



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL**

**ANA CAROLINA SOUSA CEPEDA**

***As Encefalites Herpéticas e a sua relação com as Encefalites  
Autoimunes em Pediatria***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROPEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA CRISTINA DUARTE PEREIRA

PROFESSORA DOUTORA FERNANDA MARIA PEREIRA RODRIGUES

FEVEREIRO/2024

*“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós.  
Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.”*

Antoine de Saint-Exupéry

# **As Encefalites Herpéticas e a sua relação com as Encefalites Autoimunes em Pediatria**

Artigo de Revisão

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de Mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina

Área Científica de Neuropediatria

Ana Carolina Sousa Cepeda

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

[carolinascepeda@gmail.com](mailto:carolinascepeda@gmail.com)

Doutora Cristina Duarte Pereira

Assistente Hospitalar Graduada de Neuropediatria e Assistente Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Pediátrico, Portugal

[cristina.pereira@chuc.min-saude.pt](mailto:cristina.pereira@chuc.min-saude.pt)

Professora Doutora Fernanda Maria Pereira Rodrigues

Assistente Hospitalar Graduada Sénior de Pediatria e Professora Auxiliar Convidada com Agregação da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Pediátrico, Portugal

[frdrigues@chuc.min-saude.pt](mailto:frdrigues@chuc.min-saude.pt)

FEVEREIRO/2024

# ÍNDICE

<b>Lista de Abreviaturas</b>	5
<b>Lista de Tabelas</b>	7
<b>Resumo</b>	8
<b>Abstract</b>	10
<b>Introdução</b>	12
<b>Métodos</b>	15
<b>Resultados</b>	16
Definições e Epidemiologia	16
Patogénese Viral e Resposta Imunitária	19
Apresentação Clínica	27
▪ <i>Encefalite pelo Vírus Herpes Simplex</i>	27
▪ <i>Encefalite Autoimune</i>	28
▪ <i>Encefalite Anti-NMDAR</i>	29
Exames Complementares de Diagnóstico e Diagnóstico Diferencial	31
▪ <i>Encefalite pelo Vírus Herpes Simplex</i>	31
▪ <i>Encefalite Autoimune</i>	33
▪ <i>Encefalite Anti-NMDAR</i>	36
Tratamento e Prognóstico	40
▪ <i>Encefalite pelo Vírus Herpes Simplex</i>	40
▪ <i>Encefalite Autoimune</i>	43
▪ <i>Encefalite Anti-NMDAR</i>	44
Seguimento e Prevenção	51
<b>Discussão</b>	53
<b>Conclusão</b>	57
<b>Agradecimentos</b>	58
<b>Referências Bibliográficas</b>	59

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADEM – Encefalomielite Aguda Disseminada

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

APOE4 – Apolipoproteína E  $\epsilon$ 4

AMPAr – recetor Ácido Alfa-Amino-3-Hidroxi-5-Metil-Isoxazol Propiónico

Anti-NMDAr – Anticorpos contra o recetor N-Metil-D-Aspartato

BHE – Barreira Hematoencefálica

CASPR2 – Contactina-Associada a Proteína-*Like* 2

CE – Crânioencefálico

CMV – Citomegalovírus

EAI – Encefalite Autoimune

EBV – Vírus *Epstein-Barr*

EEG – Eletroencefalograma

EVHS – Encefalite pelo Vírus Herpes *Simplex*

EL – Encefalite Límbica

EV – Encefalite Viral

FLAIR – *Fluid Attenuated Inversion Recovery*

GABA-A – Ácido Gama-Aminobutírico do tipo A

GABA-B – Ácido Gama-Aminobutírico do tipo B

HHV – Vírus Herpes Humano

IDCG – Imunodeficiência Combinada Grave

IEC – *International Encephalitis Consortium*

IFN – Interferões

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

ISG – Genes Estimulados pelos IFN

IV – Intravenoso

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

LGI1 – Proteína Inativada Glioma 1 rica em Leucina

MHC-I – Complexo Principal de Histocompatibilidade classe I

mNEOS – *Score* NEOS modificado

mRS – Escala de *Rankin* Modificada

NEOS – *Score* preditivo do estado funcional do doente um ano após o início do quadro

NGS – Sequenciação de Nova Geração

PAE – Prevalência de Anticorpos na Epilepsia

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

PET – Tomografia por Emissão de Positrões

PL – Punção Lombar

PLEDS – Descargas Epileptiformes Lateralizadas e Periódicas

PRR – Recetores de Reconhecimento de Padrões

RIE – Resposta à Imunoterapia em Epilepsia

RM – Ressonância Magnética

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

TC – Tomografia Computarizada

TLR3 – Recetor *Toll-Like* 3

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

VHS – Vírus Herpes *Simplex*

VHS-1 – Vírus Herpes *Simplex* tipo 1

VHS-2 – Vírus Herpes *Simplex* tipo 2

VZV – Vírus Varicela *Zoster*

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Critérios de diagnóstico de encefalite e encefalopatia de presumível causa infecciosa ou autoimune recomendados pelo IEC _____	16
<b>Tabela 2</b> – Critérios propostos para o diagnóstico de EAI Possível, Provável e Definitiva ___	29
<b>Tabela 3</b> – Critérios diagnósticos da Encefalite Anti-NMDAr Provável e Definitiva _____	31
<b>Tabela 4</b> – Estratégia diagnóstica da EAI em função do grau de suspeição _____	34
<b>Tabela 5</b> – Scores da PAE e da RIE _____	35
<b>Tabela 6</b> – Principais diferenças nos exames complementares de diagnóstico entre a EVHS e a Encefalite Anti-NMDAr _____	37
<b>Tabela 7</b> – Hipóteses diagnósticas a considerar na população pediátrica em função do tipo de encefalite _____	39
<b>Tabela 8</b> – Tratamento da Encefalite Anti-NMDAr _____	45

## RESUMO

**Introdução:** A Encefalite pelo Vírus Herpes *Simplex* (EVHS) é uma emergência médica associada a elevada morbimortalidade<sup>(1, 2)</sup>. É causada maioritariamente pelo Vírus Herpes *Simplex* tipo 1 (VHS-1)<sup>(2-7)</sup>. Pode surgir em qualquer idade, mas afeta preferencialmente a população pediátrica e os adultos com mais de 50 anos<sup>(1-3, 6, 8, 9)</sup>. Apresenta um percurso monofásico com tendência à melhoria<sup>(3, 9-11)</sup>. Contudo, a recorrência de um quadro neurológico pode estar associada a uma resposta autoimune<sup>(1, 10)</sup>. A Encefalite por Anticorpos contra o recetor N-Metil-D-Aspartato (Anti-NMDAr) é um tipo de Encefalite Autoimune (EAI) e uma das etiologias mais prevalentes em pediatria<sup>(1, 10, 12-19)</sup>. Os efeitos da encefalite são imprevisíveis, influenciando a vida do doente e seus cuidadores<sup>(3)</sup>.

**Objetivo:** Analisar, na população pediátrica, a potencial relação da EVHS com a EAI, em particular a Encefalite Anti-NMDAr, e promover o conhecimento científico sobre esta área nos profissionais de saúde.

**Metodologia:** Foram utilizadas palavras-chave em bancos de dados eletrónicos e associadas outras relevantes para dirigir a pesquisa. Privilegiaram-se artigos científicos internacionais, publicados na língua inglesa nos últimos cinco anos e que abordassem a temática nas crianças. Foram incluídos artigos considerados pertinentes, publicados anteriormente. Selecionaram-se 69 publicações.

**Resultados:** A EVHS apresenta uma evolução aguda ou subaguda, variável em função da idade, e acompanha-se de pródromos que precedem um quadro neurológico mais grave<sup>(1, 2, 9)</sup>. O quadro da EAI pediátrica varia consoante os anticorpos envolvidos e a idade<sup>(2, 34, 45, 47)</sup>. Na Encefalite Anti-NMDAr, a apresentação é subaguda com manifestações cognitivo-comportamentais<sup>(34, 35, 38-40, 62)</sup>. Há uma deterioração clínica composta por cinco fases: prodrómica, psicótica/convulsiva, catatónica/sem resposta, hipercinética e de recuperação<sup>(34, 36, 37, 40, 41, 44, 47, 52, 54, 57, 58, 67)</sup>. O método por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) é o *gold standard* no diagnóstico da EVHS<sup>(6-8, 11, 20-25)</sup> e o aciclovir intravenoso (IV) o antivírico de eleição no seu tratamento<sup>(2, 3, 7, 8, 20, 26-31)</sup>. Na Encefalite Anti-NMDAr, a terapia de primeira linha inclui a administração de metilprednisolona IV de alta dose, isoladamente ou associada a imunoglobulina IV ou plasmaferese<sup>(4, 9, 13, 14, 17, 18, 32-37)</sup>. O prognóstico e sucesso da recuperação na encefalite dependem do diagnóstico atempado e início rápido do tratamento<sup>(2, 7, 22, 30, 31)</sup>. Deve haver um acompanhamento a longo prazo destes doentes, multidisciplinar, e cooperação com a família ou cuidadores<sup>(2, 4, 32, 37)</sup>.

**Discussão:** Foram identificadas as principais dificuldades e preocupações relativamente aos distintos tipos de encefalite, cujo reconhecimento é relevante para a comunidade científica, abrindo portas para novos caminhos e oportunidades.

**Conclusão:** Verificou-se uma associação da EVHS com a Encefalite Anti-NMDAr, sendo patologias complexas e graves, com drásticos efeitos na população pediátrica e seus cuidadores. Contudo, muitas questões permanecem por esclarecer. É imprescindível a realização de investigação adicional, sendo pertinente também conduzi-la em Portugal.

**Palavras-chave:** Encefalite por Herpes Simplex, Encefalite Herpética, Encefalite Autoimune, Encefalite Anti-NMDAr, Anti-NMDAr, Pediatria

## ABSTRACT

**Introduction:** Herpes *Simplex* Virus Encephalitis (EVHS) is a medical emergency associated with high morbidity and mortality<sup>(10, 11)</sup>. It is mainly caused by the Herpes *Simplex* Virus type 1 (VHS-1)<sup>(9, 11, 14, 16, 18, 19)</sup>. It can appear at any age, but it preferentially affects the pediatric population and adults over 50 years of age<sup>(9-11, 13, 14, 22)</sup>. It presents a single-phase path with a tendency towards improvement<sup>(9, 22, 31, 32)</sup>. However, the recurrence of a neurological condition may be associated with an autoimmune response<sup>(10, 31)</sup>. Antibody Encephalitis against the N-Methyl-D-Aspartate receptor (Anti-NMDAr) is a type of Autoimmune Encephalitis (EAI) and one of the most prevalent etiologies in the pediatric population<sup>(10, 31, 34-41)</sup>. The effects of encephalitis are unpredictable, influencing the lives of the patient and their caregivers<sup>(9)</sup>.

**Objective:** To analyze, in the pediatric population, the potential relationship between EVHS and EAI, in particular Anti-NMDAr Encephalitis, and promote scientific knowledge about this area among health professionals.

**Materials and Methods:** Keywords were used in electronic databases and other relevant ones were associated to direct the research. International scientific articles, published in the English language in the last five years and that addressed the topic in children, were prioritized. Previously published articles considered pertinent were included. 69 publications were selected.

**Results:** EVHS presents an acute or subacute course, variable depending on age, and is accompanied by prodromes that precede a more serious neurological condition<sup>(1, 2, 9)</sup>. The picture of pediatric EAI varies depending on the antibodies involved and age<sup>(2, 34, 45, 47)</sup>. In Anti-NMDAr Encephalitis, the presentation is subacute with cognitive-behavioral manifestations<sup>(34, 35, 38-40, 62)</sup>. There is a clinical deterioration composed of five phases: prodromal, psychotic/convulsive, catatonic/unresponsive, hyperkinetic and recovery<sup>(34, 36, 37, 40, 41, 44, 47, 52, 54, 57, 58, 67)</sup>. The Polymerase Chain Reaction (PCR) method is the gold standard in the diagnosis of EVHS<sup>(6-8, 11, 20-25)</sup> and intravenous (IV) acyclovir the antiviral of choice in its treatment<sup>(2, 3, 7, 8, 20, 26-31)</sup>. In Anti-NMDAr Encephalitis, first-line therapy includes administration of high-dose IV methylprednisolone, alone or associated with IV immunoglobulin or plasmapheresis<sup>(4, 9, 13, 14, 17, 18, 32-37)</sup>. The prognosis and success of recovery in encephalitis depend on timely diagnosis and rapid initiation of treatment<sup>(2, 7, 22, 30, 31)</sup>. There must be long-term monitoring of these patients, multidisciplinary, and cooperation with the family or caregivers<sup>(2, 4, 32, 37)</sup>.

**Discussion:** The main difficulties and concerns regarding the different types of encephalitis were identified, the recognition of which is relevant to the scientific community, opening doors to new paths and opportunities.

**Conclusion:** There was an association between EVHS and Anti-NMDAr Encephalitis, being complex and serious pathologies, with drastic effects on the pediatric population and their caregivers. However, many questions remain to be clarified. It is essential to carry out additional research, and it is also pertinent to conduct it in Portugal.

**Keywords:** Herpes Simplex Encephalitis, Herpetic Encephalitis, Autoimmune Encephalitis, Anti-NMDAr Encephalitis, Anti-NMDAr, Pediatric

## INTRODUÇÃO

A Encefalite Viral (EV) é uma das principais doenças infecciosas que comprometem gravemente o Sistema Nervoso Central (SNC), provocando inflamação aguda e difusa do parênquima cerebral e/ou das meninges (meningoencefalite), por ação do vírus que invade o cérebro<sup>(38, 39)</sup>. São conhecidos diversos vírus capazes de provocar encefalite aguda, variando em função da idade, localização geográfica, estação do ano, estado imunitário do doente e a presença de mutações genéticas virais<sup>(26, 31)</sup>. Trata-se da etiologia mais comum de encefalite em crianças e adolescentes<sup>(26)</sup>.

Apesar de ser considerada uma patologia relativamente rara<sup>(21, 28, 40, 41)</sup>, a Encefalite pelo Vírus Herpes *Simplex* (EVHS) é uma neuroinfecção extremamente devastadora que pode causar disfunção neurológica irreversível focal ou generalizada<sup>(3)</sup>. É uma emergência médica associada a elevada morbidade e é potencialmente fatal<sup>(1, 2)</sup>. A doença apresenta globalmente uma incidência anual estimada de dois a quatro casos por cada 1.000.000 indivíduos<sup>(2, 3, 6, 8, 28, 42)</sup>, representando aproximadamente 20% da totalidade de casos de encefalite<sup>(3, 4, 21, 27)</sup>, sendo responsável pela maioria dos casos que ocorrem em idade pré-escolar<sup>(20)</sup>.

É causada maioritariamente pelo Vírus Herpes *Simplex* tipo 1 (VHS-1)<sup>(2-7)</sup>, em mais de 90% dos casos<sup>(8, 21)</sup>, sendo esta a sua complicação mais grave<sup>(30)</sup>, e é reconhecida como o tipo de encefalite esporádica mais prevalente a nível mundial<sup>(6, 27)</sup> (um caso por cada 250 a 500 indivíduos nos países desenvolvidos, anualmente<sup>(30)</sup>). A EVHS pelo VHS-1 manifesta-se como uma infecção aguda que causa a morte das células neuronais por apoptose e necrose, atingindo frequentemente o córtex frontal e temporal bem como o sistema límbico<sup>(3, 30, 43)</sup>. A infecção ocorre independentemente da estação do ano, da variação geográfica<sup>(2, 8, 21)</sup> e em igual proporção em ambos os géneros<sup>(2, 31)</sup>. No entanto, apesar de poder surgir em qualquer idade, tem uma distribuição bimodal, afetando preferencialmente a população pediátrica e os adultos com mais de 50 anos<sup>(1-3, 6, 8, 9)</sup>. Vários estudos referem que cerca de 30% dos casos ocorrem em crianças entre os três meses e os seis anos de idade<sup>(2, 6, 44)</sup>. Por oposição, o agente patogénico que causa com maior frequência EV nos recém-nascidos e nos indivíduos imunocomprometidos é o Vírus Herpes *Simplex* tipo 2 (VHS-2), sendo uma etiologia rara que representa cerca de 10% dos casos<sup>(1-3, 6, 7, 23, 27)</sup>.

Clinicamente, a EVHS apresenta como manifestações típicas febre, cefaleias, náuseas e vômitos, convulsões, alteração do estado de consciência com duração superior a 24 horas (confusão, desorientação, variações de humor), défices neurológicos focais e rigidez da nuca<sup>(2, 6-8, 21, 23, 28, 30)</sup>. Em alguns casos podem estar presentes pródromos sugestivos de infeções do

trato respiratório ou outras infeções sistêmicas<sup>(8, 28)</sup>. A sintomatologia inespecífica atinge mais frequentemente as crianças com menos de dois anos<sup>(30)</sup> e os imunodeprimidos<sup>(8, 45)</sup>.

O diagnóstico precoce desta patologia em crianças é um verdadeiro desafio<sup>(40)</sup>. Atualmente, é feito através da deteção do Ácido Desoxirribonucleico (ADN) do VHS-1 por Reação em Cadeira da Polimerase (PCR) no Líquido Cefalorraquidiano (LCR)<sup>(30)</sup>. Também os métodos de imagem, como a Tomografia Computorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RM), têm sido recursos vastamente utilizados nos últimos anos, potenciando o diagnóstico precoce desta doença<sup>(2, 8, 22)</sup>.

Apesar do tratamento com a terapia antivírica dirigida a esta entidade (aciclovir), a EVHS está associada a taxas significativas de morbimortalidade<sup>(2, 7, 41)</sup>. Cerca de 70% dos indivíduos não tratados<sup>(6, 8, 20, 21, 23, 24, 30, 41, 44, 46-48)</sup> e 20% dos doentes submetidos a terapia com aciclovir acabam por falecer<sup>(2, 4, 6, 8)</sup>. No grupo dos sobreviventes, a grande maioria apresenta sequelas moderadas a graves do foro neuropsiquiátrico que reduzem drasticamente a qualidade de vida<sup>(3, 5, 8, 41, 43)</sup>, podendo estas ser temporárias ou permanentes (amnésia anterógrada e défices cognitivos)<sup>(46)</sup>. Estudos demonstraram que cerca de 64% das crianças com encefalite por VHS-1 ficaram com sequelas<sup>(40)</sup>. Apenas 9% dos doentes tratados farmacologicamente sobrevivem com recuperação integral das funções vitais<sup>(4)</sup>. É uma infeção à qual se deve dar a máxima atenção e relevância nas crianças, uma vez que o prognóstico e o sucesso da recuperação dependem do diagnóstico precoce e início imediato do tratamento<sup>(22, 30, 31)</sup>.

A EVHS apresenta habitualmente um percurso monofásico com tendência gradual à melhoria<sup>(3, 9-11)</sup>. Contudo, 27% das crianças desenvolvem deterioração neuropsiquiátrica ao fim de três meses do término adequado do tratamento ou após normalização do quadro clínico<sup>(1, 3, 9, 11, 49)</sup>. Apesar de inicialmente ter sido interpretado como uma recorrência<sup>(9, 14)</sup>, estudos recentes sustentam a hipótese de que este quadro pós-EVHS se deve a uma doença autoimune cerebral secundária<sup>(1, 10)</sup>, sendo a Encefalite por Anticorpos contra o recetor N-Metil-D-Aspartato (Anti-NMDAR) uma das etiologias mais prevalentes na população pediátrica<sup>(1, 10, 12-19)</sup>. Dois meses após a infeção inicial, estima-se que 11% dos doentes apresentam Anti-NMDAR no LCR<sup>(14)</sup>. A EVHS pelo VHS-1 pode estar na base de várias doenças neurológicas autoimunes em indivíduos cujo sistema imunitário inato esteja comprometido, pois ao contrário do que sucede com o sistema adaptativo, o primeiro não é capaz de estabelecer memória imunológica perante nova infeção<sup>(29)</sup>.

Não obstante as sequelas neurológicas serem a complicação mais grave da EVHS em crianças, a sua gravidade é difícil de prever, o que evidencia a necessidade de aprofundar o conhecimento desta temática, particularmente no que diz respeito aos resultados terapêuticos

e ao prognóstico<sup>(20, 40)</sup>. É uma patologia que constitui um importante problema de saúde mundial e do sistema de saúde, influenciando não só a vida do doente, mas também a de quem o rodeia<sup>(3)</sup>. Deste modo, são necessários mais estudos para compreender o impacto do dano causado no futuro das crianças e das suas famílias<sup>(20, 40)</sup>.

Neste âmbito, surge o presente trabalho que visa analisar a evidência atualmente existente sobre a EVHS e a sua potencial relação com a Encefalite Autoimune (EAI), em particular com a Encefalite Anti-NMDAR, sumariando os principais aspetos clínicos, limitações diagnósticas e terapêuticas, discussão do prognóstico e interferência na qualidade de vida futura das crianças. Como objetivo secundário pretende-se discutir as medidas preventivas e educacionais a adotar, promovendo e divulgando o conhecimento científico sobre esta área aos profissionais de saúde envolvidos nos cuidados pediátricos.

## MÉTODOS

Este trabalho final do Mestrado Integrado em Medicina consiste numa revisão narrativa sobre a Encefalite Herpética e a sua relação com a Encefalite Autoimune na população pediátrica. Como tal, na elaboração do mesmo foram respeitadas as normas do modelo utilizado na realização de artigos de revisão narrativa.

A revisão bibliográfica foi feita recorrendo a bancos de dados eletrónicos como são exemplo o PubMed (disponível em [www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/](http://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)), o ScienceDirect (disponível em [www.sciencedirect.com/](http://www.sciencedirect.com/)) e o Scopus (disponível em [www.scopus.com/](http://www.scopus.com/)). Numa fase inicial, a pesquisa foi feita utilizando isoladamente as palavras-chave “Herpes Simplex Encephalitis”, “Herpetic Encephalitis”, “Autoimmune Encephalitis”, “Anti-NMDAr Encephalitis”, “Anti-NMDAr antibodies”, “Pediatric”. Adicionalmente, e para dirigir a investigação ao objetivo do trabalho, foram pesquisadas as chaves [(“encephalitis”) AND (“herpetic” OR “herpes simplex” OR “HSE”) AND (“autoimmune” OR “anti-NMDA receptor” OR “anti-NMDAr” OR “N-methyl-d-aspartate receptor antibodies” OR “AE” OR “post-herpes simplex” OR “post-viral” OR “post-herpetic” OR “relapsing”) AND (“pediatric” OR “child\*” OR “infant\*”)] e [(“Autoimmune Encephalitis” OR “Anti-NMDA receptor Encephalitis” OR “AE” OR “NMDARE”) AND (“NMDA receptor” OR “N-methyl-d-aspartate receptor” OR “NMDAr”)] nos motores de busca PubMed e Scopus.

Foram privilegiados artigos científicos de diversas tipologias e enxertos de livros predominantemente internacionais publicados na língua inglesa nos últimos cinco anos (de 2018 a 2023 inclusive) que abordassem a temática nas crianças, tendo sido excluídas as publicações que não se incluísem neste intervalo. Pela pertinência da informação científica e por esta se manter atualizada, foram incluídos artigos publicados anteriormente que abordam a clínica e o diagnóstico de encefalite de causa infecciosa e autoimune. Também os artigos duplicados e os que se referem exclusivamente a adultos e idosos foram critério de exclusão.

Os artigos foram analisados atendendo inicialmente à leitura do resumo e, posteriormente, foi feita a sua leitura integral. Deste modo, foram selecionadas 69 publicações que constituem o pilar da presente dissertação.

## RESULTADOS

### Definições e Epidemiologia

O Sistema Nervoso Central (SNC) pode ser afetado por diversas patologias<sup>(24)</sup>, no entanto a etiologia infecciosa representa a causa *major* de morbidade e mortalidade<sup>(50)</sup>. O diagnóstico precoce e adequado das infecções do SNC é fundamental para o tratamento dirigido proporcionar melhores resultados clínicos, reduzindo o tempo de internamento hospitalar, a taxa de mortalidade e os recursos disponíveis para cuidados de saúde<sup>(50)</sup>. Uma das principais patologias infecciosas do SNC é a encefalite, podendo ocorrer através da ação de vírus, bactérias ou fungos<sup>(24)</sup>.

A encefalite consiste na inflamação aguda do parênquima cerebral que pode surgir por infecção direta do agente patogénico, após processo infeccioso ou por reação autoimune<sup>(20, 24, 26, 29, 31, 35, 51-53)</sup>. Vários autores utilizam o termo “encefalite” como sinónimo de “encefalopatia”, dada a sobreposição clínica que une ambos os distúrbios<sup>(51)</sup>. No entanto, o processo fisiopatológico envolvido na encefalopatia é diferente da encefalite e a inflamação do tecido cerebral pode ou não estar presente<sup>(51)</sup>. Neste sentido, e para auxiliar a estratégia diagnóstica, urge a necessidade de desenvolver uma definição padrão que abranja os termos encefalite e encefalopatia de presumível causa infecciosa ou autoimune<sup>(26, 31, 51, 52)</sup>. Em 2013, o *International Encephalitis Consortium* (IEC) sugeriu que fosse cumprido o conjunto de critérios<sup>(52)</sup> apresentado na Tabela 1 para definição de caso.

**Tabela 1** – Critérios de diagnóstico de encefalite e encefalopatia de presumível causa infecciosa ou autoimune recomendados pelo IEC<sup>(52)</sup>.

<b>Critério Major (Encefalopatia)</b> (obrigatório)	<b>Critérios Minor (Encefalite)</b> (>2 para possível ou ≥ 3 para definitiva)
Alteração do estado de consciência (depressão do estado de consciência, letargia ou perturbação da personalidade) com duração ≥ 24 horas, sem outra causa identificada	- T ≥ 38°C nas últimas 72 horas - Crises epiléticas - Alterações neurológicas focais <i>de novo</i> - Contagem de leucócitos no LCR ≥ 5/mm <sup>3</sup> - Alteração imagiológica do parênquima cerebral <i>de novo</i> ou aguda característica - Alteração no EEG sugestiva

**Legenda:** EEG – Eletroencefalograma; LCR – Líquido Cefalorraquidiano; T – Temperatura corporal

Para além de serem uma ferramenta diagnóstica médica de extrema utilidade, os critérios supramencionados contribuem para um melhor acompanhamento clínico dos doentes, padronizam avaliações para estudos de investigação e facilitam a vigilância de

problemas de saúde pública<sup>(51)</sup>. Porém, apresentam limitações na medida em que a sua aplicação foi direcionada para a identificação de causas infecciosas ou autoimunes específicas de encefalite, não incluindo patologias que mimetizem a encefalite ou outras causas de encefalopatia<sup>(31, 51)</sup>. Assim, para confirmação definitiva do diagnóstico, é necessário recolher uma amostra tecidual por biópsia cerebral e a sua análise histopatológica, garantir a presença de infecção por microrganismo associado à encefalite ou evidência laboratorial de condição autoimune associada a encefalite<sup>(31)</sup>.

Por sua vez, a meningite consiste na inflamação e conseqüente irritação das meninges, podendo apresentar algum grau de inflamação cerebral<sup>(31)</sup>. À semelhança da encefalite, também a meningite pode advir de um processo infeccioso, viral ou não viral, e ser igualmente uma complicação grave do SNC<sup>(31)</sup>. Como tal, muitos clínicos optam por utilizar o termo “meningoencefalite”<sup>(31)</sup>. No presente trabalho será aplicado o termo “encefalite”, mesmo em situações em que poderá coexistir meningite.

A incidência anual global de encefalite pediátrica é de 10 a 14 casos por cada 100.000 crianças, permanecendo alta até aos dez anos de idade<sup>(26)</sup>. Aos 15 anos a incidência é cerca de um caso por cada 100.000 crianças por ano<sup>(26)</sup>. Para além da idade, que é uma condição determinante, são vários os fatores que afetam a epidemiologia desta patologia: a variabilidade geográfica, estação do ano, estado imunitário individual, agente etiológico e heterogeneidade na abordagem diagnóstica<sup>(31)</sup>.

A encefalite por infecção viral constitui a causa mais frequente desta doença<sup>(20, 24, 26, 35)</sup>. Os vírus conseguem penetrar no SNC do hospedeiro, por disseminação hematogénica ou por condução nervosa, interrompendo a sua função<sup>(24, 26)</sup>. Os principais agentes virais responsáveis por causar encefalite são os Enterovírus, os Arbovírus e as viroses herpéticas, no qual se destacam o VHS-1 e VHS-2<sup>(24, 26)</sup>. A associação do Vírus Herpes *Simplex* (VHS) com a encefalite foi estabelecida em 1941<sup>(44)</sup>. Atualmente, integra a maioria dos casos de encefalite em crianças de idade pré-escolar<sup>(20)</sup>. Em menor frequência, também o Vírus *Influenza*, o Citomegalovírus (CMV), o Vírus *Epstein-Barr* (EBV), o Vírus *Varicela Zoster* (VZV) e o Vírus Herpes Humano (HHV) do tipo 6 foram identificados como entidades causais<sup>(26, 54)</sup>. Na verdade, todos os HHV excetuando o HHV do tipo 8, são conhecidos por poderem originar encefalite<sup>(2)</sup>.

Os VHS são microrganismos altamente infecciosos pertencentes à família Herpesviridae<sup>(7, 22)</sup> que, por sua vez, se subdivide em três subfamílias: Alfa (a), Beta (b) e Gama (c)<sup>(22)</sup>. O VHS-1 e o VHS-2 integram a subfamília Alfa<sup>(8, 55)</sup> sendo responsáveis pela generalidade das doenças herpéticas<sup>(21, 24, 55)</sup>. Esta subfamília caracteriza-se pela sua capacidade em infetar e residir a longo prazo nos neurónios sensitivos do hospedeiro, designando-se assim de vírus latentes<sup>(56)</sup>. São vírus neurotrópicos<sup>(27, 28, 41)</sup> com características estruturais semelhantes<sup>(55)</sup>,

possuindo uma larga cadeia dupla de ADN<sup>(2, 7, 8, 21, 22, 30)</sup>. A infeção pode traduzir-se num variado espetro clínico, desde assintomática ou com manifestações mais ligeiras como são exemplo as lesões cutâneas e da mucosa oral (herpes labial), a complicações mais graves como é o caso da Encefalite Herpética<sup>(4, 6, 8, 21, 41, 55, 57)</sup>.

Embora a EVHS possua uma evolução monofásica característica<sup>(3, 9-11)</sup>, vários estudos constataram que alguns doentes podem sofrer recorrência ou agravamento do quadro clínico, semanas a meses após o término da terapêutica apropriada e estabilização da sintomatologia sequente do dano cerebral<sup>(1, 3, 8, 9, 11, 49)</sup>. Estudos mais antigos sugeriram que tal resultasse de nova infeção pelo VHS<sup>(1, 9, 11)</sup>, mas atualmente considera-se que possa corresponder ao segundo estadio da EVHS<sup>(3)</sup>, uma reação autoimune<sup>(1, 49)</sup>, identificando-a como EAI pós-herpética<sup>(3, 11)</sup>. A suspeita clínica deve ser considerada em todas as recidivas sintomáticas nos doentes previamente tratados para a EVHS<sup>(10)</sup>. A incidência desta patologia é ainda pouco conhecida, variando entre 7% e 25% consoante os estudos<sup>(3, 8, 58)</sup>. Contudo, a literatura defende uma incidência significativamente mais alta em crianças (14,3% a 26,7%) quando comparada com a população adulta (7,1% a 12,5%)<sup>(3)</sup>.

A EAI compõe um conjunto de doenças inflamatórias e imunomediadas do SNC<sup>(13, 33, 53, 59)</sup> que pode atingir qualquer faixa etária<sup>(1, 53)</sup>, apesar de afetar principalmente crianças e adultos jovens<sup>(14, 53)</sup>. Inclui duas grandes categorias: a Encefalite Límbica (EL) paraneoplásica clássica, que está associada a anticorpos contra antígenos neuronais intracelulares, e o “novo tipo” de EAI, que se relaciona com a presença de anticorpos contra a superfície neuronal ou antígenos sináticos, como é o caso da Encefalite Anti-NMDAr<sup>(31, 53)</sup>. A EL paraneoplásica surge como resposta imunológica aos antígenos tumorais que mimetizam os neuronais, estando intrinsecamente ligada à doença neoplásica com mau prognóstico, uma vez que a lesão neuronal causada é irreversível<sup>(31, 53)</sup>. São exemplos a Encefalite por anticorpos neuronais contra a proteína Inativada Glioma 1 rica em Leucina (LGI1), a Encefalite por anticorpos Ácido Gama-Aminobutírico do tipo A (GABA-A) e do tipo B (GABA-B) e a Encefalite por anticorpos contra o recetor Ácido Alfa-Amino-3-Hidroxi-5-Metil-Isoxazol Propriónico (AMPA)<sup>(39, 53)</sup>. Por oposição, o “novo tipo” de EAI causa maioritariamente disfunção neuronal reversível<sup>(31, 53)</sup>.

Na maioria dos casos em crianças não existe uma atribuição específica causal na EAI<sup>(10)</sup>. Todavia, tanto nos adultos como nas crianças a patologia tumoral (21%) e a infecciosa (58%) constituem os fatores etiológicos mais comuns<sup>(10, 39, 53)</sup>. Contrariamente ao que sucede nos adultos, a associação da EAI com a doença oncológica é consideravelmente menos comum em pediatria<sup>(14)</sup>. A maioria dos estudos realizados limitam-se à idade adulta sendo ainda escassos na população pediátrica, o que reforça a necessidade de investigação nesta área<sup>(59)</sup>.

A Encefalite Anti-NMDAR representa o tipo de EAI mais reconhecido em crianças e adolescentes na atualidade, e a que mais se associa a quadros de recidiva da EVHS<sup>(1, 10, 13-19, 53)</sup>. Foi identificada pela primeira vez em 2005, numa mulher de idade jovem com teratoma do ovário<sup>(16, 60)</sup>, e descrita em 2007 como uma síndrome paraneoplásica<sup>(10, 13, 14, 19, 60, 61)</sup>. Desde então, vários casos têm sido reportados em ambos os gêneros, em qualquer faixa etária e na presença e ausência de doenças associadas<sup>(10)</sup>. Embora seja considerada uma patologia rara, a sua incidência global é de aproximadamente 1,5 milhões de casos por ano<sup>(36, 61)</sup>, em que 0,85 milhões dos casos remetem para crianças<sup>(15)</sup>. Destaca-se pela presença de clínica neuropsiquiátrica, de evolução aguda ou subaguda<sup>(13, 61, 62)</sup>, e identificação no LCR de anticorpos contra a superfície neuronal NR1 ou GluN1 da proteína NMDAR<sup>(1, 13, 33, 34, 36, 37, 61)</sup>.

O VHS é a principal causa infecciosa capaz de desencadear uma resposta imunológica com produção de Anti-NMDAR<sup>(10, 15, 53, 63)</sup>. Cerca de 9% a 27% dos casos de EVHS desenvolvem Anti-NMDAR, definindo-se como uma condição pós-EVHS<sup>(10, 46, 58)</sup>. Contudo, agentes como o *Mycoplasma pneumoniae*, o Vírus SARS-CoV-2, o Vírus Influenza, o HHV tipo 6 e 7, o EBV, a vacinação e outras doenças autoimunes, são também fatores patogénicos que potenciam a predisposição genética individual à resposta autoimune<sup>(10, 36)</sup>, ainda que estejam descritos numa reduzida fração dos casos em crianças<sup>(63)</sup>.

A Encefalite Anti-NMDAR corresponde a 4% do número total de encefalites e a 40% dos casos até aos 18 anos de idade<sup>(14, 19, 34, 36, 61)</sup>. Mais de 50% dos casos pediátricos são idiopáticos<sup>(63)</sup>. Afeta faixas etárias mais jovens onde o intervalo de tempo entre a EVHS e a EAI é menor<sup>(10)</sup>. Relatos em recém-nascidos e até aos 36 meses são raros<sup>(1, 15, 61)</sup>. A Encefalite Anti-NMDAR prevalece no sexo feminino<sup>(32, 36, 37, 53, 61)</sup> e afeta em particular as mulheres mais jovens<sup>(17, 32, 34, 53)</sup>. O registo da Encefalite Anti-NMDAR em crianças do Médio Oriente e Norte de África é extremamente raro, o que pode ser explicado pela escassez de ferramentas diagnósticas e ausência do devido reconhecimento dos sinais e sintomas<sup>(15, 19)</sup>. A Encefalite Anti-NMDAR no mundo ocidental pode ser mal diagnosticada inicialmente, por suspeita de interação medicamentosa ou outra patologia; atrasando o devido tratamento e, conseqüentemente, a resolução e restabelecimento clínico<sup>(32)</sup>.

### **Patogénese Viral e Resposta Imunitária**

Apesar da patogénese da encefalite ser ainda pouco conhecida, são vários os mecanismos envolvidos nesta doença<sup>(31, 44)</sup>. Tal como referido previamente, pode ser de causa infecciosa, maioritariamente por invasão direta da substância cinzenta do cérebro pelo agente – sendo esta a principal etiologia – ou imunomediada, havendo predominantemente lesão da

substância branca<sup>(31)</sup>. A encefalite infecciosa pode ocorrer por ação de microrganismos neurotrópicos, que causam virémia atravessando a Barreira Hematoencefálica (BHE), ou penetrando no parênquima cerebral, por transporte retrógrado dos axónios<sup>(31)</sup>. A infecção ocorre quando o agente viral contacta diretamente com uma área de lesão mucocutânea exposta, por exemplo por abrasão cutânea, iniciando a replicação celular no local da infecção primária<sup>(7)</sup>. De seguida, é transportado retrogradamente através dos axónios em direção aos gânglios neuronais, mais concretamente até à raiz do gânglio dorsal<sup>(7)</sup>.

A entrada do VHS-1 nas células do hospedeiro é considerada como a etapa mais importante no seu ciclo de infecção, pois é após esta etapa que se dá a replicação<sup>(22, 57)</sup>. Durante a infecção primária, o VHS iniciará a replicação lítica nas células epiteliais mucocutâneas<sup>(6, 47)</sup> causando herpes labial (no caso do VHS-1) e herpes genital (pelo VHS-2)<sup>(21)</sup>. Posteriormente, embora os neurónios simpáticos possam igualmente ser afetados<sup>(48)</sup>, o VHS-1 infeta os neurónios sensitivos próximos do local da infecção primária, onde estabelece latência nos gânglios nervosos sensitivos e permanece quiescente com a transcrição da génese viral suprimida<sup>(6, 8, 24, 25, 30, 47)</sup> (o VHS-1 fica latente no gânglio trigeminal<sup>(4, 7, 21, 29)</sup> e o VHS-2 no gânglio sacral<sup>(21)</sup>). Nestes locais e em função de estímulos (destacam-se a idade, stress, trauma, infecção coexistente, febre, estado imunodeprimido do indivíduo e fatores genéticos e ambientais), o vírus pode reativar periodicamente<sup>(7, 8, 21, 24, 30, 47, 48, 64)</sup> e provocar doença recorrente no hospedeiro<sup>(8, 24, 25)</sup>. Deste modo, um indivíduo seropositivo representa um potencial reservatório de uma infecção herpética<sup>(30)</sup>. O VHS é transportado retrogradamente pelos axónios até ao corpo celular dos gânglios periféricos, promovendo a recorrência da infecção e permitindo a transmissão entre os hospedeiros<sup>(4, 21, 25, 29, 48)</sup>. Numa porção de seropositivos que podem ser ou não sintomáticos, a presença vitalícia do VHS no organismo induz alterações nos processos celulares fulcrais ao normal funcionamento dos neurónios<sup>(43)</sup>, podendo desencadear um espectro amplo de doenças<sup>(30)</sup>. Por norma, causa doença ligeira e autolimitada nos imunocompetentes, todavia pode associar-se a taxas de elevada morbimortalidade nos imunodeprimidos<sup>(6, 8)</sup>. Em situações raras, seja por infecção primária ou reativação viral, por via hemática ou pelos nervos motores periféricos, pode invadir o SNC e provocar inflamação aguda grave, tanto nos adultos como nas crianças<sup>(6, 8, 21, 24)</sup>.

Existem três rotas explicativas da entrada do VHS-1 no SNC com origem no local inicial da infecção: partindo da infecção orofaríngea para o cérebro pelos nervos trigémio ou olfativo, envolvendo as mesmas vias neuronais da reativação de uma infecção inicial periférica ou pela reativação *in situ* do VHS-1 latente no cérebro<sup>(2)</sup>. O facto do VHS-1 atingir o SNC por diferentes mecanismos e de modular vários processos celulares como a apoptose, autofagia e oxidação celular, sugerem que a neuroinfecção provoca lesões cerebrais por danos diretos nas células,

pela própria infecção do parênquima ou pela secreção neste tecido de citocinas imunomoduladoras<sup>(43)</sup>. Apesar de 30% dos casos de EVHS resultarem da infecção primária (principalmente em crianças e adolescentes), os restantes 70% são atribuídos à reativação viral de infecção prévia (predominantemente em adultos)<sup>(43)</sup>. Após a reativação, o vírus dissemina-se pelos axónios e infeta o tecido cerebral que, por ação das células de replicação viral e do próprio mecanismo de defesa do organismo, provoca lesão axonal e glial originando a encefalite<sup>(6, 27)</sup>. A EVHS desencadeia a morte celular neuronal afetando preferencialmente os lobos frontal e temporal, o cíngulo e o córtex insular dos hemisférios cerebrais, localizações primordiais das recaídas da EVHS<sup>(23, 43)</sup>.

O sistema imunitário inato é a primeira linha de defesa do hospedeiro, restringindo a disseminação e mediando a ativação da resposta adaptativa subsequente<sup>(8)</sup>. As respostas inata e adaptativa são cruciais nos estádios iniciais da infecção primária pelo VHS-1<sup>(6)</sup>. Ambas as respostas estão interligadas e são difíceis de dissociar<sup>(6)</sup>. A resposta inata é composta por células pré-existentes e fatores de restrição ativos que inibem a infecção sem exigir a expressão de Interferões (IFN) e de Genes Estimulados pelos IFN (ISG)<sup>(6)</sup>. Os IFN são peças-chave no controlo da infecção viral, sendo a sua expressão induzida principalmente por ácidos nucleicos virais<sup>(8)</sup>. Embora a resposta inata seja essencial para suprimir a infecção pelo VHS-1, a sua ativação exacerbada pode ser prejudicial e contribuir para a patogénese da EVHS<sup>(48)</sup>. A resposta adaptativa é importante para controlo da infecção e reativação do VHS<sup>(6)</sup>. Contrariamente ao que sucede no sistema adaptativo, a imunidade inata não estabelece memória imunitária contra as infeções, atuando de modo inespecífico perante a exposição do organismo ao agente patogénico<sup>(29)</sup>. No entanto, investigações extensas defendem que o sistema inato pode criar memória após a infecção, respondendo rápida e eficazmente numa infecção sequente, pela presença de Recetores de Reconhecimento de Padrões (PRR) que podem também ser essenciais no desenvolvimento da EAI<sup>(4, 29)</sup>. Não há diferenças na incidência de EVHS entre imunocompetentes e imunodeprimidos<sup>(2, 6)</sup>, o que sustenta a hipótese de que grande parte da infecção pelo VHS-1 é imunomediada<sup>(2, 14)</sup>, contudo nos últimos a taxa de morbimortalidade é significativamente maior<sup>(6, 14)</sup>. Apesar dos indivíduos imunocompetentes estarem protegidos, defeitos nas respostas inata ou adaptativa podem levar à morte dos neurónios infetados pelo VHS<sup>(65)</sup>. As crianças com defeitos congénitos na imunidade inata do SNC desenvolvem uma resposta anti-VHS potente e específica, que as protege da disseminação viral para outros órgãos, em semelhança aos indivíduos imunocompetentes<sup>(6)</sup>. A infecção aguda pelo VHS-1 no cérebro induz um influxo de linfócitos periféricos, recrutados pelas células residentes do SNC (astrócitos e microglia), que secretam citocinas e quimiocinas<sup>(48)</sup>. Embora o hospedeiro possua diversos mecanismos de defesa

antivírico, o VHS-1 tem um poderoso mecanismo de evasão imunitária<sup>(29, 47)</sup> inibindo a sua resposta<sup>(47)</sup>. Possui células T específicas presentes nos gânglios sensitivos infetados, nas lesões ativas e nas já resolvidas<sup>(6)</sup>. Os indivíduos que sobrevivem da EVHS devido a erros congénitos da imunidade inata e os que são seropositivos para o VHS-1 apesar de não terem desenvolvido a doença, possuem células T CD8 que respondem de modo semelhante ao vírus<sup>(6)</sup>. Assim, apesar das crianças estarem mais predispostas à EVHS, podem iniciar e manter respostas de células T específicas como a população saudável<sup>(6)</sup>. Tal facto evidencia que os defeitos genéticos que causam EVHS na infância são inatos ao SNC e que a Imunodeficiência Combinada Grave (IDCG) não se interliga a esta doença, sugerindo a improbabilidade dos erros inatos dos leucócitos serem causais<sup>(44)</sup>. As crianças com IDCG não têm maior risco de EVHS ainda que a infeção epitelial seja mais grave, realçando que a resposta adaptativa não é a sua principal defesa mas necessária para defesa periférica<sup>(6, 8)</sup>. Por oposição, defeitos no número e na função das células *natural killer* estão associados a uma maior predisposição de EVHS grave em crianças<sup>(8)</sup>. A EVHS fatal deve-se maioritariamente a perturbações da imunidade e não aos danos induzidos pela infeção em si, pois diferentes resultados no tropismo da encefalite dependem da resposta inata ao VHS-1 e da sua capacidade em controlar a disseminação precoce do vírus no SNC<sup>(66)</sup>.

Estudos mais recentes associam a presença de mutações a uma maior tendência em desenvolver Encefalite Herpética e à sua recidiva na população pediátrica, não comprometendo a resposta imunitária a outros microrganismos<sup>(4, 7, 44)</sup>. Também foram identificados casos recorrentes de EVHS que não estavam associados a deficiências do sistema imunitário, mas que resultaram da reativação do vírus latente<sup>(7)</sup>. Defeitos nos genes inatos do SNC e que estão envolvidos na defesa imunitária do organismo contra o VHS, também se associam a um maior risco de desenvolver EVHS em adultos e crianças<sup>(2, 6, 8)</sup>. São exemplos os defeitos da sinalização molecular da via do Recetor *Toll-Like 3* (TLR3) (reconhecidos em 5% dos casos de EVHS<sup>(7)</sup>), alteração no Complexo Principal de Histocompatibilidade classe I (MHC-I) e a resposta do IFN tipo I (maioria das mutações identificadas<sup>(7)</sup>)<sup>(2, 6)</sup>. Representam 7% das encefalites infantis e tendem a apresentar penetrância clínica incompleta, pelo que os familiares dos doentes com EVHS podem possuir a mesma mutação sem desenvolver a doença, favorecendo a importância de outros fatores como a carga viral, porta de entrada, idade, género e imunocompetência do hospedeiro<sup>(6)</sup>. Estima-se que 10% das crianças com EVHS têm defeitos na transmissão da via de sinalização TLR3 e que desses cerca de 66% têm recaídas<sup>(8)</sup>. As causas genéticas envolvidas na EVHS do prosencéfalo devem-se maioritariamente a mutações do TLR3 e do seu recetor nos trajetos STAT1, fragilizando os lobos frontal e temporal à ocorrência da encefalite<sup>(7)</sup>. A via do TLR3 é

uma peça fundamental da imunidade inata prevenindo a replicação do vírus no SNC<sup>(4, 8, 49)</sup>. Estão relatados na literatura casos de crianças com EVHS que têm mutações no gene TLR3 sugerindo que este seja o principal componente de defesa contra a doença<sup>(4)</sup>. O vírus está em constante replicação nas células infetadas e, enquanto isso, a célula hospedeira desenvolve uma primeira linha de defesa: dá-se a ativação da via TLR3, que desencadeia uma cascata de sinalização e promove a produção de IFN, essencial ao início da resposta adaptativa<sup>(4)</sup>. Para além disso, o papel da via TLR3 parece específico do VHS-1, pois as crianças com tal defeito não aparentam estar suscetíveis a outras infeções virais<sup>(4, 6)</sup> nem à doença provocada pelo VHS-1 fora do SNC<sup>(4)</sup>. Na verdade, desenvolvem uma resposta imunitária eficaz contra a infeção periférica, propondo que os mecanismos independentes da via TLR3 estão presentes no Sistema Nervoso Periférico (SNP) mas não no SNC<sup>(6)</sup>. Todavia, se as células de outros órgãos para além do cérebro exibirem defeitos diretos na via TLR3, também eles poderão produzir IFN tipo  $\beta$  e  $\lambda$  e aumentar a suscetibilidade à infeção pelo VHS-1 ou até mesmo outros vírus, evidenciando que a relação entre a via TLR3 e um amplo espectro de estratégias de defesa contra o VHS pode ser semelhante ou variar consoante o tipo de células<sup>(4)</sup>. Defeitos na produção de IFN nas células infetadas resulta no aumento da replicação viral e morte celular, o que possivelmente justifica a apresentação clínica da EVHS<sup>(4)</sup>. Diversas células do SNC, nomeadamente os astrócitos, microglia, oligodendrócitos e neurónios, expressam vários PRR que detetam VHS-1, incluindo o recetor TLR3<sup>(4, 6)</sup>. Outros polimorfismos genéticos têm sido associados à EVHS, como as deficiências dos genes NEMO e STAT-1, que afetam a produção de IFN tipo I e outras citocinas<sup>(6, 8, 44)</sup>. Tais observações defendem que as respostas inata e adaptativa são fundamentais para controlar a infeção pelo VHS e reduzir a patogénese; e que os polimorfismos genéticos do hospedeiro são responsáveis por algumas das formas mais graves de doença<sup>(6, 44)</sup>, possivelmente devido à resposta antivírica mediada pelo IFN, podendo esta ser a base para a ocorrência da forma típica de EVHS isolada em crianças<sup>(44)</sup>. Doentes com defeitos da via TLR3 ou predisposição genética à EVHS devem ser cuidadosamente examinados, dado que a encefalite pode surgir por defeitos nos recetores de outras vias interligados à produção de IFN<sup>(4)</sup>. A recorrência da EVHS é bastante provável em doentes com defeitos da via TLR3 ou mutações genéticas da via de sinalização do recetor<sup>(4)</sup>. A reativação do vírus latente e a resposta inflamatória pós-infeção são consideradas as causas primordiais de recaída da EVHS<sup>(4)</sup>.

Várias doenças neurológicas autoimunes podem ser induzidas pela infeção pelo VHS, em particular nos doentes com imunodeficiências seletivas do sistema inato<sup>(29)</sup>. Uma vez que o VHS-1 não é invisível para o sistema imunitário e que as células imunomediadas são frequentemente encontradas adjacentes às células infetadas, surge a hipótese de que as

células autoimunes infiltradas no SNC contribuam para a cronicidades dos processos inflamatórios<sup>(43)</sup>. Também a indução repetida da resposta inflamatória pela presença de agentes neurotrópicos latentes, pode desencadear alterações cognitivo-comportamentais, despoletando o início de perturbações do foro psiquiátrico e comportamento suicida<sup>(64)</sup>.

Estudos mais recentes defendem que 27% dos doentes com Encefalite Herpética irão desenvolver EAI semanas a meses após a infeção, contudo desconhece-se se os doentes com defeitos no trajeto TLR3 também irão sofrer EAI após EVHS, merecendo uma vigilância apertada<sup>(21)</sup>. A EAI é um tipo de encefalite mediada cuja patogénese implica anticorpos que atacam neurotransmissores ou recetores de proteínas na superfície neuronal<sup>(8, 39, 53)</sup>, provocando défices neurológicos adquiridos nas crianças<sup>(15)</sup>. Pensa-se que tal aconteça pela produção de autoanticorpos pelos agentes patogénicos ou que sejam direcionados para a defesa dos antigénios tumorais<sup>(15)</sup>. A patogénese autoimune da EAI após a EVHS deve ser ponderada na presença de um conjunto de fatores síncronos e sem aparente relação com a infeção prévia pelo VHS, nomeadamente quando surge um novo quadro neurológico após a EVHS, ausência do vírus no LCR, aspetos imagiológicos distintos dos que surgem na Encefalite Herpética e falência terapêutica após um segundo ciclo de aciclovir<sup>(3)</sup>. O facto do tratamento imunossupressor reduzir drasticamente a sintomatologia na maioria dos doentes, e em muitos destes casos ser ainda possível identificar Anti-NMDAr no LCR ou em amostras serológicas numa fase pós-EVHS, sustentam fortemente a hipótese autoimune<sup>(3)</sup>. Os mecanismos propostos para explicar de que forma a EVHS pode desencadear EAI são os seguintes<sup>(3, 8)</sup>:

- lesão direta do tecido cerebral;
- libertação de proteínas neuronais indutoras da produção de autoanticorpos e lesão do SNC;
- resposta imunitária específica com infiltração de células dos sistemas inato e adaptativo e neuroinflamação persistente;
- mimetismo molecular;
- predisposição genética.

Foi sugerida a hipótese de que a infeção pelo VHS causa lesão direta do parênquima cerebral, libertando proteínas neuronais responsáveis por produzir autoanticorpos que danificam/provocam lesão no SNC<sup>(3)</sup>. Apesar de numa grande porção dos casos de EAI após infeção herpética serem identificados Anti-NMDAr, outros anticorpos neuronais foram detetados nas amostras serológicas e do LCR, tais como anticorpos GABA-A e GABA-B e anticorpos Contactina-Associada a Proteína-Like 2 (CASPR2), propondo que diversas proteínas podem ser libertadas pela infeção viral e causar uma resposta imunitária no hospedeiro<sup>(3)</sup>. A neuroinfeção pode ainda provocar a disfunção da BHE, permitindo a infiltração

das células dos sistemas inato e adaptativo e, por consequência, causar danos irreversíveis do SNC com neuroinflamação persistente<sup>(3, 8, 29)</sup>. Os macrófagos e a microglia induzem a libertação de citocinas pró-inflamatórias e de quimiocinas que vão ativar os linfócitos T e B e produzir anticorpos contra as proteínas neuronais<sup>(3)</sup>, promovendo a citotoxicidade cerebral<sup>(31)</sup>. No mimetismo molecular, como o termo sugere e como é reconhecido noutras patologias neurológicas, existe uma analogia entre os componentes do agente causal e os do tecido nervoso que vai ativar os linfócitos T e B e induzir a autoimunidade<sup>(3, 8)</sup>. Contudo, tal hipótese pode ser refutada, dado que diferentes antigénios neuronais podem originar um quadro de EAI, e uma vez que não foram demonstradas semelhanças estruturais entre as proteínas do VHS e os antigénios<sup>(3)</sup>. Ainda assim, alguns autores reconhecem o papel deste mecanismo, pois doentes com Encefalite Anti-NMDAR e sem EVHS prévia, apresentam anticorpos contra o VHS com maior frequência que os controlos saudáveis da mesma faixa etária<sup>(3)</sup>. A resposta imunitária continua a representar a principal causa de EAI após EVHS; todavia, embora seja essencial, não é o suficiente para originar novo quadro neurológico em doentes com EVHS prévia sem outros fatores associados, podendo haver produção de antigénios neuronais e anticorpos sinápticos, sem que estes estejam associados às novas manifestações neurológicas<sup>(3)</sup>. O subdiagnóstico de um quadro leve de EA ou a sobreposição clínica das lesões provocadas pelo VHS, são condições que contribuem para a EAI após EVHS para além da autoimunidade<sup>(3)</sup>. Destaca-se o papel da predisposição genética, recentemente descrita na literatura, nomeadamente a associação dos haplótipos HLA classe II da região DRB1\*11:01 com a EAI por anticorpos CASPR2 e a relação dos haplótipos HLA classe II da região DRB1\*07:01-DQB1\*02:02 e HLA classe I da região B\*44:03 e C\*07:06 com a EAI anti-LGI1<sup>(3, 53)</sup>. Porém, ainda não foi relatada uma associação absoluta dos genótipos HLA com a Encefalite Anti-NMDAR<sup>(3)</sup>.

Segundo a localização do antigénio é possível dividir a EAI em dois grupos distintos: no primeiro os anticorpos têm como alvo os antigénios intracelulares, enquanto no segundo têm como alvo os antigénios da superfície neuronal<sup>(14, 53)</sup>. Tal distinção tem relevância clínica, uma vez que os antigénios intracelulares estão geralmente envolvidos na patogénese de doenças paraneoplásicas, mediadas por células T citotóxicas e com piores resultados terapêuticos; contrariamente aos antigénios neuronais, cujas doenças têm uma menor associação com a malignidade e que são mediadas pelo sistema imunitário humoral, com uma resposta terapêutica mais favorável<sup>(14, 53)</sup>. A EAI pode ser paraneoplásica, se associada a neoplasia subjacente, ou não paraneoplásica perante a sua ausência, contudo tal diferenciação é menos relevante em pediatria<sup>(14)</sup>.

O “novo tipo” de EAI, destacando-se a Encefalite Anti-NMDAr por ser o tipo mais frequente, ocorre por ação de autoanticorpos patogênicos contra a subunidade GluN1 do recetor NMDA<sup>(18, 31)</sup>. Apresenta uma função basilar na transmissão sinática e na plasticidade cerebral, resultando em manifestações da região cortical e subcortical<sup>(9, 15, 53)</sup>. Os recetores NMDA são detetados no hipocampo, fundamental ao sistema límbico, e estão envolvidos na capacidade de aprendizagem e memória<sup>(16)</sup>. Estes recetores são atacados pelos Anti-NMDAr, despoletando clínica neuropsiquiátrica<sup>(16)</sup>. As principais causas da Encefalite Anti-NMDAr são os vírus e os tumores, que podem danificar a BHE através de uma resposta imunitária e inflamatória<sup>(33, 53)</sup>. Um estudo constatou que 29,3% dos doentes com Encefalite Anti-NMDAr têm disfunção da BHE, ditando que a sua integridade é fundamental neste tipo de encefalite<sup>(33)</sup>. A Encefalite Anti-NMDAr foi descoberta após deteção no LCR de Anti-NMDAr em 30% dos doentes com EVHS e em 20% dos quadros de recidiva de encefalite sem deteção do antigénio viral no LCR, particularmente nas crianças que melhoram significativamente com tratamento imunossupressor<sup>(14)</sup>. Foi assumida a hipótese de que a reação viral induz a destruição neuronal e expõe os antigénios à imunidade sistémica, iniciando uma resposta primária autoimune com a síntese de Anti-NMDAr<sup>(10)</sup>, geralmente reversível pela remoção dos mesmos<sup>(31)</sup>. Os recetores NMDA atravessam a BHE alterando a dinâmica da superfície neuronal e a interação com outras proteínas sináticas, o que compromete gravemente a plasticidade sinática e a função dos próprios recetores<sup>(9, 18)</sup>. Vários mecanismos foram propostos para a produção destes anticorpos: a infeção pelo VHS por destruição celular direta pode expor os antigénios neuronais ao sistema imunitário sistémico, pode ocorrer ativação inespecífica de células B ou pode haver mimetismo molecular por epítomos compartilhados entre o VHS e o NMDAr<sup>(9)</sup>. O papel da predisposição genética ainda é pouco claro, contudo admite-se que em alguns casos esteja presente uma deficiência ao nível do sistema imunitário inato mediada pelo TLR3<sup>(9)</sup>. Cerca de 9-27% dos doentes após EVHS apresentam Anti-NMDAr<sup>(10)</sup>, atingindo um terço dos doentes até aos 18 anos<sup>(4)</sup>. É mais comum nos jovens cujo intervalo de tempo entre a apresentação do EVHS e da EAI é menor e mais agressiva, predominando perturbações do movimento nas crianças até aos 4 anos<sup>(10)</sup>. A infeção do SNC pelo VHS-1 e o desenvolvimento de doenças imunomediadas, por exemplo os casos de EVHS com Anti-NMDAr identificados, podem coexistir<sup>(31)</sup>. Principalmente nos indivíduos imunodeprimidos, pode haver disseminação da infeção e conversão em doença sistémica<sup>(4)</sup>. A patogénese da Encefalite Anti-NMDAr associada ao teratoma do ovário é considerada na presença de elementos neurogliais no teratoma, sendo que 96% dos casos de Encefalite Anti-NMDAr apresentam anticorpos nos teratomas<sup>(61)</sup>. O rastreio destes tumores deve ser realizado nos doentes do sexo feminino com Encefalite Anti-NMDAr, tanto em crianças como em adultos, sendo a extração tumoral o

melhor tratamento para este tipo de encefalite<sup>(18)</sup>. Por último, também a vacinação aparenta ter relação com a Encefalite Anti-NMDAr, nomeadamente vacinas contra o *Vírus Influenza*, Difteria, Tétano, Tosse Convulsa, Poliomielite e Encefalite B Japonesa<sup>(14)</sup>.

### **Apresentação Clínica**

O diagnóstico de encefalite deve ser evocado perante quadro súbito e agudo, entre 24 a 72 horas, de disfunção neurológica, nomeadamente cefaleias com ou sem sinais de irritação meníngea, diminuição do estado de consciência, crises epiléticas, défices neurológicos focais, febre, alteração das capacidades cognitivas e da marcha, desequilíbrio, papiledema e perturbação da personalidade e comportamento<sup>(8, 20, 26, 31)</sup>. Estes sinais não identificam com segurança a etiologia subjacente, embora alguns agentes neurotrópicos afetem áreas focais específicas do SNC<sup>(31)</sup>. Concomitantemente pode estar presente clínica sistémica como linfadenopatias, erupções cutâneas, mioartralgias, sintomas respiratórios e gastrointestinais, e pode haver exposição prévia a fatores de risco conhecidos (viajar para regiões endémicas, contacto com animais e insetos, vacinação nas quatro semanas precedentes, atividades recreativas, contacto sexual e época sazonal)<sup>(26, 31)</sup>. Habitualmente é uma fase que dura entre 7 a 10 dias, havendo recuperação clínica gradual, com ou sem sequelas<sup>(31)</sup>. A gravidade clínica é variável, provocando doença febril ligeira associada a cefaleia ou, nos casos mais graves, evoluindo para coma e morte<sup>(24, 31)</sup>.

### ***Encefalite pelo Vírus Herpes Simplex***

A EVHS tem uma evolução aguda ou subaguda<sup>(1, 2, 9)</sup> com um intervalo de tempo médio entre a infeção e o início dos primeiros sintomas de 32 dias (varia entre 7 a 61 dias)<sup>(9)</sup>. A sua apresentação clínica é inespecífica e semelhante à meningoencefalite causada por outros microrganismos, dificultando o diagnóstico precoce, particularmente nas crianças<sup>(6, 8, 23, 27, 40)</sup>. Pode incluir cefaleias, febre, náuseas e vómitos, rigidez da nuca, défices neurológicos focais, confusão e desorientação, convulsões, distúrbios da consciência, comprometimento da função cognitiva, perturbação da personalidade e comportamento e lesão dos pares cranianos<sup>(1, 2, 4-6, 8, 11, 21, 23, 27-30, 40, 47)</sup>. Frequentemente a EVHS é acompanhada de pródromos, principalmente sintomatologia infecciosa do trato respiratório superior<sup>(8, 23, 28, 29)</sup>, que geralmente precedem sintomas neurológicos mais graves<sup>(2)</sup>. A clínica atípica, nomeadamente incontinência urinária e fecal e erupções cutâneas com distribuição dermatomal, e condições como meningite asséptica, encefalite do tronco cerebral e síndrome de *Guillain-Barré*, podem surgir ainda que sejam raras<sup>(2)</sup>. A Encefalite pelo VHS-1 associa-se a uma deterioração clínica progressiva, contrariamente à Encefalite pelo VHS-2 cuja evolução é geralmente benigna<sup>(27)</sup>. As crianças

experienciam/apresentam clínica distinta dos adultos e adolescentes: até aos quatro anos predominam movimentos anormais (coreoatetose e discinésia orofacial), convulsões e alteração do nível de consciência; a partir dessa idade são frequentes alterações psiquiátricas (psicose) e défices cognitivos que se podem acompanhar de convulsões<sup>(9, 10, 53)</sup>.

### ***Encefalite Autoimune***

As manifestações iniciais da EV e da EAI são semelhantes, tornando difícil a sua distinção<sup>(39)</sup>. A EV apresenta-se com febre, cefaleias e vômitos, enquanto que na EAI se destacam a epilepsia e os distúrbios cognitivo-comportamentais<sup>(39)</sup>. Apesar da clínica da EAI pediátrica variar em função dos anticorpos envolvidos, as características incluem pródromos comuns à EV em metade dos casos (febre baixa, mal-estar, cefaleias, queixas gastrointestinais ou respiratórias), seguidas de manifestações neurológicas (disfunção cognitiva e comportamental, crises epiléticas, perturbações do movimento, perda da memória de curto prazo, défices neurológicos e síndrome de hipoventilação central), psiquiátricas (delírios, alucinações e catatonia) e disfunção autonómica<sup>(14, 35, 39, 53)</sup>. O quadro psiquiátrico tende a predominar na população adulta, ao passo que na pediátrica prevalecem distúrbios motores e crises epiléticas<sup>(14)</sup>. Em 2016, um estudo estabeleceu três níveis de evidência clínica para a EAI: Possível e Provável, sem a presença de autoanticorpos, e Definitiva, na qual estes são imprescindíveis (Tabela 2)<sup>(45)</sup>.

**Tabela 2** – Critérios propostos para o diagnóstico de EAI Possível, Provável e Definitiva<sup>(45)</sup>.

<b>EAI Possível</b>	<b>EAI Provável</b>	<b>EAI Definitiva</b>
<p>Exige a presença dos três critérios:</p> <p><b>Início subagudo (&lt; 3 meses):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Perda de memória de curto prazo</li> <li>- Alteração do nível de consciência, letargia ou distúrbio da personalidade</li> <li>- Sintomas psiquiátricos</li> </ul> <p><b>Pelo menos um dos seguintes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sinais neurológicos focais <i>de novo</i></li> <li>- Crises epiléticas não associadas a patologia prévia</li> <li>- Pleocitose no LCR (contagem de glóbulos brancos &gt; 5 células/mm<sup>3</sup>)</li> <li>- Características na RM sugestivas de encefalite</li> </ul> <p><b>Exclusão de outros diagnósticos</b></p>	<p>Exige a presença dos quatro critérios:</p> <p><b>Início subagudo (&lt; 3 meses):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Perda de memória de curto prazo</li> <li>- Alteração do nível de consciência</li> <li>- Sintomas psiquiátricos</li> </ul> <p><b>Exclusão de outras EAI</b></p> <p><b>Ausência de autoanticorpos no soro e LCR, e pelo menos dois dos seguintes critérios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Características na RM sugestivas de EAI</li> <li>- Pleocitose no LCR, bandas oligoclonais no LCR ou índice de Imunoglobulina G (IgG) aumentado no LCR ou ambos</li> <li>- Biópsia cerebral com infiltração de células inflamatórias sem causa aparente</li> </ul> <p><b>Exclusão de outros diagnósticos</b></p>	<p><b>Positividade dos testes dos anticorpos</b></p>

**Legenda:** EAI – Encefalite Autoimune; IgG – Imunoglobulina G; LCR – Líquido Cefalorraquidiano; RM – Ressonância Magnética

### ***Encefalite Anti-NMDAr***

As apresentações iniciais da Encefalite Anti-NMDAr mimetizam as da EV e outras EAI, devendo ser feito um diagnóstico diferencial precoce, especialmente em idade pediátrica<sup>(18)</sup>. Resulta de uma deterioração clínica multifásica, como resposta à diminuição progressiva da função do NMDAr<sup>(13)</sup>. A maioria dos doentes desenvolve cinco fases clínicas, consecutivas ou síncronas, cujas principais características são<sup>(34, 36, 37, 40, 41, 44, 47, 52, 54, 57, 58, 67)</sup>:

- **Fase prodrômica:** aparecimento de manifestações inespecíficas (cefaleias, febre, náuseas ou vômitos);

- **Fase psicótica/convulsiva:** alguns dias depois até duas semanas, surgem sintomas psiquiátricos ou comportamentais, cuja distinção da patologia psiquiátrica primária é desafiante (na população pediátrica predominam os sintomas maníacos, como irritabilidade e perturbações comportamentais, insónias, hiperatividade e hipersexualidade; e alguns casos podem desenvolver deterioração cognitiva com comprometimento do desempenho escolar, confusão mental, dificuldades nas atividades da vida diária e declínio progressivo da fala e linguagem, que persistem nos outros estadios da doença). Apesar de imprevisíveis, as crises epiléticas são típicas da Encefalite Anti-NMDAr e podem surgir com maior intensidade e frequência no início da doença, destacando-se as crises epiléticas focais;
- **Fase catatónica/sem resposta:** doente não responsivo, mas acordado em estado acinético;
- **Fase hipercinética:** surgem complicações neurológicas (crises de início focal motoras – observadas em 80% dos doentes –, disfunção da fala, movimentos involuntários – principalmente as discinesias orolabiais e faciais –, comprometimento do estado de alerta, perda de memória e diminuição do nível da consciência) e autonómicas (hipertermia, hipersalivação, hipo/hipertensão, taqui/bradicardia, incontinência urinária e disfunção erétil). Alguns doentes podem desenvolver hipoventilação central, estado de mal epilético e coma, com necessidade de admissão na UCI;
- **Fase de recuperação:** recuperação clínica gradual com possibilidade de recidiva.

Tipicamente surge com um conjunto de sintomas cognitivos e comportamentais característicos, como delírios, alucinações e catatonia, que afeta predominantemente crianças e adultos jovens<sup>(16-18, 32)</sup>. Os casos monossintomáticos estão presentes numa minoria dos doentes<sup>(14, 18, 53)</sup>. A doença segue um curso subagudo, progredindo para regressão do desenvolvimento, alteração do estado mental e movimentos involuntários, como coreia, distonia e estereotipias<sup>(12, 14, 32)</sup>. À semelhança das outras EAI, as crianças mais novas estão mais propensas em desenvolver sintomas neurológicos, enquanto os adolescentes apresentam sintomas psiquiátricos ou comportamentais<sup>(13, 17, 34, 53, 60)</sup>. As alterações comportamentais são difíceis de interpretar nas crianças com acessos de fúria, hiperatividade e irritabilidade<sup>(13)</sup>. Nos recém-nascidos, alterações motoras e comportamentais como insónia ou agitação, podem ser o primeiro sinal ou a única suspeita desta patologia, dificultando o seu diagnóstico<sup>(1, 17, 19)</sup>. Independentemente da idade e do estado do doente, a clínica tende a ser semelhante na maioria dos casos, semanas após o início dos sintomas<sup>(13)</sup>. Em 2016 foi proposto

um conjunto de critérios (Tabela 3), que permitem o diagnóstico de Encefalite Anti-NMDAR Provável ou Definitiva<sup>(45)</sup>.

**Tabela 3** – Critérios diagnósticos da Encefalite Anti-NMDAR Provável e Definitiva<sup>(45)</sup>.

Encefalite Anti-NMDAR Provável	Encefalite Anti-NMDAR Definitiva
<p>Exige a presença dos três critérios*:</p> <p><b>Início subagudo (&lt; 3 meses) de pelo menos quatro dos seis grandes grupos de sintomas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Comportamento psiquiátrico ou disfunção cognitiva</li> <li>- Disfunção da fala (alteração ou redução da produção verbal, mutismo)</li> <li>- Crises epiléticas</li> <li>- Doença do movimento, discinesias ou posturas anormais</li> <li>- Diminuição do estado de consciência</li> <li>- Disfunção autonómica ou hipoventilação central</li> </ul> <p><b>Pelo menos um dos seguintes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EEG anormal (alteração focal ou difusa, atividade lenta ou desorganizada, atividade epilética ou “<i>Extreme Delta Brush</i>”)</li> <li>- LCR com pleocitose ou bandas oligoclonais</li> </ul> <p><b>Exclusão de outros diagnósticos</b></p> <p>*Também deve ser equacionado na presença de <b>três</b> dos grupos supramencionados, acompanhados de um <b>teratoma sistémico</b></p>	<p>Exige a presença de <b>pelo menos um dos seis grandes grupos de sintomas</b> e dos <b>anticorpos IgG anti-GluN1</b>, após exclusão de outras patologias</p>

**Legenda:** Anti-NMDAR – Anticorpos contra o recetor N-Metil-D-Aspartato; EEG – Eletroencefalograma; IgG – Imunoglobulina G; LCR – Líquido Cefalorraquidiano

As crianças com Encefalite Anti-NMDAR têm menor probabilidade de ter tumores, embora os teratomas do ovário sejam encontrados em 30% dos adolescentes<sup>(17, 34, 53)</sup>, particularmente em mulheres de idade jovem<sup>(13, 32, 53, 61)</sup>. Cerca de 70% dos doentes pediátricos com Encefalite Anti-NMDAR não tem tumores identificados<sup>(36)</sup>.

## **Exames Complementares de Diagnóstico e Diagnóstico Diferencial**

### ***Encefalite pelo Vírus Herpes Simplex***

Após deteção de um potencial caso de encefalite infecciosa em crianças, com base em sinais e sintomas, deve haver uma investigação imediata e multidisciplinar (abrangendo

neurologista, infeciologia e pedopsiquiatra) no sentido de identificar o agente causal<sup>(12, 15, 26, 62)</sup>. Contudo, apesar dos avanços científico-tecnológicos, mais de metade dos casos permanecerão por identificar<sup>(26)</sup>. Assim, a estratégia diagnóstica da EV deve incluir a realização de PL, RM-CE e EEG em todos os casos suspeitos<sup>(31)</sup>. Inicialmente e após a exclusão por TC-CE de contra-indicações à sua execução (hipertensão intracraniana, instabilidade hemodinâmica, coagulopatia e infecção local), deve-se realizar uma PL medindo a pressão de abertura (na EV verifica-se um aumento ligeiro)<sup>(7, 8, 26)</sup>. Através da PL é obtida e analisada a composição do LCR, quanto à contagem celular total e diferencial, quantificação das proteínas e da glicose e realização de testes de diagnóstico; devendo ser sempre excluída a hipótese de meningite bacteriana<sup>(31)</sup>. Normalmente, o LCR evidencia a presença de uma pleocitose mononuclear (predominantemente linfocítica, podendo ser neutrofílica numa fase inicial) leve a moderada, um ligeiro aumento das proteínas e um valor de glicose normal<sup>(26, 31)</sup>. A repetição da PL deve ser considerada perante persistência ou agravamento sintomático<sup>(31)</sup>. Em todos os casos devem ser pedidos: hemograma, proteína C reativa, procalcitonina, provas hepática e renal, ionograma, calcémia e duas hemoculturas<sup>(30)</sup>. A hiponatremia (valores de sódio inferiores a 135 mEq/L) é um parâmetro laboratorial atípico que alerta para o diagnóstico de EVHS antes da disponibilidade dos resultados do LCR<sup>(30)</sup>. Em muitos casos a RM-CE é normal, podendo apresentar alterações específicas na EVHS<sup>(26)</sup>. O EEG está alterado em mais de 80% dos casos de EV, existindo lentificação do ritmo de base com ondas lentas e difusas de elevada amplitude e/ou atividade epilética focal<sup>(26)</sup>. A monitorização contínua do EEG pode ser necessária para identificação do estado de mal epilético não convulsivo<sup>(26)</sup>.

O diagnóstico precoce, rápido e correto da EVHS é de extrema relevância, pois a evolução da doença é rápida<sup>(6, 24)</sup>. O método *gold standard* que confirma o diagnóstico de EVHS é a deteção por PCR do genoma do ADN do vírus no LCR, reforçado pela identificação de uma pleocitose leve a moderada predominantemente linfocítica, elevação das proteínas totais e valores de glicose no sangue normais, variando entre 3,9 e 6,1 mmol/L (60 a 75 mg/dL)<sup>(6-8, 11, 20-25)</sup>. A contagem de eritrócitos do LCR é geralmente normal, exceto se a PL for traumática ou a EVHS evoluir para necrose ou hemorragia<sup>(7, 8)</sup>. O método PCR é comumente utilizado dada a sua utilidade na determinação etiológica e no plano terapêutico, enquanto a cultura de isolamento viral pode ser lenta e apresentar uma baixa taxa de deteção<sup>(23, 24)</sup>. A análise da amostra deve ser realizada precocemente, procedendo à sua colheita num tubo esterilizado e realizando uma extração genómica rápida, para uma maior probabilidade de identificação do VHS<sup>(24)</sup>. Estão relatados na literatura 5 a 10% de casos de EVHS com valores negativos do LCR<sup>(7)</sup>.

Para além da positividade do VHS, determinados aspetos aumentam a suspeita de EVHS: a TC-CE pode exibir anomalias específicas (redução atenuada uni/bilateral dos lobos temporais ou áreas hiperintensas) em cerca de 80% dos doentes; a RM-CE, mais sensível que a TC-CE, é o exame imagiológico de eleição, pode manifestar áreas hiperintensas na imagem ponderada em T2/*Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR) ou imagens ponderadas em difusão, e imagem ponderada em T1 com realce de gadolínio nos lobos temporais, cíngulo, córtex orbitofrontal e insular; a imagiologia evidencia um amplo espectro de alterações que inclui edema, hemorragia e necrose, que em 80% dos doentes se localizam no lobo temporal e apenas em 10% dos casos possuem alterações extra-temporais (o envolvimento dos lobos frontal e temporal, assim como do córtex insular, coloca a hipótese da infeção do SNC migrar pelos pequenos ramos do nervo trigémio); e o EEG, que se encontra alterado em 80% dos casos, pode demonstrar Descargas Epileptiformes Lateralizadas e Periódicas (PLEDS) no lobo temporal<sup>(7, 8, 11, 23, 26, 28, 30, 47)</sup>. A PCR no LCR apresenta sensibilidade e especificidade superiores a 95% para o VHS nos adultos, particularmente entre o segundo e o décimo dia de doença<sup>(7, 26, 30, 47)</sup>, sendo este valor variável nas crianças<sup>(8)</sup>. Perante uma forte suspeita clínica e se o primeiro resultado do LCR for negativo, recomenda-se a repetição da PL após dois a sete dias de clínica; nestes casos a PCR será positiva apesar do tratamento antivírico<sup>(7, 8, 26, 47, 51)</sup>. Se o VHS não tiver sido testado por PCR no LCR, terá de ser analisada a presença de IgG no LCR dez a 14 dias desde o início da doença<sup>(8, 26)</sup>. A identificação de anticorpos do VHS no LCR não é útil no diagnóstico precoce, auxiliando no diagnóstico retrospectivo<sup>(7)</sup>.

Para além do método PCR, a tecnologia de Sequenciação de Nova Geração (NGS), relatada pela primeira vez em 2014, tem sido amplamente utilizada na deteção de patologias através do LCR<sup>(23)</sup>. Destaca-se pela sua rápida velocidade e alta taxa de deteção, proporcionando um diagnóstico rápido, eficiente e preciso de doenças infecciosas do SNC<sup>(23)</sup>. Atualmente, a biópsia é reservada para os casos raros e graves, cujo tratamento é ineficaz ou o diagnóstico inconclusivo após investigação extensa<sup>(8, 22, 47)</sup>. Dada a prevalência crescente de adolescentes com aparelhos ortodônticos fixos, a RM-CE que não demonstre sinais típicos de EVHS, merece uma maior cautela na sua interpretação<sup>(28)</sup>.

### ***Encefalite Autoimune***

Face à sobreposição sintomática, composição do LCR e aspetos imagiológicos presentes tanto na EV como na EAI, o diagnóstico é frequentemente tardio, realçando a importância da sua identificação numa fase inicial de doença<sup>(16, 39)</sup>. A Tabela 4 propõe a estratégia diagnóstica da EAI<sup>(60)</sup>.

**Tabela 4** – Estratégia diagnóstica da EAI em função do grau de suspeição<sup>(60)</sup>.

Baixa suspeição clínica de EAI	Moderada a Alta suspeição clínica de EAI
<p style="text-align: center;">Testes sanguíneos*</p> <p style="text-align: center;">Considerar RM-CE com gadolínio</p> <p style="text-align: center;">Considerar EEG</p>	<p style="text-align: center;">Testes sanguíneos*</p> <p style="text-align: center;">Considerar RM-CE com gadolínio</p> <p style="text-align: center;">Considerar EEG</p> <p style="text-align: center;">Análise do LCR colhido por PL</p>
<p>*Devem incluir: estudo <b>infeccioso</b> (taxa de sedimentação dos eritrócitos, PCR, contagem total de células sanguíneas, vírus típicos da encefalite pediátrica), <b>neuroinflamatório</b> (autoanticorpos típicos da encefalite pediátrica, anticorpos glicoproteína da mielina de oligodendrócitos, anticorpos anti-aquaporina-4 e bandas oligoclonais), <b>neurorreumatológicos</b> (enzima de conversão da angiotensina, testes de anticorpos antinucleares, teste de anticorpos contra o citoplasma de neutrófilos e testes de ADN de cadeia dupla), testes <b>metabólicos e mitocondriais</b> (relação lactato e piruvato, painel metabólico abrangente, aminoácidos plasmáticos, nível de amoníaco, cobre, ferroxidase, vitaminas B12 e B1) e estudo da <b>tiroide</b> (hormona estimuladora da tiroide, tiroxina, anticorpos anti-tiroglobulina e anticorpos contra a peroxidase da tiroide)</p>	

**Legenda:** ADN – Ácido Desoxirribonucleico; CE – Crânioencefálico; EAI – Encefalite Autoimune; EEG – Eletroencefalograma; LCR – Líquido Cefalorraquidiano; PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; PL – Punção Lombar; RM – Ressonância Magnética

A confirmação do anticorpo patogénico envolvido é a base diagnóstica da EAI, correspondendo os resultados positivos à doença definitiva e os restantes são rotulados de “suspeitos”<sup>(14, 35)</sup>. Segundo alguns estudos, os exames laboratoriais realizados no estadió inicial da EVHS, revelam que não há diferença na composição do LCR nos casos que poderão desenvolver EAI; e que, inicialmente, esta apresenta uma pleocitose ligeira, leve aumento na concentração proteica, índice elevado de IgG ou bandas oligoclonais e neopterina elevada<sup>(3, 14)</sup>. A ausência de pleocitose não exclui o diagnóstico<sup>(53)</sup>. A presença de anticorpos antineuronais na EAI após EVHS foi detetada antes ou durante o aparecimento de novas manifestações neurológicas, devendo ser requisitados consoante a idade, género, quadro clínico e fatores de risco associados<sup>(3)</sup>. Todos os doentes deverão realizar análise laboratorial para exclusão de etiologias diferenciadas<sup>(3)</sup>. A RM-CE com gadolínio é um teste de rotina usado para detetar e avaliar as lesões, possuindo valor diagnóstico na EV e EAI e permitindo formular planos terapêuticos<sup>(39)</sup>. A RM-CE destes doentes, obtida um a três meses após o diagnóstico, apresenta alterações similares às detetadas na EVHS (áreas hiperintensas em FLAIR, podendo estas ser maiores comparativamente às regiões da EVHS); contudo verificou-se uma maior extensão das alterações císticas pós-necróticas<sup>(3)</sup>. O EEG pode ser normal ou evidenciar atividade lenta inespecífica, devendo ser realizado em todos os doentes para avaliar a eficácia do tratamento e descartar um estado de mal epiléptico não convulsivo, que possa estar presente nos doentes com EAI<sup>(12, 62)</sup>. O padrão normal de EEG não exclui EAI, mas suporta a hipótese de patologia psiquiátrica primária<sup>(62)</sup>. A avaliação neuropsicológica pode ser considerada consoante a apresentação clínica e idade do doente<sup>(3)</sup>.

A relação entre a epilepsia e a autoimunidade carece de investigação, sendo uma causa potencial de epilepsia refratária<sup>(67)</sup>. A Epilepsia Autoimune é um subconjunto de EAI que se manifesta sob a forma de epilepsia e crises epiléticas<sup>(67)</sup>. Foi desenvolvido um score que avalia a Prevalência de Anticorpos na Epilepsia (PAE) em idade pediátrica, calculando a probabilidade da positividade dos anticorpos em função de aspetos clínicos, e um score que estima a Resposta à Imunoterapia na Epilepsia (RIE) (Tabela 5)<sup>(67)</sup>.

**Tabela 5** – Scores da PAE e da RIE<sup>(67)</sup>.

<b>Características Clínicas</b>	<b>Score PAE</b>	<b>Score RIE</b>
Alterações recentes e progressivas do estado mental (1 a 6 semanas) ou atividade epilética de início recente (até 1 ano de avaliação)	1	1
Distúrbios neuropsiquiátricos: agitação, agressividade e labilidade emocional	1	1
Disfunção autonómica (variação da pressão arterial e frequência cardíaca, taquicardia persistente e hipotensão ortostática)	1	1
Pródromo viral (coriza, odinofagia ou febre baixa)* *só deve ser calculado na ausência de malignidade subjacente e deve ser aplicado com cautela na população pediátrica, dada a frequência de doença viral em crianças pequenas	2	2
Discinesias faciais ou movimentos distónicos faciobraquiais	2	2
Epilepsia refratária a $\geq 2$ fármacos antiepiléticos	2	2
Achados inflamatórios no LCR (níveis elevados de proteínas > 50 mg/dL e/ou pleocitose linfocítica > 5 células/dL, se a contagem total de glóbulos vermelhos < 1000 células/dL)	2	2
Anomalias na RM, com hipersinal em T2/FLAIR nos lobos temporais mediais, consistentes com EL	2	2
Presença de malignidade subjacente (excluindo células cutâneas escamosas ou carcinoma basocelular)	2	2
Início da imunoterapia até 6 meses dos primeiros sintomas		2
Deteção de autoanticorpos da membrana neuronal plasmática		2
<b>Pontuação total do score APE:</b> Se $\geq 4$ considerar o teste de anticorpos (maior probabilidade de seropositividade)	15	
<b>Pontuação total do score RIE:</b> Se < 7 considerar outros tratamentos Se $\geq 7$ há um resultado favorável das crises epiléticas (redução da frequência > 50% na 1ª consulta de vigilância) com imunoterapia		19

**Legenda:** EL – Encefalite Límbica; FLAIR – *Fluid Attenuated Inversion Recovery*; LCR – Líquido Cefalorraquidiano; PAE – Prevalência de Anticorpos na Epilepsia; RIE – Resposta à Imunoterapia na Epilepsia; RM – Ressonância Magnética

A EAI possui fenótipos característicos consoante o anticorpo envolvido, destacando-se na faixa pediátrica a Encefalite Anti-NMDAR, com agravamento neurológico após a EVHS<sup>(26)</sup>.

### ***Encefalite Anti-NMDAR***

O aparecimento de manifestações neurológicas numa criança com história prévia de EVHS obriga à exclusão de EVHS recorrente, especialmente se surgirem distúrbios do movimento, ou Encefalite Anti-NMDAR, investigando causas infecciosas e autoimunes<sup>(1, 11)</sup>. A recidiva da EVHS é ponderada nos doentes cuja amostra de LCR apresente ADN viral, sugerindo infeção persistente ou reativação viral<sup>(29)</sup>. Por sua vez, nos casos em que o vírus não é detetado por PCR depois de uma recaída ou após melhoria com imunoterapia, deve ser colocada a hipótese de estar envolvido um mecanismo imunitário<sup>(29)</sup>.

O diagnóstico, num primeiro contacto médico, da Encefalite Anti-NMDAR em crianças é desafiante, devendo o clínico estar alerta e ponderar a realização da PL na presença de febre, alteração do estado de consciência e convulsões<sup>(15, 16, 32)</sup>. O diagnóstico definitivo é confirmado pela presença de Anti-NMDAR no LCR, no entanto o resultado pode ser demorado ainda que seja o biomarcador precoce mais específico da doença, e pode não estar presente em todas as unidades hospitalares<sup>(15, 16, 36, 62)</sup>. A análise do LCR é variável, podendo apresentar contagem celular e de proteínas normal ou pleocitose ligeiramente linfocítica, com aumento da contagem proteica e bandas oligoclonais específicas<sup>(11, 13, 15, 19)</sup>. Idealmente, para exclusão de outras formas de encefalite, a análise deve incluir: contagem celular, proteínas, glicose, proporção de glicose no LCR e sangue, quociente de albumina, índice de IgG e taxa de síntese, bandas oligoclonais, estudo serológico amplo e PCR (incluindo VHS e VZV), culturas de bactérias e fungos e, se apropriado, citologia, citometria de fluxo e painel de EAI<sup>(62)</sup>. Na generalidade dos casos pós-EVHS, é frequente a presença de Anti-NMDAR e IgG contra a subunidade GluN1 no LCR e no sangue (apesar dos testes serológicos serem menos sensíveis) e a ausência de VHS<sup>(11, 13, 14, 51, 62)</sup>. A interpretação de um resultado serológico isolado positivo deve ser cautelosa, pois 23% dos casos correspondem a falsos positivos, sendo recomendável testar a presença dos anticorpos no sangue e no LCR sempre que possível<sup>(13, 14)</sup>.

A RM-CE com contraste deve ser realizada como primeira etapa para confirmar o envolvimento cerebral focal ou multifocal, sendo normal na maioria dos casos pediátricos ou podendo existir um realce residual, frequentemente no lobo temporal medial e na região insular, nos casos pós-EVHS<sup>(11, 14, 15, 19, 53, 62)</sup>. Numa fase inicial da doença, as alterações imagiológicas podem ser inespecíficas: hipersinal ponderado em T2/FLAIR no lobo temporal medial, substância branca subcortical do lobo frontal e região periventricular e realce nas leptomeninges e no córtex<sup>(18, 53, 62)</sup>. Mesmo que a RM-CE não apresente alterações de relevo, o EEG pode evidenciar atividade do tipo PLEDS ou “*Extreme Delta Brush*”, em 30% dos

casos<sup>(14, 15, 18, 62)</sup>. O EEG deve ser monitorizado *ad initium*, apresentando alterações em mais de 90% das crianças com Encefalite Anti-NMDAr<sup>(13, 18, 62)</sup>. Este exame distingue a encefalite do distúrbio psiquiátrico primário, contudo pode ser normal<sup>(13, 18, 62)</sup>. A Tomografia por Emissão de Positrões (PET) é útil na presença de RM-CE normal e EEG típico, destacando o envolvimento dos lobos temporais mesiais, que pode influenciar o desenvolvimento de Esclerose Mesial Temporal<sup>(14, 18)</sup>. A Tabela 6 expõe as principais características que distinguem a Encefalite Herpética da Anti-NMDAr<sup>(6-8, 11-15, 18-26, 28, 30, 47, 53, 62)</sup>.

**Tabela 6** – Principais diferenças diagnósticas da EVHS e Encefalite Anti-NMDAr<sup>(6-8, 11-15, 18-26, 28, 30, 47, 53, 62)</sup>.

Testes	Encefalite pelo VHS	Encefalite Anti-NMDAr
LCR	<u>Variável:</u> raramente os valores podem ser normais. Verifica-se pleocitose leve a moderada, predominantemente linfocítica, contagem proteica elevada e valores de glicose no sangue normais. A contagem de eritrócitos é normal, exceto na PL traumática, EVHS necrótica ou hemorrágica <u>Positivo:</u> VHS	<u>Variável:</u> desde contagem celular e proteica normal a pleocitose ligeiramente linfocítica, aumento das proteínas e bandas oligoclonais específicas <u>Positivo:</u> IgG e Anti-NMDAr <u>Negativo:</u> VHS
RM-CE	Sinal hiperintenso em T2/FLAIR a envolver os lobos temporais, associada ao realce do gadolínio em T1 nos lobos temporais, cíngulo, córtex orbitofrontal e insular Pode ocorrer hemorragia do parênquima	<u>Variável:</u> normal ou com realce residual no lobo temporal medial e região insular <u>Fase inicial:</u> sinal hiperintenso em T2/FLAIR no lobo temporal medial, substância branca subcortical do lobo frontal e região periventricular, realce nas leptomeninges e no córtex
EEG	Pode demonstrar “PLEDS” no lobo temporal	<u>Variável:</u> normal, “PLEDS” ou “ <i>Extreme Delta Brush</i> ” em 30% dos casos
PET	Não é obrigatória a sua realização	Recomendável na RM normal e EEG típico Destaca o envolvimento dos lobos temporais mesiais <u>Fase Aguda:</u> hipometabolismo temporal mesial

**Legenda:** Anti-NMDAr – Anticorpos contra o recetor N-Metil-D-Aspartato; CE – Crânioencefálico; EEG – Eletroencefalograma; EVHS – Encefalite pelo Vírus Herpes *Simplex*; FLAIR – *Fluid Attenuated Inversion Recovery*; IgG – Imunoglobulina G; LCR – Líquido Cefalorraquidiano; PET – Tomografia por Emissão de Positrões; PL – Punção Lombar; PLEDS – Descargas Epileptiformes Lateralizadas e Periódicas; RM – Ressonância Magnética; VHS – Vírus Herpes *Simplex*

Na investigação diagnóstica dos diferentes tipos de encefalite, devem ser ponderadas várias hipóteses diagnósticas (Tabela 7)<sup>(1, 2, 10, 12, 14, 16, 18, 26, 27, 36, 39, 47, 53)</sup>. A EV pode diferenciar-se de outros tipos de encefalite, infecciosa ou imunomediada, pela deteção de alterações laboratoriais no sangue e no LCR<sup>(26)</sup>. Na população pediátrica é exigente estabelecer um diagnóstico diferencial entre a EV e as doenças inflamatórias imunomediadas do SNC, como a Encefalomielite Aguda Disseminada (ADEM) e a EAI<sup>(26, 47)</sup>. Também devem ser analisados o historial de viagens e a localização geográfica, o contacto com animais e os hábitos alimentares recentes, que poderão dar pistas de outras causas infecciosas<sup>(26)</sup>. O diagnóstico diferencial da EVHS deve incluir a doença cerebrovascular, as doenças inflamatórias imunomediadas do SNC (como a EAI, EL e ADEM), e infeções primárias ou secundárias do SNC por outros agentes, destacando-se o *Mycoplasma* e outros organismos atípicos, Vírus SARS-CoV-2, Vírus *Influenza*, CMV, VZV, HHV do tipo 6 e 7, EBV, Enterovírus, Arbovírus, fungos ou parasitas<sup>(2, 10, 26, 27, 36)</sup>. Outros diagnósticos que devem ser considerados são a encefalopatia hipoxémica e séptica, doenças neurometabólicas, desequilíbrios hidroeletrólíticos, exposição a tóxicos, neoplasias primárias ou secundárias do cérebro, epilepsia, vasculite do SNC, neurosífilis, lúpus eritematoso sistémico, doença de *Behçet* e trauma<sup>(2)</sup>. As hipóteses diagnósticas a considerar na EAI são as infeções do SNC, exposição a substâncias tóxicas, vasculite do SNC, defeitos inatos do metabolismo, neoplasias, patologia primária do foro psiquiátrico, outras doenças autoimunes e vacinação<sup>(10, 14, 36)</sup>. Deve ainda ser considerada a hipótese de reinfeção viral nos doentes que sofram recidiva sintomática<sup>(1)</sup>. Perante a hipótese de Encefalite Anti-NMDAR devem ser considerados outros diagnósticos, nomeadamente infeções virais, outros tipos de EAI (ADEM, Encefalite de *Hashimoto*, Encefalite anti-LGI1, Encefalite por GABA-A e GABA-B, Encefalite anti-AMPA, entre outros) ou doenças imunomediadas pós-infecciosas, distúrbios neurometabólicos, vasculite primária do SNC, patologia primária do foro psiquiátrico e exposição a substâncias tóxicas<sup>(12, 16, 18, 36, 39, 53)</sup>. Se apenas um dos lobos temporais estiver afetado, o diagnóstico diferencial deve incluir edema cortical, devido a crises epiléticas frequentes ou contínuas, glioma e EVHS<sup>(53)</sup>. Os doentes do sexo feminino, com confirmação ou suspeita desta patologia, devem rastrear a presença de teratomas do ovário por ecografia<sup>(16)</sup>. Os casos duvidosos ou complexos devem ser submetidos a vídeo-eletoencefalograma e a técnicas invasivas como monitorização da pressão intracraniana e eletroencefalografia intracerebral<sup>(18)</sup>.

**Tabela 7** – Hipóteses diagnósticas a considerar na população pediátrica em função do tipo de encefalite<sup>(1, 2, 10, 12, 14, 16, 18, 26, 27, 36, 39, 47, 53)</sup>.

Encefalite Viral	Encefalite Herpética	Encefalite Autoimune	Encefalite Anti-NMDAr
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Outras causas infecciosas (bactérias, fungos e parasitas)</li> <li>- Doenças inflamatórias imunomediadas do SNC: EAI e ADEM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuroinfecção primária ou secundária por outros agentes patogénicos (vírus, bactérias, fungos e parasitas)</li> <li>- Doenças inflamatórias imunomediadas do SNC: EAI, EL e ADEM</li> <li>- Doença cerebrovascular</li> <li>- Encefalopatia hipoxémica e sética</li> <li>- Doenças neurometabólicas</li> <li>- Desequilíbrios hidroeletrólíticos: hipoglicémia, hipo/hipernatremia, hipo/hipercalcémia</li> <li>- Substâncias tóxicas</li> <li>- Neoplasias do SNC</li> <li>- Convulsões</li> <li>- Vasculite do SNC</li> <li>- Neurosífilis</li> <li>- Lúpus eritematoso sistémico</li> <li>- Doença de <i>Behçet</i></li> <li>- Trauma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EV</li> <li>- EVHS</li> <li>- Outras infeções do SNC</li> <li>- Reinfeção viral</li> <li>- Defeitos inatos do metabolismo</li> <li>- Outras doenças autoimunes</li> <li>- Vacinação</li> <li>- Abuso de substâncias tóxicas</li> <li>- Patologia primária do foro psiquiátrico</li> <li>- Vasculite do SNC</li> <li>- Neoplasias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EV</li> <li>- EVHS</li> <li>- Outras neuroinfeções</li> <li>- ADEM</li> <li>- Encefalite de <i>Hashimoto</i></li> <li>- Encefalite Anti-LGI1</li> <li>- Encefalite por GABA-A e GABA-B</li> <li>- Encefalite Anti-AMPAr</li> <li>- Doenças imunomediadas pós-infecciosas</li> <li>- Distúrbios neurometabólicos</li> <li>- Substâncias tóxicas</li> <li>- Patologia primária do foro psiquiátrico</li> <li>- Vasculite primária do SNC</li> <li>- Edema cortical</li> <li>- Encefalopatia epilética</li> <li>- Glioma</li> </ul>

**Legenda:** ADEM – Encefalomielite Aguda Disseminada; AMPAr – recetor Ácido Alfa-Amino-3-Hidroxi-5-Metil-Isoxazol Propriónico; Anti-NMDAr – Anticorpos contra o recetor N-Metil-D-Aspartato; EAI – Encefalite Autoimune; EL – Encefalite Límbica; EV – Encefalite Viral; EVHS – Encefalite pelo Vírus Herpes *Simplex*; GABA-A – Ácido Gama-Aminobutírico do tipo A; GABA-B – Ácido Gama-Aminobutírico do tipo B; LGI1 – Proteína Inativada Glioma 1 rica em Leucina; SNC – Sistema Nervoso Central

## **Tratamento e Prognóstico**

### ***Encefalite pelo Vírus Herpes Simplex***

A EV em crianças, em particular a EVHS, é uma emergência neurológica cujo prognóstico e sucesso da recuperação dependem da suspeição elevada, do diagnóstico atempado e multidisciplinar, e do início imediato do tratamento empírico<sup>(2, 7, 22, 30, 31)</sup>. Se o diagnóstico de EV não for excluído nas primeiras seis horas de internamento e a suspeita clínica for elevada, deve ser iniciado precocemente o tratamento empírico com antivírico e antibióticos (ceftriaxone – 100 mg/kg/dose por dia até exclusão de meningite bacteriana – e ciprofloxacina ou doxiciclina – ponderado no *Mycoplasma*) até se confirmar o agente em causa<sup>(26, 31)</sup>. Os fármacos só deverão ser suspensos perante evolução clínica favorável ou estudo etiológico negativo<sup>(26, 31)</sup>. O internamento deve ocorrer em estabelecimentos hospitalares com fácil acesso a UCI<sup>(26, 31)</sup>.

No final da década de 70 comprovou-se que a instituição da terapia antivírica, com vidarabina, diminuiu a mortalidade da EVHS; mas só em 1986 foi confirmada por biópsia a eficácia do aciclovir nesta doença<sup>(8, 25)</sup>. O aciclovir é um fármaco com bom perfil de segurança e poucos efeitos secundários, podendo ser utilizado nas doentes grávidas quando o benefício supera o risco<sup>(2)</sup>. A via oral não atinge níveis terapêuticos no SNC, pelo que não deverá ser usado no tratamento da EV e deverá ser preferido aciclovir intravenoso (IV), que possui propriedades antivíricas contra o VHS e outros vírus causais de encefalite<sup>(26, 31)</sup>. Apesar do baixo risco associado, até 20% dos casos sob terapêutica com aciclovir IV desenvolvem nefropatia induzida por cristais, ao fim de quatro dias de tratamento<sup>(2, 26)</sup>. Para além da via de administração, a infusão rápida, desidratação, vômitos, hipotensão, supressão da medula óssea, uso concomitante de nefrotóxicos, dosagens superiores às recomendadas e insuficiência renal subjacente, são possíveis fatores de risco<sup>(2, 31)</sup>. Embora a nefropatia seja reversível, os doentes deverão estar adequadamente hidratados e deve haver monitorização atenta da função renal, contagens sanguíneas, parâmetros bioquímicos e feitos os respetivos ajustes<sup>(8, 26, 31)</sup>. Segundo os critérios postulados pelas Sociedade de Doenças Infecciosas da América, Associação de Neurologistas Britânicos e Diretrizes Nacionais da Associação Britânica de Infecções, o tratamento empírico de uma suspeita de EVHS deve ser feito com aciclovir IV<sup>(2, 7, 8, 25, 26, 29, 31)</sup>. A sua introdução precoce poderá evitar sequelas neurológicas resultantes da neuroinflamação e, por sua vez, ciclos curtos condicionarão a reativação viral com agravamento ou persistência do dano cerebral<sup>(20, 22, 28, 46)</sup>.

Em todos os casos suspeitos e confirmados de EVHS, recomenda-se iniciar o tratamento dirigido com 10 a 20 mg/kg de aciclovir IV, antivírico de eleição para o VHS (classe

III), três vezes ao dia (8/8 horas), durante 14 a 21 dias<sup>(2, 3, 7, 8, 20, 26-31)</sup>. Geralmente, os indivíduos imunocompetentes cumprem 14 dias de tratamento, enquanto os 21 dias são reservados para os imunocomprometidos e crianças entre os três meses e 12 anos, com uma dose entre 15 e 20 mg/kg no caso dos recém-nascidos<sup>(2, 8, 31)</sup>. Se após este período a reavaliação do LCR por PCR ainda for positiva para VHS, deverá ser mantido o tratamento e repetida a análise todas as semanas até obter resultado negativo<sup>(8, 26, 46)</sup>. A administração do aciclovir até quatro dias de doença melhora significativamente a taxa de sobrevivência, morbidade, tempo de internamento hospitalar e despesas em cuidados de saúde, contudo é ineficaz contra infecções latentes e não erradica o VHS dos gânglios linfáticos<sup>(4, 30, 31)</sup>. Quando o diagnóstico de EVHS não é possível, o tratamento deverá ser continuado, a menos que o LCR seja negativo para VHS cerca de 72 horas após o início da doença, na presença de RM-CE e contagem de leucócitos no LCR normal, nível de consciência inalterado ou diagnóstico alternativo estabelecido<sup>(26)</sup>. Embora as resistências ao aciclovir IV sejam pouco comuns, afetando predominantemente indivíduos imunodeprimidos, a alternativa antivírica a aplicar nesses casos é o foscarnet IV (90 mg/kg a cada 12 horas ou 60 mg/kg de oito em oito horas), devendo a sua dose ser ajustada se a função renal estiver alterada, ou o cidofovir IV<sup>(2, 7, 8, 31)</sup>. Outra opção a considerar na EVHS resistente ao aciclovir é a sua combinação com oscarinet<sup>(8)</sup>.

Em fase aguda, a estratégia terapêutica deve assegurar a permeabilidade da via aérea, a respiração e a circulação, e prosseguir com as medidas apropriadas, tais como: balanço hidroeletrólítico, correção do perfil hepático e renal e desregulação autonômica, dieta zero e o tratamento das crises epiléticas e do estado de mal epilético não convulsivo<sup>(2, 26)</sup>. Os doentes com perturbações da via aérea, respiração ou hemodinâmica, convulsões persistentes e sintomatologia sugestiva de hipertensão intracraniana, deverão ser transferidos para a UCI para possível intubação, ventilação e suporte de outros órgãos<sup>(2)</sup>. Inicialmente, as convulsões são tratadas com benzodiazepinas (diazepam retal ou IV) e agentes de ação prolongada (levetiracetam, valproato de sódio ou fenitoína)<sup>(2)</sup>. A hipertensão intracraniana tem boa resposta à elevação da cabeceira a 30° e manitol, furosemida ou solução salina hipertônica<sup>(2)</sup>. A corticoterapia pode ser adjuvante no tratamento agudo da EVHS, modificando a resposta imunitária e reduzindo a pressão intracraniana, a extensão da infecção, o efeito de massa e o edema vasogénico gerado<sup>(2, 7, 8, 29, 36, 42)</sup>. Todavia, é controverso o potencial risco-benefício desta intervenção, podendo exacerbar a patologia ao promover a replicação viral e causar outros efeitos adversos, sendo o seu uso crónico desaconselhado<sup>(2, 7, 42)</sup>.

A prevalência e o grau das consequências da EVHS permanecem desconhecidos, reforçando a importância de serem realizados estudos prospetivos de qualidade, com amostras representativas e padronização do tipo e extensão do prognóstico, para melhorar o

seu desfecho devastador e impactante nas crianças<sup>(20)</sup>. A EVHS não tratada apresenta uma taxa de 70% de mortalidade e apenas 2,5% dos sobreviventes não tratados adequadamente recuperam a função neurológica<sup>(4, 6, 8, 20, 21, 23, 24, 30, 41, 44, 46-48)</sup>. Do grupo dos sobreviventes tratados, mais de metade poderá ter sequelas neurológicas, temporárias ou permanentes, com efeitos drásticos na qualidade de vida, como epilepsia, amnésia, défices cognitivos e perturbações do humor; apenas 9% recupera integralmente<sup>(2-6, 8, 41, 43, 44, 46)</sup>. Apesar do tratamento com aciclovir IV melhorar o estado clínico, 27% das crianças podem desenvolver um quadro neuropsiquiátrico até três meses após a sua conclusão e o prognóstico pode ser reservado, resultando em morte entre 10% a 30% dos casos<sup>(1-9, 11, 21, 41-43, 47, 49, 66)</sup>. A neuroinfecção pelo VHS é um fator de risco futuro para patologias psiquiátricas, como esquizofrenia, transtorno bipolar, depressão, disfunção cognitiva e comportamento suicida<sup>(64)</sup>; e neurodegenerativas, destacando as doenças de *Alzheimer* e de *Parkinson*<sup>(66)</sup>. Adicionalmente, a presença de alterações imagiológicas e um quadro de estado de mal epilético, são condições que influenciam a ocorrência de epilepsia pós-encefalite, prejudicando a reabilitação dos doentes e reduzindo a sua qualidade de vida<sup>(38, 68)</sup>.

A maioria das recidivas em crianças ocorrem três meses após o término de um ciclo completo de antivírico, possuindo maior taxa de morbimortalidade que os adultos<sup>(2, 6, 8)</sup>. Tal constatação reforça a urgência de serem desenvolvidos novos agentes anti-herpéticos para um melhor resultado clínico, pois desde que a eficácia do aciclovir na EVHS foi comprovada, não foram estudadas outras hipóteses igualmente eficazes<sup>(8, 41)</sup>. Sabe-se, também, que o tratamento anti-herpético diminui o risco de Doença de *Alzheimer* e outros tipos de demência<sup>(6)</sup>. A lesão cerebral da EVHS resulta da replicação viral associada a uma resposta inflamatória excessiva, pelo que as estratégias imunomoduladoras combinadas com a terapia antivírica deverão ter como alvo ambos os processos patogénicos<sup>(8)</sup>. Uma vez que a corticoterapia é o tratamento adjuvante de eleição, a sua duração deverá ser idealmente curta, face aos riscos já mencionados, mas suficiente para regularizar a inflamação cerebral e evitar a reativação viral<sup>(8)</sup>. O recurso prolongado à politerapia imunossupressora para o tratamento de outras doenças autoimunes e à radioterapia cerebral, poderão predispor à EVHS ou à reativação viral, ainda que o grau de risco seja indefinido<sup>(8)</sup>.

O prognóstico da EV é determinado pelo agente patogénico e estado imunitário do hospedeiro, contudo uma pequena porção de casos poderá experienciar uma resposta autoimune indutora de EAI<sup>(29)</sup>. Deste modo, o reconhecimento atempado e posterior tratamento das complicações da EVHS é crucial, pois poderá tratar-se da sua recidiva ou existir uma etiologia autoimune subjacente, devendo ser imediatamente administrado aciclovir IV até à exclusão de EVHS recorrente, e ser repetida a avaliação do LCR com pesquisa de ADN do

VHS e de anticorpos<sup>(2, 3, 9, 37)</sup>. A Encefalite Anti-NMDAR deve ser considerada em todos os doentes com história prévia de EVHS associada a clínica neurológica recorrente<sup>(2, 29)</sup>.

### ***Encefalite Autoimune***

A obtenção dos resultados do teste de anticorpos na suspeita de EAI pode ser demorada, pelo que o tratamento é administrado de modo empírico e imediato<sup>(13, 14)</sup>. Apesar da gravidade sintomática, os quadros clássicos de EAI geralmente têm uma resposta apropriada à imunoterapia, e o tratamento precoce e agressivo associa-se a melhores resultados neurocognitivos, prognóstico favorável e menores recaídas, independentemente do tipo de anticorpos contra a superfície neuronal ou antígenos sinápticos presentes<sup>(3, 13, 14, 53)</sup>. No entanto, as recomendações terapêuticas atuais baseiam-se em estudos retrospectivos e na opinião de especialistas, sendo imperativa a realização de uma robusta pesquisa comparativa das distintas modalidades terapêuticas e a busca de novas outras<sup>(3, 31, 53)</sup>.

A opção de primeira linha inclui corticosteroides IV de alta dose (metilprednisolona), isolados ou associados a imunoglobulina IV ou plasmaferese<sup>(3, 14, 31, 67)</sup>. O tratamento de segunda linha, utilizado quando o primeiro é ineficaz ou se a doença é grave e recidivante, abrange o rituximab, a ciclofosfamida e outros medicamentos imunossupressores<sup>(3, 14, 31, 53)</sup>. A triagem de patologia tumoral deve ser considerada nos casos recorrentes ou refratários e, quando aplicável, a resseção é o procedimento a adotar<sup>(14, 53)</sup>. As recaídas são pouco comuns na EAI, ocorrendo principalmente na redução ou descontinuação da imunoterapia, e a sua gestão inicial implica a repetição dos fármacos de primeira linha, o que concerne preocupação relativamente à atividade inflamatória contínua da corticoterapia<sup>(14, 53)</sup>. Nesses casos, poderá ser substituída por imunoterapia crónica com azatioprina, micofenolato de mofetil ou ser repetido o rituximab<sup>(14, 31)</sup>. A terceira linha deve ser ponderada na falência das primeiras opções, nomeadamente o bortezomib e o tocilizumab, apesar do seu uso se limitar a recomendações gerais<sup>(14)</sup>. Quando a resposta é positiva, independentemente da escalada terapêutica praticada, opta-se por um regime de manutenção, de duração variável até 12 meses, com corticosteroide oral, corticosteroide IV mensalmente ou imunoglobulina IV mensal<sup>(14)</sup>.

Concomitantemente ao tratamento de base deverá ser tratada a sintomatologia adjacente, que inclui a manutenção da via aérea, respiração e circulação, redução da temperatura corporal através de fármacos antipiréticos e outras medidas de arrefecimento, promoção da hidratação, regularização do estado eletrolítico e ácido-base e antibioterapia por via parentérica até ser excluída etiologia bacteriana<sup>(31)</sup>. Pode incluir sedativos, benzodiazepinas, antiepiléticos, clonidina e hidrato de cloral, para indução do sono e alívio da agitação motora<sup>(14)</sup>. Deverão ser evitados os neurolépticos, pelo elevado risco de efeitos

adversos como rigidez e síndrome neurolética maligna<sup>(14, 53)</sup>. Os antiepiléticos IV (levetiracetam, lacosamida, valproato ou fenitoína) são as opções preferidas para o controlo das convulsões e, quando estabilizadas, deverá ser iniciada alimentação por sonda nasogástrica e implementados os devidos cuidados<sup>(31)</sup>. Se a clínica manifestar hipertensão craniana, deve haver uma atenta monitorização da pressão intracraniana, e ser consideradas a infusão de manitol (0,25 a 1 mg/kg a cada quatro a seis horas), furosemida IV, solução salina hipertónica a 3% (1 mL/kg/h para manter os valores de sódio sérico entre 145 e 155 mEq/L) e hiperventilação (valores de dióxido de carbono entre 25 e 30 mmHg)<sup>(31)</sup>. Um aumento rápido da pressão intracraniana, com evidentes sinais de deterioração clínica e sem resposta ao tratamento médico, pode implicar a descompressão cirúrgica<sup>(31)</sup>. Todas as crianças sob corticoterapia deverão introduzir o esomeprazol, para gastroproteção<sup>(31)</sup>.

De um modo geral, os distintos tipos de EAI regem-se pela abordagem supramencionada e a sua introdução imediata favorece os resultados clínicos<sup>(35, 53)</sup>. Todavia há exceções: a velocidade de recuperação e as respostas terapêuticas podem oscilar, como sucede com a EL e a Encefalite anti-LGI1, que aparentam responder melhor e mais rápido à corticoterapia que a Encefalite Anti-NMDAr, apesar desta ter um prognóstico a longo prazo mais favorável; e como ocorre com as Encefalites anti-AMPA e GABA-B, cujo prognóstico é reservado particularmente na associação a mecanismos paraneoplásicos<sup>(14, 35, 53)</sup>. A mesma estratégia foi proposta para o tratamento da EAI com história recente de EVHS, sem evidente predisposição para a reativação viral, embora não seja possível concluir acerca da sua eficácia, dada a reduzida amostra de casos sob imunoterapia<sup>(3, 53)</sup>. Vários estudos salientam a importância da idade na resposta à imunoterapia da EAI após EVHS, referindo que a redução das manifestações clínicas é superior nas crianças mais velhas e adultos quando comparada com crianças com idade igual ou inferior a quatro anos<sup>(3)</sup>. A resposta autoimune pode induzir farmacoresistência nos doentes com epilepsia<sup>(67)</sup>. Embora a Epilepsia Autoimune represente uma pequena fração destes casos refratários, é necessário instituir diretrizes imunomoduladoras eficazes e proceder ao seu rastreio em crianças<sup>(67)</sup>.

### ***Encefalite Anti-NMDAr***

Os últimos 15 anos foram marcados pelos avanços da estratégia terapêutica da Encefalite Anti-NMDAr, no entanto são necessários mais estudos para otimizar os esquemas posológicos atuais e desenvolver tratamentos eficazes, mais direcionados à patologia e com um bom perfil de segurança<sup>(13)</sup>. Recentemente, foram publicadas as recomendações estabelecidas num consenso que contou com a presença de 27 especialistas internacionais, para a abordagem da Encefalite Anti-NMDAr em crianças (Tabela 8), apesar da escassez de ensaios clínicos randomizados<sup>(16, 22, 34, 36, 38-40, 45, 55, 58-60, 63, 70)</sup>.

**Tabela 8** – Tratamento da Encefalite Anti-NMDAR<sup>(16, 22, 34, 36, 38-40, 45, 55, 58-60, 63, 70)</sup>.

<b>Tipo de tratamento</b>	<b>Escalada terapêutica</b>	<b>Regime de administração</b>	<b>Efeitos secundários</b>
Metilprednisolona IV	Imunoterapia de primeira linha	30 mg/kg/dia (até 1 g/dia, dividido entre 1-2 doses), durante 3-5 dias	Insônia, agitação, hipertensão, hiperglicemia, hemorragia gastrointestinal ou doença ulcerosa, aumento do apetite, aumento de peso, características <i>cushingoides</i> , leucocitose reativa, cataratas, maior risco de infecção, osteoporose, dificuldade na cicatrização, necrose avascular
Prednisolona oral	- Imunoterapia de primeira linha: diminuição gradual após administração IV de corticosteroides - Prolongamento da primeira linha de imunoterapia	2 mg/kg (até 60 mg/kg) 1 semana, com posterior redução gradual de semanas a meses (a duração ideal é incerta)	
Imunoglobulina IV	Imunoterapia de primeira linha	2 g/kg durante 3-5 dias	Clínica semelhante à da gripe, urticária, eczema, pápulas, arritmia, hipotensão, cefaleias, meningite asséptica, insuficiência renal, eventos trombóticos, hemólise, neutropenia, edema pulmonar, risco de anafilaxia em doentes com deficiência de IgA (raro)
	Prolongamento da primeira linha de imunoterapia	1-2 g/kg durante 1-5 dias, mensalmente	
Plasmaferese	Imunoterapia de primeira linha	1 sessão/dia durante 5-7 ciclos	Infeções ou complicações no local do cateter, hipotensão, desequilíbrio eletrolítico, alterações periorais/sensoriais e câibras musculares devido à hipocalcemia, diminuição dos fatores de coagulação associada ao aumento hemorrágico, prurido e urticária pela reposição de fluidos

Rituximab	Imunoterapia de segunda linha	<p>- Infusão IV de 375 mg/m<sup>2</sup> (até 1000 mg) semanalmente, durante 4 semanas</p> <p>- 500-1000 mg (500 mg para peso &lt; 40 kg, 1000 mg para peso &gt; 40 kg) administrado duas vezes isoladas, durante 2 semanas</p> <p>- 375-750 mg/m<sup>2</sup> (até 1000 mg) administrado duas vezes isoladas, durante 2 semanas</p>	<p>Reação à infusão (tendencialmente menor nas infusões consecutivas), maior risco de infecção respiratória superior e urinária (frequente nos doentes com défice de IgG), algias corporais, náuseas, cansaço, citopenia, hipogamaglobulinémia, reativação de Hepatite B, Tuberculose (rastrear), leucoencefalopatia multifocal progressiva (risco extremamente baixo e não relatado na EAI)</p>
	Imunossupressão de manutenção (> 6 meses)	Repetir dose quando repovoamento de linfócitos B CD19 ou 6 meses após a primeira administração	
Ciclofosfamida	Imunoterapia de segunda linha	Pulsos de 500-1000 mg/m <sup>2</sup> (até 1500 mg), mensalente durante 3-6 meses	Mielotoxicidade, maior risco de infecção, náuseas, vômitos, alopecia, mucosite, agranulocitose, infertilidade, cistite hemorrágica, predisposição às neoplasias da bexiga, pele e leucemia mielóide
Tocilizumab	Imunoterapia de terceira linha	12 mg/kg/dose (< 30 kg) ou 8 mg/kg/dose (≥ 30 kg) (até 800 mg), mensalente durante ≥ 6 meses	Maior risco de infecção, febre, aumento da PCR, neutropenia, trombocitopenia, elevação das transaminases, dislipidémia
Bortezomib	Imunoterapia de terceira linha	Injeção subcutânea de 0,3 mg/m <sup>2</sup> associada a 20 mg de Dexametasona IV, duas vezes por semana durante 2 semanas (dias 1, 4, 8 e 11), seguida de uma pausa de 10 dias	Maior risco de infecção, febre, sintomas gastrointestinais, cefaleias, tonturas, parestesias, neuralgia, fadiga, citopenia, hipotensão, dispneia, reativação da Hepatite B e Herpes Zoster,

			<i>rash</i> cutâneo, elevação das transaminases, reação no local da injeção, neuropatia periférica, síndrome de encefalopatia posterior reversível
Azatioprina	Imunossupressão de manutenção (> 6 meses)	Inicialmente 1-1,5 mg/kg/dia ou dividida em duas vezes por dia, até 2-3 mg/kg/dia	Febre, mal-estar, mialgias, sintomas gastrointestinais, <i>rash</i> cutâneo, infecção, reação de hipersensibilidade, citopenia, mielotoxicidade, maior risco de infecção, pancreatite, elevação das transaminases, predisposição às neoplasias da pele e linfoma
Micofenolato de Mofetil	Imunossupressão de manutenção (> 6 meses)	600 mg/m <sup>2</sup> /dose (até 1000 mg) duas vezes por dia ou inicialmente 500 mg duas vezes por dia até 1000 mg duas vezes por dia	Clínica gastrointestinal (náuseas, diarreia e cólica abdominal), hipertensão, elevação da creatinina, edema, teratogenicidade, mielotoxicidade, maior risco de infecção, predisposição às neoplasias da pele e linfoma

**Legenda:** EAI – Encefalite Autoimune; IgA – Imunoglobulina A; IgG – Imunoglobulina; IV – Intravenosa; PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

Também na Encefalite Anti-NMDAr, o diagnóstico precoce e o tratamento dirigido permitem um melhor prognóstico, com recuperação total e completa do quadro<sup>(1, 12, 16, 33)</sup>. A primeira opção terapêutica é a imunoterapia, representada pelos corticosteroides IV, estando a sua administração imediata associada à melhoria clínica na maioria dos casos confirmados e a um menor risco de recaídas<sup>(4, 14, 16-18, 37)</sup>. Atrasos no diagnóstico e no tratamento associam-se a um pior prognóstico, resultando em hipoventilação, distúrbios do movimento, disfunção autonômica, impulsividade, desinibição e crises epiléticas<sup>(32, 36)</sup>. Assim, quando a investigação preliminar apontar este diagnóstico, excluindo causas alternativas como EVHS, deverá ser iniciada metilprednisolona IV de alta dose (30 mg/kg/dia durante 3 a 5 dias, até 1 g/dia) idealmente associada ou seguida de plasmaferese (cinco ciclos durante cinco dias) ou imunoglobulina IV (2 g/kg durante cinco dias); esta última opção indicada para as crianças

agitadas, pouco cooperantes, com maior risco em retirar os cateteres ou que a sua colocação seja difícil<sup>(4, 9, 13, 14, 17, 18, 32-37)</sup>. Cada imunossupressor apresenta propriedades específicas que poderão ser favoráveis ou desfavoráveis, pelo que a combinação apropriada com outros agentes proporciona um efeito sinérgico e eficaz<sup>(13, 69)</sup>. Apesar de atravessarem a BHE e da sua capacidade anti-inflamatória, o uso isolado de corticosteroides poderá ser insuficiente, sendo a sua resposta potenciada pela associação à plasmaferese ou imunoglobulina IV<sup>(13, 14, 37)</sup>. A repetição da terapia IV quatro a oito semanas depois ou a introdução de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisolona oral após conclusão do tratamento prévio, com posterior redução gradual, são alternativas à imunossupressão de anticorpos e prevenção de eventuais recaídas<sup>(13, 14, 37)</sup>. Esta classe farmacológica é também aplicada no prolongamento da primeira linha e na terapêutica de manutenção, sob a forma de dexametasona oral ou metilprednisolona IV<sup>(13)</sup>. No entanto, a sua extensa atividade sistémica merece um acompanhamento rigoroso, podendo induzir ou agravar sintomas psiquiátricos relacionados com a Encefalite Anti-NMDAR e descompensar comorbilidades pré-existentes<sup>(13)</sup>. A imunoglobulina IV tem um perfil de segurança sobreponível ao dos corticosteroides e é geralmente mais acessível e de fácil administração comparativamente à plasmaferese, constituindo a terapia de eleição nos doentes com infeção ativa e com contra-indicações à corticoterapia<sup>(13, 14)</sup>. Todavia, a sua eficácia em relação a outros agentes de primeira linha necessita de ser esclarecida e a monoterapia apresenta piores resultados, à semelhança dos corticoesteroides<sup>(13, 14)</sup>. Para os efeitos adversos serem mínimos, deverá ser administrada em doses divididas entre três a cinco dias<sup>(13)</sup>. A imunoglobulina IV combinada deve ser administrada após a plasmaferese, para não correr o risco de ser eliminada<sup>(13)</sup>. A plasmaferese consiste na purificação hemática extracorpórea com substituição do sangue por outra solução, utilizada em combinação ou após os corticosteroides no lugar do tratamento inicial, e preferida nos doentes com insuficiência renal grave, risco pró-trombótico e como alternativa à imunoglobulina IV<sup>(13)</sup>. O seu uso na população pediátrica é reduzido, mas 63,5% dos casos recupera integralmente ou melhora imediatamente após a sua administração<sup>(4)</sup>.

A maioria das crianças tem uma resposta favorável à imunoterapia de primeira linha, com persistência dos sintomas durante semanas a meses e recuperação gradual, com ou sem sequelas associadas<sup>(13, 14, 29, 34, 37)</sup>. Os doentes mais novos têm melhores resultados terapêuticos<sup>(34)</sup>. Nos casos refratários, que não melhoram durante duas semanas ou após serem tentadas mais de duas alternativas de primeira linha, recomenda-se iniciar o tratamento de segunda linha com rituximab ou ciclofosfamida<sup>(4, 9, 13, 14, 17, 18, 33-37)</sup>. O rituximab possui um perfil de segurança consideravelmente favorável e bons resultados clínicos, o que o torna a opção de segunda linha mais utilizada nas crianças<sup>(13, 36, 37)</sup>. Uma vez que os seus efeitos na supressão

das células B têm uma durabilidade de vários meses, e que a taxa de recorrência da Encefalite Anti-NMDAr é relativamente reduzida, a repetição do rituximab é apenas aconselhável perante uma recaída ou deficiências prolongadas sequentes da patologia<sup>(13)</sup>. Embora seja bem tolerado, 12% dos doentes têm reação à infusão e uma minoria desenvolve efeitos secundários graves, optando-se nestes casos pela ciclofosfamida, que tem efeitos anti-mitóticos, anti-replicativos, imunossupressores e imunomoduladores que afetam as células B e T<sup>(13, 14)</sup>. Por oposição ao rituximab, atravessa a BHE e tem boa biodisponibilidade no SNC, induzindo a imunomodulação e imunossupressão, o que fomenta a adversidade dos seus efeitos e a torna numa alternativa preterida nesta doença<sup>(13)</sup>.

As diretrizes da imunoterapia de segunda linha são heterogêneas e é prudente aguardar um a três meses até questionar a sua eficácia<sup>(13, 37, 69)</sup>. Outros agentes como o tocilizumab e bortezomib, imunossupressores de terceira linha aplicados na falência das primeira e segunda linhas, estão descritos pela sua eficácia num reduzido número de casos graves e refratários<sup>(13, 14, 37)</sup>. Contudo, a sua predisposição à infeção é um preditor de infeção sistémica nos indivíduos tratados com múltiplos fármacos imunomoduladores<sup>(13)</sup>. Deve-se encontrar um equilíbrio entre o risco de doença grave com necessidade de UCI e os efeitos colaterais dos fármacos<sup>(37)</sup>. O momento ideal para aplicação da escalada terapêutica pode ser difícil, sendo influenciado pela idade do doente, gravidade, relação risco-benefício, acesso ao tratamento e experiência médica ou hospitalar<sup>(37)</sup>.

A Encefalite Anti-NMDAr pode recidivar durante os primeiros dois anos de doença até 30% dos doentes<sup>(13, 15)</sup>. Nestes casos, a imunoterapia de manutenção poderá ser uma alternativa à segunda linha e aos indivíduos com sequelas graves e prolongadas<sup>(13, 37)</sup>. As opções terapêuticas têm uma duração individualizada e incluem a repetição de rituximab, administração mensal de imunoglobulina IV, durante pelo menos seis meses, e manutenção a longo prazo com prednisolona ou agentes poupadores de esteroides (azatioprina, metotrexato e micofenolato de mofetil)<sup>(13, 14, 37)</sup>. Vários ensaios clínicos têm emergido com a utilização de outros fármacos (inebilizumab e satralizumab), no sentido de desenvolver novas estratégias posológicas<sup>(13)</sup>. Relativamente à abordagem a ter nos doentes pediátricos que desenvolvem Encefalite Anti-NMDAr após EVHS, deverá ser semelhante à Encefalite Anti-NMDAr *de novo*, embora o prognóstico seja geralmente mais desfavorável e dependente da idade<sup>(3, 9, 11, 29, 36, 37)</sup>. O tratamento com aciclovir IV deve ser ponderado nos doentes com clínica neurológica recorrente após EVHS<sup>(11)</sup>.

Apesar da imunoterapia ser a prioridade no tratamento da Encefalite Anti-NMDAr, o tratamento de suporte é igualmente importante, implicando uma gestão apropriada da disfunção autonómica e hemodinâmica<sup>(18, 37)</sup>. As perturbações do movimento, essencialmente

tratadas com neuroléticos, podem ser exacerbadas pela febre, devendo haver um controle antipirético rigoroso<sup>(15, 18)</sup>. Também a taquicardia e a arritmia têm sido amplamente descritas na população pediátrica<sup>(18)</sup>. O recurso ao cateter de *Foley*, a procedimentos intestinais para prevenção da obstipação e a aspiração endotraqueal, minimizam a estimulação parassimpática<sup>(18)</sup>. A monitorização contínua por EEG é requerida, para que as crises epiléticas sejam adequadamente identificadas e tratadas<sup>(18)</sup>.

Os casos pediátricos de Encefalite Anti-NMDAr associada ao teratoma do ovário são raros, contudo, perante a sua suspeita, deverá ser feita uma investigação ovárica minuciosa, especialmente em adolescentes do sexo feminino: todos os doentes deverão ser submetidos a TC toraco-abdomino-pélvica, sendo a RM da região pélvica o exame de eleição<sup>(14, 32, 37, 61)</sup>. A PET e a repetição da TC em intervalos regulares, podem ser consideradas se não for identificado nenhum teratoma, pela possibilidade de serem detetados tardiamente face à apresentação inicial da Encefalite Anti-NMDAr<sup>(32)</sup>. Os investigadores recomendam a triagem para o teratoma do ovário pelo menos dois anos desde o início do quadro, independentemente da recuperação clínica<sup>(32, 37)</sup>. O tratamento recomendado é a resseção cirúrgica precoce, desempenhada pela cirurgia pediátrica, que aliada à imunoterapia resulta num bom prognóstico<sup>(13, 32, 34, 37, 61)</sup>. Se a resposta terapêutica não for a desejável, devem ser considerados tratamentos de segunda linha<sup>(32)</sup>. Não sendo a laparotomia exploratória uma prática padrão, há casos relatados em que foram descobertos e ressecados teratomas do ovário ocultos, verificando-se *a posteriori* a melhoria clínica do doente<sup>(32)</sup>. A puberdade precoce pode também ser uma consequência da Encefalite Anti-NMDAr em crianças pré-púberes<sup>(34)</sup>.

Nos recém-nascidos o tratamento imunossupressor da Encefalite Anti-NMDAr é também desafiante, não só pela imaturidade do seu sistema imunitário, como pela escassez de evidência científica relativamente à administração dos agentes mais recentes, como o rituximab, nesta faixa etária<sup>(12)</sup>. Esta condição constitui um dilema na utilização de vacinas, que poderão desencadear reação autoimune, e dificulta a avaliação da resposta terapêutica<sup>(12)</sup>. Assim, as melhores opções terapêuticas para os recém-nascidos são os corticosteroides e a imunoglobulina IV<sup>(12)</sup>.

A recuperação total ou quase total ocorre em 80% das crianças, que geralmente recuperam mais rapidamente que os adultos, e é acelerada pelo tratamento intensivo multidisciplinar, imunoterapia e internamento hospitalar prolongado, essencial para a reabilitação<sup>(4, 15, 36)</sup>. Atualmente, é diminuto o conhecimento sobre a evolução clínica e o prognóstico a longo prazo desta patologia em crianças, não havendo biomarcadores serológicos que auxiliem a tomada de decisão durante o curso da doença<sup>(13, 17)</sup>. Apesar da presença do anticorpo no LCR ser basilar para a confirmação diagnóstica, possui limitações

ao nível do acompanhamento e prognóstico, devendo a decisão guiar-se pela avaliação clínica, ao invés da variação dos títulos dos anticorpos<sup>(13)</sup>. Ainda assim, os títulos no LCR aparentam ter melhor correlação com o curso da doença que os anticorpos séricos, e a resistência ao tratamento tem sido associada à diminuição insuficiente dos títulos de Anti-NMDAr<sup>(18, 37)</sup>. Após a recuperação, grande parte dos doentes apresenta anticorpos no soro e no LCR<sup>(13, 37)</sup>. Todavia, os títulos do LCR poderão ser mais úteis na avaliação da recidiva, devendo ser determinados antes e após a recuperação (elevação dos títulos)<sup>(13)</sup>. Em suma, são marcadores de mau prognóstico uma Escala de Coma de *Glasgow* baixa, atrofia progressiva do cerebelo na RM-CE, atrasos no diagnóstico, tratamento ineficaz, internamento prolongado na UCI e outras comorbilidades, podendo resultar em morte em 8% a 10% dos casos<sup>(18, 32, 33)</sup>.

### **Seguimento e Prevenção**

A complexidade e a gravidade da encefalite exigem uma cooperação multidisciplinar entre os profissionais de saúde e um diálogo cuidadoso com a família ou cuidadores das crianças, para consciencializá-los da apresentação clínica, que pode ser atípica e por isso não pode ser subestimada, da possibilidade de recidivar e como intervir prontamente nesses casos<sup>(2, 4, 32, 37)</sup>. Deverão ser informados relativamente à evolução esperada da patologia, as opções terapêuticas, a duração longa e exigente, a velocidade variável da recuperação e a exigência de um acompanhamento a longo prazo mesmo após a recuperação<sup>(32, 37)</sup>. É fundamental garantir a segurança dos doentes sob imunoterapia, monitorizando o risco de infeção e avaliando a adesão hospitalar ao protocolo de controlo, para prevenção da infeção hospitalar adquirida<sup>(37)</sup>. A educação dos profissionais de saúde relativamente ao prognóstico desta patologia deve ser encorajada, bem como deve ser promovido o seu suporte emocional<sup>(32)</sup>. Quando a patologia estiver estabilizada e mesmo após a recuperação, é imprescindível um acompanhamento contínuo e a longo prazo pela neurologia e medicina física e reabilitação, estando fortemente indicada a terapia física, cognitiva, da fala e ocupacional, e poderá ser necessária a intervenção da psicologia e da pedopsiquiatria, tanto nos doentes como nos familiares, para gestão do *stress* associado às complicações e reabilitação<sup>(2, 11, 32, 40)</sup>.

Apesar do diagnóstico rápido e tratamento adequado, os resultados clínicos da EVHS em crianças e o impacto nas suas famílias permanecem difíceis de prever, o que reforça a necessidade de aprofundar o conhecimento sobre esta patologia<sup>(20, 40)</sup>. Ainda não existem estratégias farmacológicas disponíveis para prevenção da EVHS, nem indicação para a profilaxia de contactos próximos e isolamento social<sup>(2)</sup>. Não há evidência forte que comprove

a eficácia da administração de antiviricos orais na prevenção da recorrência da EVHS, mas a triagem de mutações conhecidas com predisposição para a EVHS poderia auxiliar no diagnóstico e tratamento da doença recorrente e no futuro aconselhamento familiar<sup>(7)</sup>. Ainda não foram desenvolvidas vacinas eficazes para o tratamento profilático e terapêutico das infecções pelo VHS, aprovadas pelas entidades competentes<sup>(4, 25, 56)</sup>. A diversidade geográfica do VHS, o seu ciclo de replicação e capacidade de latência são fatores condicionantes do sucesso das vacinas<sup>(4)</sup>. Todavia, estão em curso estudos intensivos para a criação de uma vacina capaz de prevenir a infecção primária pelo VHS e impedir a evolução para a EVHS e suas consequências<sup>(4)</sup>. A investigação de medicamentos que atravessam a BHE e a terapia combinada deve igualmente ser considerada<sup>(25)</sup>. A EVHS representa um importante dilema de saúde mundial e do sistema de saúde, influenciando a vida do doente e de quem o rodeia<sup>(3)</sup>.

Tal como já referido, o prognóstico a longo prazo da Encefalite Anti-NMDAR em crianças é desconhecido, o que motivou os investigadores à conceção do *score* NEOS, uma ferramenta preditiva do estado funcional do doente um ano após o início do quadro, utilizando cinco preditores independentes de mau estado (Escala de *Rankin* Modificada (mRS)  $\geq 3$ ), calculados facilmente no leito e quantificados com um ponto cada: 1 – internamento na UCI; 2 – atraso no tratamento nas quatro primeiras semanas de sintomas; 3 – ausência de melhoria clínica após quatro semanas de tratamento; 4 – RM-CE alterada; 5 – contagem de leucócitos no LCR superior a 20 células/ $\mu\text{L}$ <sup>(13, 17, 18, 32, 69)</sup>. A aplicabilidade do *score* NEOS permite estimar a evolução clínica das crianças, identificando os doentes de risco (pontuação mais alta) que poderiam beneficiar com a terapia intensiva e novas estratégias de tratamento, como a reabilitação cognitiva individualizada, para melhoria dos resultados a longo prazo<sup>(17, 18, 32)</sup>. Um estudo mais recente adaptou o *score* NEOS, face à não especificação da terceira variável nos relatórios publicados, desenvolvendo assim um *score* NEOS modificado (mNEOS), pontuado de um a quatro, constituído pelos restantes preditores<sup>(17)</sup>.

Por fim, organizações como a *Autoimmune Encephalitis Alliance* ([www.aealliance.org](http://www.aealliance.org)), *The International Autoimmune Encephalitis Society* ([www.autoimmune-encephalitis.org](http://www.autoimmune-encephalitis.org)), *Encephalitis Society* ([www.encephalitis.info](http://www.encephalitis.info)) e *AntiNMDA Receptor Encephalitis Foundation* Inc. ([www.antinmdafoundation.org](http://www.antinmdafoundation.org)) podem ser relevantes para melhor compreensão da doença e estabelecer contacto com grupos de apoio e com os doentes e famílias que se encontram na mesma situação<sup>(32, 37)</sup>.

## DISCUSSÃO

Ao longo da concepção da presente dissertação, foram identificadas as dificuldades e preocupações atuais relativamente aos diferentes tipos de encefalite que existem, cujo reconhecimento é extremamente importante para a comunidade científica, abrindo portas para novos caminhos e oportunidades. De modo a ser mais claro e perceptível, foram organizadas por temas as principais limitações identificadas, as quais se destacam:

- **Definições e Epidemiologia:** Os critérios diagnósticos da encefalite e encefalopatia, recomendados pelo IEC, surgiram para identificar causas infecciosas ou autoimunes específicas, excluindo patologias que mimetizam estas condições<sup>(31, 51)</sup>. Assim, a confirmação definitiva do diagnóstico implica a obtenção de biópsia cerebral e respetiva análise histopatológica, assegurar a presença do microrganismo patogénico ou de uma resposta autoimune, o que nem sempre é exequível<sup>(31)</sup>. Os termos “meningite” e “encefalite” podem ser confundidos ou coexistirem, sendo em alguns casos substituídos por “meningoencefalite”<sup>(31)</sup>. A maioria dos estudos da EAI limitam-se à idade adulta e são escassos na população pediátrica<sup>(59)</sup>. Os registos da Encefalite Anti-NMDAR no Médio Oriente e Norte de África são raros dada a escassez de ferramentas diagnósticas, sendo uma doença subdiagnosticada nestas regiões<sup>(15, 19)</sup>. No Ocidente pode ser diagnosticada erradamente, sendo confundida com reação medicamentosa ou patologia psiquiátrica primária e, por isso, não tratada adequadamente, condicionando o prognóstico e recuperação clínica<sup>(32)</sup>.

- **Patogénese Viral e Resposta Imunitária:** A patogénese da encefalite é pouco conhecida, podendo ocorrer por diversos mecanismos<sup>(31, 44)</sup>. Cerca de 27% dos doentes com EVHS desenvolvem EAI semanas a meses após a infeção, contudo não se sabe se os casos com defeitos do trajeto TLR3 também sofrerão desta patologia após infeção pelo VHS, devendo haver vigilância apertada nestes casos<sup>(21)</sup>. Ainda que reconhecido por alguns autores, o papel do mimetismo molecular na explicação da ocorrência de EAI após EVHS pode ser refutada pelo facto de diferentes antigénios neuronais originarem um quadro autoimune, e por ainda não terem sido demonstradas semelhanças estruturais entre as proteínas do VHS e os antigénios<sup>(3)</sup>. A resposta imunitária continua a ser a principal causa de EAI após EVHS mas é insuficiente para originar novo quadro neurológico em doentes com EVHS e sem fatores associados<sup>(3)</sup>. O subdiagnóstico de um quadro leve de EAI ou a sobreposição clínica das lesões provocadas pelo VHS podem contribuir para a EAI após EVHS, para além da autoimunidade<sup>(3)</sup>. Apesar da predisposição genética ser um mecanismo explicativo para alguns tipos de EAI,

ainda não foi relatada associação absoluta entre os genótipos HLA e a Encefalite Anti-NMDAr (a associação com a predisposição genética é ainda pouco clara)<sup>(3, 53)</sup>.

**- Exames Complementares de Diagnóstico e Diagnóstico Diferencial:** Uma grande parte dos casos de encefalite permanece de etiologia desconhecida, ainda que haja uma investigação imediata e multidisciplinar para identificação do agente causal, na suspeita de encefalite infecciosa<sup>(26)</sup>. Apesar do método *gold standard* confirmativo de EVHS ser a detecção por PCR do genoma do ADN do VHS, 5% a 10% dos casos possuem resultado negativo no LCR<sup>(7)</sup>. Nos adultos, o método PCR possui valores de sensibilidade e especificidade superiores a 95% para o VHS, contudo nas crianças é variável<sup>(7, 8, 26, 30, 47)</sup>. A ausência de pleocitose na EAI não exclui o diagnóstico<sup>(53)</sup>. Também o padrão normal de EEG não exclui EAI, mas suporta a hipótese de patologia primária psiquiátrica<sup>(62)</sup>. A relação entre a epilepsia e a autoimunidade carece de investigação, podendo estar na base da epilepsia refratária<sup>(67)</sup>. Embora a confirmação definitiva da Encefalite Anti-NMDAr seja por identificação de Anti-NMDAr no LCR, sendo este o biomarcador precoce mais específico da doença, o seu resultado pode ser demorado, a análise do LCR variável e pode não estar presente em todos os estabelecimentos hospitalares<sup>(15, 16, 36, 62)</sup>. A distinção entre EVHS recorrente e Encefalite Anti-NMDAr é desafiante, especialmente se surgirem distúrbios do movimento, devendo ser ponderada a pesquisa de causas infecciosas e autoimunes nestes casos<sup>(1, 11)</sup>. Na maioria dos casos recorrentes com história prévia de EVHS, identifica-se a presença de Anti-NMDAr e IgG no LCR e no sangue e ausência de VHS, tal como é expectável ocorrer na Encefalite Anti-NMDAr<sup>(11, 13, 14, 51, 62)</sup>. A interpretação de um resultado serológico isolado positivo deve ser cautelosa, dada a probabilidade de surgirem falsos positivos, sendo recomendável testar a presença dos anticorpos no sangue e no LCR quando possível<sup>(13, 14)</sup>. As alterações da RM-CE típicas da Encefalite Anti-NMDAr podem ser inespecíficas numa fase inicial ou não significativas<sup>(18, 53, 62)</sup>. O EEG permite distinguir a encefalite de patologia psiquiátrica, mas pode ser normal<sup>(13, 18, 62)</sup>.

**- Tratamento e Prognóstico:** Apesar das resistências ao aciclovir IV serem raras, ainda que predominantes nos imunodeprimidos, estas podem surgir, sendo alternativas a considerar o foscarnet IV, cidofovir IV e a combinação do aciclovir IV com foscarnet<sup>(2, 7, 8, 31)</sup>. A corticoterapia é importante/pode ser considerada no tratamento adjuvante da EVHS, todavia o seu uso é controverso e desaconselhado por períodos prolongados, devendo ser sempre avaliado o risco-benefício da sua administração, dado que pode não só exacerbar a doença, como causar outros efeitos adversos e sistémicos<sup>(2, 7, 42)</sup>. A prevalência e prognóstico da EVHS não são completamente conhecidos, realçando a relevância em serem desenvolvidos estudos prospetivos de qualidade, com amostras representativas e padronização do tipo e extensão do prognóstico, para melhorar o desfecho clínico nas crianças<sup>(20)</sup>. Quando não tratada, a EVHS

apresenta uma taxa de mortalidade de 70% e, dos sobreviventes, apenas 2,5% recuperam a função neurológica<sup>(4, 6, 8, 20, 21, 23, 24, 30, 41, 44, 46-48)</sup>. No grupo dos tratados, mais de metade ficará com sequelas neurológicas com afeção da qualidade de vida futura e só 9% recuperam integralmente as suas capacidades<sup>(2-6, 8, 41, 43, 44, 46)</sup>. Ainda que 27% das crianças melhorem com aciclovir IV, podem desenvolver quadro neuropsiquiátrico até três meses após a sua conclusão, e 10% a 30% dos casos acabam por falecer<sup>(1-9, 11, 21, 41-43, 47, 49, 66)</sup>. Como a neuroinfecção pelo VHS pode promover o desenvolvimento de patologias do foro psiquiátrico e de epilepsia pós-encefalite, deve haver uma maior atenção clínica, no sentido de atrasar a sua evolução e providenciar medidas preventivas<sup>(38, 64, 66, 68)</sup>. É urgente a produção de novos agentes anti-herpéticos para obter melhores resultados clínicos, pois desde que comprovada a eficácia do aciclovir, não foram desenvolvidas outras terapias igualmente eficazes<sup>(8, 41)</sup>. Também na EAI, as recomendações terapêuticas atuais baseiam-se em estudos retrospectivos e de opinião, sendo iminente a necessidade de pesquisas que comparem as várias modalidades de tratamento e o desenvolvimento de outras<sup>(3, 31, 53)</sup>. Apesar das recaídas serem pouco frequentes na EAI, a reintrodução da corticoterapia poderá causar preocupação, pelos motivos já referidos<sup>(14, 53)</sup>. O tratamento de terceira linha da EAI limita-se apenas a recomendações gerais<sup>(14)</sup>. A corticoterapia na EAI pode ser um fator de risco para um surto viral<sup>(31)</sup>. Embora a maioria das EAI respondam de modo semelhante à mesma estratégia terapêutica aplicada, há exceções<sup>(14, 35, 53)</sup>. O mesmo sucede com a EAI pós-EVHS, cuja eficácia do tratamento não foi confirmada, pela reduzida amostra de casos sob imunoterapia<sup>(3, 53)</sup>. A autoimunidade pode promover farmacoresistência nos doentes com epilepsia, sendo necessário instituir estratégias terapêuticas eficazes no tratamento da EAI e proceder ao seu rastreio na população pediátrica<sup>(67)</sup>. Não obstante os avanços desenvolvidos nos últimos anos, relativamente à abordagem terapêutica da Encefalite Anti-NMDAr, são escassos os ensaios clínicos randomizados existentes, sendo imprescindível a realização de mais estudos em busca de tratamentos otimizados, dirigidos, eficazes e seguros<sup>(13, 37)</sup>. Apesar de atravessarem a BHE e da sua atividade anti-inflamatória, a monoterapia com corticosteroides pode ser insuficiente, sendo o seu efeito potenciado pela plasmaferese ou imunoglobulina IV<sup>(13, 14, 37)</sup>. A extensa atividade sistémica dos corticosteroides merece um acompanhamento rigoroso no tratamento da Encefalite Anti-NMDAr, uma vez que pode induzir ou agravar sintomas psiquiátricos e descompensar comorbilidades pré-existentes<sup>(13)</sup>. A imunoglobulina IV é a terapia de eleição alternativa à corticoterapia, no entanto a sua eficácia comparativamente a outros agentes de primeira linha necessita de ser esclarecida; para além que o seu uso isolado resulta em piores resultados<sup>(13, 14)</sup>. Cerca de 63,5% dos doentes nos quais se recorre à plasmaferese recuperam integralmente ou melhoram imediatamente, mas o seu uso na população pediátrica é

reduzido<sup>(4)</sup>. Enquanto tratamento de segunda linha na Encefalite Anti-NMDAr, o rituximab é bem tolerado, contudo alguns doentes podem ter efeitos secundários<sup>(13, 14, 36, 37)</sup>. As diretrizes da imunoterapia de segunda linha são heterogêneas, variando a nível mundial, sendo prudente aguardar um a três meses até questionar a sua eficácia e, só depois, optar pela terceira linha, cuja eficácia foi relatada num reduzido número de casos graves e refratários<sup>(13, 14, 37, 69)</sup>. Os médicos deverão estar atentos à predisposição que os doentes imunotratados apresentam à infeção, encontrando um equilíbrio entre o risco e o benefício do tratamento<sup>(37)</sup>. A gestão da escalada terapêutica e o momento ideal para a sua aplicação, influenciada por diversos fatores internos e externos, pode ser igualmente difícil<sup>(37)</sup>. Têm emergido vários ensaios clínicos com a utilização de outros fármacos, como o inebilizumab e o satralizumab<sup>(13)</sup>. Mesmo sendo raros, há a possibilidade dos teratomas do ovário serem ocultos e identificados mais tarde<sup>(14, 32, 37, 61)</sup>. Nestes casos, é aconselhada a triagem tumoral nos dois anos subsequentes ao diagnóstico de Encefalite Anti-NMDAr, independentemente da recuperação clínica<sup>(32, 37)</sup>. O recurso a vacinas para o tratamento da Encefalite Anti-NMDAr poderá ser um dilema, pois podem desencadear uma resposta autoimune e dificultar a avaliação da resposta terapêutica<sup>(12)</sup>. Deste modo, as melhores opções a considerar são os corticosteroides e a imunoglobulina IV<sup>(12)</sup>. É diminuto o conhecimento sobre a evolução clínica e o prognóstico a longo prazo da Encefalite Anti-NMDAr em crianças, não havendo biomarcadores serológicos que auxiliem a tomada de decisão<sup>(13, 17)</sup>. É exemplo a avaliação dos títulos de anticorpos no LCR, que poderão ser mais úteis na previsão de recidiva, quando determinados prévia e posteriormente à recuperação<sup>(13)</sup>. Contudo, apesar do tratamento, a mortalidade pode ocorrer em 8% a 10% dos casos, no qual se destacam como marcadores de mau prognóstico uma Escala de Coma de *Glasgow* baixa, atrofia progressiva do cerebelo na RM-CE, atrasos no diagnóstico, tratamento ineficaz, internamento prolongado em cuidados intensivos e a co-existência de comorbilidades<sup>(18, 32, 33)</sup>.

**- Seguimento e Prevenção:** Os resultados clínicos da EVHS em crianças e o impacto da doença nas suas famílias permanecem difíceis de prever, apesar do tratamento adequado, reforçando a necessidade de aprofundar o seu conhecimento<sup>(20, 40)</sup>. Para além disso, atualmente não existem terapias preventivas disponíveis, nem indicação para profilaxia dos contactos próximos e isolamento social<sup>(2)</sup>. Também não foi comprovada a eficácia da administração oral de antivírico para prevenção da recorrência de EVHS<sup>(7)</sup>. Ainda não foram desenvolvidas e aprovadas vacinas eficazes no tratamento e prevenção da EVHS, dado os vários fatores condicionantes do seu sucesso, apesar de estarem em curso estudos nesse sentido<sup>(4, 25, 56)</sup>.

## CONCLUSÃO

É imperativo que haja um acompanhamento a longo prazo e rigoroso destes doentes, mesmo após a recuperação, com a colaboração das diversas áreas clínicas e coordenação com as famílias ou cuidadores, cujo apoio é fundamental<sup>(2, 4, 32, 37)</sup>. A triagem de mutações conhecidas com predisposição para a EVHS pode ser útil para a doença recorrente, bem como no futuro aconselhamento familiar<sup>(7)</sup>. Diversos estudos estão em curso para prevenção da infeção primária do VHS e impedir a sua evolução para encefalite<sup>(4)</sup>. Várias organizações internacionais disponibilizam ajuda e permitem uma melhor compreensão da patologia, aproximando os doentes e as famílias que estão na mesma situação<sup>(32, 37)</sup>.

Em suma, a presente revisão narrativa não só estabeleceu uma potencial ligação da EVHS com a Encefalite Anti-NMDAr, como demonstrou a complexidade e gravidade destas doenças e seus efeitos, na população pediátrica e nos seus familiares ou cuidadores. No entanto, face às limitações apontadas, muitas questões permanecem por esclarecer, sendo imprescindível a realização futura de investigações robustas. O facto da pesquisa do trabalho ter sido restrita, uma vez que privilegiou publicações recentes, divulgadas na língua inglesa e exclusivas da população pediátrica, e dadas as diferenças culturais entre os países onde foram conduzidos os estudos, o universo de artigos disponíveis sobre a temática poderá ter sido limitado. Seria igualmente pertinente conduzir tais investigações em Portugal, analisando a epidemiologia, aspetos clínicos e diagnósticos, e averiguando as opções terapêuticas oferecidas a nível nacional, bem como o seu impacto na vida das crianças.

## AGRADECIMENTOS

Tudo começou com um sonho e uma promessa – ser médica.

Há 6 anos celebrava com os meus o início de um sonho de infância. Acompanharam-me ao longo deste exigente mas tão gratificante percurso, com o seu apoio constante, paciência e amor incondicional. Com muito esforço, dedicação e ambição, e rodeada pelas pessoas certas, hoje festejo o culminar deste sonho. É a eles que lhes dedico esta conquista.

À minha mãe e ao meu pai, as peças-chave para a concretização deste sonho, os meus conselheiros e exemplos de bondade, humildade e determinação. Pelo amor imensurável, por lutarem ao meu lado todos os dias, pelos ensinamentos diários e por nunca duvidarem de mim.

À minha irmã, pelas palavras de confiança e alento, por me incentivar nas horas mais cinzentas, pelas críticas construtivas e pela segurança do meu sucesso.

Ao meu namorado, pelo bonito ser humano que é. Por superar comigo as adversidades da vida, por me ajudar a crescer e fazer de mim uma pessoa melhor. Pelo amor, amizade, carinho, compreensão e por ser uma presença constante na minha vida.

À família Malta Gomes, que me acolheu como uma deles, acompanhando o meu percurso desde o início. Pelo amor e amizade, pela motivação e positividade que sempre me transmitiram e por acreditarem piamente em mim.

Aos meus avós, em quem pensei enquanto percorria as enfermarias do hospital, que com a sua simplicidade tanto amor me deram. Pelo orgulho que têm na neta e pelas suas palavras sábias, meigas e de conforto.

À minha madrinha, o meu protótipo de coragem e de resiliência, que me ensinou que a vida nem sempre é justa, mas que com amor se torna mais aprazível. Pelo afeto e preocupação e por permanecer ao meu lado durante esta viagem.

Ao meu padrinho, a minha força motriz. Por ter iluminado o meu caminho apesar de nunca o vir a saber, e que para sempre levo comigo.

Aos meus amigos, pelo encorajamento, conselhos e desabafos, pelo companheirismo e por todos os momentos de felicidade partilhados, fulcrais neste longo e desafiante percurso.

À Doutora Cristina Pereira, que orientou a presente dissertação, pelo constante apoio e dedicação, pela disponibilidade e paciência, pelo profissionalismo e todo o conhecimento transmitido nos últimos anos.

À Professora Doutora Fernanda Rodrigues, co-orientadora desta dissertação, pela receptividade demonstrada, pelo empenho e espírito crítico e pelo exemplo de pedagogia.

De facto, não existem barreiras intransponíveis nem sonhos inatingíveis.

A todos vós, o meu sincero obrigada!

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eslamiyeh H, Ranjbar Jamalabadi R, Askarbioki M. Post Herpetic Anti-NMDA- Receptor Encephalitis in an 18-month-old Infant. *Iran J Child Neurol*. 2023;17(2):167-71.
2. Ak AK, Mendez MD. Herpes Simplex Encephalitis. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
3. Esposito S, Autore G, Argentiero A, Ramundo G, Principi N. Autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: A still undefined condition. *Autoimmunity Reviews*. 2022;21(12):103187.
4. Mielcarska MB, Bossowska-Nowicka M, Toka FN. Functional failure of TLR3 and its signaling components contribute to herpes simplex encephalitis. *J Neuroimmunol*. 2018;316:65-73.
5. Xu XQ, Xu T, Ji W, Wang C, Ren Y, Xiong X, et al. Herpes Simplex Virus 1-Induced Ferroptosis Contributes to Viral Encephalitis. *mBio*. 2023;14(1):e0237022.
6. Zhu S, Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. *Virulence*. 2021;12(1):2670-702.
7. Alswed A, Alsuhibani M, Casanova JL, Al-Hajjar S. Approach to recurrent Herpes Simplex Encephalitis in children. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2018;5(2):35-8.
8. Piret J, Boivin G. Immunomodulatory Strategies in Herpes Simplex Virus Encephalitis. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(2).
9. Soriano D, Mendoza M, Vélez J, Benavente H, Grosman A. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis. A pediatric clinical case report. *Arch Argent Pediatr*. 2023:e202202941.
10. Wanigasinghe J, Hassan S, Chang T. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis following herpes simplex virus encephalitis. *Sri Lanka Journal of Child Health*. 2023;52(1):97-100.
11. Kornbluh AB, McLendon L, Banwell B. Anti-N-methyl-D-aspartic acid receptor encephalitis after recurrent herpes simplex infection: A case report and literature review. *Neuroimmunology Reports*. 2022;2:100147.
12. Shivaram S, Gupta M, Taallapalli AVR, Nashi S, Mahadevan A, Srijithesh PR. A rare case of Anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis in an infant presenting with regression and movement disorder. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2023;26(2):197-9.

13. Nguyen L, Wang C. Anti-NMDA Receptor Autoimmune Encephalitis: Diagnosis and Management Strategies. *Int J Gen Med.* 2023;16:7-21.
14. Garg D, Mohammad SS, Sharma S. Autoimmune Encephalitis in Children: An Update. *Indian Pediatr.* 2020;57(7):662-70.
15. Alqasmi AA, Alaklabi F, Alzomor OA, Salih MA. The challenge of diagnosing and successfully treating anti-NMDA receptor encephalitis in a toddler. *Sudan J Paediatr.* 2021;21(1):76-81.
16. Xu J, Zhao N, Guan H, Walline JH, Zhu H, Yu X. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: characteristics and rapid diagnostic approach in the emergency department. *BMC Neurol.* 2022;22(1):224.
17. Nikolaus M, Rausch P, Rostásy K, Bertolini A, Wickström R, Johannsen J, et al. Retrospective Pediatric Cohort Study Validates NEOS Score and Demonstrates Applicability in Children With Anti-NMDAR Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2023;10(3).
18. Lin K-L, Lin J-J. Neurocritical care for Anti-NMDA receptor encephalitis. *Biomedical Journal.* 2020;43(3):251-8.
19. Khundakji Y, Masri A, Khuri-Bulos N. Anti-NMDA receptor encephalitis in a toddler: A diagnostic challenge. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 5. Netherlands2018. p. 75-7.
20. Rocha ND, de Moura SK, da Silva GAB, Mattiello R, Sato DK. Neurological sequelae after encephalitis associated with herpes simplex virus in children: systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases.* 2023;23(1).
21. Skouboe MK, Werner M, Mogensen TH. Inborn Errors of Immunity Predisposing to Herpes Simplex Virus Infections of the Central Nervous System. *Pathogens.* 2023;12(2).
22. Dhull D, Sharma V, Sharma Y, Kaushik S. Applicability of molecular assays for detection and typing of herpes simplex viruses in encephalitis cases. *Virusdisease.* 2019;30(4):504-10.
23. Kang Z, Jin X, Wei N, Ji Y, Han J. Next-generation sequencing of cerebrospinal fluid for diagnosis of atypical herpes simplex encephalitis. *J Int Med Res.* 2021;49(10):3000605211049645.
24. Fakhredini K, Soleimanjahi H, Bamdad T. Prevalence of herpes simplex viruses types 1 and 2 infections among suspected children of encephalitis in Kermanshah, Iran. *Iran J Microbiol.* 2023;15(1):149-54.
25. Whitley R, Baines J. Clinical management of herpes simplex virus infections: past, present, and future. *F1000Res.* 2018;7.

26. Costa BKd, Sato DK. Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment. *Jornal de Pediatria*. 2020;96:12-9.
27. Xie L, Lu A, Wang X, Cheng B, Zhu X, Hu H. Herpes simplex virus type 2 encephalitis in a child with chronic progressive white matter lesions: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(50):e32289.
28. Stepien N, Weseslindtner L, Seidl R, Geldner J, Golej J, Schmook MT, et al. An adolescent with herpes simplex encephalitis, presenting with mild symptoms and rapid deterioration: A case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 8. England: © The Author(s) 2020.; 2020. p. 2050313x20977142.
29. Zhang L, Li F, Liu W, Tai Z, Yang J, Zhang H, et al. When herpes simplex virus encephalitis meets antiviral innate immunity. *Front Immunol*. 2023;14:1118236.
30. Gulizia C, Smilari P, Greco F, Fontana A, Ceccarelli M, Rullo EV, et al. Atypical Presentation of Herpes Simplex Virus 1 Encephalitis in Pediatric Age. <https://oamjmseu/index.php/mjms>. 2021.
31. Kumar R. Understanding and managing acute encephalitis. *F1000Res*. 2020;9.
32. Anderson D, Nathoo N, McCombe JA, Smyth P, Brindley PG. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: A primer for acute care healthcare professionals. *Journal of the Intensive Care Society*. 2020;22(2):95-101.
33. Yu Y, Wu Y, Cao X, Li J, Liao X, Wei J, et al. The Clinical Features and Prognosis of Anti-NMDAR Encephalitis Depends on Blood Brain Barrier Integrity. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;47:102604.
34. Wu P-M, Teng C-K, Chou Y-Y, Tu Y-F. Precocious puberty as a consequence of anti-NMDA receptor encephalitis in children. *Pediatrics & Neonatology*. 2021;62(4):361-8.
35. 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.
36. Chamlagain R, Shah S, Thapa S, Basnet M, kandel B, Paudel BS, et al. Teenager with acute psychosis due to non-paraneoplastic anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis with a successful recovery: A case report. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022;82:104790.
37. Nosadini M, Thomas T, Eyre M, Anlar B, Armangue T, Benseler SM, et al. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(5).
38. Yang Q, Wei B. Risk factors of epilepsy secondary to viral encephalitis: A meta-analysis. *Journal of Neuroimmunology*. 2023;378:578089.

39. Tan Y, Liu M, He L. Clinical and MRI differential analysis of autoimmune encephalitis and viral encephalitis. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2023;18(2):271-8.
40. Berkhout A, Kapoor V, Heney C, Jones CA, Clark JE, Britton PN, et al. Epidemiology and long-term neurological sequelae of childhood herpes simplex CNS infection. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(8):1372-8.
41. Uyar O, Plante PL, Piret J, Venable MC, Carbonneau J, Corbeil J, et al. A novel bioluminescent herpes simplex virus 1 for in vivo monitoring of herpes simplex encephalitis. *Sci Rep*. 2021;11(1):18688.
42. Westman G, Aurelius E, Ahlm C, Blennow K, Eriksson K, Lind L, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of brain injury, inflammation and synaptic autoimmunity predict long-term neurocognitive outcome in herpes simplex encephalitis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(8):1131-6.
43. Duarte LF, Fariás MA, Álvarez DM, Bueno SM, Riedel CA, González PA. Herpes Simplex Virus Type 1 Infection of the Central Nervous System: Insights Into Proposed Interrelationships With Neurodegenerative Disorders. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:46.
44. Zhang SY. Herpes simplex virus encephalitis of childhood: inborn errors of central nervous system cell-intrinsic immunity. *Hum Genet*. 2020;139(6-7):911-8.
45. Rao M, Grove D, Haggstrom A. A rare presentation of herpes simplex virus encephalitis occurring in a pediatric patient on dupilumab for atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 39. United States: © 2022 The Authors. *Pediatric Dermatology* published by Wiley Periodicals LLC.; 2022. p. 288-90.
46. Arif S. Anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor Encephalitis as a potential cause of worsening Herpes Simplex Virus Encephalitis. *J Pak Med Assoc*. 2021;71(2(a)):569-70.
47. Saleh D, Yarrarapu SNS, Sharma S. Herpes Simplex Type 1. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
48. Marcocci ME, Napoletani G, Protto V, Kolesova O, Piacentini R, Li Puma DD, et al. Herpes Simplex Virus-1 in the Brain: The Dark Side of a Sneaky Infection. *Trends Microbiol*. 2020;28(10):808-20.
49. Armangue T, Baucells BJ, Vlagea A, Petit-Pedrol M, Esteve-Solé A, Deyà-Martínez A, et al. Toll-like receptor 3 deficiency in autoimmune encephalitis post-herpes simplex encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;6(6).

50. Tansarli GS, Chapin KC. Diagnostic test accuracy of the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(3):281-90.
51. Venkatesan A, Johns Hopkins Encephalitis Center DoN, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, Tunkel AR, Warren Alpert Medical School of Brown University P, Rhode Island, Bloch KC, and DoMID, et al. Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium. *Clinical Infectious Diseases.* 2023;57(8):1114-28.
52. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Luring AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis.* 2013;57(8):1114-28.
53. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med.* 2018;378(9):840-51.
54. Hauw F, Dinkelacker V, Jaquet P, Vespignani H, Grégoire C, Perrin M, et al. Herpes simplex encephalitis: A new type of "ICU-acquired infection"? *Heliyon.* 6. England: © 2020 Published by Elsevier Ltd.; 2020. p. e03667.
55. Xu X, Zhang Y, Li Q. Characteristics of herpes simplex virus infection and pathogenesis suggest a strategy for vaccine development. *Rev Med Virol.* 2019;29(4):e2054.
56. Stanfield BA, Kousoulas KG, Fernandez A, Gershburg E. Rational Design of Live-Attenuated Vaccines against Herpes Simplex Viruses. *Viruses.* 2021;13(8).
57. Banerjee A, Kulkarni S, Mukherjee A. Herpes Simplex Virus: The Hostile Guest That Takes Over Your Home. *Front Microbiol.* 2020;11:733.
58. Salovin A, Glanzman J, Roslin K, Armangue T, Lynch DR, Panzer JA. Anti-NMDA receptor encephalitis and nonencephalitic HSV-1 infection. (2332-7812 (Print)).
59. Kang Q, Liao H, Yang L, Fang H, Hu W, Wu L. Clinical Characteristics and Short-Term Prognosis of Children With Antibody-Mediated Autoimmune Encephalitis: A Single-Center Cohort Study. *Front Pediatr.* 2022;10:880693.
60. Marcus L, Ness JM. Pediatric N-Methyl-d-Aspartate (NMDA) Receptor Encephalitis, With and Without Herpes Encephalitis. *J Child Neurol.* 2021;36(9):743-51.
61. Kojima M, Kurihara S, Saeki I, Izumo H, Tateishi Y, Kobayashi Y, et al. Paediatric anti-NMDA-receptor encephalitis with ovarian teratoma. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports.* 2022;83:102318.

62. Sandweiss AJ, Kannan V, Desai NK, Kralik SF, Muscal E, Fisher KS. Arterial Spin Labeling Changes Parallel Asymmetric Perisylvian and Periorlandic Symptoms in 3 Pediatric Cases of Anti-NMDAR Encephalitis. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2023;10(4).
63. Sandweiss AJ, Erickson TA, Jiang Y, Kannan V, Yarimi JM, Levine JM, et al. Infectious profiles in pediatric anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *Journal of Neuroimmunology*. 2023;381:578139.
64. Nissen J, Trabjerg B, Pedersen MG, Banasik K, Pedersen OB, Sørensen E, et al. Herpes Simplex Virus Type 1 infection is associated with suicidal behavior and first registered psychiatric diagnosis in a healthy population. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;108:150-4.
65. Ames J, Yadavalli T, Suryawanshi R, Hopkins J, Agelidis A, Patil C, et al. OPTN is a host intrinsic restriction factor against neuroinvasive HSV-1 infection. *Nat Commun*. 2021;12(1):5401.
66. Li F, Wang Y, Song X, Wang Z, Jia J, Qing S, et al. The intestinal microbial metabolite nicotinamide n-oxide prevents herpes simplex encephalitis via activating mitophagy in microglia. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2096989.
67. Leary LD. Autoimmune Epilepsy in Children: Unraveling the Mystery. *Pediatr Neurol*. 2020;112:73-7.
68. Ng AC, Kassiri J, Goetz HR, Morneau-Jacob F, Mailo J. Startle Seizures and Diffuse Leukoencephalopathy After Resolution of Herpes Simplex Virus 1 Encephalitis in a Child. *Child Neurol Open*. 9. United States: © The Author(s) 2022.; 2022. p. 2329048x221083761.
69. Nosadini M, Eyre M, Molteni E, Thomas T, Irani SR, Dalmau J, et al. Use and Safety of Immunotherapeutic Management of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2021;78(11):1333-44.