XXV JORNADAS CIENTÍFICAS DE ANÁLISES CLÍNICAS E GENÉTICA HUMANA

Encefalites Autoimunes
Abordagem laboratorial

Paula Lino Carneiro

ULS de Santo António

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS 1835

Encefalites Autoimunes

Introdução

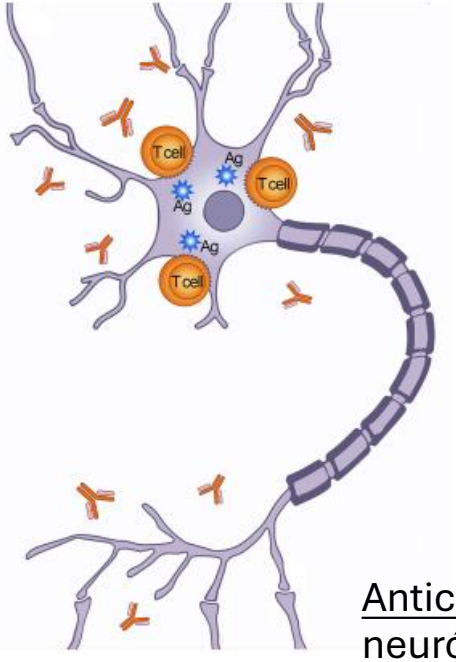
Encefalites autoimunes

- Doenças imunomediadas de causa não infeciosa que se caraterizam por inflamação do parênquima cerebral associada a disfunção neurológica progressiva.

Classificação encefalites autoimunes

- Etiologia
- Topografia das lesões
- Presença ou ausência de autoanticorpos

Encefalites Autoimunes
Autoanticorpos



<u>Anticorpos dirigidos contra antigénios intracelulares</u>:

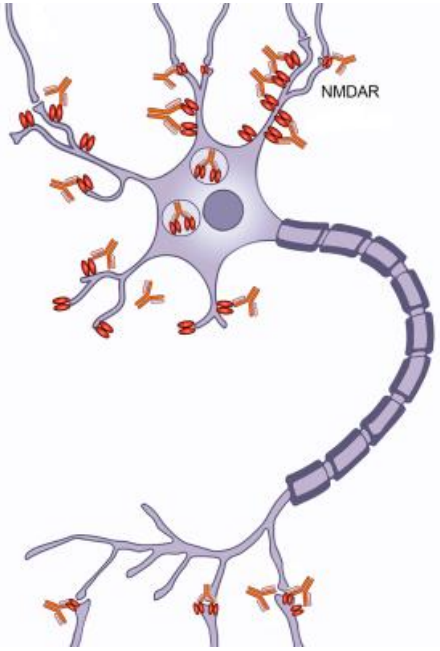
Anticorpos sem papel patogénico direto

Refletem dano mediado por células T citotóxicas CD8+

Maior associação a neoplasia

Má resposta ao tratamento imunossupressor

Lesão maioritariamente irreversível



<u>Anticorpos dirigidos contra antigénios de superfície dos neurónios</u>

Anticorpos com papel patogénico direto

Ligação Ac/recetor – bloqueio ou internalização

Menor associação a neoplasia

Boa resposta a tratamento imunossupressor

Lesão geralmente reversível

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Anticorpos onconeuronais

- ✓Anticorpos associados a diferentes síndromes clínicos e a diferentes tumores.
- ✓Apresentam alta especificidade.
- ✓Permitem orientar para a neoplasia subjacente.
- ✓A sua deteção implica vigilância clínica por tomografia computorizada para deteção do tumor.
- ✓Má resposta à imunoterapia.

Table 1. Antibodies targeting intracellular antigens.

Intracellular antigen	Associated tumor	Main syndrome	Most widely used test methods
CLASSIC ONCONEURONAL ANTIBODY			
Hu (ANNA1)	SCLC	Enzephalomyelitis, PCD, LE, brainstemencephalitis	Fixed TBA, LA/IB
Ri (ANNA2)	Mammary, SCLC	Brainstemencephalitis, OMS	Fixed TBA; LA/IB
Yo (PCA1)	Ovary, mammary	PCD	Fixed TBA; LA/IB
CV2 (CRMP5)	SCLC, thymoma	Encephalomyelitis, optic neuropathy, PCD, LE	Fixed TBA; LA/IB; fixed CBA
Amphiphysin	SCLC, mammary	SPS, rigidity, encephalomyelitis	Fixed/unfixed TBA; LA/IB
Ma-1/2	Testis, adenocarcinoma lung	LE, brainstemencephalitis	Fixed TBA; LA/IB
DNER/TR	Hodgkin	PCD	Fixed/unfixed TBA; LA/IB; fixed CBA
NON-PARANEOPLASTIC ANTIBODY			
GAD65/67	Rarley	SPS, cerebellar ataxia, LE, epilepsy	Fixed TBA; LA/IB, fixed CBA, RIA, ELISA
TUMOR MARKERS			
SOX1 (AGNA)	SCLC	Encephalomyelitis, PCD	Fixed TBA; LA/IB
ZIC4	SCLC	Cerebellar ataxia	Fixed TBA; LA/IB

ANNA, anti-neuronal nuclear antibody; SCLC, small cell lung cancer; PCD, paraneoplastic cerebellar degeneration; LE, limbic encephalitis; TBA, tissue based assay; LA/IB, line assay/immunoblot; OMS, opsoclonus-myoclonus syndrome; PCA, purkinje cell autoantibody; CRMP, collapsin response mediator protein; SPS, stiff-person syndrome; DNER, delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor; CBA, cell-based assay; GAD65, glutamic acid decarboxylase 65; RIA, radioimmuno assay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; AGNA, anti-glial nuclear antibody; ZIC4, zinc-finger protein 4.

Detection Methods for Autoantibodies in Suspected Autoimmune Encephalitis
Front. Neurol., 10 October 2018 https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00841

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Anticorpos anti-superfície dos neurónios (ANSA)

- ✓ Papel patogénico direto dos anticorpos.
- ✓ Efeitos funcionais nos recetores.
- ✓ Distúrbios cognitivos, de movimento, convulsões
- ✓ Alterações respondem à Imunoterapia.
- ✓ Etiologia: autoimune > paraneoplásica

Table 2. Antibodies against surface antigens.

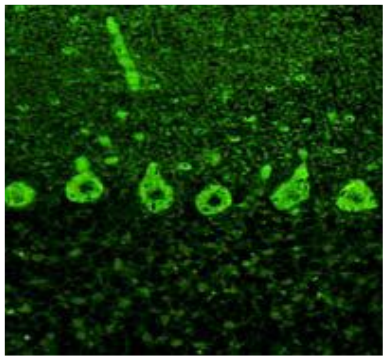
Antigen	Tumor	Main clinical symptoms	Predominant antibody subclass	Most widely used test methods
CENTRAL NERVOUS SYSTEM				
NMDAR	Ovarian teratoma (58% in patients >18 years)	Encephalitis	IgG1	Unfixed TBA; live/fixed CBA
LGI1	Rarely (thymoma)	LE, faciobrachial dystonic seizures, hyponatremia	IgG4/IgG1	Unfixed TBA; live/fixed CBA
CASPR2	Thymoma (38%)	LE, cerebellar ataxia, Morvan syndrome, peripheral nerve hyperexcitability	IgG4/IgG1	Unfixed TBA; live/fixed CBA
AMPAR	SCLC, breast, thymoma (60%)	LE, psychosis	IgG1	Unfixed TBA; live/fixed CBA
$GABA_BR$	SCLC (50%)	LE, ataxia	IgG1	Unfixed TBA; live/fixed CBA
$GABA_AR$	Thymoma, others (25%)	Status epilepticus, seizures, encephalitis	IgG1	Unfixed TBA; live CBA
mGluR1	Hematologic diseases (30–40%)	Cerebellar ataxia	NA	Unfixed TBA; live/fixed CBA
mGluR5	55% paraneoplastic (Hodgkin, SCLC)	Limbic dysfunction, movement disorders;	IgG1/IgG3	Unfixed TBA; live/fixed CBA
DPPX (Kv4.1)	Follicular B cell lymphoma, CLL	Hallucinations, agitation, myoclonus, tremor, seizures, diarrhea	IgG4/IgG1	Unfixed TBA; live/fixed CBA
IgLON5	–	Non-REM and REM-sleep disorder, brainstem and limbic dysfunction	IgG4/IgG1	Unfixed TBA; live/fixed CBA
GlyR	Lung cancer	SPS, PERM, epilepsy	IgG1	Unfixed TBA; live CBA
Dopamine 2R	–	Basal ganglia encephalitis, Sydenham's Chorea	NA	Unfixed TBA; live CBA
Neurexin3alpha	–	Seizures, orofacial dyskinesias	IgG1	Unfixed TBA; fixed CBA
PQ-type VGCC	SCLC	LEMS, PCD	NA	RIA
ANTIBODIES IN DEMYELINATION				
AQP4	Rarely	NMOSD, LETM, ON	IgG1	Unfixed TBA; live/fixed CBA; ELISA
MOG	–	ADEM, ON, LETM (conus), TM, NMOSD, seizures	IgG1	Live/fixed CBA
Antigen	**Associated diseases**	**Main syndrome**	**Predominant antibody subclass**	**Most widely used test methods**
PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM				
Neurofascin155		Atypcial CIDP with distal sensomotoric neuropahty, tremor, ataxia, CNS-demyelination	IgG4	Unfixed TBA; fixed CBA; teased fibers; ELISA
Neurofascin186	IgG4-related disease; nephrotic syndrome	Subacute onset, severe phenotype, sensory ataxia	IgG4/IgG3	Fixed CBA; teased fibers; ELISA
Contactin1	Rarely nephrotic syndrome	Atypical CIDP with GBS-like onset, tremor, ataxia	IgG4/IgG3*	Unfixed TBA; fixed CBA; teased fibers; ELISA
CASPR1		CIDP, GBS, neuropathic pain	IgG4, IgG3*	Unfixed TBA; fixed CBA; teased fibers

*IgG3 were found in patients with GBS or in the acute phase of CIDP and may switch to IgG4 in the chronic phase of the disease (5, 6). NMDAR, N-methyl-D-aspartate receptor; TBA, tissue based assay; CBA, cell-based assay; LGI1, leucine-rich glioma-inactivated 1; LE, limbic encephalitis; CASPR2, contactin-associated protein-like 2; AMPAR, amino-3-hydroxy-5-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor; GABA A/B R, gamma-aminobutyric acid A/B receptor; mGluR1/5, metabotropic glutamate receptor type 1/5; NA, not available; DPPX, dipeptidyl-peptidase-like protein-6; CLL, chronic lymphatic leukemia; GlyR, Glycine receptor; SPS, stiff-person syndrome; PERM, progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus; P/Y-type VGCC, P/Q-type voltage gated calcium channel; LEMS, Lambert-Eaton myasthenic syndrome; RIA, radioimmuno assay; AQP4, aquaporin 4; NMOSD, neuromyelitis spectrum disorder; LETM, longitudinally transverse myelitis; ON, optic neuritis; MOG, myelin oligodendrocyte glycoprotein; ADEM, acute disseminated encephalomyelitis; TM, transvers myelitis; CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; GBS, Guillain-Barré syndrome.

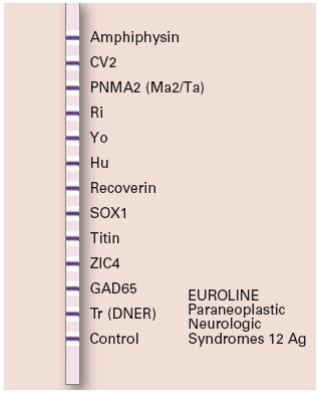
Detection Methods for Autoantibodies in Suspected Autoimmune Encephalitis
Front. Neurol., 10 October 2018 https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00841

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

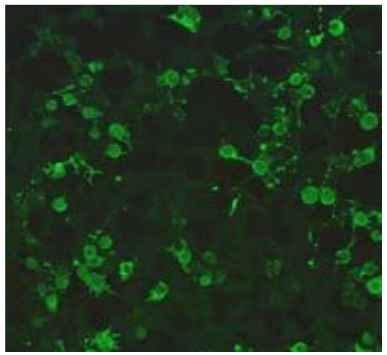
Diagnóstico laboratorial de doenças neurológicas autoimunes



IFI em tecidos (TBA, *tissue based assay*)



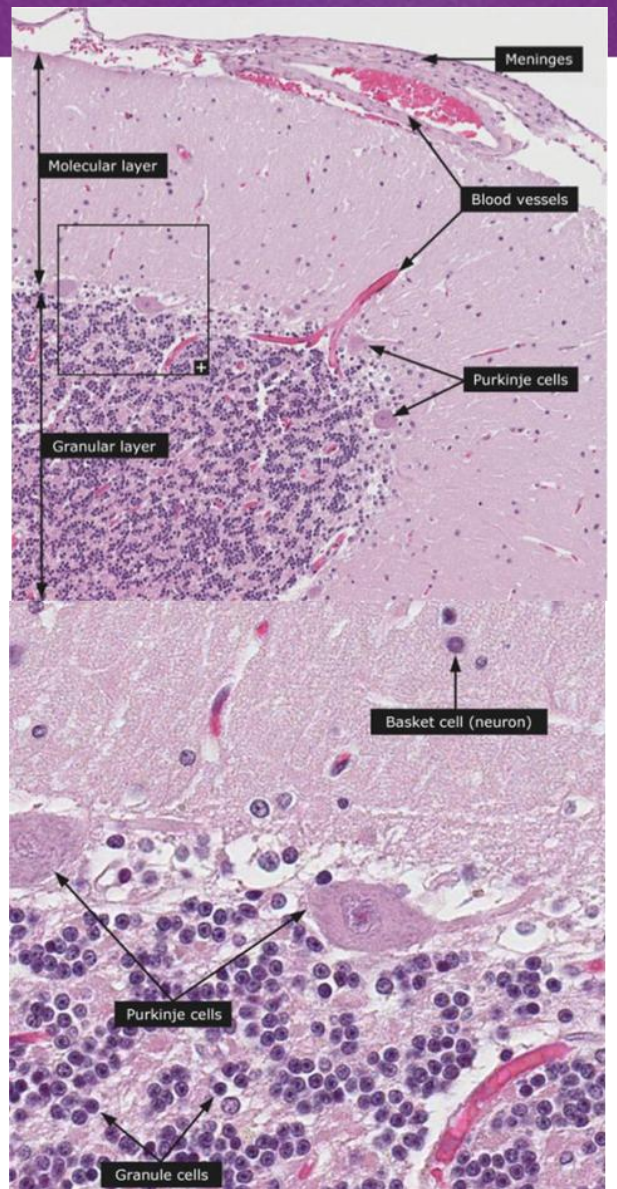
Imunoblot

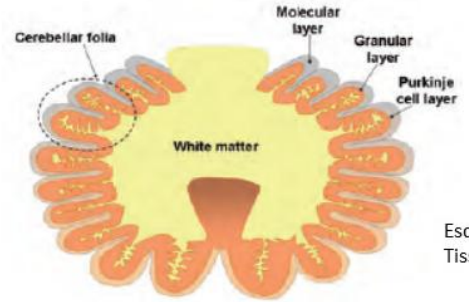


IFI em linhas celulares (CBA, *cell based assay*)

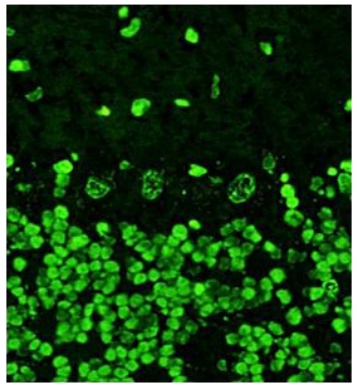
Os métodos de ELISA e RIA podem ser relevantes para deteção de alguns autoanticorpos

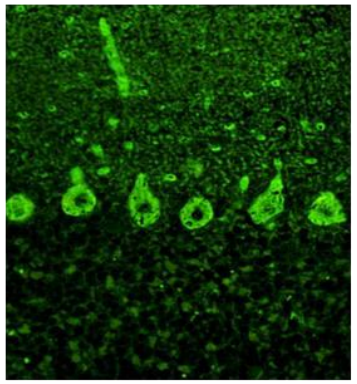
Imunofluorescência indireta em cerebelo de primata

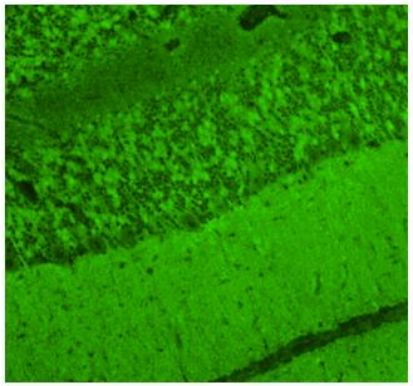




Esquema de cerebelo, adaptada de Atlas of Tissue Autoantibodies 3th Ed. Binding Site



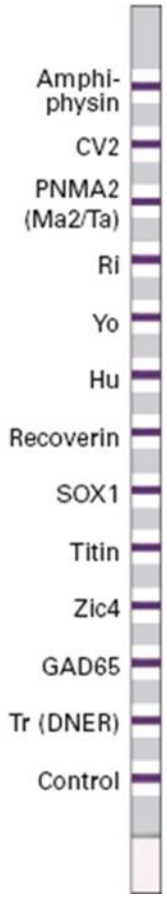


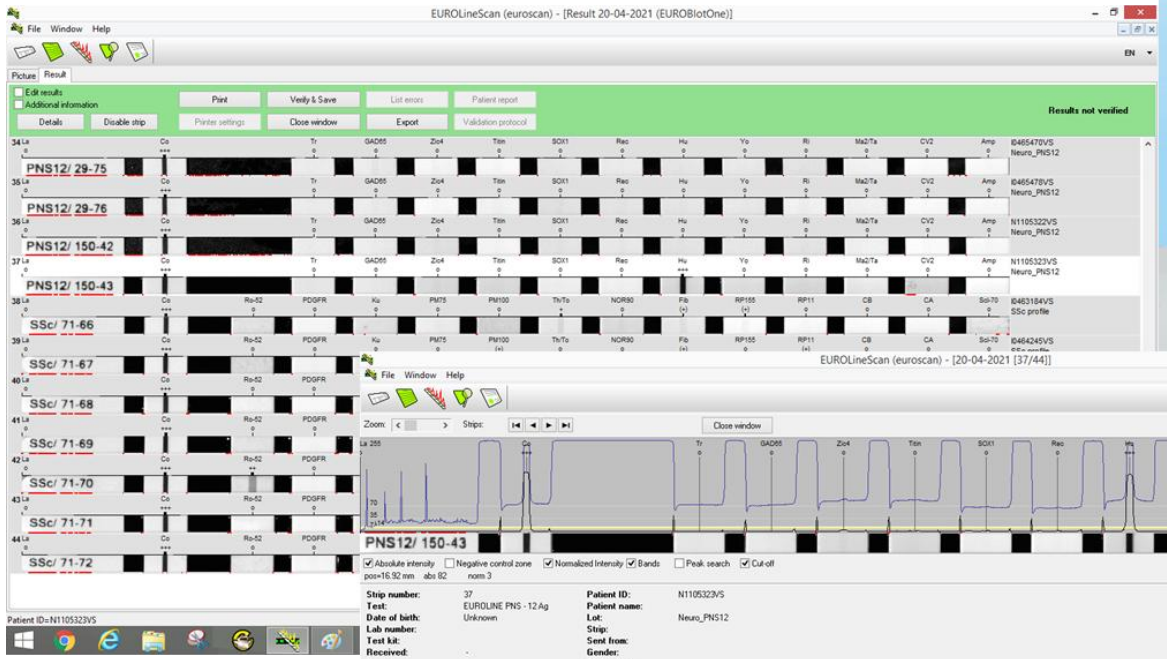


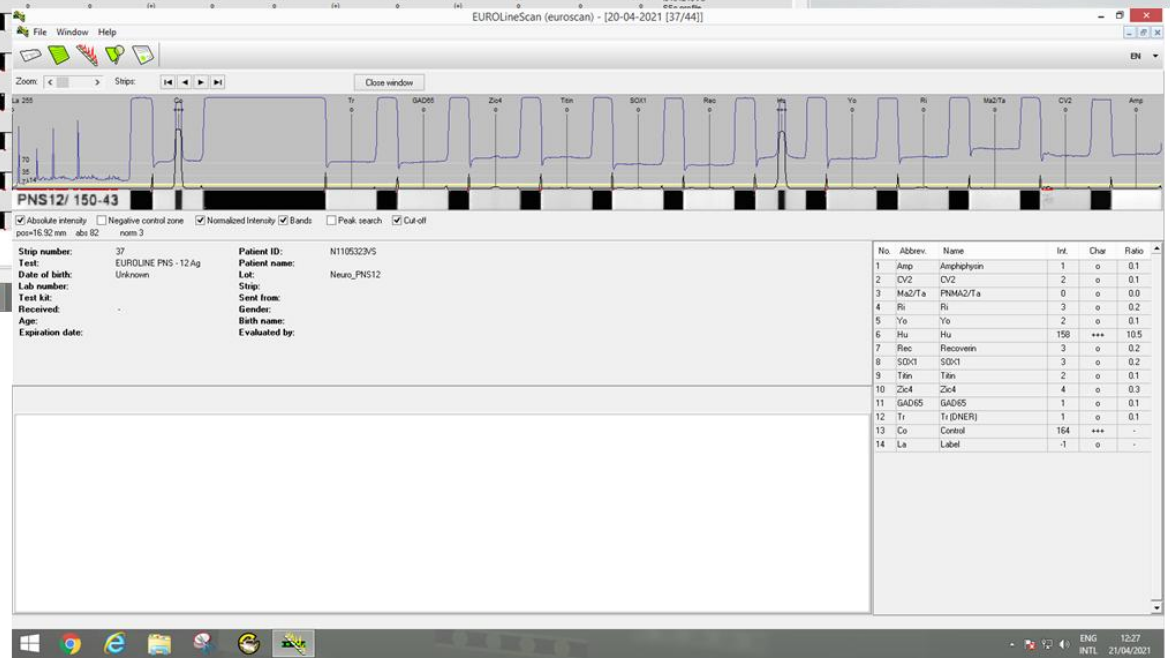
Adaptado de Autoimmune Neurological Disorders, Dominik Jäger, ANL 2018

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Imunoblot

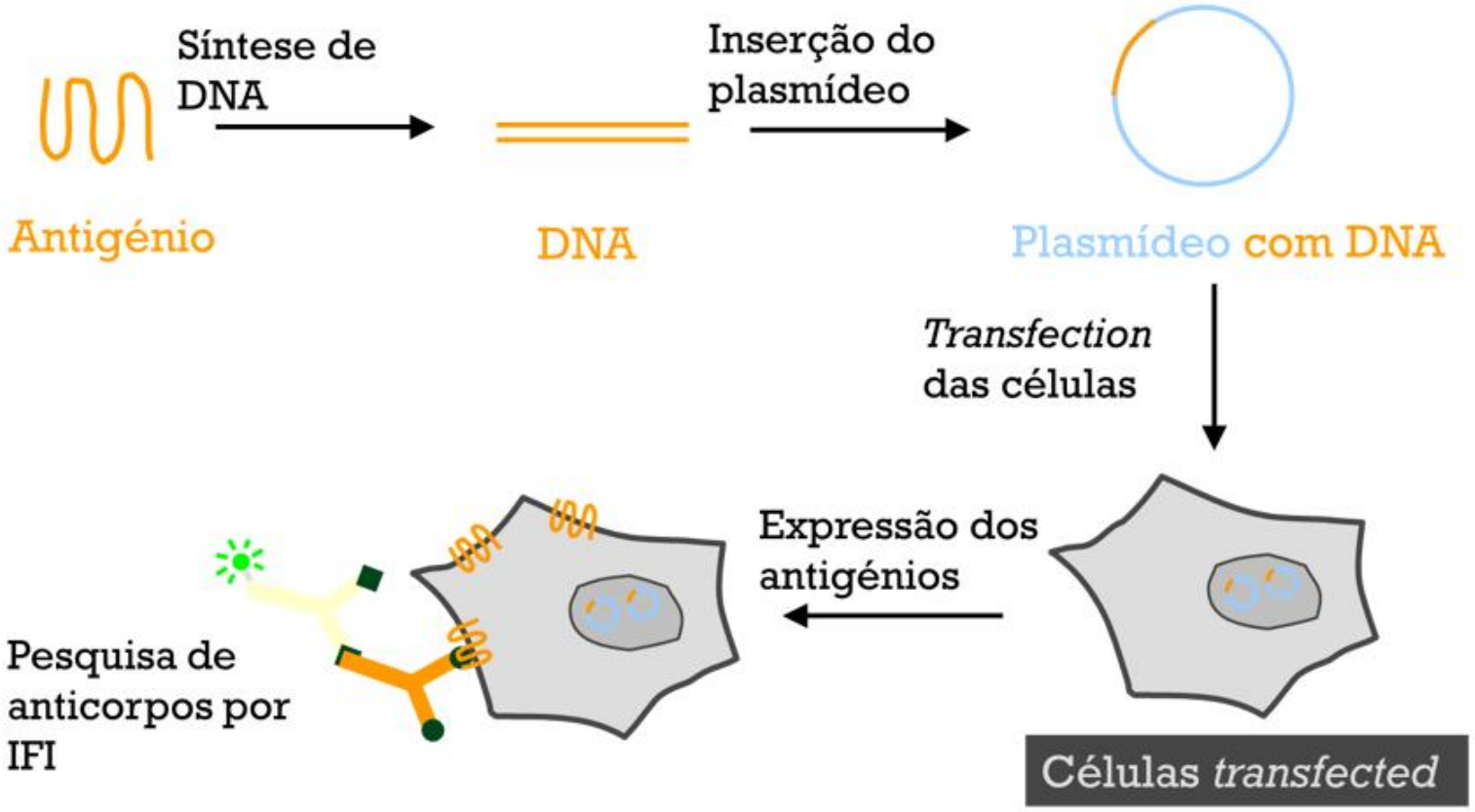






ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Ensaios baseados em linhas celulares



ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

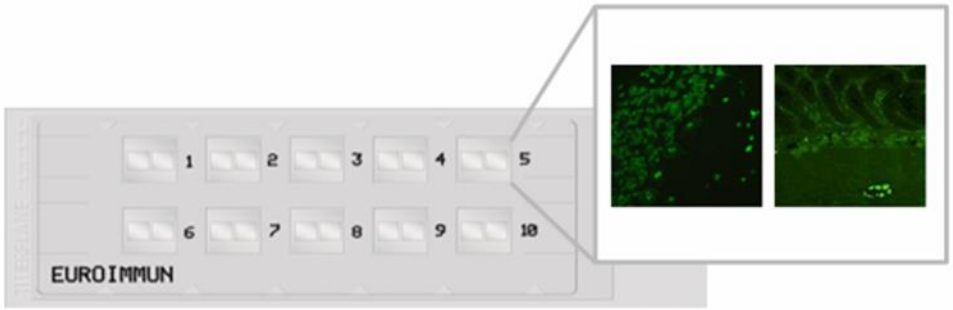
Encefalites Paraneoplásicas

Diagnóstico laboratorial

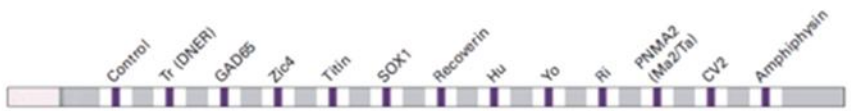
XXV JORNADAS CIENTÍFICAS DE ANÁLISES CLÍNICAS E GENÉTICA HUMANA

Diagnóstico laboratorial

Anticorpos contra antigénios intracelulares



Testes em paralelo é a melhor opção!



IFI

- Alguns padrões de IFI são difíceis de distinguir
- Outros autoanticorpos podem interferir

Imunoblot

- Número limitado de antigénios
- Ag não conformacionais
- Alguns falsos positivos

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Diagnóstico laboratorial

Anticorpos contra antigénios intracelulares

IFI

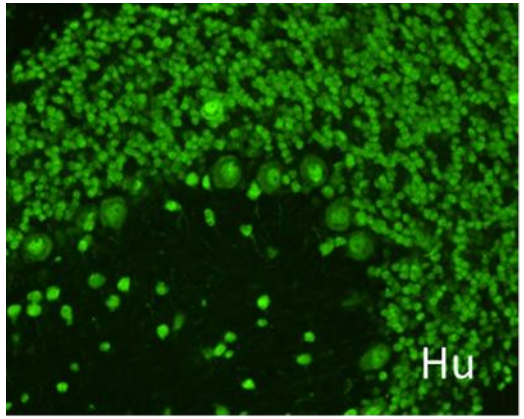
Substrato: secção de tecidos

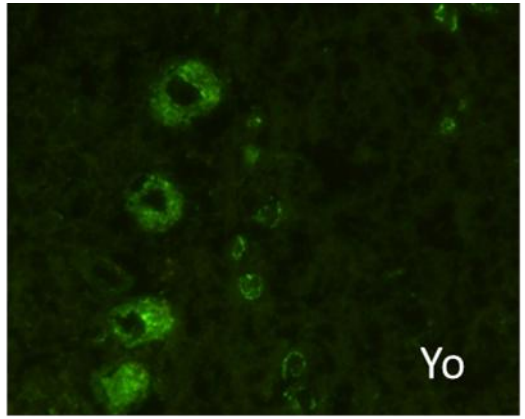
- Cerebelo
- Estômago / Intestino
- Pâncreas
- Hipocampo

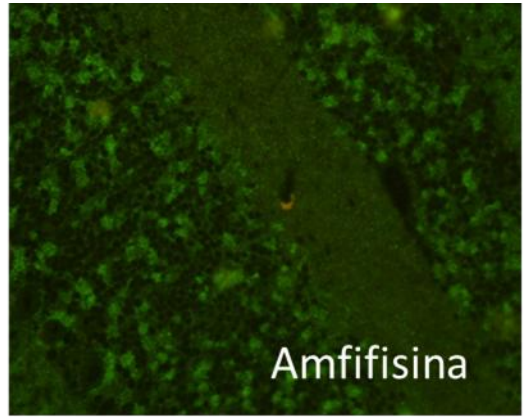
Amostras:

- Soro
- LCR

Conjugado IgG





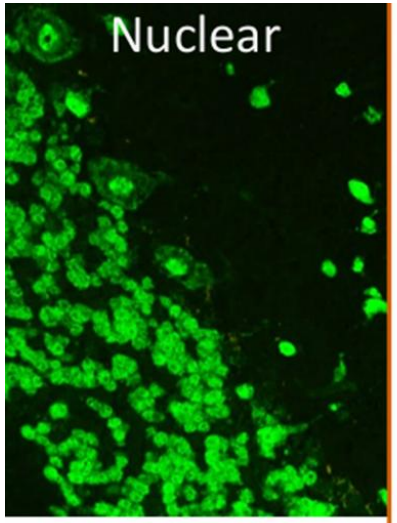


Qualquer padrão sugestivo da presença de anticorpos antineuronais deve ser **confirmado por blot!**

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Diagnóstico laboratorial

Anticorpos contra antigénios intracelulares



Neuronal nuclear

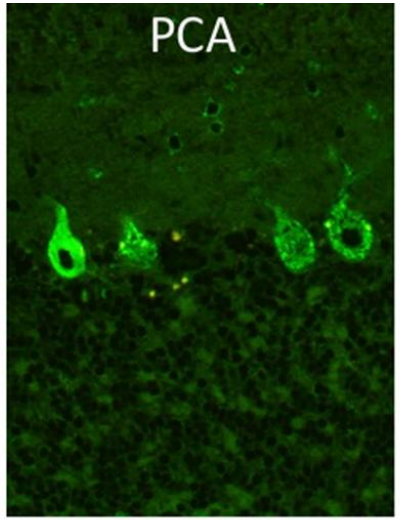
Anti-Hu

Anti-Ri

Anti-ZIC4

AGNA

ANNA-3



Purkinje cell cytopl.

Anti-Yo

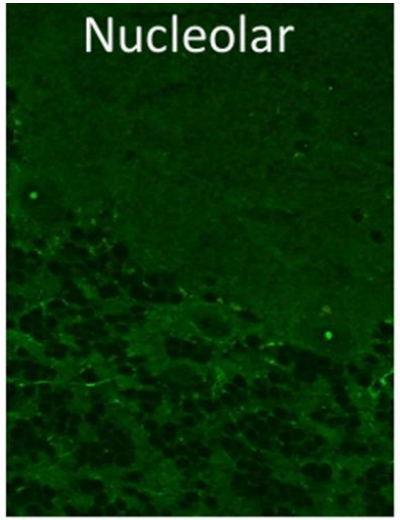
Anti-Tr (DNER)

Anti-ITPR1

Anti-CARPVIII

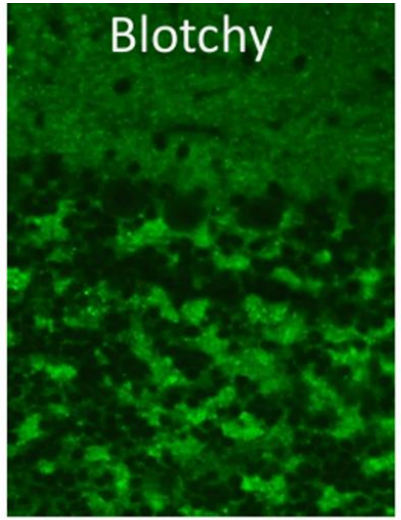
Anti-PCA-2 (MAP1B)

...



Nerve cell nucleoli

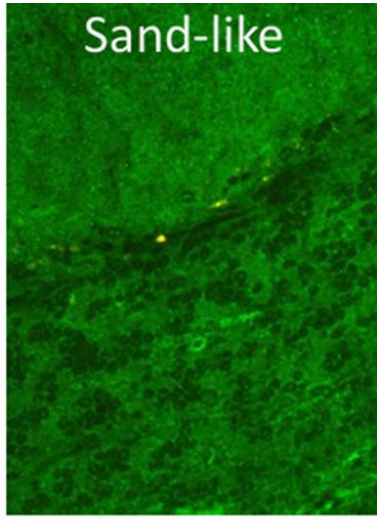
Anti-Ma/Ta



Intracellular synaptic

Anti-Amphiphysin

Anti-GAD



Intracellular

Anti-CV2

High-risk neuronal antibodies

Adaptado de apresentação da EUROIMMUN 2023

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

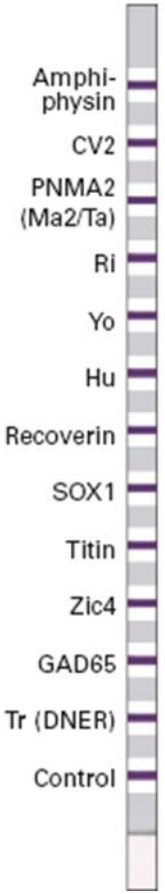
Diagnóstico laboratorial

Anticorpos contra antigénios intracelulares

Confirmação de anticorpo específico por **Lineblot**

- ✓ Testes multiparamétricos para a deteção de autoanticorpos
- ✓ Incubação e leitura automatizados
- ✓ Validados para amostras de soro e LCR
- ✓ Reportar <u>sempre os resultados de IFI e Blot</u>!

Alguns falsos positivos por blot, principalmente para Yo, Zic4, Sox,…



ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Diagnóstico laboratorial

Anticorpos contra antigénios intracelulares

ARTICLE OPEN ACCESS CLASS OF EVIDENCE

Diagnostic yield of commercial immunodots to diagnose paraneoplastic neurologic syndromes

Benoît Déchelotte, MD,* Sergio Muñiz-Castrillo, MD,* Bastien Joubert, MD, Alberto Vogrig, MD, Géraldine Picard, MSc, Véronique Rogemond, PhD, Anne-Laurie Pinto, MSc, Christi e Lombard, PharmD, Virginie Desestret, MD, PhD, Nicole Fabien, PharmD, PhD, and Jérôme Honnorat, M PhD

Correspondence
Dr. Honnorat
jerome.honnorat@chu-lyon.fr

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020;7:e701. doi:10.1212/NXI.000000000000

Melhor correlação entre métodos para títulos mais altos

Doentes com resultados concordantes por ambos os métodos têm uma maior probabilidade de ter PNS do que os que apresentam resultados discordantes

BRIEF RESEARCH REPORT
published: 14 July 2020
doi: 10.3389/fimmu.2020.01482

The Diagnostic Value of Onconeural Antibodies Depends on How They Are Tested

*Raquel Ruiz-García[1], Eugenia Martínez-Hernández[2,3], Albert Saiz[2,3], Josep Dalmau[2,4,5] and Francesc Graus[2]**

[1] *Immunology Department, Centre Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic, Barcelona, Spain,* [2] *Neuroimmunology Program, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain,* [3] *Neurology Service, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain,* [4] *Catalan Institution of Research and Advanced Studies (ICREA), Barcelona, Spain,* [5] *Neurology Department, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, United States*

Encefalites Autoimunes

Diagnóstico laboratorial

XXV JORNADAS CIENTÍFICAS DE ANÁLISES CLÍNICAS E GENÉTICA HUMANA

Anticorpos anti-superfície dos neurónios (ANSA)

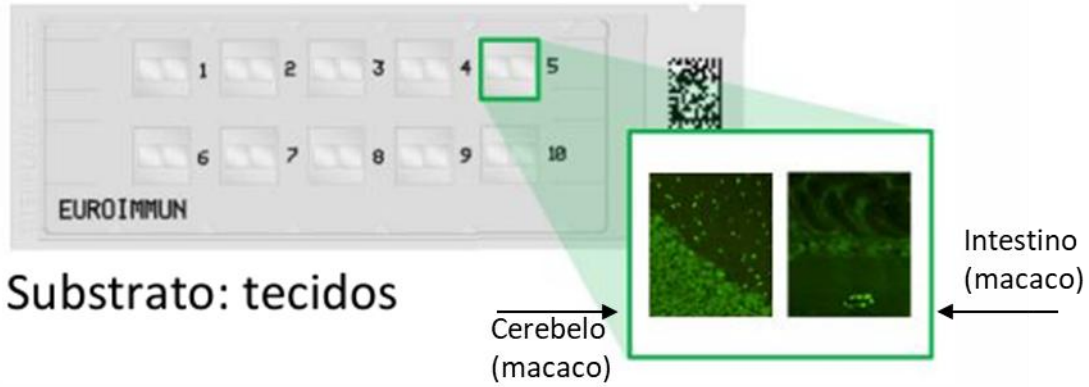
Antigen	Tumor	Main clinical symptoms	Predominant antibody subclass	Most widely used test methods
CENTRAL NERVOUS SYSTEM				
NMDAR	Ovarian teratoma (58% in patients > 18 years)	Encephalitis	IgG1	Unfixed TBA; live/fixed CBA
LGI1	Rarely (thymoma)	LE, faciobrachial dystonic seizures, hyponatremia	IgG4/IgG1	Unfixed TBA; live/fixed CBA
CASPR2	Thymoma (38%)	LE, cerebellar ataxia, Morvan syndrome, peripheral nerve hyperexcitability	IgG4/IgG1	Unfixed TBA; live/fixed CBA
AMPAR	SCLC, breast, thymoma (60%)	LE, psychosis	IgG1	Unfixed TBA; live/fixed CBA
$GABA_BR$	SCLC (50%)	LE, ataxia	IgG1	Unfixed TBA; live/fixed CBA
$GABA_AR$	Thymoma, others (25%)	Status epilepticus, seizures, encephalitis	IgG1	Unfixed TBA; live CBA
mGluR1	Hematologic diseases (30–40%)	Cerebellar ataxia	NA	Unfixed TBA; live/fixed CBA
mGluR5	55% paraneoplastic (Hodgkin, SCLC)	Limbic dysfunction, movement disorders;	IgG1/IgG3	Unfixed TBA; live/fixed CBA
DPPX (Kv4.1)	Follicular B cell lymphoma, CLL	Hallucinations, agitation, myoclonus, tremor, seizures, diarrhea	IgG4/IgG1	Unfixed TBA; live/fixed CBA
IgLON5	–	Non-REM and REM-sleep disorder,	IgG4/IgG1	Unfixed TBA; live/fixed CBA

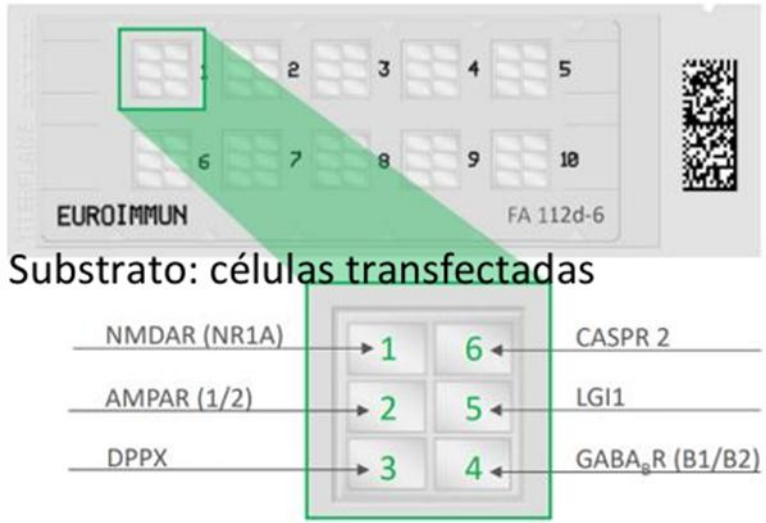
Detection Methods for Autoantibodies in Suspected Autoimmune Encephalitis
Front. Neurol., 10 October 2018 https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00841

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Diagnóstico laboratorial

Anticorpos contra antigénios de superfície dos neurónios (ANSA)



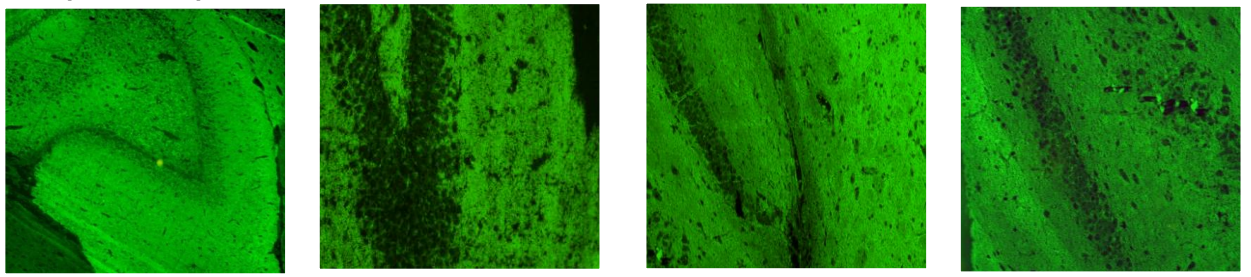


ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

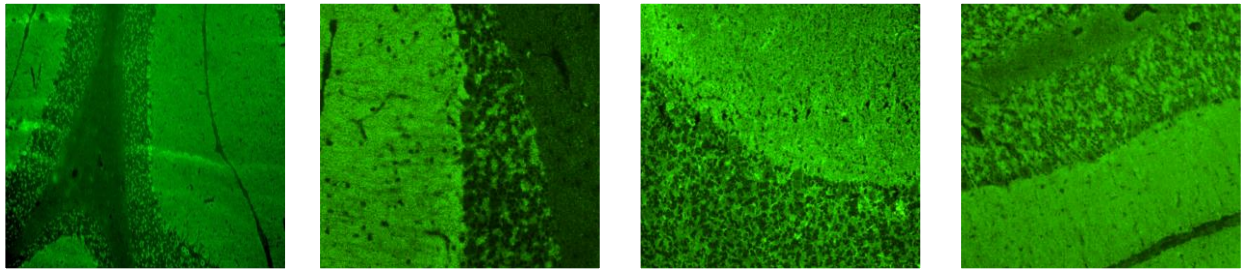
Diagnóstico laboratorial

Anticorpos contra antigénios de superfície dos neurónios (ANSA)

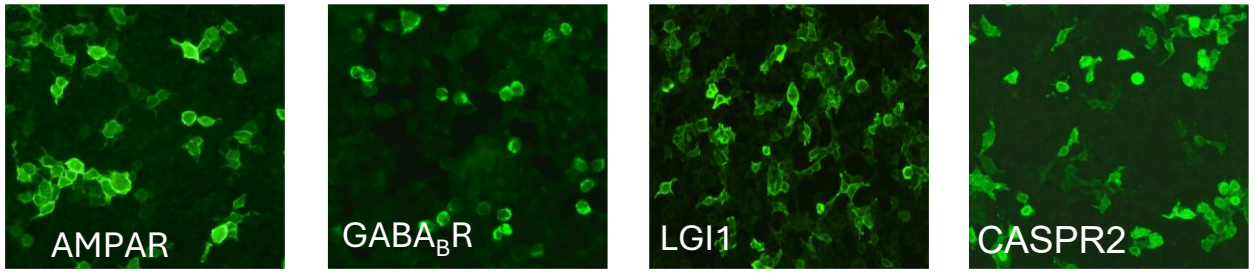
Hipocampo



Cerebelo



Padrão característico, mas não específico!



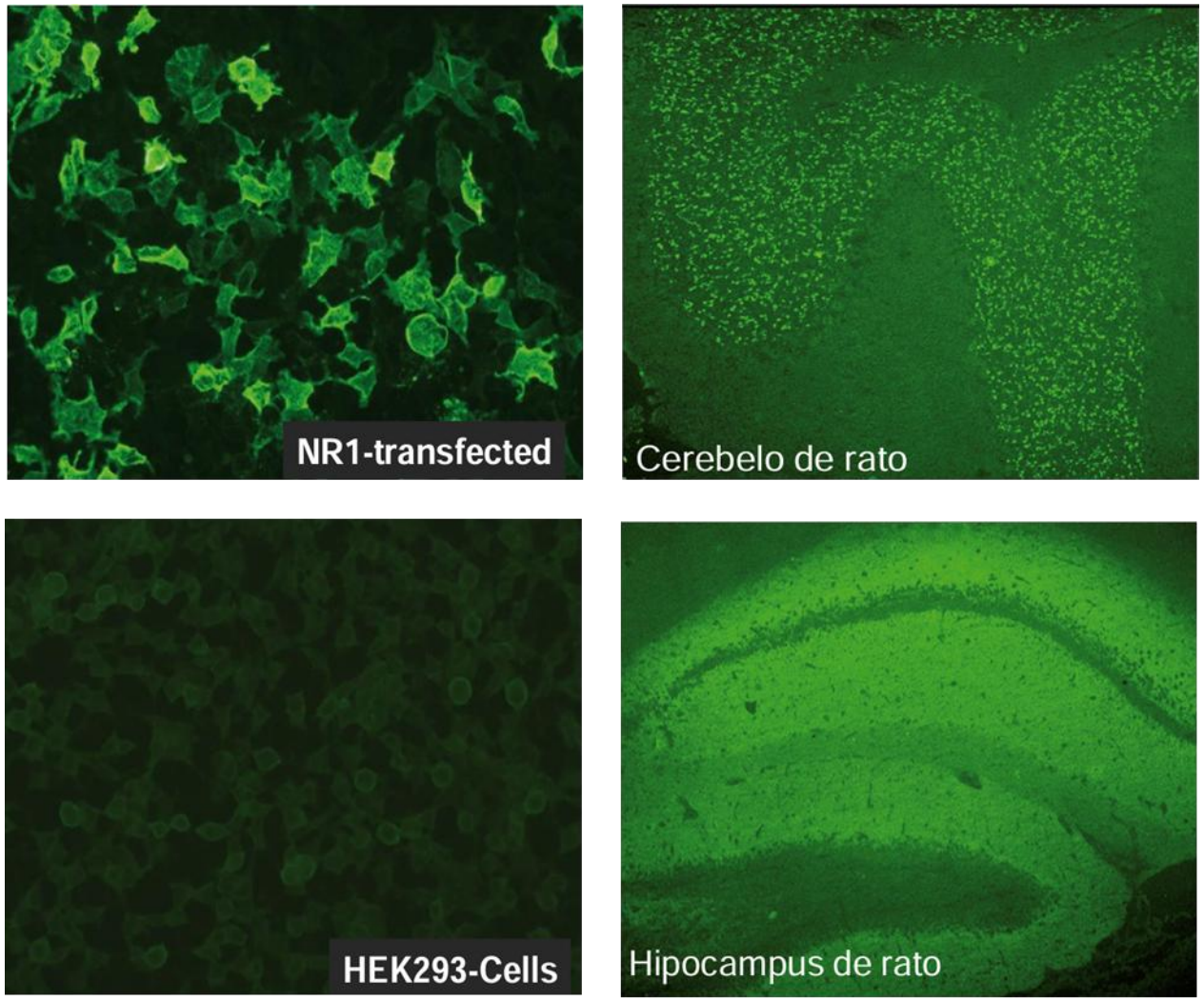
CBA

Wandinger et al., J.Lab Med 2011

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Diagnóstico laboratorial

Anticorpos anti-NMDAR



Wandinger et al., J.Neuroimmunol. 2010

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Encefalite anti-NMDAR

É a encefalite autoimune mais frequente.

Descrita pela primeira vez em 2005 (Dalmau et al).

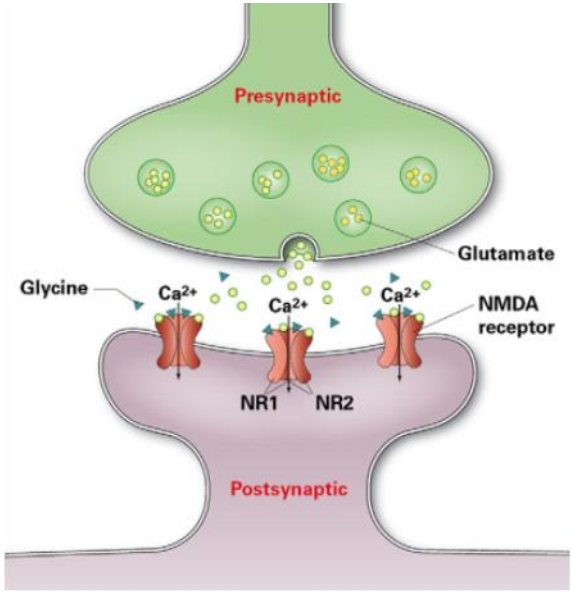
Em 2007 foram identificados os anticorpos anti-recetor do glutamato tipo N-metil-D-Aspartato (NMDAR) (Dalmau et al).

O recetor do NMDA é um recetor ionotrópico pós-sináptico composto por 4 subunidades (2GluN1 e 2GluN2).

Tem um papel crucial nos mecanismos de plasticidade sináptica necessários à aprendizagem, memória e cognição.

Os anticorpos são dirigidos para uma região extracelular da subunidade GluN1 do recetor do glutamato, tipo NMDA.

A deteção destes anticorpos no soro e/ou LCR é fundamental para o diagnóstico definitivo.



Wandinger, K. P., Saschenbrecker, S., Stoecker, W., & Dalmau, J. (2011). Anti-NMDA-receptor encephalitis: A severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *Journal of Neuroimmunology*, *231*(1–2), 86–91. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.09.012

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Encefalite anti-NMDAR

Critérios de diagnóstico 2012

- Baseados nos resultados dos testes de pesquisa de autoanticorpos e na resposta à imunoterapia.

Critérios de diagnóstico 2016

- Novos critérios de diagnóstico baseados em manifestações clínicas e exames de diagnóstico de fácil acesso – RMN, EEG, citoquímico de LCR.

Encefalite anti-NMDAR provável*
O diagnóstico pode ser estabelecido na presença de três dos critérios seguintes: 1. Instalação rápida (<3 meses) de pelo menos 4 dos seis principais grupos de sintomas: • Alterações do comportamento (psicose) ou disfunção cognitiva • Alterações no discurso (afasia, redução verbal, mutismo) • Crises epiléticas • Distúrbios do movimento, discinesias, ou rigidez/postura anormal • Níveis de consciência diminuídos • Disfunção autonómica ou hipoventilação central 2. Pelo menos um dos seguintes resultados de exames complementares: • EEG anormal (lentificação focal ou difusa, atividade desorganizada, atividade epileptiforme, ou traçado "extreme delta brush" • LCR com pleocitose ou bandas oligoclonais 3. Exclusão de outros distúrbios A presença de três dos sintomas acima descritos acompanhado de um teratoma sistémico, faz diagnóstico.
Encefalite NMDAR definitiva*
1. Anticorpos IgG contra a subunidade GluN1 do receptor NMDAR**, na presença de um ou mais dos sintomas referidos no item 1, após exclusão razoável de outos distúrbios.
*Doentes com história de encefalite por vírus de herpes simplex nas semanas anteriores podem ter sintomas neurológicos imunomediados (encefalite pós-HSE). ** O screening de anticorpos deve incluir o LCR. Se apenas for utilizado o soro devem ser incluídos testes confirmatórios (ex. culturas de neurónios ou IHQ, além do CBA).

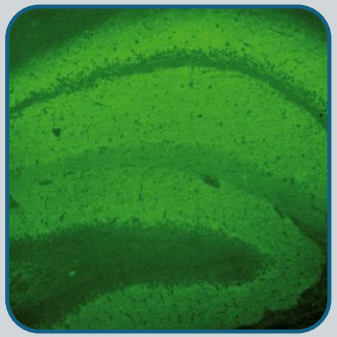
Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol. 2016 Apr;15(4):391-404. doi:10.1016/S1474-4422(15)00401-9. Epub 2016 Feb 20. PMID: 26906964; PMCID: PMC5066574.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Encefalite anti-NMDAR

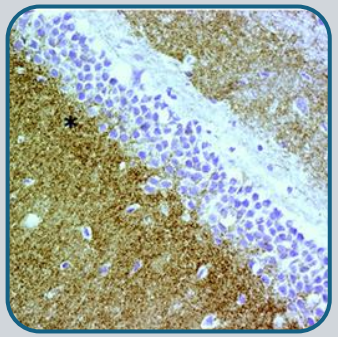
Anticorpos anti-NMDAR

- Pesquisa de anticorpos IgG anti-subunidade GluN1 do NMDAR em soro e LCR.
- A IgG1 é o subtipo dominante.
- Antigénios conformacionais.
- Estudo no LCR com melhor sensibilidade e especificidade.
- Boa correlação entre a melhoria dos sinais clínicos e decréscimo do título dos Ac no LCR.



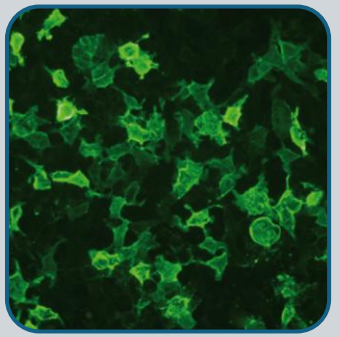
Imunofluorescência indireta (IFI) em tecidos

Cerebelo e hipocampo de rato

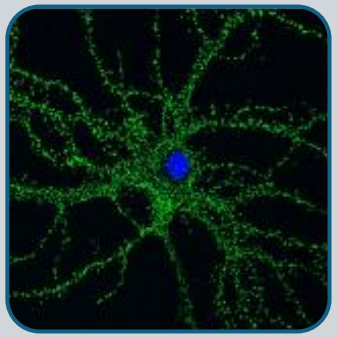


Imunohistoquímica (IHQ)

Cerebelo e hipocampo de rato



IFI em linhas celulares (CBA, *cell based assay*)



IHC ou IFI em culturas celulares de neurónios

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Encefalite anti-NMDAR

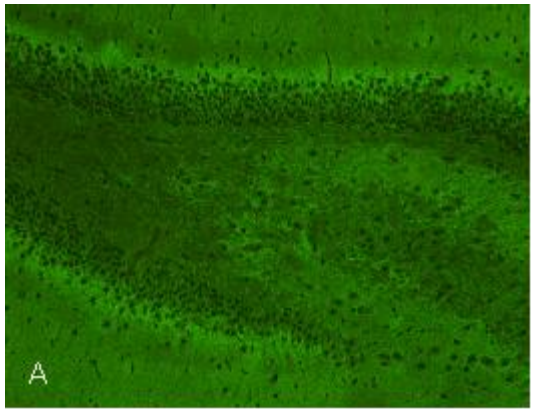
Anticorpos anti-NMDAR

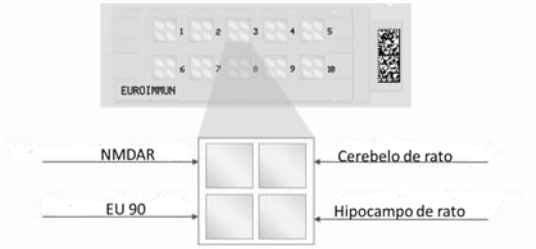
Imunofluorescência indireta

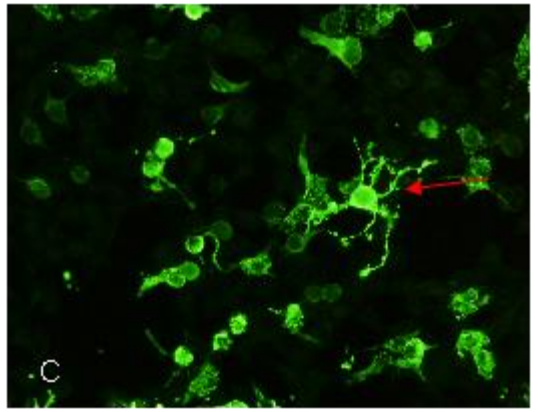
- Utiliza cortes de hipocampo de rato e cerebelo de rato ou macaco.
- Padrão característico apresenta marcação da camada molecular interna do hipocampo (A) (padrão “neuropil”) e da camada granular do cerebelo (B).

Cell-based assay

- Utiliza linhas celulares (HEK 293) transfectadas com DNA complementar para a subunidade GluN1 do NMDAR expressando o antigénio alvo na superfície celular (C).







IFI em hipocampo de rato (A), cerebelo de rato (B) e céls HEK transfectadas com GluN1 (C). Amp. 400x. **©ULSSA**

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Anticorpos anti-canais de potássio (VGKC)

Anti-LGi1 e anti-CASPR2

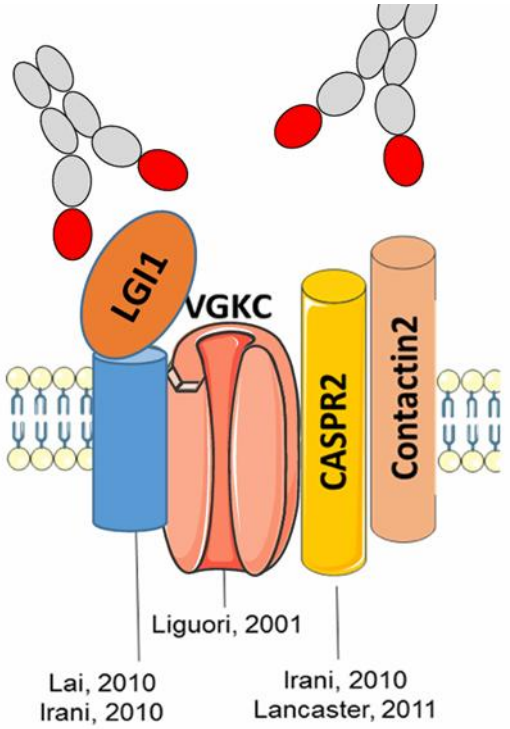
Os anticorpos anti-complexo VGKC (*voltage-gated potassiun channel*) têm sido associados a um largo espectro de fenótipos que variam desde diferentes formas de hiperexcitabilidade do nervo periférico até à síndrome de Morvan, encefalite límbica e epilepsia, incluindo crises distónicas faciobraquiais (FBDS).

O radioimunoensaio (RIA) é o método de referência para a determinação dos anticorpos anti-complexo VGKC.

Títulos altos frequentemente associados a anticorpos anti-**LGi1** e anti-**CASPR2**, cuja pesquisa é realizada por CBA.

Baixos títulos em doentes sem alterações neurológicas.

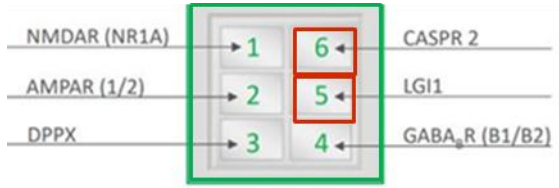
Os doentes apresentam resposta variável ao tratamento imunossupressor.



ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Anticorpos anti-canais de potássio (VGKC)

Anti-LGi1 e anti-CASPR2



LGi1 (*Leucine rich glioma inactivated 1*)

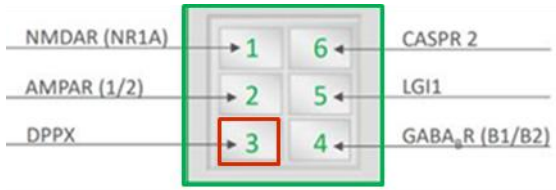
- Encefalite límbica, FBDS
- Baixa associação a neoplasia (5 a 10% timoma)
- Hiponatremia (60%)
- ± 10% positivo apenas no soro

CASPR2 (*Contactin associated protein-like 2*)

- Síndrome de Morvan, encefalite límbica, neuromiotonias
- Rara associação a neoplasia (timoma)
- Positivo ≥1:100 (1:10 a 1:32 em zona cinzenta)

Anticorpos anti-DPPX
(*Dipeptidyl-peptidase-like protein-6*)

- A encefalite anti-DPPX é uma forma rara de encefalite autoimune caracterizada pela presença de anticorpos contra a subunidade kv 4.2 dos canais de potássio.



- A encefalite anti-DPPX apresenta características clínicas distintas, com problemas gastrointestinais proeminentes, incluindo diarreia grave e perda de peso, seguidos de sintomas neurocognitivos e psiquiátricos.

- A evolução temporal dos sintomas gastrointestinais predominantes para o envolvimento neurológico multissistémico é uma característica marcante que pode auxiliar no reconhecimento precoce desta condição autoimune rara, mas tratável.

Eric Roddy et al. Clinical Parkinsonism & Related Disorders 12 (2025)

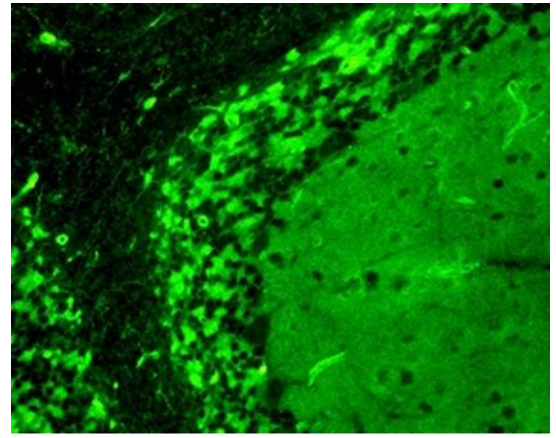
ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Anticorpos anti-IgLON5

(Immunoglobulin-like cell adhesion molecule 5)

"A novel NREM and REM parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies against IgLON5: a case series, pathological features, and characterization of the antigen"

Sabater et al. Lancet Neurology 2014



IFI em cerebelo de macaco. Amp. 400x.
©ULSSA

Identificado em doentes com taupatia atípica, declínio cognitivo, alterações da marcha, parassónia e disfunção respiratória durante o sono.

Contrariamente ao que acontece com a maioria das encefalites com apresentação aguda, pode ter uma apresentação clínica indolente, com evolução de vários anos.

Deve ser considerado no diagnóstico diferencial com EAI, CJD, demência rapidamente progressiva

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Parecidos mas diferentes...

Ac onconeuronais

Indivíduos mais velhos

>90% com associação a SPN

Sem resposta a imunoterapia

Ac não patogénicos

Ac anti-NMDAR

Mulheres jovens

30% associados a SPN

Respondem à imunoterapia

Ac patogénicos

Ac anti-LGi1

Homens mais velhos

Sem associação a SPN

Respondem à imunoterapia

Ac patogénicos

Ac anti-IgLON5

Mulheres mais velhas

Sem associação a SPN

Sem resposta a imunoterapia

Ac patogénicos

Anticorpos anti-MOG
(Glicoproteína de oligodendrócitos de mielina)

Proteína de membrana expressa na superfície celular dos oligodendrócitos.

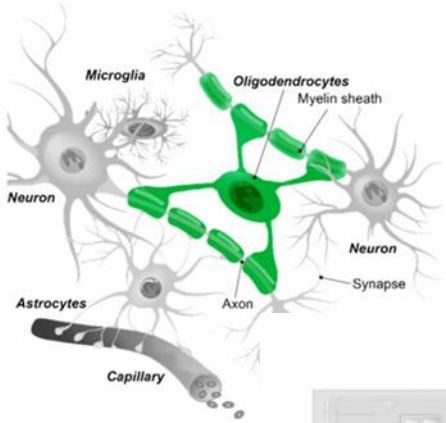
Anticorpos anti-MOG estão associados a uma nova entidade.

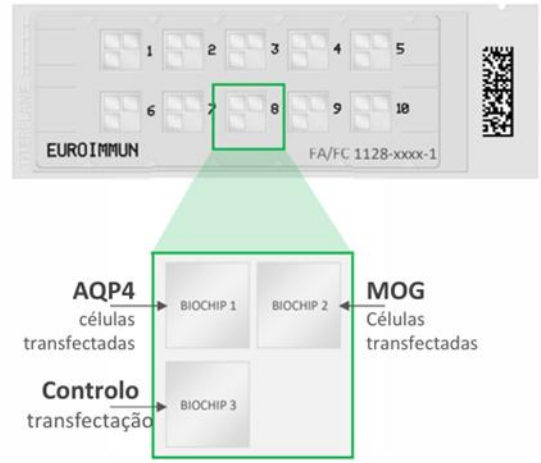
MOGAD (*MOG associated disease*) tem um curso de doença menos severo, pacientes mais jovens.

Seroprevalência e apresentação clínica são dependentes da idade.

Nas crianças, associa-se frequentemente à encefalomielite aguda disseminada (ADEM).

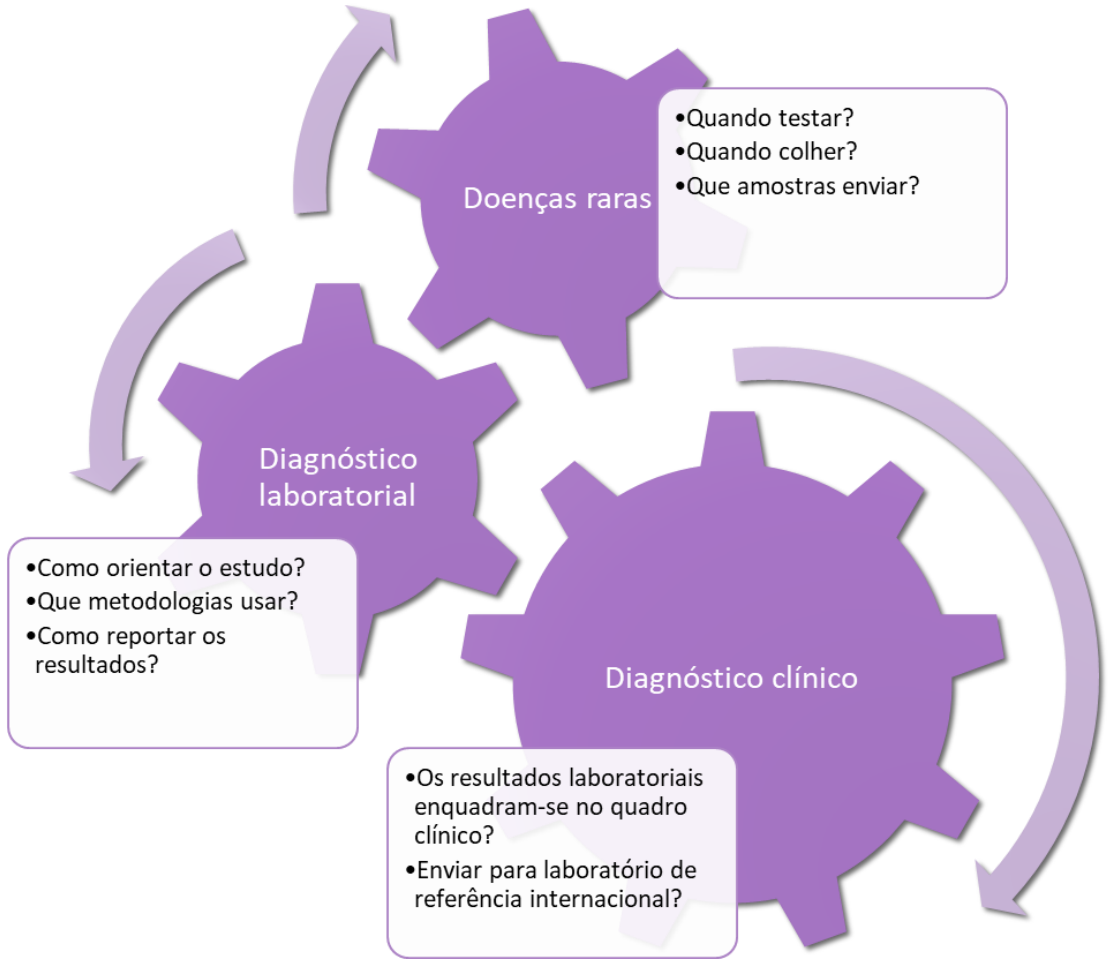
Ensaios em células transfectadas são fortemente recomendados para o diagnóstico de NMOSD e MOGAD.





ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

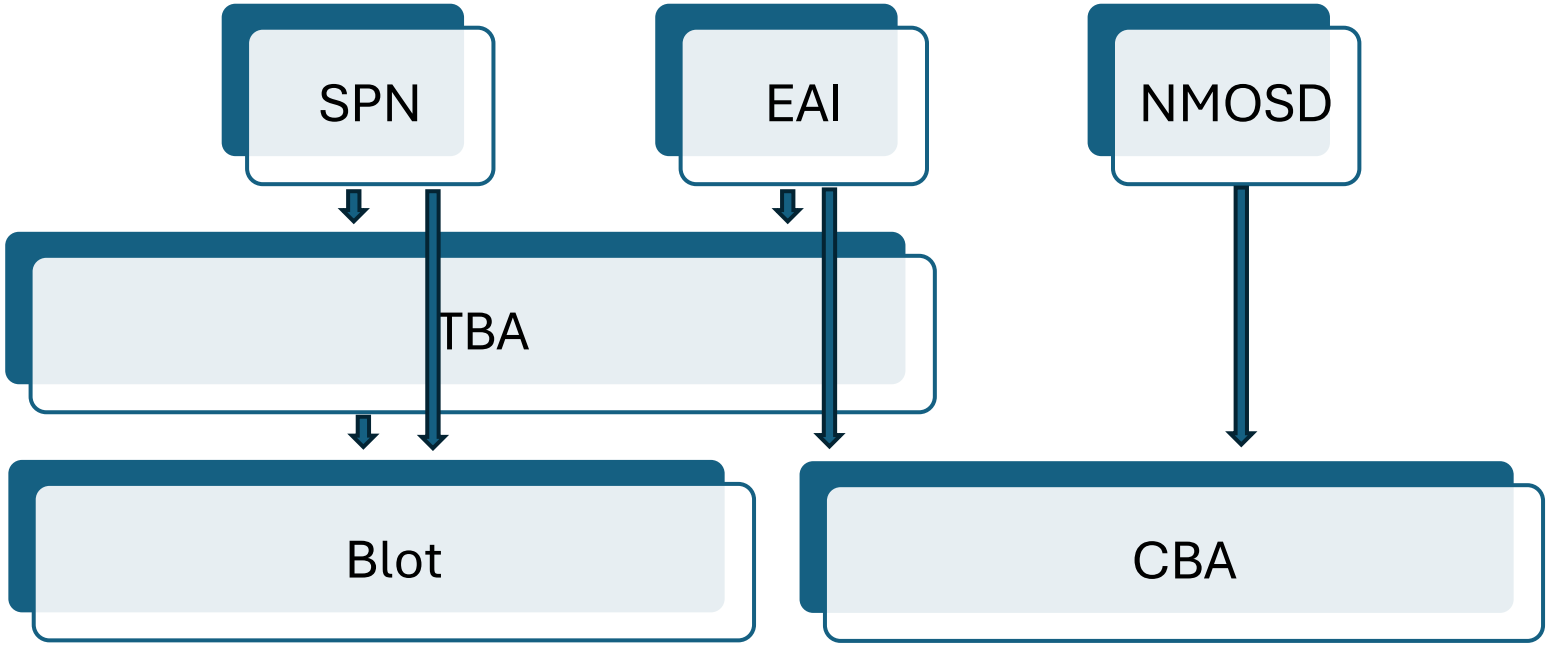
Desafios...



ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Algoritmo de diagnóstico

Exclusão de outras potenciais causas
(infeciosa, traumática, tóxica, tumoral ou de outras doenças neurológicas pré-existentes)



ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Harmonização na deteção de autoanticorpos nas Síndromes neurológicas paraneoplásicas

Estudo realizado pelo **grupo EASI** (*European Autoimmunity Standardization Initiative*) revelou grande variabilidade na metodologia utilizada para a deteção de autoanticorpos nas Síndromes Neurológicas Paraneoplásicas a nível da **execução, emissão de relatórios** e **controlo de qualidade**.

Clin Chem Lab Med. 2025 Oct 7;64(2):390-400. doi: 10.1515/cclm-2025-1030. Print 2026 Jan 29.

Towards harmonization of autoantibody detection in relation to paraneoplastic neurological syndromes (PNS): a European Survey on laboratory practices

Matthijs Oyaert [1], Marco Schreurs [2], David Goncalves [3], Dina Patel [4], Ravishankar Sargur [4], Carol Stanley [4], Monica Probst [5], Marie-Agnès Durey [6], Jan Damoiseaux [7], Carolien Bonroy [1 8]

Affiliations + expand

PMID: 41047952 DOI: 10.1515/cclm-2025-1030

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Harmonização na deteção de autoanticorpos nos Síndromes neurológicos paraneoplásicos

Iniciativa do grupo EASI (*European Autoimmunity Standardization Initiative*)

Questionário

- Métodos
- Ferramentas digitais
- Interpretação
- Contexto Clínico
- Controlo de Qualidade

Distribuído

- UK NEQAS (n=182)
- IfQ Lübeck (n=199)

Participantes

- 139 laboratórios

Harmonização na deteção de autoanticorpos nas Síndromes neurológicas paraneoplásicas

Iniciativa do grupo EASI (*European Autoimmunity Standardization Initiative*)

Metodologia

- IFI em cerebelo para soro e LCR
- Blots para soro e LCR
- Algoritmo de diagnóstico
- Não existe protocolo standard

IFI

- Diluição das amostras
- Cortes de tecidos
- Conjugados

Blot

- Composição do blot
- Soro e LCR

Interpretação

- Leitura/ digitalização
- Formas de reportar resultado

Controlo de qualidade

- 89% utiliza QC interno para IFI
- Apenas 48% utiliza QC interno nos blot
- 43% participam em múltiplos programas EQA

Encefalite autoimune

Discussão

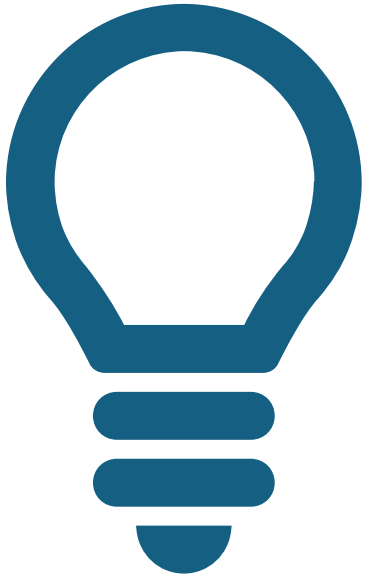
Os resultados devem ser sempre interpretados no contexto da informação clínica. Na presença de um resultado inesperado positivo ou negativo, dever-se-á proceder à repetição do ensaio ou realizar teste confirmatório por outra metodologia.

A gravidade, severidade e urgência de diagnóstico destas patologias justificam o estudo emparelhado de soro e LCR para a pesquisa destes anticorpos.

A deteção rápida e específica dos anticorpos em soro e LCR permite iniciar um tratamento dirigido, mais agressivo, e melhorar o prognóstico dos doentes.

A estreita colaboração com os serviços clínicos, em particular o Serviço de Neurologia, do nosso Centro Hospitalar tem contribuído para o crescimento desta área de diagnóstico e beneficiado a qualidade dos cuidados prestados aos doentes com estas patologias.

Conclusões



- A identificação de novos anticorpos anti-neuronais aumentou consideravelmente o diagnóstico de doenças neurológicas autoimunes.
- A deteção destes autoanticorpos pode confirmar um diagnóstico, permitindo um tratamento mais rápido de forma a preservar a função neurológica e, nalguns casos, a vida do doente.
- A informação clínica é extremamente importante para a orientação do estudo.
- O tipo de amostra, soro/LCR condiciona o espectro de autoanticorpos a determinar.
- O laboratório deve seguir as orientações internacionais tendo como objetivo oferecer os melhores métodos disponíveis com melhor sensibilidade/especificidade.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Bibliografia

Ángela Carrasco, Inmaculada Alarcón, Concepción González, Francesc Graus. Identificación y utilidad clínica de los anticuerpos antineuronales. Inmunología,Volume 33, Issue 4,2014,Pages 128-136,ISSN 0213-9626. https://doi.org/10.1016/j.inmuno.2014.04.003.

Déchelotte, B., Muñiz-Castrillo, S., Joubert, B., Vogrig, A., Picard, G., Rogemond, V., Pinto, A. L., Lombard, C., Desestret, V., Fabien, N., & Honnorat, J. (2020). Diagnostic yield of commercial immunodots to diagnose paraneoplastic neurologic syndromes. Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation, 7(3), e701. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000701

Fernández-Fournier M, Lacruz L, Nozal P, Chico JL, Tallo´n Barranco A, Otero-Ortega L, Corral I and Carrasco A (2022) The study of neural antibodies in neurology: A practical summary. Front. Immunol. 13:1043723. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1043723

Gilligan, M., McGuigan, C., & McKeon, A. (2024). Autoimmune central nervous system disorders: Antibody testing and its clinical utility. *Clinical biochemistry*, *126*, 110746. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2024.110746

Graus, F., Titulaer, M. J., Balu, R., Benseler, S. M., Bien, C. G., Cellucci, T., Cortese, I., Dale, R. C., Gelfand, J. M., Geschwind, M. D., Glaser, C. A., Honnorat, J., Höftberger, R., Iizuka, T., Irani, S. R., Lancaster, E., Lypoldt, F., Pruss, H., Rae-Grant, A., … Dalmau, J. (2016). A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurology - NIH*, *15*(4), 391–404. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9.A

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Bibliografia

Graus, F., Vogrig, A., Muñiz-Castrillo, S., Antoine, J. C. 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). 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). https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70282-5

Leypoldt, F., Dalmau, J. *et al.* Autoimmune encephalitis. *Nat Rev Dis Primers* **11**, 65 (2025). https://doi.org/10.1038/s41572-025-00650-1

Masciocchi, S., Businaro, P., Scaranzin, S., Morandi, C., Franciotta, D., & Gastaldi, M. (2024). General features, pathogenesis, and laboratory diagnostics of autoimmune encephalitis. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, *61*(1), 45–69. https://doi.org/10.1080/10408363.2023.2247482

McKeon, A., & Pittock, S. J. (2011). Paraneoplastic encephalomyelopathies: pathology and mechanisms. Acta neuropathologica, 122(4), 381–400. https://doi.org/10.1007/s00401-011-0876-1

Nagata N, Kanazawa N, Mitsuhata T, Iizuka M, Nagashima M, Nakamura M, Kaneko J, Kitamura E, Nishiyama K and Iizuka T (2023) Neuronal surface antigen-specific immunostaining pattern on a rat brain immunohistochemistry in autoimmune encephalitis. Front.Immunol.13:1066830. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1066830

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Bibliografia

Oyaert, Matthijs, Schreurs, Marco, Goncalves, David, Patel, Dina, Sargur, Ravishankar, Stanley, Carol, Probst, Monica, Durey, Marie-Agnès, Damoiseaux, Jan and Bonroy, Carolien. "Towards harmonization of autoantibody detection in relation to paraneoplastic neurological syndromes (PNS): a European Survey on laboratory practices" *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, vol. 64, no. 2, 2026, pp. 390-400. https://doi.org/10.1515/cclm-2025-1030

Ricken, G., Schwaiger, C., De Simoni, D., Pichler, V., Lang, J., Glatter, S., Macher, S., Rommer, P. S., Scholze, P., Kubista, H., Koneczny, I., & Höftberger, R. (2018). Detection methods for autoantibodies in suspected autoimmune encephalitis. *Frontiers in Neurology*, *9*(OCT), 1–12. https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00841

Ruiz-García R, Martínez-Hernández E, Saiz A, Dalmau J and Graus F (2020) The Diagnostic Value of Onconeural Antibodies Depends on How They Are Tested. Front. Immunol. 11:1482. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01482

Sabater, L., Gaig, C., Gelpi, E., Bataller, L., Lewerenz, J., Torres-Vega, E., Contreras, A., Giometto, B., Compta, Y., Embid, C., Vilaseca, I., Iranzo, A., Santamaría, J., Dalmau, J., & Graus, F. (2014). A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. The Lancet. Neurology, 13(6), 575–586. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70051-1

Wandinger, K.-P., Klingbeil, C., Gneiss, C., Waters, P., Dalmau, J., Saschenbrecker, S., Borowski, K., Deisenhammer, F., Vincent, A., Probst, C., & Stöcker, W. (2012). New serological markers for the differential diagnosis of autoimmune limbic encephalitis 1) . *LaboratoriumsMedizin*, *35*(6). https://doi.org/10.1515/jlm.2011.059et

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

OBRIGADO

Paula Lino Carneiro

paulacarneiro.imunologia@chporto.min-saude.pt

ULS de Santo António

222077500 Ext. 4260/4263

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

XXV JORNADAS CIENTÍFICAS DE ANÁLISES CLÍNICAS E GENÉTICA HUMANA