

Diagnóstico de encefalite límbica não paraneoplásica de etiologia imunomediada: estudo de caso e revisão de literatura

Diagnosis of immune-mediated non-paraneoplastic limbic encephalitis: case report and literature review

Bruno Camporeze¹, Felipe de Oliveira Ribeiro¹, Cesar Henrique Spadafora da Silva¹, Felipe Lopes Soffiatti¹, Danielle Honaga¹, Vanessa Fabri Gonçalves², Gustavo Pignatari Rosas Mamprin¹, Karen Antonia Giroto Takazaki¹

RESUMO

A encefalite límbica vem sendo descrita como um distúrbio neurológico raro, que afeta seletivamente as estruturas do sistema límbico. Clinicamente, é caracterizada como uma desordem neurológica debilitante, que se desenvolve como encefalopatia rapidamente progressiva, causada por inflamação encefálica. Objetivamos aqui relatar um caso de encefalite do sistema límbico de provável etiologia autoimune para melhor conhecimento da comunidade médica, bem como averiguar métodos diagnósticos deste quadro. Paciente do sexo masculino, 59 anos, admitido em nosso serviço com queixa de confusão mental. O exame clínico evidenciou desorientação, disartria, paresia e parestesia no hemitórax esquerdo, dificuldade de marcha, desvio de rima e histórico de epilepsia há 2 anos. No estudo por ressonância magnética do crânio, foram observadas extensas lesões que acometiam a região mesial do lobo temporal direito, todo o hipocampo e giro para-hipocampal direito, estendendo-se pelo fórnix até a porção posterior do hipocampo esquerdo, substância branca do lobo frontal bilateral. Mediante os resultados da investigação complementar, o paciente foi tratado com pulsoterapia de metilprednisolona por 5 dias, resultando na regressão parcial dos sintomas. Atualmente, o paciente se encontra em seguimento ambulatorial para acompanhamento. A encefalite límbica é uma doença rara, porém muito importante de ser investigada e diagnosticada precocemente, uma vez que a progressão da doença pode causar incapacidade e sequelas irreversíveis.

Descritores: Encefalite límbica/diagnóstico; Autoimunidade; Humanos.

ABSTRACT

Limbic encephalitis has been described as a rare neurological disorder affecting the limbic system structures selectively. Clinically, it is characterized as a debilitating neurological syndrome that develops as a quickly progressive encephalopathy caused by brain inflammation. This paper reports a case of limbic encephalitis, probably of autoimmune etiology, aiming to improve the knowledge of the medical community, and to promote a debate on diagnosis methods for this pathology. The patient is male, 59 years old, and was admitted at our service complaining of mental confusion. The clinical examination showed disorientation, dysarthria, left hemiparesis and paresthesia, gait difficulties, light asymmetrical smile, and history of epilepsy 2 years ago. The magnetic resonance imaging of skull showed extensive lesions affecting the mesial region of the right temporal lobe, the entire hippocampus, and right parahippocampal gyrus, extending through the fornix to the posterior portion of the left hippocampus, white matter of bilateral frontal lobe. Based on the complementary investigation results, the patient was treated with intravenous methylprednisolone for five days. Currently, he is being followed in the outpatient's department. Although being rare, limbic encephalitis shall be investigated and diagnosed early because its progression can lead to disability and irreversible sequelae.

Keywords: Limbic encephalitis/diagnosis; Autoimmunity; Humans.

¹ Universidade São Francisco, Bragança Paulista, SP, Brasil.

² Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus, Bragança Paulista, SP, Brasil.

Data de submissão: 07/09/2018. **Data de aceite:** 09/09/2018.

Fontes de auxílio à pesquisa: não há. **Conflito de interesse:** não há.

Autor correspondente: Bruno Camporeze. Universidade São Francisco. Avenida São Francisco de Assis, 218 – Jardim São José – CEP: 12916-900 Bragança Paulista, SP, Brasil – Tel.: (11) 97312-9070 – E-mail: bruno4971202@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A encefalite límbica (EL) é uma doença inflamatória grave do parênquima cerebral associada com disfunção neurológica^(1,2) com muitas etiologias possíveis, de tal maneira que constitui um diagnóstico diferencial complexo.⁽¹⁾ No que tange à sua localização anatômica, a EL acomete seletivamente o território límbico composto por lobo temporal, hipotálamo, tálamo, giro do cíngulo, giro para-hipocampal e hipocampo.⁽²⁾ A EL pode ser causada por grande variedade de vírus, protozoários, bactérias, fungos e ainda ocorrer como fenômeno imuno-mediado, como o que ocorre na EL paraneoplásica e na autoimune.⁽¹⁾

Embora o exame patológico por biópsia do tecido cerebral seja considerado padrão-ouro para o diagnóstico desta etiologia, devido à morbidade potencial associada ao procedimento invasivo, esse exame raramente é realizado antes da morte do paciente.^(2,3) Na ausência de confirmação patológica, a encefalite é diagnosticada com base em história clínica detalhada, incluindo viagens recentes, contatos com animais, caracterização dos sintomas de apresentação, eletroencefalograma e exames laboratoriais, como resposta inflamatória no líquido cefalorraquidiano (LCR), análise de anticorpos séricos (Quadro 1) e características no exame de neuroimagem.^(1,3)

Apesar das melhorias das técnicas diagnósticas, estima-se que aproximadamente 50% das encefalites continuam sem diagnóstico etiológico. Falhas no algoritmo de diagnóstico, na análise e no manejo laboratorial, bem como o tempo de evolução da doença, podem justificar esse fato.⁽⁴⁾

Além disso, evidencia-se, na literatura, uma lacuna de conhecimento, no que tange à história natural e à fisiopatologia da EL, de modo que os casos descritos in-

dicam significativa heterogeneidade das manifestações clínicas (diferentes níveis de acometimento da memória e demais esferas da cognição, desvios comportamentais, crises convulsivas, alucinações, confusão, agitação e dentre outros).

O objetivo deste estudo foi o de descrever a evolução clínica, com ênfase nas características neuromotoras e neuropsíquicas, bem como abordar o processo diagnóstico desta patologia.

Constituiu uma rede de cooperação acadêmica, na área de medicina aplicada às condições neurológicas do adulto, almejando a confecção de pesquisa documental, a partir do prontuário médico do paciente em questão, que envolve uma instituição de ensino superior (a Universidade São Francisco – USF) e duas unidades de saúde (o Hospital Universitário São Francisco de Assis na Providência de Deus – HUSF – e o Hospital Policlínica Pato Branco, da cidade de Pato Branco).

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa Médica do HUSF, da cidade de Bragança Paulista (SP), sob protocolo CAAE 82695918.5.0000.5514.

Levantamento bibliográfico

Foi realizada revisão bibliográfica acerca dos dados epidemiológicos, clínicos, fisiopatológicos e diagnósticos da EL na população brasileira, utilizando os bancos de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval* (MEDLINE), *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), com os descritores “encefalite límbica”, “diagnóstico” e “autoimunidade”, retirado do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), empregando como critérios de seleção dos artigos o idioma e o ano de publicação, escolhendo preferencialmente artigos em português ou inglês, com ano de publicação superior a 2000.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 59 anos de idade, pardo, natural de Rondônia e procedente de Bragança Paulista (SP), com antecedente pessoal de epilepsia em uso irregular de carbamazepina 200mg há 2 anos. Deu entrada em nosso serviço apresentando quadro de confusão mental, acompanhada de hemiparesia à esquerda associada a desvio de rima, desorientação e disartria, com início há 18 dias e piora progressiva dos sintomas, que culminou na procura do atendimento.

Ao exame físico, o paciente se apresentava em bom estado geral, hemodinamicamente estável, afebril, cons-

Quadro 1. Autoanticorpos relacionados com a encefalite límbica.

Anticorpos de superfície neuronal (intimamente associados com a encefalite límbica não paraneoplásica)	
Anti-NMDA-R (subunidades NR2A e NR2B)	Anticomplexo VGKC (anti-Lgi1 e anti-Caspr2)
Anti-AMPA-R	Anti-GABA-R (subunidades A, B ₁ e B ₂)
Anti-DPPX	Anti-Glyr
Anticorpos intracelulares do neurônio (intimamente associados a síndromes paraneoplásicas)	
Anti-contanctin	Anti-nCMAg
Anti-GAD65	Anti-CV2
Anti-Yo	Anti-EFA6A
Anti-HU	Anti-Ma2
Anti-Ri	Antiampifisima

ciente, contactuante, corado, acianótico, anictérico, nutrido, hidratado, ausência de discinesias e edema em membros inferiores, bem como ao exame cardiológico e pulmonar. O exame neurológico evidenciou hemiparesia à esquerda, grau IV na escala motora, parestesia à esquerda, dificuldade de marcha, leve desvio de rima, pupilas isocóricas e fotorreagentes.

Na investigação complementar, embora o estudo por exames laboratoriais (Quadro 2) tenha evidenciado resultados dentro dos limites de normalidade, o estudo bioquímico e a citologia do LCR evidenciaram presença de aspecto hemorrágico associado a proteinorraquia e bacterioscopia negativa (Quadro 3).

Quadro 2. Exames laboratoriais.

Hemoglobina 13,7g/dL	Leucócitos 6.793/mm ³	CK 30UI/L	TP 15 segundos	VDRL não reagente
Hematócrito 47%	Segmentados 57%	Na ⁺ 138mEq/L	TTPa 29 segundos	Anti-HBS reagente
HCM 32pg	Bastonetes 0%	K ⁺ 3,8mEq/L	RNI 1,4	HBsAg não reagente
CHCM	Linfócitos 41%	Ureia 21mg/dL	BI 0,2mg/dL	Anti-HIV não reagente
VCM 82%	Basófilos 0,5%	Creatinina 0,8mg/dl	BD 0,1mg/dL	Anti-VHC não reagente
RDW 10,5%	Eosinófilos 1,1%	AST 12UI/L	Albumina 2,8mg/dL	
Plaquetas 220.000	Monócitos 0,4%	ALT 16UI/L	PCR 1,3mg/dL	

CK: creatinoquinase; TP: tempo de protrombina; VDRL: sorologia não treponêmica; Na: sódio; TTPa: tempo de trombastina total ativada; HCM: hemoglobina corpuscular média; K: potássio; RNI: razão normalizada internacional; HBsAg: antígeno de superfície do vírus da hepatite B; CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média; BI: bilirrubina indireta; VCM: volume corpuscular médio; BD: bilirrubina direta; VHC: vírus da hepatite C; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; PCR: proteína C-reativa.

Quadro 3. Estudo bioquímico e citológico de líquido cefalorraquidiano.

Bioquímico	Citologia	Sorologia
Aspecto Turvo, ligeiramente hemorrágico	Hemácias 661,33mm ³	ADA não reagente
Glicose 62mg/dL	Leucócitos 1mm ³	VDRL não reagente
Proteínas 57mg/dL		-
Cloreto 121mEq/L	Bacterioscopia ausência de crescimento em cultura	-

ADA: adenosina desaminase; VDRL: sorologia não treponêmica.

No estudo por exames de imagem, a ressonância magnética (RM) de crânio (Figura 1) mostrou extensas lesões com hipersinal, nas ponderações FLAIR e T2, que acometiam a região mesial do lobo temporal direito, o hipocampo em sua totalidade e giro para-hipocampal direito, estendendo-se pelo fórnix, até a porção posterior do hipocampo esquerdo, substância branca do lobo frontal bilateral, região do núcleo capsular direita e substância branca ao redor dos ventrículos laterais direitos, causando efeito de massa discreto. Além disso, evidenciou-se acometimento de fibras U subcorticais, contudo não foi demonstrada restrição à difusão e nenhum tipo de realce após contraste endovenoso, bem como ausência de focos hemorrágicos ou calcificados, sugerindo quadro de encefalite do sistema límbico bilateral, maior à direita.

Mediante os achados clínicos, a triagem laboratorial, o estudo de imagem sugestivos, e a ausência de diagnóstico de uma síndrome paraneoplásica (após tomografia computadorizada de pelve, abdômen e tórax), adotou-se como hipótese diagnóstica quadro de EL autoimunológica, cuja conduta foi a prescrição de pulsoterapia com metilprednisona 1g diária por 5 dias. O paciente evoluiu com melhora parcial dos sintomas, recebendo alta após o tratamento. Atualmente, segue em acompanhamento no ambulatório de neurologia clínica.

DISCUSSÃO

Clinicamente, a EL está associada à alta morbidade e mortalidade, com frequentes sequelas cognitivas, comportamentais e até epilepsias sintomáticas. Gera, consequentemente, custo pessoal, familiar e social de grande importância socioeconômica, uma vez que grande partes dos pacientes se torna improdutiva.⁽⁵⁾

A EL é uma síndrome neurológica rara, que afeta seletivamente as estruturas do sistema límbico. Podem existir diferentes graus de envolvimento em tecidos do

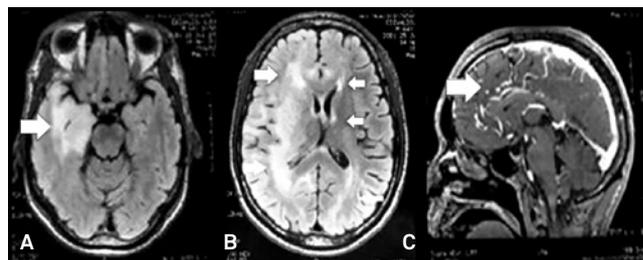


Figura 1. Ressonância magnética (FLAIR). (A) Corte coronal evidenciando lesão em região têmporo-occipital direito (setas); (B) Corte coronal evidenciando regiões de hipersinal em lobo temporal direito, hipocampo e giro para-hipocampal direito, estendendo-se pelo fórnix, até a porção posterior do hipocampo esquerdo; (C) Corte sagital após contraste.

sistema límbico adicionais, como cerebelo, tronco cerebral e tálamo.⁽⁶⁾

Embora seja entidade clínica muitas vezes causada por um certo número de agentes relativamente comuns, as razões para esta gama de gravidade da doença ainda permanecem obscuras na literatura.⁽²⁾ É consenso na literatura que existem dois tipos de EL: (1) forma infecciosa, que acontece em consequência de uma infecção direta do parênquima cerebral, ou após um processo infeccioso, como na encefalomielite disseminada aguda (EDA); (2) e não infecciosas, representadas principalmente pelas encefalites paraneoplásica e imunomediada.^(2,4)

Atualmente, se conhecem por volta de cem diferentes agentes infecciosos que podem ser causadores de encefalite em humanos.⁽¹⁻⁴⁾ Dentre eles, significativa variedade de vírus, protozoários, bactérias e fungos é descrita.^(4,5) De tal modo que, os agentes mais frequentemente relacionados a essa patologia são: vírus herpes, vírus varicela-zóster, vírus do sarampo e vírus da caxumba, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr e enterovírus. Dentre estes, cerca de 30% do total das encefalites são causadas pelo herpes vírus ou pelo vírus varicela-zóster,⁽⁵⁾ cuja sorologia foi negativa, e o quadro clínico de paciente era incompatível no presente caso.

As principais manifestações clínicas de EL são convulsões associadas à diminuição da memória episódica e mudanças comportamentais, *delirium*, agitação psicomotora e até sintomas de psicose.⁽⁶⁻⁸⁾ Quando desencadeada por vírus, é descrito que pode estar associada à febre alta, cefaleia náusea, vômitos e alteração da consciência, frequentemente relacionada a crises e sinais neurológicos focais.⁽³⁾

Para tanto, na prática diária, quadro clínico sugestivo acompanhado de detalhada história clínica compatível com a patologia suspeitada pode auxiliar na investigação precisa, e otimizar os recursos laboratoriais e de imagem.

Exames laboratoriais

Em geral poucas alterações laboratoriais podem ser evidenciadas na investigação complementar, de tal modo que a maioria delas corresponde a achados inespecíficos e não patognomônicos. Contudo, vem sendo descrita na literatura hiponatremia como achado laboratorial associado a EL paraneoplásica e autoimune. Embora a justificativa de tal achado ainda seja inconclusiva, estudos recentes demonstram essa alteração como resultado de alterações imunomediadas por anticorpos (Quadro 1) em canais de sódio e potássio dependentes de voltagem.^(9,10)

Líquido cefalorraquidiano

Dentre os achados bioquímicos e citológicos, é evidenciada, na literatura, pleocitose linfocítica associada a proteinorraquia (>45mg/dL) como alterações de maior frequência nesta patologia. Embora estas alterações demonstradas na análise do LCR possam ser, muitas vezes, inespecíficas, este estudo deve permanecer na investigação complementar como método de exclusão de outras etiologias infecciosas ou não infecciosas.⁽⁹⁾

Eletroencefalograma

O EEG é apontado como marcador precoce e significativamente sensível de disfunção cerebral, sendo estimado em 90%, em detrimento da baixa especificidade, chegando a índices de 30% a 35%^(8,9). Para tanto, embora a gravidade das alterações eletroencefalográficas possa ser correlacionada com a deterioração do estado de consciência, as alterações constatadas pelo EEG se resolvem mais tardiamente que a sintomatologia clínica evidenciada pelo paciente.⁽⁸⁾

Durante a fase aguda, pode existir dissociação entre a clínica e o EEG, embora a encefalite herpética constitua exceção – etiologia esta na qual cerca de 75% dos pacientes evidenciam alterações típicas no EEG seriado efetuado entre o 2º e o 10º dia: anomalias lentas temporais e atividade periódica.⁽⁸⁾ Na maioria dos casos, são apontadas como principais alterações registradas pelo EEG atividade focal na região temporal ou atividade difusa lenta no lobo temporal, sendo ambas as atividades associadas com descargas periódicas epileptiformes lateralizadas.⁽⁹⁾

O EEG deve ser realizado o mais precocemente possível, mas sem retardar o início da terapêutica.⁽¹⁰⁾ O estudo eletroencefalográfico pode ser repetido caso a situação clínica o justifique, tal qual se evidencia na persistência de alteração do estado de consciência, défices neurológicos progressivos, bem como convulsões.⁽⁸⁾

Estudo por imagem

No que tange a acurácia da tomografia computadorizada, este exame vem sendo descrito associado a baixos índices de sensibilidade e especificidade na investigação complementar da encefalite. É cabível salientarmos a acurácia significativa deste método de estudo por imagem no que tange à exclusão de diagnósticos diferenciais, bem como na avaliação pré-punção lombar para coleta do LCR.⁽⁸⁾

A RM apresenta maior acurácia quando comparada à tomografia computadorizada para a avaliação de EL, sendo associada a taxas mais significativas de detecção de alterações iniciais nas primeiras 48 horas de desenvolvimento do quadro. O estudo por tomografia com-

putadorizada é recomendado como teste de triagem, quando há baixa suspeita clínica de encefalite ou quando RM é indisponível.⁽⁹⁾

No que tange o estudo por método de RM, o achado mais típico da EL é a anomalia bilateral de estruturas do território límbico, ocorrendo, em geral, de forma assimétrica, como evidenciado no presente caso, e com acompanhamento de alterações extratemporais, principalmente na ínsula e orbitofrontal.^(1-4,6,7)

Embora se evidencie significativa quantidade de descrições acerca do estudo radiológico das EL, é grande a variabilidade clínica na apresentação desta patologia, tal qual se evidencia no presente caso, no qual, segundo a literatura, uma minoria dos pacientes apresenta no estudo por RM o sinal de hiperssinal na ponderação T2 na região de lobo temporal, bem como a alta frequência de anomalias extratemporais, não evidenciadas neste caso. Esta diferença está, dentre outros eventos fisiopatológicos desta patologia e limitações do método utilizado, relacionada com o uso frequente das ponderações FLAIR em corte coronal como método de avaliação das estruturas mesiais do lobo temporal. Os detalhes das estruturas neuroanatômicas da porção mesial do lobo temporal, incluindo o hipocampo, são melhor evidenciados quando as imagens coronais são adquiridas perpendicularmente ao longo eixo do hipocampo. Logo, quando EL é adotada como suspeita clínica, as imagens nas ponderações T2 e FLAIR coronal devem ser adquiridas como método de avaliação de maior acurácia das estruturas límbicas e temporomesiais⁽⁹⁾ (Figura 2).

Por fim, embora alterações sugestivas sejam apontadas no estudo da EL, dentre os diagnósticos diferenciais são descritos: a encefalite de etiologia herpética, etiologia paraneoplásica, epilepsia mesial do lobo temporal, doença de Alzheimer e dentre outras patologias.⁽¹⁰⁾

Encefalites imunomediadas

Embora apresentem uma incidência relativamente menor que as encefalites infecciosas, as encefalites imunomediadas devem ser diagnosticadas precocemente, uma vez que, em sua história natural, apresentam rápida progressão, associada a altos índices de morbimortalidade e são passíveis de tratamento eficaz. Evidencia-se, na prática, grande variedade de manifestações clínicas, laboratoriais e radiológicas, que associada a evolução rápida, bem como a presença, em muitos casos, de uma neoplasia maligna subjacente não diagnosticada, torna o diagnóstico desta patologia um desafio clínico.

Etiologicamente, as encefalopatias imunomediadas são classificadas por paraneoplásicas (associadas a antígenos-anticorpos específicos) e não paraneoplásicas (encefalopatia de Hashimoto, encefalopatias ligadas a

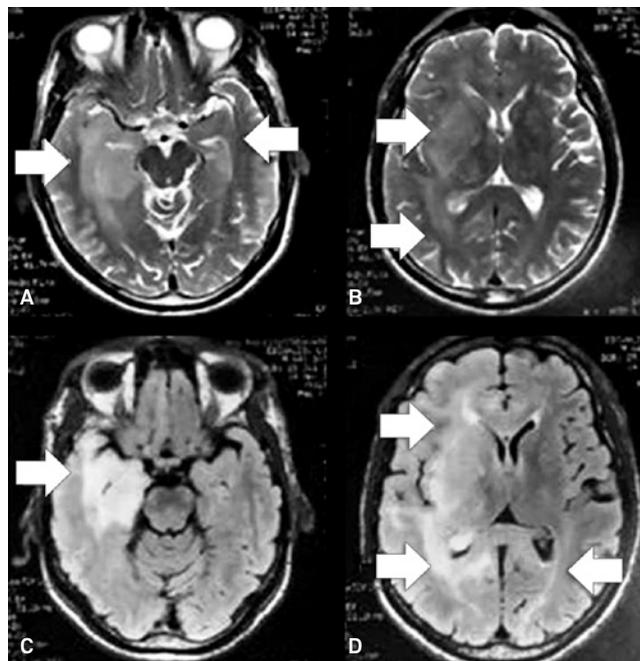


Figura 2. (A e B) Ressonância magnética T2 corte coronal, evidenciando (setas) as regiões de hiperssinal compatíveis com as da ressonância magnética FLAIR (setas). (C e D) Ressonância magnética T1 corte coronal, no qual também foram destacadas áreas de hiperssinal pelas setas.

distúrbios sistêmicos, como lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjögren e dentre outros). Além disso, são descritas encefalites sem antígenos-anticorpos específicos, a saber: doença de Behçet, sarcoidose, vasculite primária do sistema nervoso central e dentre outras.^(1,8)

As síndromes paraneoplásicas são condições inflamatórias resultantes da produção de anticorpos antineuronais (onconeuronais) no soro e/ou no LCR, provocando sintomas neurológicos focais. Clinicamente, a EL está incluída nestas manifestações, de tal modo que seus sintomas, com frequência, precedem o diagnóstico de neoplasia maligna, principalmente pulmonar, mamária, testicular e linfomas.^(9,10)

Mediante a grande diversidade de protocolos e diretrizes acerca das encefalites de etiologia imunomediadas, em 2016, foi publicado, pela *Lancet Neurology*,⁽¹⁾ uma padronização para o diagnóstico de encefalites autoimunes, a qual é ilustrada na quadro 4.

A EL é uma doença pouco frequente em ambulatorios, passível de tratamento, associada a altas morbimortalidade e debilidade, implicando diretamente no comprometimento da qualidade de vida e em significativo custo terapêutico para o paciente, conviventes e sistema de saúde público.

Este artigo descreveu um caso acompanhado em nosso serviço, a fim de apresentar uma variante do espectro de encefalites autoimunes, possibilitando o diag-

Quadro 4. Critérios diagnósticos da encefalites imunomediadas segundo Graus et al., 2016.⁽¹⁾

Para o diagnóstico de encefalite ser determinado, é necessária a presença de pelo menos 3 critérios:
Pelo menos 1 dos seguintes: Início subagudo (progressão rápida em menos de 3 meses) de déficit da memória de trabalho (perda de memória de curto prazo) OU Alteração do estado mental OU Sintomas psiquiátricos
Pelo menos 1 dos seguintes: Novo achado focal do sistema nervoso central Convulsão sem episódios convulsivos anteriores Líquido cefalorraquidiano com leucocitose >5 células/mm ³ Ressonância magnética sugestiva de encefalite
Após exclusão de outras etiologias

nóstico precoce e minimizando os efeitos deletérios a longo prazo. Embora o paciente ainda se encontre em processo de investigação complementar, a ausência de neoplasia diagnosticada, febre e sorologias positivas, associada à significativa melhora do quadro após o tratamento, nos remete aos critérios de diagnóstico da EL.

Mediante a impossibilidade de obtenção rápida do painel de autoanticorpos em hospital público, é importante adotarmos critérios para o diagnóstico precoce de síndromes clínicas, como método de delimitação e orientação ao tratamento precoce (corticoterapia, imunossuppressores e imunoglobulina humana), mesmo antes da confirmação do autoanticorpo.

AGRADECIMENTOS

Ao paciente, que nos proporcionou a possibilidade de estudo e crescimento humano; à Dra. Renata Parissi Buainain, por ter compartilhado conhecimentos e generosamente colaborado com nossa pesquisa; às Reais e Beneméritos Instituições Hospital Universitário São Francisco de Assis na Providência de Deus e a Universi-

dade São Francisco, por nos permitirem a realização de nosso trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A Clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391-404.
2. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Loring AS, Sejvar J, Bitnun A, Stahl JP, Mailles A, Drebot M, Rupprecht CE, Yoder J, Cope JR, Wilson MR, Whitley RJ, Sullivan J, Granerod J, Jones C, Eastwood K, Ward KN, Durrheim DN, Solbrig MV, Guo-Dong L, Glaser CA; International Encephalitis Consortium. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis.* 2013;57(8):1114-28.
3. Ball R, Halsey N, Braun MM, Moulton LH, Gale AD, Rammonhan K, Wiznitzer M, Johnson R, Salive ME; VAERS Working Group. et al. Development of case definitions for acute encephalopathy, encephalitis, and multiple sclerosis reports to the vaccine: Adverse Event Reporting System. *J Clin Epidemiol.* 2002;55(8):819-24.
4. Rocha AJ, Nunes RH, Maia Jr AC, Amaral LL. Recognizing autoimmune-mediated encephalitis in the differential diagnosis of limbic disorders. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(12):2196-205.
5. Teixeira AL, Barichello T. Limbic encephalitis manifesting as a psychotic disorder. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28(2):163-4.
6. Angs DB, Figueiredo NS, Passarelli V, Baldochi MA, Rocha MS, Brucki SM. Autoimmune limbic encephalitis: A manifestation of systemic lupus erythematosus in the central nervous system. *Dement Neuropsychol.* 2005;9(2):189-95.
7. Souza RK, Vosgerau RP, Sato HK, Kowacs PA. A male patient with delirium, seizures and (limbic) encephalitis with bilateral mesial temporal lobe involvement. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(4):270-1.
8. Brito MJ, Luís C, Silva R, Gouveia C, Vieira JP. Encefalites - Recomendações da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Neuropediatria recomendações. *Acta Pediatr Port.* 2011;42(6):284-91.
9. Lizcano A, Carriço L, Barbosa P, Carvalho MI, Yasuda C, et al. EEG and magnetic resonance imaging abnormalities in patients with acute limbic encephalitis. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2011;17(4):133-9.
10. Saccardi T, Pedroso JL, Bernardino T, Barsottini OG, Ferraz HB. Subacute cognitive impairment, hyponatremia and mesial temporal lobe lesions: a typical presentation of voltage-gated potassium channel (VGKC) antibody-associated limbic encephalitis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011;69(6):990-1.