



UFF - UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE – FACULDADE DE
MEDICINA

DISTONIAS DE ORIGEM IMUNOLÓGICA

WILLIAM CESAR DA SILVA FIOROTTI

NITERÓI, 2021

UFF - UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE – FACULDADE DE MEDICINA

DISTONIAS DE ORIGEM IMUNOLÓGICA

Monografia apresentada à coordenação do curso de graduação em Medicina da Universidade Federal Fluminense de Niterói, como registro parcial para obtenção do grau de Médico.

Monografia entregue em 05/07/2021

Nota: 9,7

ORIENTADOR: MARCO ANTONIO ARAUJO-LEITE

NITERÓI, 2021



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COORDENAÇÃO DO CURSO DE MEDICINA

TRABALHO MONOGRÁFICO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Nome do Aluno: William Cesar da Silva Fiorotti

Matrícula: 214.016.224

Departamento: Neurologia do Hospital Universitário Antônio Pedro

Nome do Professor (a) Orientador (a): Marco Antônio Araújo-Leite

Niterói, 20/05/2021

MARCO ANTONIO ARAUJO LEITE
maaraujoleite@id.uff.br:75316510763

Assinado de forma digital por MARCO ANTONIO
ARAUJO LEITE maaraujoleite@id.uff.br:75316510763
Dados: 2021.05.20 22:37:21 -0300'

Assinatura do Professor Orientador
MARCO ANTÔNIO ARAÚJO-LEITE

DISTONIAS DE ORIGEM IMUNOLÓGICA

Monografia apresentada à coordenação do curso de graduação em Medicina da Universidade Federal Fluminense de Niterói, como registro parcial para obtenção do grau de Médico.

Área de Concentração: Neurologia

Orientador: Marco Antônio Araújo-Leite

BANCA EXAMINADORA:

_____	_____
_____	_____
_____	_____

SUMÁRIO:

RESUMO.....	5
OBJETIVO	6
INTRODUÇÃO.....	6
MÉTODOS.....	8
RESULTADOS	10
DISCUSSÃO	15
CONCLUSÃO.....	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

1. RESUMO

A distonia é um distúrbio do movimento importante que pode se apresentar como primária, exigindo um tratamento focado na síndrome, mas também há distonias secundárias. Nesses casos, ela é um importante fator para o auxílio diagnóstico, de acordo com o seu padrão e geralmente carece de uma abordagem específica para tratamento da etiologia causadora. Há doenças autoimunes que cursam com síndromes distônicas específicas, e que, se identificado de maneira adequada junto aos demais sintomas, podem favorecer um tratamento mais precoce da causa primária. As principais doenças autoimunes causadoras de tal discinesia são as encefalites autoimunes. Dentre elas a encefalite límbica por anti-LGI1, a encefalite por anti-NMDAR, encefalite por anti-núcleos da base, com foco no anti-opaminaR2, a encefalite em síndromes paraneoplásicas com a presença de anti-ANNA2 e há também associações em relatos de casos com outros anticorpos. Nesse contexto, o padrão da distonia pode ser uma arma diagnóstica importante na história clínica, favorecendo um melhor tratamento e melhor desfecho para o paciente.

2. OBJETIVO

Realizar revisão sobre distonias imunomediadas

3. INTRODUÇÃO

“Distonia é um transtorno do movimento, em que contrações musculares intermitentes ou sustentadas geram anormalidades na postura, nos movimentos ou em ambos. Normalmente são movimentos padronizados, podendo gerar tremores. Movimentos voluntários comumente iniciam a distonia. Atualmente é classificada em aspectos clínicos e etiologia, sendo que os aspectos clínicos são divididos em idade de início, distribuição corporal, padrão temporal, coexistência de outro distúrbio do movimento e outras manifestações neurológicas” (ALBANESE *et al.*, 2013).

A distribuição corporal é dividida em focal, em que uma parte somente do corpo é afetada; segmentar, na qual duas ou mais partes contínuas do corpo são afetadas; multifocal, tendo mais de uma parte corporal não contínua afetadas; generalizada, quando o tronco e pelo menos duas outras localidades estão envolvidas; e hemidistonia, em que partes de somente um dos lados do corpo são atingidos. Quanto aos padrões temporais, podem ser divididos em persistente, se mantendo pela mesma duração durante o dia; ação-específica, acontecendo somente por um momento específico do dia durante alguma atividade; com flutuações diurnas, associado ao ciclo circadiano; e paroxística, comumente após um gatilho inicia-se a crise de maneira súbita e autolimitada. Há também a classificação em isolada ou combinada (ALBANESE *et al.*, 2013).

A distonia pode ser classificada em síndromes, tais como as distonias isoladas, que se trata da incidência da distonia sem uma outra discinesia presente e pode ter início na vida adulta, com sintomas concentrados em uma região, sendo chamada distonia isolada focal, ou ainda nos primeiros anos de vida, com possível envolvimento de componente genético, e normalmente sem um foco, intitulada distonia isolada generalizada de início precoce (ALBANESE *et al.*, 2013).

Quanto à etiologia, a distonia pode ser classificada em intrínseca, que são as distonias de origem genética, como a distonia de início precoce e a distonia autossômica dominante dos gêmeos, locus genéticos DTY1 e DTY2, respectivamente. Há ainda as distonias idiopáticas, de causa desconhecida, e as distonias adquiridas, dentre as quais as de origem imunológica, que podem ser causadas por doenças como é o caso das geradas por encefalites autoimunes (COMELLA, 2004).

Em relação às distonias de origem por anticorpos, propõe-se três possíveis mecanismos, sendo eles a geração de uma vasculopatia cerebral por conta dos anticorpos, o que por sua vez gera isquemia nos gânglios da base. Outro mecanismo é pela ligação em si do anticorpo às células. Por fim, há a possibilidade de reações imunológicas à infecção, toxinas e distúrbios metabólicos (JANAVS; AMINOFF, 1998).

As distonias estão presente em diversas doenças de origem autoimune, se apresentando dentro das manifestações iniciais da doença, como é o exemplo da convulsão distônica faciobraquial (CDFB) na encefalite por anticorpos IgLGI1. Há casos em que a distonia é o primeiro dos sintomas em doenças imunológicas e o reconhecimento dos padrões da distonia em correlação com essas doenças é fundamental para um tratamento adequado para o caso. Sendo assim, neste trabalho foi feita uma relação entre as distonias e as causas imunológicas para as mesmas, a fim de facilitar o diagnóstico e, conseqüentemente, a abordagem terapêutica para cada caso.

4. MÉTODOS

A revisão sistemática foi realizada utilizando o método PRISMA, o qual foi proposto a fim de padronizar produções de artigos de revisão sistemática, buscando alcançar uma seleção mais eficiente e confiável dos artigos pesquisados, além de ser útil para melhor avaliação da qualidade do estudo. O método se baseia em checklists aplicados no abstract e se o artigo for válido para a pesquisa, aplica-se critérios no texto integral. Ao serem cumpridos todos os parâmetros, o artigo é incluído, ou não, no estudo (LIBERATI et al., 2009).

As buscas foram realizadas através dos bancos de dados da MEDLINE, Scholar Google, Movement Disorders (jornal da International Parkinson and Movement Disorders Society), LILACS, WHOLIS e PAHO usando os termos ‘immunological dystonia’, ‘autoimmune dystonia’, ‘antibody dystonia’, ‘encephalitis dystonia’ e seus análogos em português e na língua espanhola. Os critérios de inclusão foram artigos que relacionassem diretamente a distonia a distúrbios imunológicos e artigos em inglês, português ou espanhol, que não fossem revisões. Dentre todos os artigos encontrados, alguns estudos foram mais importantes por apresentarem maior quantidade de pacientes estudados e maior quantidade de dados relacionados à distonia, fornecerem análises estatísticas mais confiáveis e refinadas (com uso de regressão estatísticas, por exemplo), além de apresentarem estrutura metodológica mais confiável. Esses artigos guiaram a produção das conclusões desta revisão. A Figura 1 apresenta o fluxograma com a seleção dos estudos através do método PRISMA.

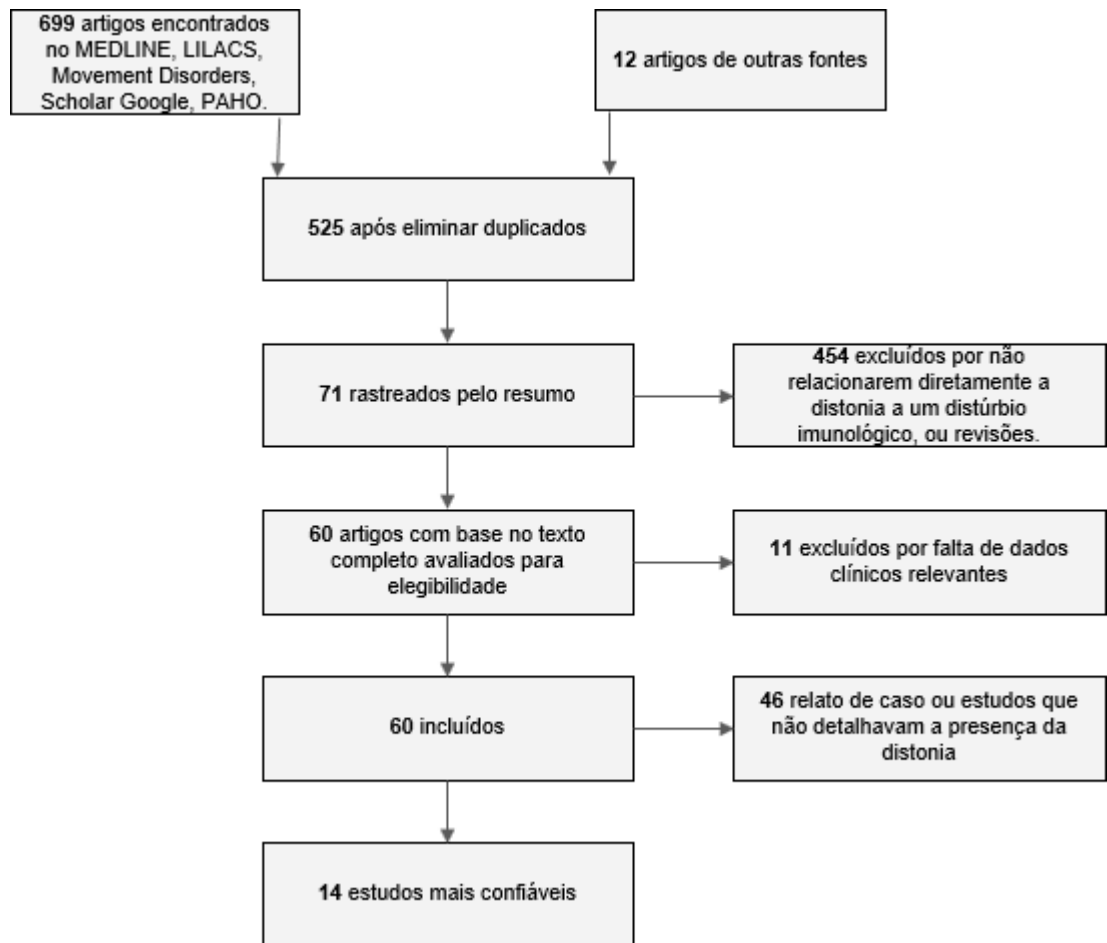


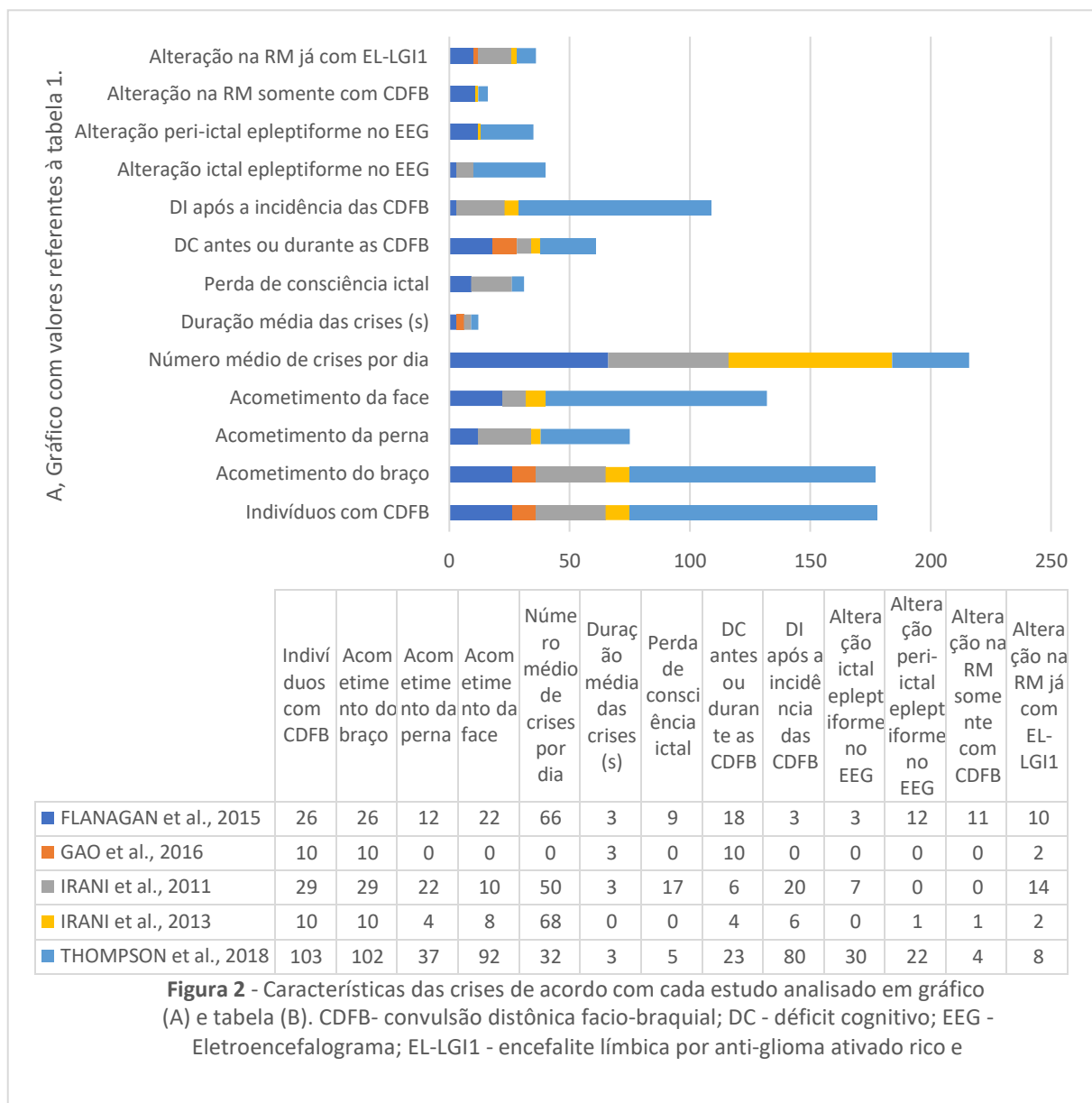
Figura 1 - Critérios de exclusão e artigos excluídos durante a revisão bibliográfica.

5. RESULTADOS

Selecionamos ao todo 14 artigos relacionando a encefalite por anti-LGI1 à CDFB. Desses, 2 estudos são retrospectivos (FLANAGAN *et al.*, 2015; GAO *et al.*, 2016), 2 são prospectivos (IRANI *et al.*, 2013; THOMPSON *et al.*, 2018), 2 são retrospectivos e prospectivos (VAN SONDEREN *et al.*, 2016; IRANI *et al.*, 2011) e 8 são relatos de caso (MARAMATTOM; JEEVANAGI; GEORGE, 2013; SEN *et al.*, 2014; CASALT *et al.*, 2015; CRUZ *et al.*, 2016; YAXLEY, 2017; D'ORSI *et al.*, 2018; BING-LEI *et al.*; RAHANGDALE *et al.*, 2019). No total desses estudos, foram analisados 241 pacientes com a encefalite por LGI1 com o anticorpo positivo, sendo que desses, 204 tinham ou tiveram em algum momento CDFB.

Dentre os estudos selecionados analisados foram estudados 196 pacientes com crises compatíveis com CDFB com média de idades de 62 anos, com a razão entre homens e mulheres com um valor de 1,76 (IRANI *et al.*, 2011; IRANI *et al.*, 2013; FLANAGAN *et al.*, 2015; GAO *et al.*, 2016; VAN SONDEREN *et al.*, 2016; THOMPSON *et al.*, 2018). A **Figura 2** apresenta as características das crises, relacionando à apresentação de déficit cognitivo, que é uma das características principais apresentadas quando há a incidência de encefalite límbica propriamente dita, além de alterações nos exames eletroencefalograma (EEG) e ressonância magnética. Em relação ao tratamento das crises, a **Tabela 1** mostra os dados extraídos dos artigos, em que a eficácia das drogas antiepiléticas (DAE) foi de 14,3%, e o uso de imunoterapia, em que foi usado corticoide somente ou aliado a outra droga, apresentam eficácia de 97% (IRANI *et al.*, 2011; IRANI *et al.*, 2013; FLANAGAN *et al.*, 2015; GAO *et al.*, 2016).

Devido a um grupo amostral mais expressivo, 103 pacientes e à análises estatísticas, THOMPSON *et al.* (2018) chegou a algumas importantes relações. O efeito da imunoterapia no alívio dos sintomas foi mais pronunciado em pacientes sem DI ($p = 0,038$), quando comparados à pacientes sem DI. Além disso, por regressão estatística, entende-se que para cada dia adiantado em iniciar a imunoterapia no combate às crises, houve uma diminuição relativa na probabilidade de cessação das crises (95% de intervalo de confiança 0,32 – 1,06). Comparou-se ainda o uso de imunoterapia única com corticoterapia à imunoterapia com outros agentes



aliados (como imunoglobulina intravenosa e plasma) no tratamento de indivíduos já com comprometimento intelectual. Nessa comparação, através do uso do escore de Rankin modificada (mRS), detectou-se que a mRS caía em ritmos iguais em pacientes originalmente

com mRS mais baixos, tratados com imunoterapia combinada e pacientes inicialmente com mRS mais altos ($p = 0,0081$).

Em relação à encefalite por anti receptor N-metil D-aspartato (anti-NMDAR, do inglês), foram encontrados 11 artigos. 2 desses artigos são estudos prospectivos (FLORANCE *et al.*, 2009; BAIZABAL-CARVALLO *et al.*, 2013), 3 são retrospectivos (MOHAMMAD *et al.*, 2014; DUAN *et al.*, 2016; FAVIER *et al.*, 2018) e 6 são relatos de caso (KLEINIG *et al.*, 2008; RUBIO-AGUSTÍ *et al.*, 2011; BORLOT *et al.*, 2012; FERREIRA *et al.*; GOLDBERG *et al.*, 2014; MATSUMOTO; HASHIDA; TAKAHASHI, 2017). Ao todo, 141 pacientes tinham anti-NMDAR positivo e, desses, 46 tinham distonia de algum tipo.

De todos esses pacientes, 129 participaram de estudos de maior relevância clínica. Esses pacientes tinham uma média de idade de 10 anos, aproximadamente, 122 tinham menos de 18 anos, com 46 indivíduos do gênero masculino e 83 do gênero feminino, com uma relação de quase 1:2, e de todos esses indivíduos, pelo menos 35 tinham alguma distonia, geralmente acometendo um dos membros, sejam superiores ou inferiores. (FLORANCE *et al.*, 2009; BAIZABAL-CARVALLO *et al.*, 2013; MOHAMMAD *et al.*, 2014; DUAN *et al.*, 2016; FAVIER *et al.*, 2018) Mas há também o relato de alguns casos de distonia oromandibular e distonia craniocervical. Todos os pacientes apresentavam anticorpos anti-NMDAR no líquido.

A distonia se apresentava como primeiro sintoma em 15% das vezes, sendo que em pelo menos 90% dos casos se apresentava junto à outro distúrbio do movimento. 43% dos pacientes apresentavam algum pródomo da encefalite autoimune, sendo que 28% das vezes era febre e 23% dor de cabeça.

Sobre a relação entre a presença de anticorpos anti gânglios da base (AGB) 6 estudos foram encontrados, 3 estudos prospectivos (EDWARDS *et al.*, 2004; DALE *et al.*, 2012; MOHAMMAD *et al.*, 2014) e 3 relatos de caso (DALE *et al.*, 2002; EDWARDS *et al.*, 2004; DALE; WEBSTER; GILL, 2007;), totalizando 79 pacientes com AGB positivo e, destes, 55 apresentando distonia.

EDWARDS *et al.* (2004) estudou 65 pacientes, com uma média de 33 anos, que apresentavam DM de evolução atípica e encontrou 71% desses pacientes com anti-AGB positivo, com 31 de 42 pacientes sendo mulheres. 21% desses pacientes apresentavam distúrbios psiquiátricos associados e ressonância magnética sem alteração encontrado em 37. Dentre os pacientes AGB positivo, 72% apresentavam distonia, que em comparação com os demais pacientes não positivos para anti-AGB, apresentavam uma distonia fixa e apresentavam

algum fator desencadeante das crises. Pacientes com crises idiopáticas primárias típicas, tinham anti-AGB positivo somente em 5%.

Os estudos de DALE *et al.* (2012) e MOHAMMAD *et al.* (2014) utilizam anticorpos AGB específicos para receptores de dopamina 2 da classe D2 (DRD2), enquanto que os demais utilizam Western Blotting, não utilizando um único antígeno para suas pesquisas. Há nesses estudos um grupo de 29 pacientes com diagnóstico prévio de EGB, com 17 apresentando distonia, com média de idades de 5,9 anos, distribuição igual entre meninos e meninas e com anti-DRD2 positivo em 22.

Um estudo apresenta relação entre autoanticorpos anti-neuronal nuclear do tipo 2 (ANNA-2, antineuronal nuclear autoantibody type 2, do inglês, também conhecido como anti-Ri) e incidência de distonia durante síndrome paraneoplásica. 48 pacientes com ANNA-2 sérico foram estudados e 19% apresentavam alguma distonia. Esses pacientes tinham uma média de idade de 62 anos e 8 dos 9 eram mulheres. 6 apresentavam distonia de mandíbula e, desses, 5 apresentavam disfunção nutricional grave, com um paciente chegando a perder cerca de 9 kg após início dos sintomas. Houve 5 indivíduos com laringoespasma e em alguns casos levando a insuficiência respiratória, traqueostomia e até óbito. Todos os pacientes já tinham história ou tinham carcinoma, sendo que 7 dos 9 com distonia tinham relação com câncer de mama. 7 pacientes receberam tratamento do tumor e imunossupressão e 5 desses apresentaram melhora nos sintomas. 8 dos 9 pacientes apresentavam ataxia, instabilidade postural e/ou distúrbios de marcha.

Há 3 estudos relacionando a presença de anticorpos IgLON5 à distonia, são eles 1 prospectivo (HONORAT *et al.*, 2017), 1 retrospectivo (GAIG *et al.*, 2017) e 1 relato de caso (BRÜGGEMANN *et al.*, 2016), relatando ambos um total de 43 pacientes com IgLON5 positivo e 5 deles apresentando distonia. Há também um estudo com 11 pacientes com encefalite relacionada à presença de anti receptor metabotrópico de glutamato 2, em que 2 apresentavam distonia (SPATOLA *et al.*, 2018).

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) também foi relatado tendo a distonia como apresentação em 3 relatos de caso (JANKOVIC; PATTEN, 1987; RAJAGOPALAN; HUMPHREY; BUCKNALL, 1989; LIM; OLDFIELD; ABBOTT, 1998), relatando 3 casos de pacientes com distonia e LES. Em 5 relatos de caso (JABBARI; SALARDINI, 1999; VAN DEN BERG *et al.*, 1999; WALKER *et al.*, 1999; PAPAGEORGIOU *et al.*, 2007; ALONSO-NAVARRO *et al.*, 2009), são relatados 9 pacientes com doença de Sjögren e 7 desses apresentando distonia como sintoma da doença.

Foram encontrados três relatos de casos relacionando a síndrome antifosfolípido (SAF) à distonia (MILANOV; BOGDANOVA, 2001; BAKDASH *et al.*, 2002; MARTINO *et al.*, 2006), com 5 pacientes observados com SAF e, desses, 3 com distonia. Além disso, a miastenia gravis foi relacionada à distonia em três relatos de caso (JANKOVIC; PATTEN, 1987; HARA *et al.*, 2007; HINDUJA *et al.*, 2008), com 3 pacientes com SAF e distonia. Há também três relatos de casos em que há a coexistência da distonia com miastenia gravis (LUGARESI; UNCINI; GAMBI, 1993; RAJABALLY; FARRELL; MESSIOS, 2003; DELGADO *et al.*, 2009), totalizando 3 pacientes com miastenia gravis e distonia.

Há ainda relatos de casos que relacionam a distonia à presença de anticorpos antiglicina (DOPPLER *et al.*, 2016; SWAYNE *et al.*, 2018), à encefalite associado à anti-Ma2 (MATSUMOTO *et al.*, 2007), à doença de Behçet (PELLECCHIA *et al.*, 1999; REVILLA; RACETTE; PERLMUTTER, 2000), à presença de anticorpos anti receptor de glutamato delta 5 (MATSUMOTO *et al.*, 2012), à presença de anticorpos antineuronais (DEFAZIO *et al.*, 1991), à neuromielite óptica (SCHMIDT *et al.*, 2012) e à encefalite de Rasmussen (FRUCHT, 2002).

6. DISCUSSÃO

A CDFB é claramente associada à presença sérica de anticorpos anti-LGI1, um sinal bem sensível e específico da encefalite autoimune por LGI1, que é caracterizada pela déficits na memória, confusão mental, distúrbios do humor e outros sinais compatíveis com o déficit intelectual (IRANI *et al.*, 2013). É consenso dentre os estudos analisados as CDFBs serem crises caracterizadas por movimentos distônicos rápidos envolvendo sempre um dos braços aliados ao acometimento ou da hemiface ou de um membro inferior, sempre ipsilaterais ao braço acometido, com duração média de aproximadamente 3 segundos.

Uma discussão importante sobre tais crises, é se trata-se de uma convulsão propriamente dita ou poderia ser uma mioclonia, por exemplo, ou até mesmo um espasmo. IRANI *et al.* (2011) encontrou a maior quantidade de pacientes com perda de consciência ictal durante as crises, mas Thompson2018 encontrou somente 5/103. Irani2011 argumenta a favor de uma crise convulsiva epileptogênica devido à perda de consciência ictal frequente nos pacientes estudados e em favor dos movimentos claramente estereotipados, o que acontece em todos os outros estudos. Thompson2018 argumenta favorável à classificação de epilepsia também por conta dos movimentos estereotipados, mas também sobre a presença de sintomas muito específicos, no início da doença, com investigações sem apontar outras patologias, o que poderia então falar em favor de uma doença extremamente localizada, comum de uma síndrome epiléptica isolada.

Uma forma de analisar essa questão é através do EEG ictal e perictal, o que foi explorado nos estudos mostrados, mas não foram obtidos traçados epileptiformes de maneira que fosse estatisticamente significativa para entender se há um caráter epileptogênico. Irani2011 argumenta que não encontrar esses achados possa ser decorrente de justamente os focos epiléticos estarem em camadas mais profundas do cérebro, e que o EEG do escalpe pode não detectar. Ela sugere que o início da crise se concentra nos gânglios da base, especialmente pelos resultados encontrados em exames de imagem.

O diagnóstico mais preciso da doença se faz preciso, justamente pelo fato de que a CDFB precede problemas cognitivos naturais da EL, e que podem ter uma reversão muito longa, mesmo com o tratamento adequado. Tratar a CDFB corretamente em muitos dos casos, foi prevenir a incidência do DI. Essas crises são únicas e extremamente específicas da doença autoimune relacionada ao anti-LGI1, e uma dessas características únicas estão a refratariedade à DAE, mesmo que combinadas, mesmo que em grandes doses ou grande variedade de drogas. Em todos os estudos, todas as combinações de DAE levaram à falha terapêutica na grande

maioria dos pacientes, retardando o tratamento e aumentando a probabilidade do desenvolvimento do DI.

O reconhecimento dessas crises, semiologicamente distintas, pode levar o início da corticoterapia precoce e isso pode evitar o agravamento da doença, bem como diminuir até a cura o número de crises epiléticas. Além disso, entende-se, pela maioria dos estudos, que a combinação do corticóide com outras drogas imunoterápicas tem pouca eficácia, mostrando a importância dessa droga no tratamento

Os exames de imagem, principalmente a ressonância magnética, não pareceram ser importantes para o diagnóstico da EL ou da própria CDFB pelos estudos. Somente (FLANAGAN et al., 2015) demonstrou uma maior quantidade de achados nas ressonâncias dos pacientes com a CDFB, mas sem a incidência do DI. Só é importante considerar que esse foi o único estudo voltado para a interpretação desses exames e para isso tiveram como participantes neurorradiologistas experientes tendo seus diagnósticos comparados e somente colocados como positivo se concordando dois ou três deles, sem que trocassem propriamente informações sobre o que aumenta a confiabilidade do estudo.

Geralmente os sintomas iniciais apresentados na encefalite autoimune mediada por anticorpos anti-NMDAR são divididos em distúrbios do movimento e crises epiléticas. Em crianças, ao contrário dos adultos, os distúrbios do movimento são muito mais prevalentes. É muito descrito também a apresentação de sintomas psiquiátricos, mais difíceis de serem diagnosticados em crianças, se comparado à adultos, mas geralmente acompanham um desses principais sintomas. As crises relacionadas ao movimento têm maior prevalência em indivíduos menores de 18 anos, principalmente nas menores. Mesmo as crises epiléticas são comuns em crianças, mas geralmente são crises focais e inclusive possuem íntima relação com distúrbios motores, incluindo a distonia de membros. Há a hipótese sobre o processo de maturação do cérebro que ocorre nesses indivíduos favoreça à essas crises focais e distúrbios do movimento em crianças.

Nesse contexto, a distonia pode ser um dos distúrbios dos movimentos a se manifestar, ou pode estar associados às crises epiléticas. O início de um quadro de distonia com uma associação a outro distúrbio do movimento, aliado uma incidência de febre e dor de cabeça, ou de sintomas psiquiátricos como mudança de comportamento importante, confusão mental, podem apontar para a possibilidade da encefalite por anti-NMDAR, diagnóstico que pode ser confirmado pela pesquisa desse anticorpo no líquido cefalorraquidiano. A partir daí, é possível traçar uma conduta terapêutica voltada para o tratamento dessa encefalite, que consiste em imunoterapia combinada, geralmente.

A encefalite por anticorpos AGB, tem como predomínio de suas manifestações os DM aliados a algum sintoma psiquiátrico ou distúrbio do sono, cumprindo também os critérios de encefalite, dentre os quais estão o aparecimento de sinais focais e encefalopatia. DALE *et al.* (2012) trás como uma alternativa viável à pesquisa de anticorpos AGB um anticorpo específico, o anti-DRD2, que se liga à um epítipo extracelular, o que confere maior confiabilidade ao teste e maior especificidade, se comparado à métodos anteriores, principalmente utilizando amostra de tecido de gânglios da base com a técnica do Western Blotting. A hipóteses surge através da clínica da EGB, que se mostra com predomínio de distúrbios motores, o que levou ao raciocínio sobre os receptores dopaminérgicos serem um alvo da autoimunidade nesses casos, especialmente esses anticorpos, amplamente distribuídos no núcleo da base.

Entende-se que essa é uma doença que não acomete somente crianças em quadros pós-infecciosos ou vacinais, mas também acomete a adultos com uma clínica distinta. É provável que alguns casos de distúrbios motores atípicos, de história de difícil definição, possam estar relacionados à uma encefalite de gânglios da base. Entende-se, porém, não ser comum tal ocorrido em pacientes que tenham distonia primária, sem pelo menos algum outro sintoma, mas há forte relação com o aparecimento de distonias fixas. Além disso, sintomas psiquiátricos e do distúrbio do sono são comuns associados. Sem contar que há na maioria das vezes algum fator precipitante da doença. Em crianças, geralmente isso está relacionado à alguma infecção, principalmente estreptocócica beta-hemolíticas.

O ANNA-2 é um dos principais anticorpos encontrados na síndrome paraneoplásica, que é rara. É comum principalmente em pacientes apresentando caso de carcinomas mamários, mas podem ser encontrado em pulmonares que não seja de pequenas células e em muito menor frequência em outras etiologias. A presença desse anticorpo está diretamente relacionada à lesões em tronco cefálico, justificando a localização dos distúrbios motores, além de relação com lesões em cerebelo, gerando uma alta incidência de sintomas de disfunção cerebelar nesses pacientes. A distonia não é o sintoma mais prevalente, mas quando associada à história de instabilidade postural e carcinoma, principalmente de mama e de pulmão, fornecem importantes evidências clínicas de uma síndrome paraneoplásica mediada por ANNA-2. Nesse contexto, além do tratamento oncológico em si e do rastreio em busca de recidivas em remissão ou cura prévia, a imunoterapia, principalmente com corticoterapia são novamente os melhores regimes para o tratamento dessas distonias de origem autoimune.

Dadas todas essas relações encontradas entre sinais distônicos diversos com doenças imunológicas, é possível estabelecer, através da clínica, possibilidades diagnósticas mais precisas com o conhecimento das manifestações desse distúrbio de movimento e a sua relação

com outros fatores, como tumores, convulsões, déficit cognitivo. Há uma limitação de estudos que busquem especificamente entender o aparecimento e a etiologia da distonia nessas doenças autoimunes, normalmente os estudos trazem dados sobre distúrbios do movimento, ou colocam a distonia como um sintoma de mesma categoria de outras hipercinesias ou até mesmo do parkinsonismo. Tudo isso dificulta uma maior clareza dessa relação estudada.

Os relatos de caso ou série de casos, foram incluídos no presente estudo a fim de demonstrar que há doenças como o próprio LES, SAF, Sjogrën, bem como outras encefalites autoimunes, podem ter uma relação com a distonia e, tal relação, não foi bem estudada em alguns casos. Isso é importante para além da ferramenta diagnóstica, mas também para o melhor conhecimento das próprias doenças imunológicas.

7. CONCLUSÃO

A encefalite límbica por anti-LGI1 e as encefalite por anti-NMDAR, encefalite por anti-núcleos da base, com foco no anti-opaminaR2, a encefalite em síndromes paraneoplásicas com a presença de anti-ANNA2 bem como outros anticorpos, podem acarretar distonia, com características distintas. Como essas causas possuem manifestações clínicas, prognósticos e tratamentos diferentes, é imperioso a identificação das mesmas.

8. REFERÊNCIAS

ALBANESE, Alberto *et al.* Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, v. 28, n. 7, p. 863–873, 15 jun. 2013.

ALONSO-NAVARRO, Hortensia *et al.* Paroxysmal dystonia associated to primary Sjögren's syndrome. *Movement Disorders*, v. 24, n. 5, p. 788–790, 2009.

BAIZABAL-CARVALLO, José Fidel *et al.* The spectrum of movement disorders in children with anti-NMDA receptor encephalitis. *Movement Disorders*, v. 28, n. 4, p. 543–547, 2013.

BAKDASH, Tarif *et al.* Moyamoya, dystonia during hyperventilation, and antiphospholipid antibodies. *Pediatric Neurology*, v. 26, n. 2, p. 157–160, 1 fev. 2002.

BING-LEI, Wang *et al.* Three cases of antibody-LGI1 limbic encephalitis and review of literature. *The International Journal of Neuroscience*, v. 129, n. 7, p. 642–648, jul. 2019.

BORLOT, Felipe *et al.* Encefalite anti-receptor N-metil-D-aspartato na infância. *J. pediatr. (Rio J.)*, p. 275–278, 2012.

BRÜGGEMANN, Norbert *et al.* Dystonia, lower limb stiffness, and upward gaze palsy in a patient with IgLON5 antibodies. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, v. 31, n. 5, p. 762–764, 2016.

CASAULT, Colin *et al.* Jerking & confused: Leucine-rich glioma inactivated 1 receptor encephalitis. *Journal of Neuroimmunology*, v. 289, p. 84–86, 15 dez. 2015.

COMELLA, Cynthia L. DYSTONIA AND RELATED DISEASES. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, v. 10, n. 3, p. 89, jun. 2004.

CRUZ, P. M. Rodríguez *et al.* Alternating faciobrachial dystonic seizures in LGI1-antibody limbic encephalitis. *Practical Neurology*, v. 16, n. 5, p. 387–388, 1 out. 2016.

DALE, Russell C. *et al.* Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain*, v. 135, n. 11, p. 3453–3468, 1 nov. 2012.

DALE, Russell C.; WEBSTER, Richard; GILL, Deepak. Contemporary encephalitis lethargica presenting with agitated catatonia, stereotypy, and dystonia-parkinsonism. *Movement Disorders*, v. 22, n. 15, p. 2281–2284, 2007.

DALE, Russell C. *et al.* Post-streptococcal autoimmune dystonia with isolated bilateral striatal necrosis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, v. 44, n. 7, p. 485–489, 2002.

DEFAZIO, G. *et al.* Antineuronal antibodies in cranial dystonia. *Movement Disorders*, v. 6, n. 2, p. 183–184, 1991.

DELGADO, Silvia *et al.* Parkinsonism/dystonia syndrome secondary to multiple sclerosis with antibasal ganglia antibodies. *Movement Disorders*, v. 24, n. 2, p. 309–311, 2009.

DOPPLER, Kathrin *et al.* Lockjaw in stiff-person syndrome with autoantibodies against glycine receptors. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*, v. 3, n. 1, p. e186, 1 fev. 2016.

D'ORSI, Giuseppe *et al.* Faciobrachial dystonic seizures expressed as epileptic spasms, followed by focal seizures in anti-LGI1 encephalitis: a video-polygraphic study. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, v. 20, n. 6, p. 525–529, 1 dez. 2018.

DUAN, Bi-Chun *et al.* Variations of movement disorders in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A nationwide study in Taiwan. *Medicine*, v. 95, n. 37, p. e4365, set. 2016.

EDWARDS, M. J. *et al.* Anti-basal ganglia antibodies in patients with atypical dystonia and tics: A prospective study. *Neurology*, v. 63, n. 1, p. 156–158, 13 jul. 2004.

EDWARDS, Mark J. *et al.* Adult-onset tic disorder, motor stereotypies, and behavioural disturbance associated with antibasal ganglia antibodies. *Movement Disorders*, v. 19, n. 10, p. 1190–1196, 2004.

FAVIER, Marion *et al.* Initial clinical presentation of young children with N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *European Journal of Paediatric Neurology*, v. 22, n. 3, p. 404–411, 1 maio 2018.

FERREIRA, Jorge Abreu *et al.* Encefalite auto-imune: a propósito de um caso clínico. *Nascer e Crescer*, v. 23, p. 32–32, nov. 2014.

FLANAGAN, Eoin P. *et al.* Basal ganglia T1 hyperintensity in LGI1-autoantibody faciobrachial dystonic seizures. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*, v. 2, n. 6, p. e161, 1 dez. 2015.

FLORANCE, Nicole R. *et al.* Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis in Children and Adolescents. *Annals of neurology*, v. 66, n. 1, p. 11–18, jul. 2009.

FRUCHT, Steven. Dystonia, athetosis, and epilepsia partialis continua in a patient with late-onset Rasmussen's encephalitis. *Movement Disorders*, v. 17, n. 3, p. 609–612, 2002.

GAIG, Carles *et al.* Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology*, v. 88, n. 18, p. 1736–1743, 2 maio 2017.

GAO, Lehong *et al.* Clinical characterization of autoimmune LGI1 antibody limbic encephalitis. *Epilepsy & Behavior*, v. 56, p. 165–169, 1 mar. 2016.

GOLDBERG, Ethan M. *et al.* Anti-N-methyl-D-aspartate receptor-mediated encephalitis in infants and toddlers: case report and review of the literature. *Pediatric Neurology*, v. 50, n. 2, p. 181–184, fev. 2014.

HARA, Kenju *et al.* Botulinum toxin treatment for blepharospasm associated with myasthenia gravis. *Movement Disorders*, v. 22, n. 9, p. 1363–1364, 2007.

HINDUJA, Archana *et al.* Dystonia with superimposed myasthenia gravis: An experiment in nature. *Movement Disorders*, v. 23, n. 11, p. 1626–1627, 2008.

HONORAT, Josephe A. *et al.* IgLON5 antibody. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*, v. 4, n. 5, p. e385, 1 set. 2017.

IRANI, Sarosh R. *et al.* Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Annals of Neurology*, v. 69, n. 5, p. 892–900, 2011.

IRANI, Sarosh R. *et al.* Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain: A Journal of Neurology*, v. 136, n. Pt 10, p. 3151–3162, out. 2013.

JABBARI, Bahman; SALARDINI, Arash. Painful tonic/dystonic spasms in Sjogren's syndrome. *Movement Disorders*, v. 14, n. 5, p. 860–864, 1999.

JANAVS, J. L.; AMINOFF, M. J. Dystonia and chorea in acquired systemic disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, v. 65, n. 4, p. 436–445, out. 1998.

JANKOVIC, Joseph; PATTEN, Bernard M. Blepharospasm and autoimmune diseases. *Movement Disorders*, v. 2, n. 3, p. 159–163, 1987.

KLEINIG, Timothy J. *et al.* The distinctive movement disorder of ovarian teratoma-associated encephalitis. *Movement Disorders*, v. 23, n. 9, p. 1256–1261, 2008.

LIBERATI, A. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 339, p. b2700, 21 jul. 2009.

LIM, S. M.; OLDFIELD, M.; ABBOTT, R. J. Systemic lupus erythematosus presenting with steroid-responsive parkinsonism and post-hemiplegic dystonia. *European Journal of Neurology*, v. 5, n. 3, p. 309–312, 1998.

LUGARESI, A.; UNCINI, A.; GAMBI, D. Basal ganglia involvement in multiple sclerosis with alternating side paroxysmal dystonia. *Journal of Neurology*, v. 240, n. 4, p. 257–258, 1993.

MARAMATTOM, Bobby Varkey; JEEVANAGI, Sachin Rajashekar; GEORGE, Celinamma. Facio-brachio-crural dystonic episodes and drop attacks due to leucine rich glioma inactivated 1 encephalitis in two elderly Indian women. *Annals of Indian Academy of Neurology*, v. 16, n. 4, p. 590–592, 2013.

MARTINO, Davide *et al.* Atypical movement disorders in antiphospholipid syndrome. *Movement Disorders*, v. 21, n. 7, p. 944–949, 2006.

MATSUMOTO, Hideyuki; HASHIDA, Hideji; TAKAHASHI, Yukitoshi. Dystonic Seizures and Intense Hyperperfusion of the Basal Ganglia in a Patient with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Case Reports in Neurology*, v. 9, p. 272–276, 2017.

MATSUMOTO, Lumine *et al.* Severe hypokinesia caused by paraneoplastic anti-Ma2 encephalitis associated with bilateral intratubular germ-cell neoplasm of the testes. *Movement Disorders*, v. 22, n. 5, p. 728–731, 2007.

MATSUMOTO, Hideyuki *et al.* Steroid-responsive focal epilepsy with focal dystonia accompanied by glutamate receptor delta2 antibody. *Journal of Neuroimmunology*, v. 249, n. 1, p. 101–104, 15 ago. 2012.

MILANOV, I.; BOGDANOVA, D. Antiphospholipid syndrome and dystonia–parkinsonism. A case report. *Parkinsonism & Related Disorders*, v. 7, n. 2, p. 139–141, 1 abr. 2001.

MOHAMMAD, Shekeeb S. *et al.* Movement disorders in children with anti-NMDAR encephalitis and other autoimmune encephalopathies. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, v. 29, n. 12, p. 1539–1542, out. 2014.

PAPAGEORGIOU, Sokratis G. *et al.* Orofacial dystonia related to Sjogren’s syndrome. *Clinical Rheumatology*, v. 26, n. 10, p. 1779–1781, 1 out. 2007.

PELLECCHIA, Maria Teresa *et al.* Paroxysmal dystonia in Behçet's disease. *Movement Disorders*, v. 14, n. 1, p. 177–179, 1999.

PITTOCK, Sean J. *et al.* Paraneoplastic jaw dystonia and laryngospasm with antineuronal nuclear autoantibody type 2 (anti-Ri). *Archives of Neurology*, v. 67, n. 9, p. 1109–1115, set. 2010.

RAHANGDALE, Rahul *et al.* A case of paroxysmal dystonia associated with LGI-1 antibody encephalitis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, v. 186, p. 105508, nov. 2019.

RAJAGOPALAN, N.; HUMPHREY, P. R. D.; BUCKNALL, R. C. Torticollis and blepharospasm in systemic lupus erythematosus. *Movement Disorders*, v. 4, n. 4, p. 345–348, 1989.

RAJABALLY, Yusuf; FARRELL, D; MESSIOS, N. Oro-Mandibular Dystonia in a Case of Multiple Sclerosis with Capsular Plaque. *European neurology*, v. 49, p. 190–1, 1 fev. 2003.

REVILLA, Fredy J.; RACETTE, Brad A.; PERLMUTTER, Joel S. Chorea and jaw-opening dystonia as a manifestation of Neurobehçet's syndrome. *Movement Disorders*, v. 15, n. 4, p. 741–744, 2000.

RUBIO-AGUSTÍ, Ignacio *et al.* Isolated hemidystonia associated with NMDA receptor antibodies. *Movement Disorders*, v. 26, n. 2, p. 351–352, 2011.

SCHMIDT, Felipe R. *et al.* Paroxysmal dystonia and neuromyelitis optica. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, v. 70, n. 4, p. 271–272, abr. 2012.

SEN, Arjune *et al.* Pathognomonic seizures in limbic encephalitis associated with anti-LGI1 antibodies. *The Lancet*, v. 383, n. 9933, p. 2018, 7 jun. 2014.

SPATOLA, Marianna *et al.* Encephalitis with mGluR5 antibodies. *Neurology*, v. 90, n. 22, p. e1964, 29 maio 2018.

SWAYNE, A. et al. Antiglycine receptor antibody related disease: a case series and literature review. *European Journal of Neurology*, v. 25, n. 10, p. 1290–1298, 2018.

THOMPSON, Julia *et al.* The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures. *Brain*, v. 141, n. 2, p. 348–356, 1 fev. 2018.

VAN DEN BERG, J. S. *et al.* Dystonia; a central nervous system presentation of Sjögren's syndrome. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, v. 14, n. 2, p. 374–375, mar. 1999.

VAN SONDEREN, Agnes *et al.* Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology*, v. 87, n. 14, p. 1449–1456, 4 out. 2016.

WALKER, Ruth H. *et al.* Parkinsonism associated with Sjögren's syndrome: Three cases and a review of the literature. *Movement Disorders*, v. 14, n. 2, p. 262–268, 1999.

YAXLEY, Julian. Confusion, Faciobrachial Dystonic Seizures, and Critical Hyponatremia in a Patient with Voltage-Gated Potassium Channel Encephalitis. *Korean Journal of Family Medicine*, v. 38, n. 2, p. 99–101, mar. 2017.