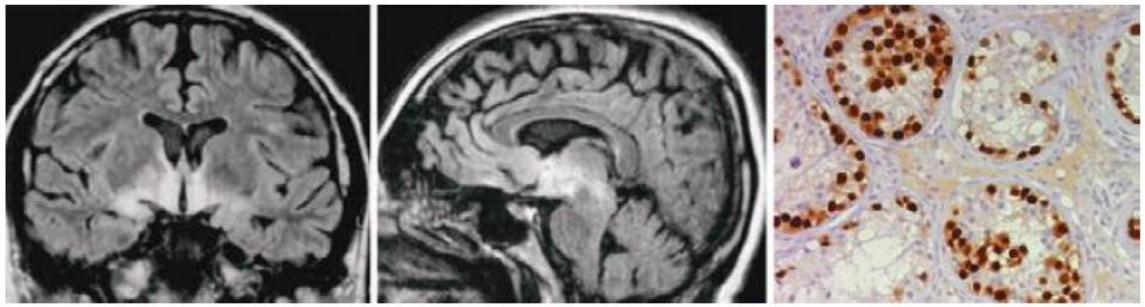
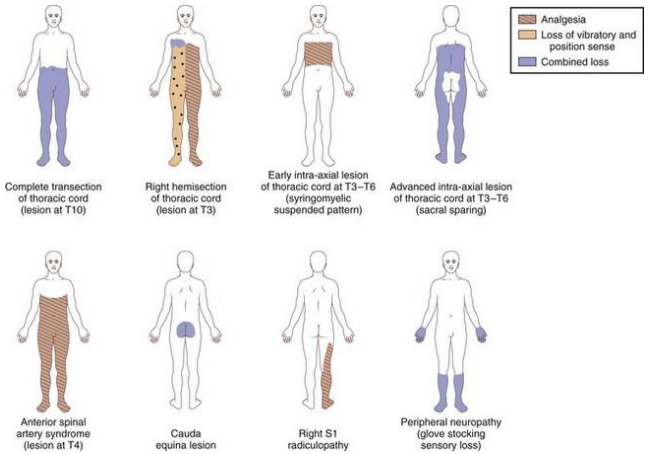


FIGURE 122-3 Magnetic resonance imaging (MRI) and tumor of a patient with anti-Ma2-associated encephalitis. (***A*** **and** ***B***) Fluid-attenuated inversion recovery MRI sequences showing abnormal hyperintensities in the medial temporal lobes, hypothalamus, and upper brainstem. (***C***) This image corresponds to a section of the patient's orchiectomy incubated with a specific marker (Oct4) of germ cell tumors. The positive (*brown*) cells correspond to an intratubular germ cell neoplasm.

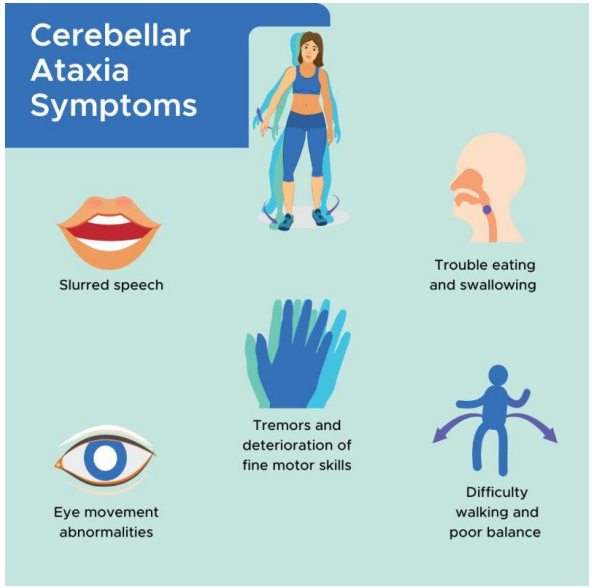
- **Mielopatia**
  - Longitudinalmente extensa; cornos anteriores
  - <u>Anti-anfifisina</u> e -CV2 (CRMP5)
  - *SCLC* e carcinoma da mama



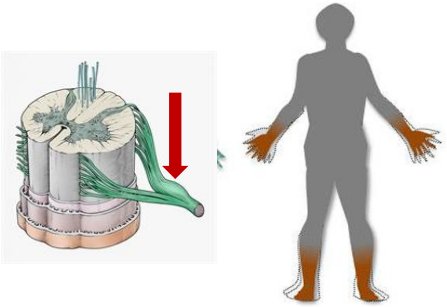
ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Síndromes paraneoplásicas

- **Síndrome cerebelosa rapidamente progressiva**
  - Tonturas, oscilopsia, visão turva ou dupla, náuseas e vómitos > disartria, ataxia da marcha e dos membros, e disfagia de gravidade variável.
  - Anti-Yo
  - Ca mama



- **Neuronopatia sensitiva subaguda**
  - Adormecimento, disestesias e dor radicular → défice propriocetivos graves com ataxia sensitiva e movimentos pseudoatetoticos
  - EMG: ↓ ou ausência de potenciais de ação sensitivos
  - **Ex - Anti Hu,** CV2/CRMP5, anfifisina
  - *SCLC*

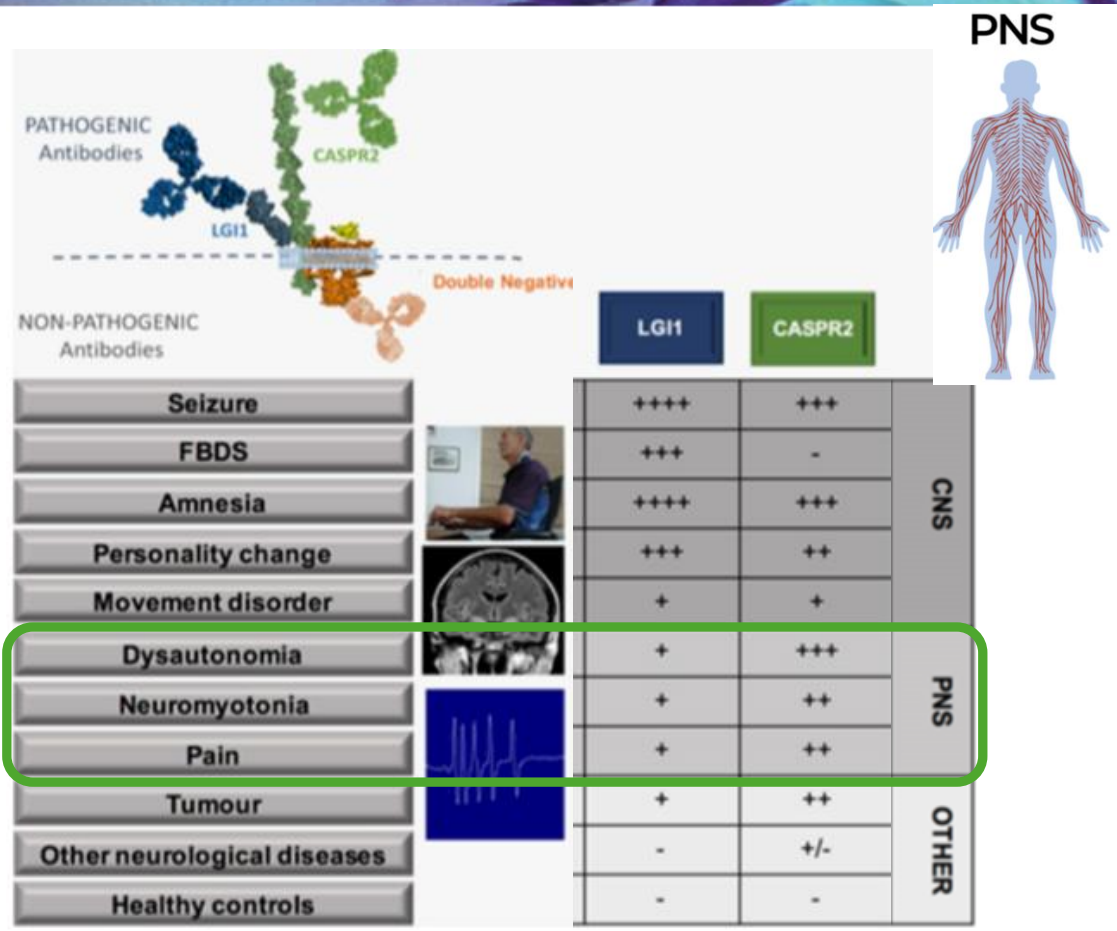


ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Síndromes paraneoplásicas

(*Contactin associated protein-like 2*)

- **Síndrome de Morvan**
  - Neuromiotonia = hiperexcitabilidade dos nervos periféricos (caimbras, fasciculações…) + encefalopatia
  - anti-CASPR2
  - ~50% timoma

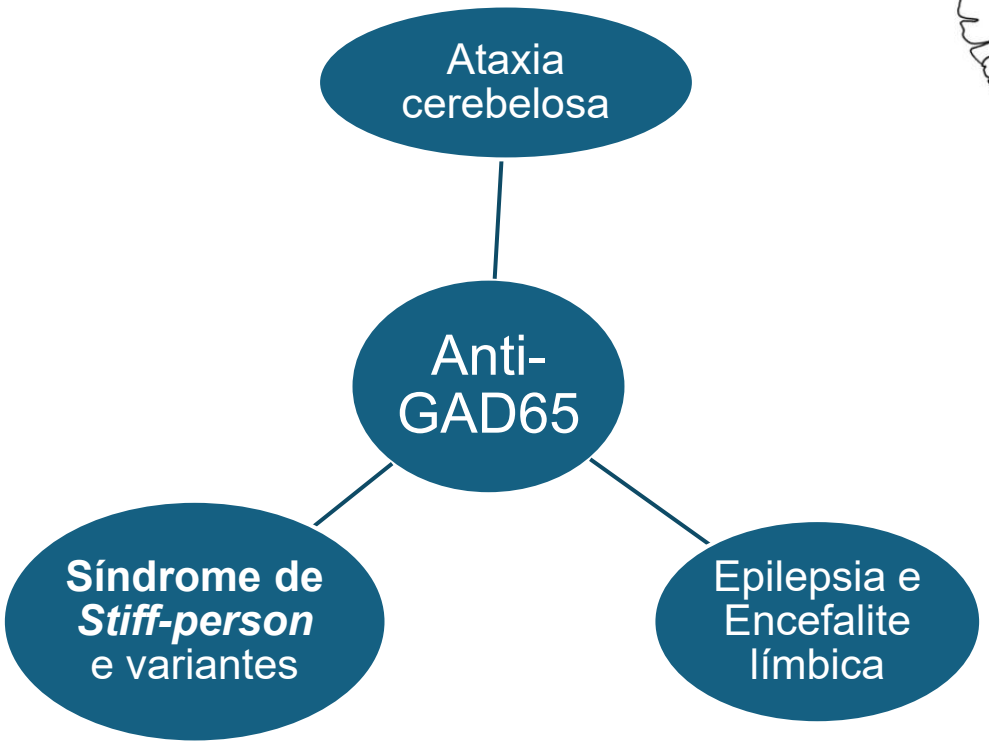


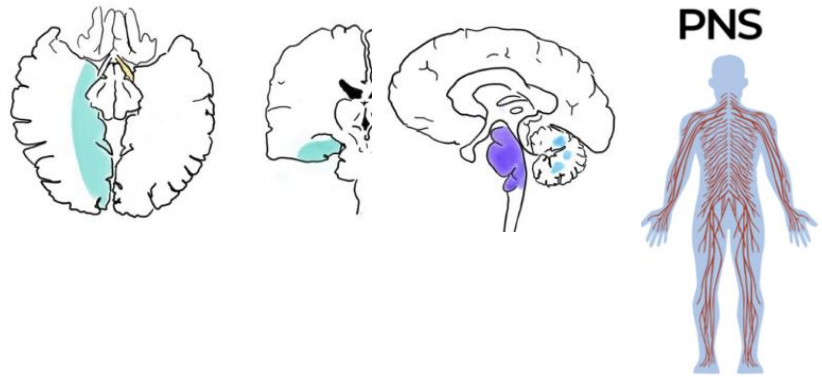
ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Dalmau J, Honnorat J. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 May 18;8(4):e1014. Binks SNM. J Neurol Neurosurg Psychiatry 20

Encefalite Anti-GAD65

Rigidez, espasmos e atividade motora contínua (EMG)
++ axial e proximal





Maioria não paraneoplásica

Poliautoimunidade (tiroide e DM1)

Pesquisa no soro e **LCR**, incluindo **quantitativa**

Resposta limitada à imunoterapia

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

McKeon A. Muscle Nerve. 2017; Graus F. Nat Rev Neurol 20

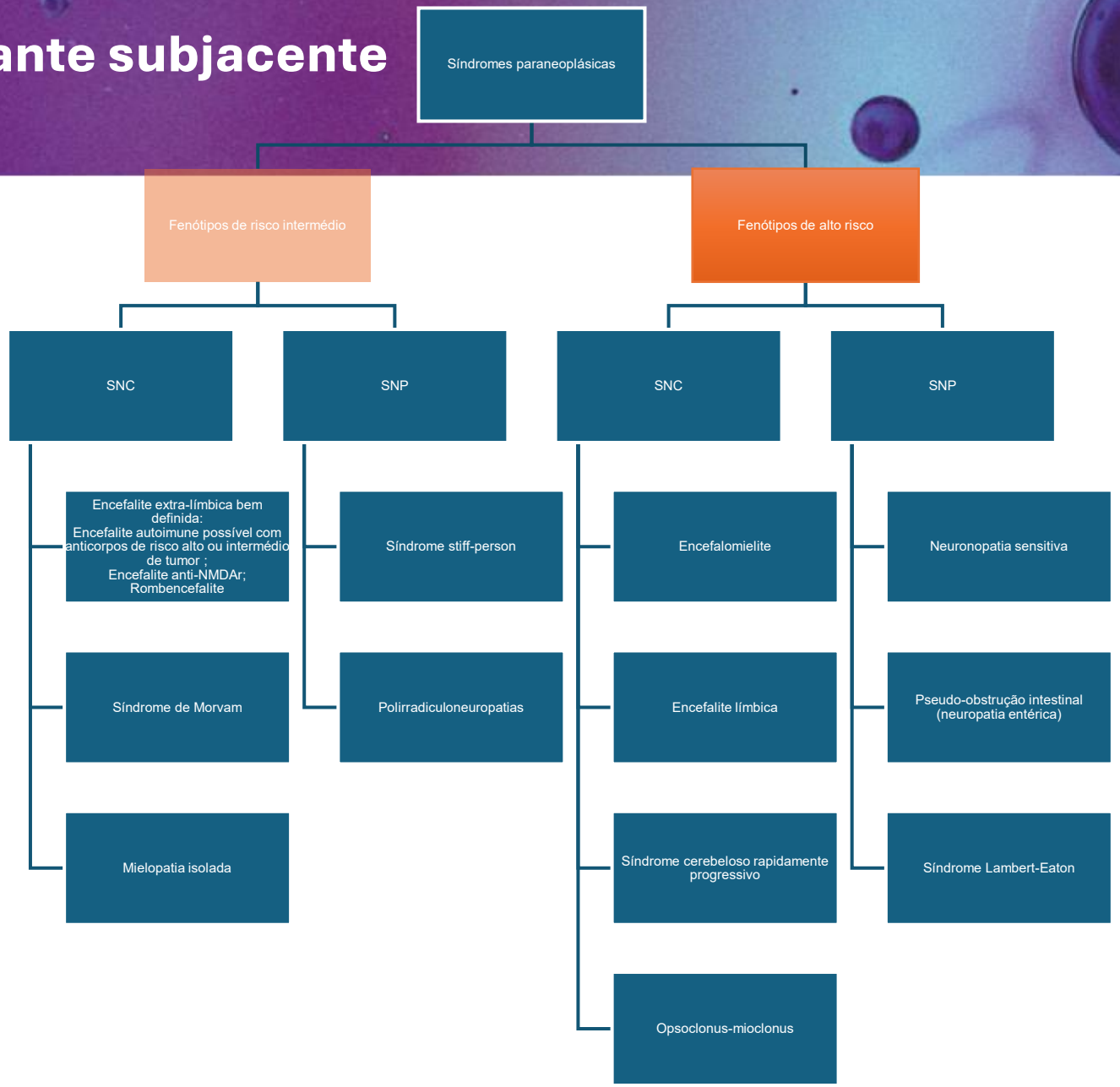
Significado clínico

Síndrome-anticorpo-tumor

XXV JORNADAS CIENTÍFICAS DE ANÁLISES CLÍNICAS E GENÉTICA HUMANA

1. Desencadeante subjacente

Síndromes NÃO patognomónicas de paraneoplásico mas que têm frequentemente essa etiologia, implicando pesquisa de neoplasia



ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Dalmau J, Honnorat J. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 May 18;8(4):e1014

1. Desencadeante subjacente

Critérios de diagnóstico*: PNS-Care Score*

Table 5 PNS-Care Score

	Points
Clinical level	
High-risk phenotypes	3
Intermediate-risk phenotypes	2
Defined phenotype epidemiologically not associated with cancer	0
Laboratory level[a]	
High-risk antibody (>70% cancer association)	3
Intermediate risk antibody (30%–70%)	2
Lower risk antibody (<30%) or negative	0
Cancer	
Found, consistent with phenotype and (if present) antibody, or not consistent but antigen expression demonstrated	4
Not found (or not consistent) but follow-up <2 y	1
Not found and follow-up ≥2 y	0
Diagnostic level	
Definite ≥8	
Probable 6–7	
Possible 4–5	
Non-PNS ≤3	

Exclusão de outros diagnósticos

Investigação

- Pesquisa de antineuronais
- RMN cerebral, Eletroencefalograma / Eletromiografia, RMN medular
- Pesquisa de neoplasia oculta: TAC toraco-abdomino-pélvico, estudos mamários e ginecológicos, escografia escrotal > FDG- PET corpo (se negativo, a repetir durante anos após a clínica)

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Graus F. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021

1. Desencadeante subjacente

Anticorpos (risco de associação a tumor)

Alto risco (>70%)	Risco intermédio (30-70%)	Baixo risco (<30%)
Hu (ANNA-1); CV2/CRMP5; SOX1; PCA2 (MAP1B); Anfifisina; Ri (ANNA-2); Yo (PCA-1); Ma2; Tr (DNER); KLHL11	AMPAR GABABR mGluR5 P/Q VGCC CASPR2 NMDAR	mGluR1 GABAAR CASPR2 (enc. limb.) GFAP GAD65 LGI1 DPPX GlyR AQP4, MOG

"onconeuronais"
Não diretamente patogénicos
Bons biomarcadores de síndromes paraneoplásicas

Anticorpos contra antigénios de superfície

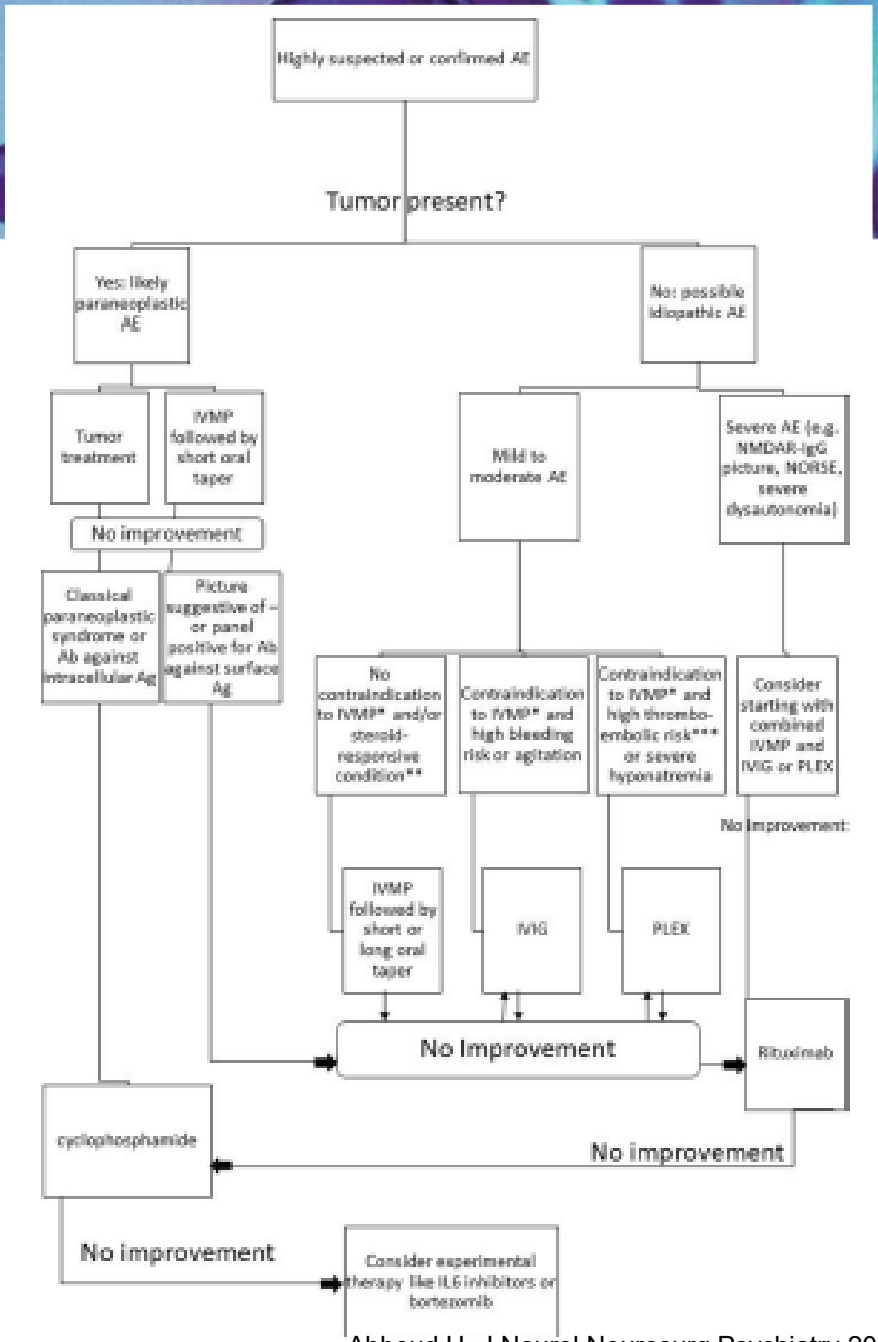
ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Graus F. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021

2. Tratamento - encefalite autoimune

- 1ª linha: corticoterapia +/- plasmaferese ou imunoglobulina
- 2ª linha: Rituximab ou ciclofosfamida
- Decisões dependem de gravidade do quadro clínico, comorbilidades e anticorpo

Desmame de corticoterapia e imunossupressão crónica conforme probabilidade de recorrência – VARIÁVEL



Abboud H, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2021

2. Tratamento - síndromes paraneoplásicas

- **Tratamento do tumor** – estabilização ou melhoria
- Imunoterapia
  - **Corticoide, Imunoglobulina, plasmaferese, rituximab, ciclofosfamida**
  - Sem evidência de que promova o crescimento do tumor
- Tratamento sintomático

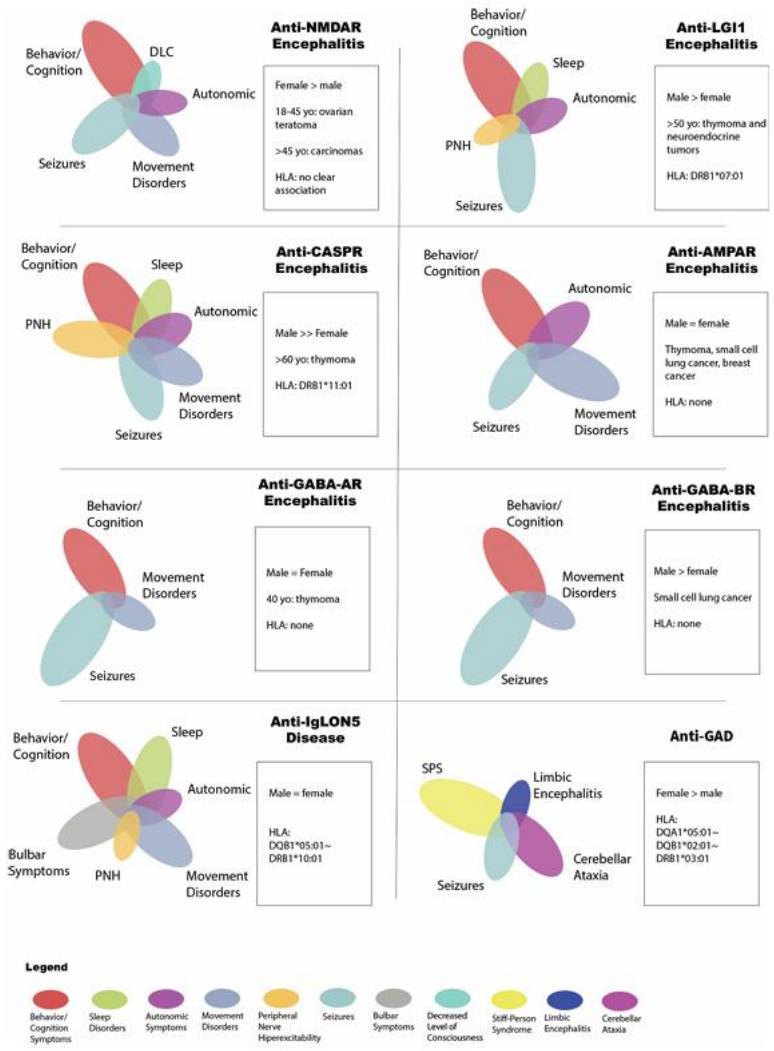
- A considerar também: prognóstico do tumor, estado geral do doente, motivos da incapacidade, acréscimo de toxicidade

Decisão caso a caso e multidisciplinar

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

MR Rosenfeld, J Dalmau. Neurol Clin 2018

3. Síndrome-anticorpo-tumor



Antibody	Cancer types	Neurological syndromes
'Well characterized' onconeural antibodies		
Hu (ANNA1)	Small-cell lung cancer and other neuroendocrine tumors	Encephalomyelitis, limbic encephalitis, subacute sensory neuronopathy, dysautonomia
Yo (PCA1)	Breast and ovarian cancer	Subacute cerebellar degeneration
CV2 (CRMP5)	Small-cell lung cancer, thymoma	Neuropathy, cerebellar ataxia, chorea, dysautonomia, optic neuritis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome
Ri (ANNA2)	Small-cell lung cancer, breast cancer	Brainstem encephalitis, cerebellar ataxia, myelopathy
Ma2	Germ-cell tumors of testis	Limbic encephalitis, brainstem encephalitis, hypothalamic dysfunction
amphiphysin	Small-cell lung cancer, breast cancer	Neuropathy, stiff-man syndrome, encephalomyelitis

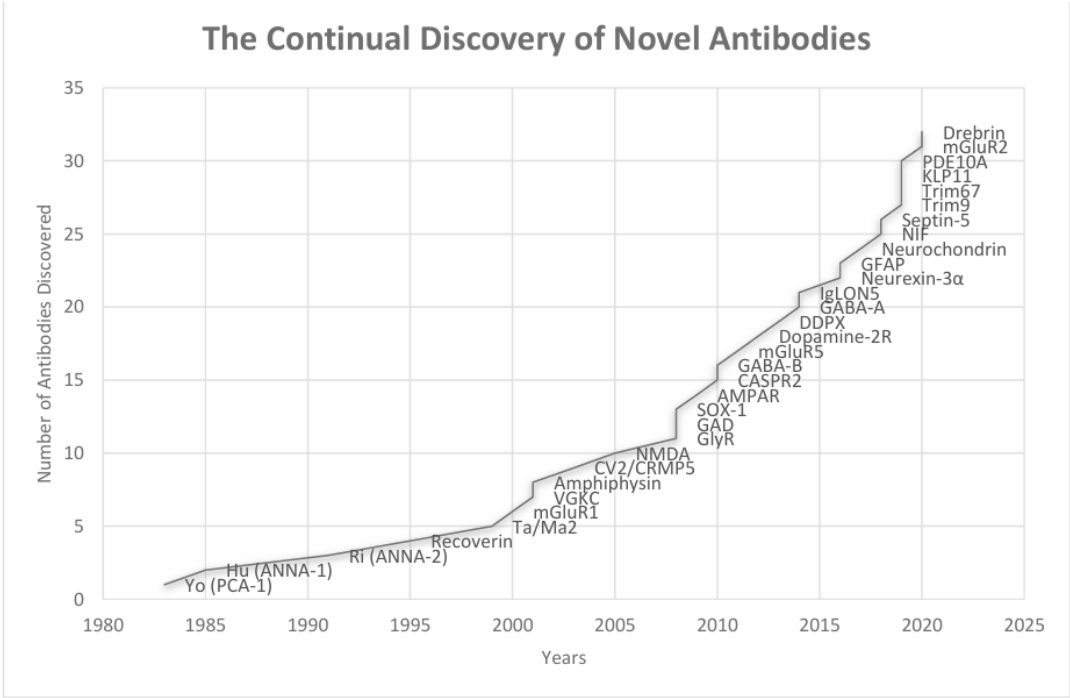
+++ Ca peq células do pulmão e Ca mama

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Berzero. Curr Opin Oncol 2018. Rosenfeld MR. Neurol Clin

Síndrome-anticorpo-tumor

- Muitos doentes não apresentam uma síndrome específica/ sugestiva e nenhuma é patognomónica
- Pistas clínicas e de exames complementares – integração dos dados



ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Graus F. Lancet Neurol 2016; 15: 391–404. Lado F, Najjar S. Brain Sci. 2022 Aug 25;12(9):1

OBRIGADO

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

XXV JORNADAS CIENTÍFICAS DE ANÁLISES CLÍNICAS E GENÉTICA HUMANA