

Adaucto Wanderley da Nóbrega Junior

**PREVALÊNCIA DE AUTOANTICORPOS NEURONAIS NA
EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL
POR ESCLEROSE HIPOCAMPAL**

Dissertação submetida ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas
da Universidade Federal de Santa
Catarina para a obtenção do Grau de
Mestre em Ciências Médicas
Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Katia Lin
Coorientador: Prof. Dr. Mário Steindel

Florianópolis
2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Nóbrega-Jr, Aducto Wanderley da
Prevalência de Autoanticorpos Neurais na
Epilepsia do Lobo Temporal Mesial por Esclerose
Hipocampal / Aducto Wanderley da Nóbrega-Jr ;
orientadora, Katia Lin, coorientador, Mário
Steindel, 2018.
123 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde,
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas-Novo,
Florianópolis, 2018.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas-Novo. 2. Autoanticorpo. 3.
Epilepsia do Lobo Temporal. 4. Esclerose
Hipocampal. I. Lin, Katia. II. Steindel, Mário.
III. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas-Novo.
IV. Título.

Adaucto Wanderley da Nóbrega Junior

**PREVALÊNCIA DE AUTOANTICORPOS NEURONAIS NA
EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL
POR ESCLEROSE HIPOCAMPAL**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas

Florianópolis, 9 de março de 2018.

Banca Examinadora:

Prof. Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho, Dr.
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof.^a Katia Lin, Dr.^a
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Sônia Gonçalves, Dr.^a
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Luiz Paulo de Queiroz, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Este trabalho é dedicado a todos aqueles que amam fazer ciência e que lutam por isso.

AGRADECIMENTOS

À minha amada Juliana Fernandes da Nóbrega, eterna paixão, uma pessoa iluminada com a qual caminho junto nessa jornada da vida, para quem devo meu crescimento como ser humano e como profissional.

Aos meus queridos filhos Cecília Fernandes da Nóbrega e Antônio Fernandes da Nóbrega, frutos desse amor. Que os nossos passos possam guiá-los para um mundo mais justo.

À minha mãe Maria Luiza Amarante da Nóbrega, meu pai Aducto Wanderley da Nóbrega, minha irmã Maria Isabel Amarante da Nóbrega Wolff e meu irmão Roberto Wanderley da Nóbrega, peças-chave na formação de meu caráter.

À minha orientadora Katia Lin e a meu coorientador Mário Steindel por acreditarem em mim e por me ensinarem a fazer ciência.

Aos Professores Peter Wolf, Roger Walz e Fabrício de Souza Neves pelas valiosas ideias e contribuições.

Aos colaboradores Rachel Schindwein Zanini, Christian Pereira Gregory e Maria Alice Pedron Carneiro pelo auxílio na elaboração do projeto e sua execução.

Aos meus colegas neurologistas Marcia Tatsch Cavagnollo, Gabriela Machado, Edson Pillotto Duarte, Diego Antônio Fagundes, Alisson Pittol Bresciani, Pedro Henrique de Campos Albino, Henrique Velloso Sala, Luciano Nogueira pela preciosa ajuda durante a coleta de dados.

À toda a equipe do laboratório do Hospital Universitário da UFSC pela prestatividade com que me auxiliava na coleta de sangue dos pacientes.

À toda a equipe do laboratório do Protozoologia do MIP/UFSC, Tatiana Catecati, Greicy Brisa Malaquias Dias, Milene Hoehr de Moraes, Adriana Corrêa da Silva, Carime Lessa Mansur Pontes, Abadio de Oliveira da Costa Junior, pela paciência e por me ensinarem a vida em laboratório.

RESUMO

A epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose hipocampal (ELTM-EH) caracteriza-se pelo seu perfil clínico bem definido e por sua refratariedade ao tratamento. A encefalite límbica é cada vez mais reconhecida como uma possível etiologia da ELTM-EH de início adulto e autoanticorpos contra proteínas neuronais foram detectados em pacientes, mesmo sem sinais prévios de encefalite. O objetivo deste estudo foi analisar a prevalência de autoanticorpos específicos em um grupo homogêneo de pacientes com diagnóstico definitivo de ELTM-EH. Um estudo caso-controle foi realizado com 100 pacientes consecutivos com ELTM-EH e 50 controles saudáveis. Os soros dos indivíduos foram testados por imunofluorescência indireta para detecção de autoanticorpos contra antígenos de superfície celular e sináptica (anti-NMDA-R, anti-CASPR2, anti-LGI1, anti-GABA-B-R, anti-AMPA-1-R e anti-AMPA-2-R) e ensaio de imunoabsorção enzimática para detecção de autoanticorpos contra antígenos intracelulares (anti-GAD65). A idade média dos pacientes e dos controles foi de 41,2 vs. 42 anos, e 55% vs. 56% eram do sexo feminino. A duração média da epilepsia foi de 27,2 anos. Não foi evidenciado autoanticorpo neuronal em ambos os grupos, exceto anti-GAD65 em 3 pacientes e 2 controles. Este estudo contribui à crescente evidência de que, em pacientes brasileiros, a ELTM-EH pode estar infreqüentemente associada a esses autoanticorpos neuronais específicos, apesar do fato de um estudo recente ter mostrado uma maior freqüência.

Palavras-chave: Autoanticorpo. Epilepsia do Lobo Temporal. Esclerose Hipocampal

ABSTRACT

Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE-HS) is characterized by its well-defined clinical profile and refractoriness to the treatment. Limbic encephalitis is increasingly recognized as a possible etiology of adult onset MTLE-HS and autoantibodies against neuronal proteins have been detected in patients even without previous signs of encephalitis. The aim of this study was to analyze the prevalence of specific autoantibodies in a homogeneous group of patients with definite diagnosis of MTLE-HS. A case-control study was carried out with 100 consecutive MTLE-HS patients and 50 healthy controls. Subjects' sera were tested by indirect immunofluorescence assay for detection of autoantibodies against cell-surface and synaptic antigens (anti-NMDA-R, anti-CASPR2, anti-LGI1, anti-GABA-B-R, anti-AMPA-1-R and anti-AMPA-2-R) and enzyme-linked immunosorbent assay for detection of autoantibodies against intracellular antigens (anti-GAD65). Patients and controls' mean age were 41.2 vs. 42 years, and 55% vs. 56% were female. Mean duration of epilepsy was 27.2 years. No neuronal autoantibodies were found in both groups, except for anti-GAD65 in 3 patients and 2 controls. This study adds to the mounting evidence that, in Brazilian patients, MTLE-HS may be infrequently associated with these specific neuronal autoantibodies, despite the fact that one recent study had shown a more frequent association.

Keywords: Autoantibodies. Temporal Lobe Epilepsy. Hippocampal Sclerosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Imagens da Imunofluorescência Indireta.....	42
Figura 2. Placa de ELISA	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Autoanticorpos neuronais recentemente associados às epilepsias.....	27
Tabela 2. Resultados dos exames laboratoriais de inflamação e autoimunidade.....	49
Tabela 3. Características clínicas, demográficas e de exames complementares dos pacientes anti-GAD positivos e anti-GAD negativos.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPA-R	<i>α-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid Receptor</i> (Receptor do Ácido α -Amino-3-Hidroxi-5-Metil-4-Isoxazolpropiónico)
°C	Graus Celsius
CASPR-2	<i>Contactin-Associated Protein-like 2</i> (Proteína-2 Associada à Contactina)
CEPESC	Centro de Cirurgia de Epilepsia de Santa Catarina
CF	Crise Febril
CIDS-2	Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono, 2 ^a edição
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition</i> (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5 ^a edição)
DP	Desvio Padrão
EEG	Eletroencefalograma
EH	Esclerose Hipocampal
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática)
ELT	Epilepsia do Lobo Temporal
ELTM	Epilepsia do Lobo Temporal Mesial
EPI	Evento Precipitante Inicial
FAN	Fator Antinuclear
FR	Fator Reumatoide
g	Unidade de Força Centrífuga
GABA-A-R	<i>γ-Aminobutyric Acid A Receptor</i>

	(Receptor A do Ácido γ -Aminobutírico)
GABA-B-R	<i>γ-Aminobutyric Acid B Receptor</i> (Receptor B do Ácido γ -Aminobutírico)
GAD	<i>Glutamic Acid Decarboxylase</i> (Descarboxilase do Ácido Glutâmico)
GluR1	<i>Ionotropic Glutamate Receptor 1</i> (Receptor Ionotrópico 1 de Glutamato)
GluR2	<i>Ionotropic Glutamate Receptor 2</i> (Receptor Ionotrópico 2 de Glutamato)
GLY-R	<i>Glycine Receptor</i> (Receptor de Glicina)
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão)
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i> (Antígeno Leucocitário Humano)
HU	Hospital Universitário
IFI	Imunofluorescência Indireta
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i> (Liga Internacional contra Epilepsia)
LGI1	<i>Leucin Rich Glioma Inactivated-1</i> (Proteína 1 Rica em Leucina Inativada de Glioma)
MAE	Medicação Antiepiléptica
μ L	Microlitros
nm	Nanômetros
NMDA-R	<i>N-Methyl-D-Aspartate Receptor</i> (Receptor do N-Metil-D-Aspartato)
NR2A	<i>N-Methyl-D-Aspartate Receptor Subtype 2A</i> (Receptor do N-Metil-D-Aspartato Subtipo 2A)

NR2B	N-Methyl-D-Aspartate Receptor Subtype 2A (Receptor do N-Metil-D-Aspartato Subtipo 2B)
PCR	Proteína C Reativa
QOLIE	<i>Quality of Life in Epilepsy</i> (Qualidade de Vida em Epilepsia)
RM	Ressonância Magnética
SNC	Sistema Nervoso Central
TCE	Traumatismo Crânio-Encefálico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Tireoglobulina
TPO	Tireoperoxidase
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
VGKC	<i>Voltage Gated Potassium Channel</i> (Canais de Potássio Dependentes de Voltagem)
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E BREVE REVISÃO HISTÓRICA DA LITERATURA	23
2 OBJETIVOS	33
2.1 Objetivo geral	33
2.2 Objetivos específicos.....	33
3 MÉTODOS.....	35
3.1 Desenho do Estudo	35
3.2 População do Estudo	35
3.3 Variáveis Clínico-Demográficas	36
3.4 Escalas de Qualidade de Vida e de Ansiedade/Depressão	37
3.5 Exames Complementares	38
3.6 Seleção dos Controles.....	39
3.7 Coleta das Amostras	40
3.8 Análise dos Autoanticorpos Neuronaís	40
3.9 Análise estatística e aspectos éticos	45
4 RESULTADOS	47
4.1 Características Clínico-Demográficas	47
4.2 Escalas de Ansiedade e Depressão e de Qualidade de Vida	48
4.3 Marcadores Inespecíficos de Inflamação / Autoimunidade	49
4.4 Autoanticorpos Neuronaís	50
4.5 Produção Científica	52
5 DISCUSSÃO	53
6 CONCLUSÕES.....	59
APÊNDICE A – Critérios de Inclusão no Estudo	69
APÊNDICE B – Protocolo Pacientes - Projeto ELTM-EH- Autoimune	71
APÊNDICE C – Protocolo Controles – Projeto ELTM-EH- Autoimune	73

APÊNDICE D – Fluxograma de Coleta de Sangue.....	75
APÊNDICE E – Fluxograma da Técnica de Imunofluorescência Indireta 77	
APÊNDICE F – Fluxograma da Técnica de ELISA	79
APÊNDICE G - Termo de consentimento livre e esclarecido - Controles	81
APÊNDICE H - Termo de consentimento livre e esclarecido - Pacientes.....	83
APÊNDICE I – Manuscrito submetido ao periódico <i>Epilepsia</i>.....	85
ANEXO A – Escala QOLIE-31	105
ANEXO B – Escala HADS.....	109
ANEXO C – Formulário de Pontuação QOLIE-31	111
ANEXO D – Fórmula para calcular o escore total	113
ANEXO E – Página do <i>site</i> Plataforma Brasil com a aprovação do Projeto.....	115
ANEXO F – Relatório Final da Pesquisa	117
ANEXO G – Página dos Anais do 32nd <i>International Epilepsy Congress</i>.....	119
ANEXO H – Certificado do prêmio “<i>Best Abstract Contribution</i>”.	121
ANEXO I – Comprovante de submissão do artigo ao periódico <i>Epilepsia</i>.....	123

1 INTRODUÇÃO E BREVE REVISÃO HISTÓRICA DA LITERATURA

A epilepsia – doença neurológica conhecida há milênios, mas só melhor compreendida recentemente – é definida como um distúrbio cerebral caracterizado por uma predisposição duradoura à geração de crises epiléticas e pelas suas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais. De acordo com os critérios recentes, para seu diagnóstico, é necessária a ocorrência de pelo menos duas crises não provocadas em um intervalo maior que 24 horas ou a ocorrência de uma crise não provocada e uma grande probabilidade de recorrência nos próximos 10 anos (Fisher *et al.*, 2014).

Estima-se que em torno de 65 milhões de pessoas sofram de epilepsia no mundo (Thurman *et al.*, 2011), o que equivale a uma prevalência de cerca de 1% da população mundial. Por estas cifras, pode-se inferir o grande impacto que esta doença tem na saúde coletiva. A epilepsia também acarreta problemas sociais e econômicos, trazendo sérias consequências na qualidade de vida dos pacientes e familiares (Taylor *et al.*, 2011; Pauli *et al.*, 2012; Tedrus *et al.*, 2013), assim como grandes gastos dos serviços de saúde e previdência (Yoon *et al.*, 2009; Taylor *et al.*, 2011).

A ocorrência de crises epiléticas é frequentemente o resultado de mecanismos multifatoriais – genéticos e adquiridos - e, embora o conhecimento da etiologia seja fundamental no tratamento e estabelecimento do curso clínico e prognóstico das epilepsias, é notável o quão pouco se sabe acerca da etiologia das principais síndromes epiléticas. Também é notável o quanto a classificação oficial das epilepsias é baseada apenas na semiologia das crises e achados

eletroencefalográficos em detrimento do seu diagnóstico etiológico (Shorvon, 2011).

Nos últimos anos, com os avanços em neuroimagem estrutural e funcional, na genética, na imunologia e na bioquímica molecular, o reconhecimento dos mecanismos subjacentes das epilepsias e sua associação a autoanticorpos contra proteínas da superfície neuronal, contra proteínas sinápticas e autoanticorpos inespecíficos vem aumentando. Entretanto, o papel destes autoanticorpos na fisiopatologia da epilepsia ainda é controversa. Questiona-se se a presença destes autoanticorpos poderia contribuir diretamente com os mecanismos da doença – como ocorre nas encefalites - ou se tratam-se de marcadores secundários à lesão neuronal (Bien e Scheffer, 2011; Brenner *et al.*, 2013).

O termo encefalite refere-se a um processo inflamatório ou infeccioso difuso no encéfalo, acometendo tanto a substância branca quanto a substância cinzenta (Daroff e Bradley, 2012). Um subtipo de encefalite, denominada encefalite límbica, foi descrita originalmente por Corsellis *et al.* (1968), como sendo uma entidade rara, associada a neoplasias e com quadro clínico característico: distúrbio de memória, convulsões e distúrbios psiquiátrico-comportamentais. Até há pouco tempo, a encefalite límbica era considerada uma síndrome paraneoplásica.

Os primeiros autoanticorpos contra epítomos neuronais foram descritos justamente nas síndromes paraneoplásicas, incluindo quadros clínicos de neuronopatia, degeneração cerebelar e encefalites. Esses autoanticorpos direcionados a proteínas citoplasmáticas e nucleares, são considerados, atualmente, marcadores de uma resposta imunológica

mediada por células T e não propriamente patogênicos (Lancaster e Dalmau, 2012).

Este quadro começou a mudar em 2005, quando Vitaliani e colaboradores (2005) descreveram 4 mulheres com teratoma de ovário que desenvolveram uma encefalite límbica caracterizada por sintomas psiquiátricos agudos, crises convulsivas, déficit de memória, rebaixamento do nível de consciência e hipoventilação de padrão central. As alterações líquóricas sugeriam um processo inflamatório. Três pacientes apresentaram melhora dos sintomas após ressecção tumoral ou imunossupressão e uma faleceu. O estudo do soro e do líquido destas pacientes revelou a presença de anticorpos contra antígenos da membrana citoplasmática de neurônios hipocámpais. Em um estudo posterior (Dalmau *et al.*, 2007), os antígenos foram identificados como as subunidades NR2B e em menor extensão NR2A do receptor do N-metil-D-aspartato (NMDA-R). Desse estudo, nasce uma nova classe de encefalites: a mediada por autoanticorpos neuronais.

A partir desses estudos houve uma crescente busca por novos autoanticorpos neuronais responsáveis por diferentes tipos de encefalites autoimunes, não necessariamente associadas a neoplasias. Esses autoanticorpos incluem anticorpos contra proteínas do complexo VGKC (*voltage gated potassium channel*), como o anti-CASPR2 (*contactin-associated protein-like 2*) e anti-LGI1 (*Leucin rich glioma inactivated-1*) (Irani *et al.*, 2010), contra o receptor B do ácido gama-aminobutírico (GABA-B-R) (Lancaster *et al.*, 2010), contra as subunidades GluR1 e GluR2 do receptor do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA-R) (Lai *et al.*, 2009) e contra a enzima

intracelular descarboxilase do ácido glutâmico (GAD) (Honnorat *et al.*, 1995).

Cada vez mais os anticorpos citados acima vêm sendo detectados em pacientes com epilepsia sem sinais de encefalopatia prévia, incluindo epilepsias antes ditas de causa desconhecida (Ekizoglu *et al.*, 2014). Entretanto, os estudos a este respeito são escassos, a maioria não controlados e sem considerar as particularidades das diferentes síndromes epiléticas.

Dentre os principais autoanticorpos neuronais associados às epilepsias temos os anticorpos anti-VGKC (Mcknight *et al.*, 2005; Majoie *et al.*, 2006; Brenner *et al.*, 2013; Suleiman *et al.*, 2013; Ekizoglu *et al.*, 2014; Vanli-Yavuz *et al.*, 2016), que inclui diversas proteínas de membrana, entre elas, CASPR-2 (Suleiman *et al.*, 2013; Ekizoglu *et al.*, 2014; Vanli-Yavuz *et al.*, 2016; Von Podewils *et al.*, 2017) e a LGI1; anti-NMDA-R (Ganor *et al.*, 2005; Niehusmann *et al.*, 2009; Brenner *et al.*, 2013; Suleiman *et al.*, 2013; Ekizoglu *et al.*, 2014; Vanli-Yavuz *et al.*, 2016); anti-GLY-R (*glycine receptor*) (Brenner *et al.*, 2013; Ekizoglu *et al.*, 2014; Vanli-Yavuz *et al.*, 2016); anti-GAD (Mcknight *et al.*, 2005; Liimatainen *et al.*, 2010; Errichiello *et al.*, 2011; Brenner *et al.*, 2013; Veri *et al.*, 2013); anti-AMPA-R (Mantegazza *et al.*, 2002; Ganor *et al.*, 2004; Ganor *et al.*, 2005); anti-GABA-A-R (Vanli-Yavuz *et al.*, 2016) e anti-GABA-B-R (Lancaster *et al.*, 2010) (Tabela 1). Há também autoanticorpos inespecíficos associados à epilepsia ou a encefalites com epilepsia, cujos alvos incluem também outros órgãos fora do Sistema Nervoso Central (SNC), a saber: anticardiolipina (Peltola *et al.*, 2000), fator antinuclear (FAN) (Peltola *et*

al., 2000), anti-tireoperoxidase (TPO) (Olmez *et al.*, 2013) e anti-tireoglobulina (TG) (Olmez *et al.*, 2013).

Tabela 1. Autoanticorpos neuronais recentemente associados às epilepsias.

Auto-Ac	Fonte/Ano	Prevalência	População estudada	N
Anti-VGKC	Vanli-Yavuz, <i>et al.</i> , 2016	3,6%	ELTM-EH	111
	Ekizoglu, <i>et al.</i> , 2014	2,5%	Epilepsia focal de causa desconhecida e ELTM-EH	81
	Suleiman, <i>et al.</i> , 2013	5,3%	Crianças com epilepsia recém-diagnosticada	114
	Brenner, <i>et al.</i> , 2013	4,8%	Epilepsias novas e de longa data	416
	Majoie, <i>et al.</i> , 2006	5,7%	Mulheres com epilepsia de longa data	116
	McKnight, <i>et al.</i> , 2005	11%	Epilepsia associada a outras doenças autoimunes ou refratárias aos MAEs	119
Anti-NMDA-R	Vanli-Yavuz, <i>et al.</i> , 2016	3,6%	ELTM-EH	111
	Ekizoglu, <i>et al.</i> , 2014	2,5%	Epilepsia focal de causa desconhecida e ELTM-EH	81
	Suleiman, <i>et al.</i> , 2013	3,5%	Crianças com epilepsia	114

	Brenner, <i>et al.</i> , 2013	1,7%	recém-diagnosticada Epilepsias novas e de longa data	416
	Niehusmann, <i>et al.</i> , 2009	26,3%	Mulheres com epilepsia de início recente de causa desconhecida	19
	Ganor, <i>et al.</i> , 2005	18%	Pacientes com epilepsia	82
Anti-GLY-R	Vanli-Yavuz, <i>et al.</i> , 2016	4,5%	ELTM-EH	111
	Ekizoglu, <i>et al.</i> , 2014	6,2%	Epilepsia focal de causa desconhecida e ELTM-EH	81
	Brenner, <i>et al.</i> , 2013	2,6%	Epilepsias novas e de longa data	416
Anti-CASPR-2	von Podewils, <i>et al.</i> , 2017	3%	Epilepsia de início tardio (≥ 55 anos)	66
	Vanli-Yavuz, <i>et al.</i> , 2016	9,9%	ELTM-EH	111
	Ekizoglu, <i>et al.</i> , 2014	4,9%	Epilepsia focal de causa desconhecida e ELTM-EH	81
	Suleiman, <i>et al.</i> , 2013	2,6%	Crianças com epilepsia recém diagnosticada	114
Anti-GAD	Brenner, <i>et al.</i> , 2013	1,7%	Epilepsias novas e de longa data	416
	Veri, <i>et al.</i> , 2013	6,7%	Crianças com epilepsia de início recente	208
	Errichiello, <i>et</i>	2,58%	Pacientes com	233

	<i>al.</i> , 2011 Liimateinen, <i>et al.</i> , 2010	5,9%	epilepsia Pacientes com epilepsia	253
	McKnight, <i>et al.</i> , 2005	2,1%	Epilepsia associada a outras doenças autoimunes ou refratárias aos MAEs	119
Anti-AMPA-R	Ganor, <i>et al.</i> , 2005	21%	Pacientes com epilepsia	82
	Ganor, <i>et al.</i> , 2004	24%	Pacientes com epilepsia	71
	Mantegazza, <i>et al.</i> , 2002	43,5%	Pacientes com epilepsia	85
Anti-GABA-B-R	Lancaster, <i>et al.</i> , 2010	3,66%	Pacientes com suspeita de encefalite autoimune	410
Anti-GABA-A-R	Vanli-Yavuz, <i>et al.</i> , 2016	0,9%	ELTM-EH	111

Ac = anticorpos; MAEs = medicamentos antiepilépticos; ELTM-EH = epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose hipocampal; N = Número da população estudada

Recentes estudos associaram quadros de encefalite límbica como fator etiológico de Epilepsia do Lobo Temporal Mesial com Esclerose Hipocampal (ELTM-EH) (Soeder *et al.*, 2009).

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é a forma mais comum de epilepsia focal em adultos, respondendo por, pelo menos, 40% de todos os casos (Cendes *et al.*, 2014). Dentro deste grupo, a esclerose hipocampal (EH) é o tipo mais frequente de ELT e caracteriza-se pelo seu perfil clínico bem definido, e por ser uma epilepsia em geral

refratária ao tratamento clínico e que mais frequentemente requer tratamento cirúrgico (Wieser, 2004).

A epilepsia refratária ao tratamento clínico é definida como aquela em que há falha de pelo menos dois medicamentos antiepilépticos (MAEs) – tolerados e adequadamente escolhidos e utilizados, tanto em monoterapia quanto em combinação – em alcançar o controle sustentado das crises (Kwan *et al.*, 2010). Mesmo com o desenvolvimento de novos MAEs, a proporção de pacientes que se mantém com crises é elevado, chegando a um terço dos casos em algumas estatísticas (Schmidt e Sillanpaa, 2012).

O tratamento cirúrgico da ELT é mundialmente reconhecido, beneficiando aproximadamente 50-70% dos pacientes dos pacientes com ELTM-EH. Mesmo que a localização da área epileptogênica seja feita corretamente, ainda assim em 20 a 40% dos casos o sucesso pode não ser completo, permanecendo o paciente com manifestações menores como, por exemplo, “auras”, crises raras ou menos frequentemente, nenhuma melhora (Wiebe, Blume, *et al.*, 2001; Wieser *et al.*, 2003; Soeder *et al.*, 2009). Tais achados podem sugerir que para cada caso em particular existam alterações neuroquímicas, histopatológicas e de circuitos neurofisiológicos próximas e/ou distantes da zona epileptogênica que contribuam para as diferentes características clínico-neurofisiológicas de epileptogênese, propagação das crises e possivelmente, resposta ao tratamento, seja este cirúrgico ou farmacológico. Parte desta refratariedade aos tratamentos clínico e cirúrgico talvez poderia ser explicada por uma etiologia autoimune das epilepsias, porém mais estudos são necessários para esclarecer este tema (Liimatainen *et al.*, 2013). Também há poucos estudos na literatura

demonstrando a etiologia autoimune em pacientes com ELTM-EH e os resultados são conflitantes (Ekizoglu *et al.*, 2014; Vanli-Yavuz *et al.*, 2016; Tezer *et al.*, 2017), requerendo replicação dos estudos.

Alguns trabalhos mostraram o valor prognóstico dos autoanticorpos na epilepsia (Bien, 2013). Enquanto algumas epilepsias/encefalites autoimunes apresentam boa resposta à imunoterapia: aquelas associadas a anti-VGKC e anti-NMDA-R, com taxas de remissão variando de 70 a 100% (Reid *et al.*, 2009; Wong *et al.*, 2010; Dalmau *et al.*, 2011); outras apresentam uma resposta intermediária: anti-GABA-B-R e anti-AMPA-R, com 40 a 60% de remissão sem recorrência (Lai *et al.*, 2009; Lancaster *et al.*, 2010); ou ruim: anti-GAD, com nenhum paciente tendo suas crises controladas em um estudo (Malter *et al.*, 2010). Iorio *et al.* (2015) avaliaram a resposta à imunoterapia de pacientes com epilepsia refratária ao tratamento clínico e presença de autoanticorpos neuronais. Os pacientes foram submetidos a tratamento com metilprednisolona endovenosa e/ou imunoglobulina endovenosa, plasmáfereze ou rituximab. Setenta e cinco por cento dos pacientes obtiveram uma redução da frequência de crises acima de 50%. A detecção de autoanticorpos neuronais, portanto, é fundamental no estabelecimento do plano terapêutico e no prognóstico.

Um estudo recente realizado por Vanli-Yavuz *et al.* (2016) em uma população turca, encontrou uma prevalência de 22,5% de autoanticorpos neuronais em pacientes com ELTM-EH. Pelo impacto que a epilepsia tem na sociedade, tanto do ponto de vista econômico, quanto de qualidade de vida, e pelo fato de que a ELTM-EH é uma de suas causas mais frequentes, decidiu-se investigar a validação externa

dos achados de Vanli-Yavuz *et al.* (2016), em uma população com um perfil imunogenético diferente.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Estimar a prevalência de autoanticorpos neuronais específicos em um grupo consecutivo, homogêneo e bem definido de pacientes com ELTM-EH e correlacionar os achados com dados clínicos e epidemiológicos visando determinar as características clínicas típicas desta população de ELTM-EH que poderiam responder à terapia imunológica, ao invés do tratamento cirúrgico.

2.2 Objetivos específicos

Comparar a prevalência de autoanticorpos neuronais específicos em um grupo de pacientes com ELTM-EH refratários ao tratamento clínico com pacientes com ELTM-EH sem crises há pelo menos um ano e identificar fatores clínico-demográficos preditivos destas populações de pacientes.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo

Estudo observacional, analítico, do tipo caso-controle.

3.2 População do Estudo

No total, foram recrutados 100 pacientes do Ambulatório de Epilepsia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC), centro de referência terciário para o tratamento das epilepsias farmacorresistentes do estado de Santa Catarina com área de abrangência de 7 milhões de habitantes, acima de 18 anos de idade, com ELTM-EH definidos de acordo com critérios de Wieser (2004) e Berg *et al.* (2010), não submetidos à cirurgia de córtico-amígdalo-hipocampectomia (Apêndice A), no período de outubro de 2015 a outubro de 2017. Uma paciente se recusou a participar do estudo, alegando problemas emocionais. Os pacientes deste ambulatório são acompanhados por epileptologistas experientes e passam por uma extensa avaliação, a qual é constituída por uma história clínica detalhada, exame neurológico, ressonância magnética (RM) do encéfalo de alta resolução (1,5T), eletroencefalograma (EEG) e avaliação neuropsicológica. Somente foram incluídos os pacientes que tiveram achados claros de neuroimagem consistentes com ELTM-EH (atrofia e/ou alteração morfológica e/ou hipersinal nas sequências T2/FLAIR da RM) e achados eletroencefalográficos concordantes (alentecimento e/ou ondas agudas em eletrodos de lobo temporal ou exame normal).

3.3 Variáveis Clínico-Demográficas

As características clínicas dos pacientes foram coletadas de acordo com um protocolo específico desenvolvido para este estudo (Apêndice B). Seus prontuários também foram revisados pessoalmente pelo autor (Aducto Wanderley da Nóbrega Junior). O evento precipitante inicial (EPI) foi considerado um evento relacionado à epilepsia (crises febris, traumatismo crânio-encefálico com perda de consciência, hipóxia/anóxia perinatal e infecção/inflamação do SNC) que tenha ocorrido antes dos cinco anos de idade (60 meses) (Wieser, 2004). A idade de início e o tipo de EPI foram registrados. A presença de outras comorbidades clínicas (outras doenças autoimunes, doenças crônicas como hipertensão, diabetes) também foi registrada.

Utilizou-se a nova terminologia de Fisher *et al.* (Fisher *et al.*, 2017) para a classificação do tipo de crises: focal perceptiva, focal disceptiva e focal evoluindo para tônico-clônica bilateral. A duração e frequência das crises foram baseadas na revisão de registros médicos e diários de crises dos pacientes, além de questionamento específico dirigido aos pacientes e familiares. A idade de início da epilepsia foi definida como a idade na qual o paciente iniciou com crises habituais e recorrentes. A duração, ou número de anos de epilepsia, foi definida de acordo com o intervalo entre a idade de início das crises habituais e o momento da avaliação. O intervalo livre de crises foi definido como o intervalo acima de um ano em que não houve nenhuma ocorrência de crises, sejam elas focais ou generalizadas.

Outros dados clínicos foram coletados, como MAEs atuais e utilizadas no passado, história de surto psicótico, estado de mal epilético, insônia, história familiar de doenças neurológicas ou psiquiátricas, além do exame neurológico.

Utilizou-se a definição da Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono, 2^a edição (CIDS-2) (Thorpy, 2012) para insônia: “dificuldade para iniciar ou manter o sono ou despertar precoce ou sono de baixa qualidade, apesar de circunstâncias adequadas para o sono e associada a algum distúrbio diurno (fadiga, sonolência, falta de atenção, irritabilidade, cefaleia etc)”.

Para definir um surto psicótico, tomou-se como base o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5^a edição (DSM-5) (American Psychiatry Association, 2013): “prejuízo do contato com a realidade (pensamento desorganizado, ideias delirantes, paranoides, ilusões e alucinações)”.

3.4 Escalas de Qualidade de Vida e de Ansiedade/Depressão

Utilizaram-se as escalas QOLIE-31 (*Quality of Life in Epilepsy*) (Silva *et al.*, 2006) para avaliar a qualidade de vida do paciente em suas diferentes esferas e a escala HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) (Marcolino *et al.*, 2007) para sintomas de ansiedade e depressão (Anexos A e B, respectivamente).

O questionário QOLIE-31 é a escala mais utilizada para avaliar a qualidade de vida em pacientes com epilepsia. Foi traduzida e adaptada transculturalmente para diversas línguas (Cramer *et al.*, 1998), permitindo, assim, a comparação entre diversas populações.

Compreende 7 subescalas multi-item com os seguintes conceitos de saúde: (a) preocupação com as crises; (b) qualidade de vida total; (c) bem-estar emocional; (d) energia/fadiga; (e) função cognitiva; (f) efeitos da medicação e (g) função social. Possui, ainda, um item que avalia a percepção de saúde global. Após a aplicação, cada pergunta é pontuada de acordo com um formulário específico (Anexo C). O escore total consiste na média ponderada das 7 subescalas (Anexo D), sendo que quanto maior os valores, melhor a qualidade de vida.

A escala HADS compreende 14 itens, sendo 7 itens na subescala de ansiedade e 7 na subescala de depressão. Cada item possui 4 respostas possíveis, pontuadas de 0 a 3. Desta forma, cada subescala possui pontuação máxima de 21. Quanto maior a pontuação, piores os sintomas de ansiedade ou depressão. O ponto de corte para a população brasileira é de 8 para o diagnóstico de depressão (sensibilidade de 84,6% e especificidade de 90,3%) e 8 para o diagnóstico de ansiedade (sensibilidade de 93,7% e especificidade de 72,6%) (Botega *et al.*, 1995). A escala foi, inclusive, validada especificamente para pacientes com ELTM refratários ao tratamento medicamentoso (De Lemos Zingano *et al.*, 2015).

3.5 Exames Complementares

Foram coletadas informações de EEG, em relação à presença de ondas agudas, caracterizando paroxismos epileptiformes, e à presença de surtos de ondas lentas. Outros achados do EEG também foram registrados.

Quanto à RM do encéfalo, buscou-se a presença de atrofia e/ou alterações morfológicas e/ou hipersinal dos hipocampos, além de outras alterações associadas e a presença de lesões inespecíficas da substância branca cerebral.

Foram analisados no próprio laboratório do HU-UFSC marcadores inespecíficos de inflamação/autoimunidade, a saber: velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), fator antinuclear (FAN), fator reumatoide (FR), anti-tireoperoxidase (TPO), anti-tireoglobulina (TG), anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgM e anticardiolipina IgG.

3.6 Seleção dos Controles

Cinquenta voluntários saudáveis, pareados por idade e sexo com os pacientes, sem história conhecida de qualquer condição neurológica, psiquiátrica e autoimune e sem uso regular de medicamentos para tais condições, recrutados no mesmo período, foram submetidos a um protocolo específico (Apêndice C) e à mesma análise de autoanticorpos sob condições idênticas às dos pacientes. Foram recrutados pessoalmente pelo pesquisador, através de busca ativa: membros da equipe hospitalar assim como acompanhantes de pacientes internados por motivos não neurológicos, psiquiátricos ou autoimunes, por exemplo, acompanhantes de pacientes internados na Ortopedia ou na Cirurgia Geral, para minimizar a influência de doenças genéticas.

3.7 Coleta das Amostras

Uma amostra de sangue de todos os indivíduos foi coletada em tubos à vácuo com ativador de coágulo e gel separador (Tubos Vacutainer® Gel BD SST® Advance) no Ambulatório de Epilepsia do HU-UFSC ou no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário. Após a coleta, os tubos permaneceram em repouso, na posição vertical, por pelo menos 30 minutos para possibilitar a formação do coágulo. Posteriormente as amostras foram centrifugadas por 10 minutos a 1200g. O soro resultante foi dividido em alíquotas menores de 100 a 500 microlitros (μL) e armazenado a -80°C para posterior análise.

O fluxograma completo, da coleta de sangue até o armazenamento do soro a -80°C , encontra-se no Apêndice D.

3.8 Análise dos Autoanticorpos Neurais

A detecção dos autoanticorpos contra antígenos da superfície celular e antígenos sinápticos (anti-NMDA-R, anti-CASPR2, anti-LGI1, anti-GABA-B-R, anti-AMPA-1-R e anti-AMPA-2-R) foi realizada através do método de Imunofluorescência Indireta (IFI), utilizando-se o kit comercial da empresa Euroimmun-AG (Lübeck – Alemanha).

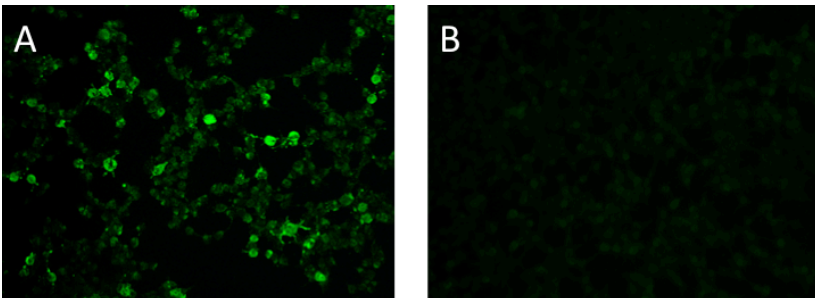
O kit consiste em (1) lâminas com mosaico de BIOCHIPS (tecnologia em que lâminas de vidro cobertas com substrato biológico são cortadas em fragmentos milimétricos; no caso do mosaico, mais de um BIOCHIP, cobertos com substratos diferentes, são colocados lado a lado em cada campo de reação), cada um com 6 campos contendo células transfectadas para expressar os antígenos acima; (2)

imunoglobulina de caprino anti-humana marcada com fluoresceína; (3) controle positivo (imunoglobulina humana anti-receptor de glutamato - tipo NMDA); (4) controle negativo (negativo para autoanticorpos); (5) Tampão PBS pH 7,2; (6) Tween 20; (7) glicerol; (8) lamínulas; (9) bandeja de reação.

Para a técnica de IFI (vide Apêndice E), as amostras de soro foram descongeladas e 11,1 μ L da mesma foram diluídos em 100 μ L de PBS-Tween (solução tampão) e homogeneizados por 4 segundos no vórtex. As lâminas foram codificadas e 30 μ L da solução resultante foram pipetadas em cada campo da bandeja de reação, evitando-se bolhas de ar. A seguir, a reação foi iniciada encaixando-se os BIOCHIPS na bandeja de reação. Os BIOCHIPS foram incubados por 30 minutos à temperatura ambiente. Ao término do período de incubação, os mesmos foram lavados com a solução PBS-Tween (solução tampão). Na sequência, os BIOCHIPS foram imersos e mantidos por 5 minutos em uma cuba de lavagem contendo a solução tampão. Nesse meio tempo, 25 μ L do conjugado com fluoresceína foram pipetados em cada campo da bandeja de reação limpa. Ao final dos 5 minutos de lavagem dos BIOCHIPS, esses foram secos e colocados nos campos de reação. A partir deste momento, os BIOCHIPS foram mantidos protegidos da luz direta e incubados mais uma vez por 30 minutos em temperatura ambiente (23°C). Ao final desta segunda incubação, os BIOCHIPS foram lavados novamente como acima e secos. A seguir, as lâminas foram montadas em glicerol tamponado, cobertas com lamínulas apropriadas e acondicionadas em bandeja ao abrigo da luz para leitura. Utilizou-se para a leitura um Microscópio de Imunofluorescência Olympus BX-40[®], na objetiva de 20x, com filtro de excitação entre 450-

490 nanômetros (nm), separador de cor 510nm, filtro de bloqueio 515nm e lâmpada de vapor de mercúrio 100 Watts. Foram considerados positivos os casos que apresentavam fluorescência em cor verde (Figura 1).

Figura 1. Imagens da Imunofluorescência Indireta. (A) Controle Positivo para anti-NMDA-R; (B) Paciente Negativo para anti-NMDA-R.



Fonte: Aducto Wanderley da Nóbrega Junior

As lâminas foram analisadas por dois pesquisadores independentes treinados na técnica (Aducto Wanderley da Nóbrega Junior, médico neurologista e Mario Steindel, biólogo), cegos para as condições dos indivíduos (casos ou controles) e decodificadas posteriormente. Resultados dúbios foram lidos por um terceiro indivíduo, consultor técnico da Empresa Euroimmun (Thiago Carvalho), com o qual um consenso foi atingido.

Com o objetivo de minimizar a possibilidade de falsos-negativos, também testamos soro de um paciente – para os mesmos autoanticorpos neuronais – que preencheu os critérios clínicos de Graus *et al.* (2016) para encefalite autoimune. Este paciente foi considerado o controle positivo da vida real.

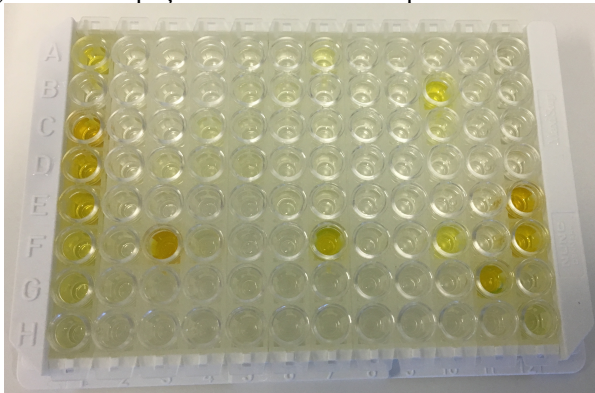
A detecção dos autoanticorpos contra antígenos intracelulares sinápticos (anti-GAD65) foi realizada através do método ELISA (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática, do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), utilizando-se o kit comercial também fornecido pela empresa Euroimmun-AG (Lübeck – Alemanha).

O kit consiste em (1) uma microplaca com 96 poços revestidos com antígenos (GAD); (2) calibradores 1 a 6 (imunoglobulina humana anti-GAD nas concentrações respectivas de 2000, 250, 120, 35, 15, 5 UI/mL); (3) controle negativo (0UI/mL de imunoglobulina humana anti-GAD); (4) controle positivo (imunoglobulina humana anti-GAD); (5) GAD liofilizado marcado com biotina; (6) tampão para reconstituição do GAD; (7) conjugado enzimático (avidina marcada com peroxidase); (8) tampão para diluição do conjugado enzimático; (9) tampão de lavagem; (10) solução cromógeno/substrato (TMB/H₂O₂); (11) solução de parada (0,25M de ácido sulfúrico); (12) folhas de plástico.

Para a técnica de ELISA (vide Apêndice F), 4 etapas foram realizadas. Na primeira etapa, 25µL do controle positivo e controle negativo, assim como dos calibradores 1 a 6, foram pipetadas nos poços A1 a H1. As amostras de soro dos pacientes e controles foram descongeladas e 25µL foram pipetados nos poços restantes. A microplaca foi selada com uma folha de plástico e incubada por uma hora em temperatura ambiente (18 a 25°C) e mantida em um agitador de microplaca a 500 rotações por minutos (rpm). Após a primeira incubação, o plástico foi retirado e os poços esvaziados e posteriormente lavados três vezes usando em cada um 350µL do tampão de lavagem. Na segunda etapa, 100µL de GAD foram pipetados em cada poço. Novamente a microplaca foi selada com uma folha de plástico e

incubada como anteriormente. Ao final, repetiu-se o processo de lavagem como acima. Para a terceira etapa, 100 μ L do conjugado enzimático foram pipetados em cada poço. A microplaca foi coberta com a folha de plástico e, dessa vez, incubada por 20 minutos à temperatura ambiente a 500rpm. Prosseguiu-se com a terceira lavagem, exatamente como as anteriores. Finalmente na quarta etapa, foram pipetados 100 μ L do cromógeno em cada poço. A incubação foi realizada por 20 minutos, em temperatura ambiente, sem agitador e ao abrigo da luz direta. Ao final, 100 μ L da solução de parada (ácido sulfúrico) foram pipetados em cada poço, na mesma ordem e na mesma velocidade que o cromógeno anteriormente. Na sequência, em um intervalo de tempo não superior a 15 minutos, a microplaca foi submetida à medição fotométrica, com comprimento de onda de 450nm, 405nm e um comprimento de onda de referência de 620nm (Figura 2). O aparelho utilizado foi a Multileitora Spectramax Paradigm[®].

Figura 2. Placa de ELISA. Na primeira coluna (poços A1 a H1): controle positivo para anti-GAD (A1), controle negativo para anti-GAD (B1) e seis calibradores com concentrações decrescentes de anti-GAD (C1 a H1). Os outros poços são resultados de pacientes e controles.



Fonte: Aducto Wanderley da Nóbrega Junior

3.9 Análise estatística e aspectos éticos

Todos os dados coletados foram armazenados e analisados no software SPSS® para Mac, Standard Version 17.0.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

O tamanho da amostra foi estimado baseado em um estudo prévio que revelou uma prevalência de 22,5% de autoanticorpos neuronais em pacientes com ELTM-EH (Vanli-Yavuz *et al.*, 2016). Após a correção de Bonferroni para múltiplas comparações (7 diferentes autoanticorpos testados), o valor de “p” foi ajustado para 0,007 e o poder estatístico para se encontrar uma prevalência de autoanticorpos de 15% em nossa amostra (100 pacientes e 50 controles) foi de 80%.

Variáveis contínuas foram expressadas como média \pm desvio padrão (DP), enquanto variáveis categóricas foram expressas como porcentagens. As diferenças na distribuição de variáveis clínicas, demográficas, de exames complementares e escalas de qualidade de vida e depressão/ansiedade entre pacientes com e sem autoanticorpos neuronais foram determinados através do teste de Chi-quadrado, teste exato de Fisher, teste t de Student e a correlação de Pearson. Nesta análise, não foi aplicada nenhuma correção para múltiplas comparações e o valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

O presente estudo foi realizado em conformidade com a Declaração de Helsinki, Código de Ética Médica do Conselho Federal de Medicina e teve início após aprovação do Comitê de Ética para Pesquisa em Seres Humanos de nossa instituição (CAAE 36583614.3.0000.0114; Anexo E). Todo participante da pesquisa (pacientes e controles) assinou um termo de consentimento livre e

esclarecido (TCLE) previamente à sua inclusão no estudo. No TCLE consta informações a respeito da pesquisa, assim como os riscos e benefícios de participar da mesma (Apêndice G e H). Os dados foram arquivados e foi mantido o sigilo dos mesmos, sendo que apenas os pesquisadores e os orientadores tiveram acesso aos dados. O relatório final da pesquisa, enviado ao Comitê de Ética, encontra-se no Anexo F.

4 RESULTADOS

4.1 Características Clínico-Demográficas

A idade média dos pacientes foi de $41,2 \pm 11,9$ anos (18 a 67 anos) e dos controles, $42 \pm 13,1$ anos (19 a 72 anos). Quanto ao sexo, 55% dos pacientes e 56% dos controles eram mulheres.

Quarenta e três por cento dos pacientes apresentaram eventos precipitantes: 25% crises febris, 7% infecção/inflamação do sistema nervoso central, 5% hipóxia cerebral, 4% traumatismo craniano com perda de consciência e 2% outros eventos (um paciente apresentou hipoglicemia neonatal e outro, história de febre e hemiplegia esquerda). Um paciente apresentou tanto crise febril quanto hipóxia cerebral. A idade média dos eventos precipitantes foi de $21,7 \pm 19,5$ meses (0 a 60 meses).

As crises epiléticas regulares tiveram início em uma média de $14 \pm 12,4$ anos (0 a 66 anos) e a duração média da epilepsia foi de $27,2 \pm 13,4$ anos (1 a 56 anos). Trinta e quatro por cento dos pacientes apresentaram intervalo livre de crises. Nesses, a média de anos sem crises foi de $7,1 \pm 8,7$ anos (1-43 anos).

A frequência do tipo das crises atuais foi a seguinte: sem crises 1%, crises de início focal disceptivas 93%, crises de início focal perceptivas 69%, crises focais evoluindo para tônico-clônica bilateral 46%.

A frequência média das crises de início focal perceptivas e/ou disceptivas foi de 6,38 crises/mês e crises focais evoluindo para tônico-clônica bilateral foi de 0,74 crises/mês.

O número médio de MAEs utilizados foi de 2,7, e as medicações mais utilizadas foram carbamazepina 72%, fenobarbital 37%, clobazam 31% e valproato 16%. Setenta por cento dos pacientes preencheram critérios de epilepsia refratária ao tratamento clínico, de acordo com Kwan *et al.* (2010). Vinte e um por cento apresentaram pelo menos um episódio de *status epilepticus*.

Quatro pacientes apresentavam história de doenças autoimunes (dois com esclerose múltipla, um com esclerose sistêmica e um com colite ulcerativa). Cinquenta e três por cento dos pacientes tinham parentes de primeiro ou segundo grau com história de epilepsia.

Treze por cento relataram história compatível com episódio psicótico e 35% tinham insônia.

Em 46% dos pacientes, a RM de crânio mostrou esclerose hipocampal à esquerda, 40% à direita e 14% bilateral. Treze por cento apresentavam lesões de substância branca inespecíficas. Quarenta e cinco por cento apresentavam surtos de ondas lentas no EEG interictal e 59% com paroxismos epileptiformes localizados no lobo temporal.

4.2 Escalas de Ansiedade e Depressão e de Qualidade de Vida

O escore médio do HADS-A foi de $7,96 \pm 4,54$ (0-17) e do HADS-D foi de $6,34 \pm 4,90$ (0-21). Houve 49% dos pacientes que preencheram critérios para ansiedade segundo o HADS-A (pontuação ≥ 8) e 34% que preencheram critérios para depressão segundo o HADS-D (pontuação ≥ 8).

Dos 100 pacientes do estudo, 99 completaram o questionário QOLIE-31. Uma paciente não se sentiu confortável para respondê-lo – por questões psicológicas – e interrompeu sua aplicação.

O escore total do questionário QOLIE-31 foi de $59,28 \pm 17,87$ (11,09 a 99,40). A média dos subescores foram, respectivamente: (a) preocupação com as crises: $4,42 \pm 2,44$ (0 a 8); (b) qualidade de vida total: $9,08 \pm 2,59$ (0 a 14); (c) bem-estar emocional: $8,09 \pm 3,40$ (0,60 a 15); (d) energia/fadiga: $6,71 \pm 2,59$ (0 a 12); (e) função cognitiva: $16,35 \pm 6,59$ (0,9 a 27); (f) efeitos da medicação: $1,88 \pm 0,91$ (0 a 3); (g) função social: $12,75 \pm 5,50$ (0 a 21); (h) percepção de saúde: $60,44 \pm 25,66$ (0 a 100).

4.3 Marcadores Inespecíficos de Inflamação / Autoimunidade

Os marcadores inespecíficos de inflamação e autoimunidade testados estão descritos na Tabela 2. Por limitações técnicas e de infraestrutura, nem todos os pacientes conseguiram realizar todos estes exames.

Tabela 2. Resultados dos exames laboratoriais de inflamação e autoimunidade

Exame	N	Positivos (%)	Média±DP	Min-Max	Unidade
VHS	86	24,4	$11,17 \pm 12,81$	1-57	mm/h
PCR	86	44,2	$6,58 \pm 12,41$	0-73,8	mg/L
FAN	88	10,2	*	*	*
FR	88	1,1	$0,73 \pm 3,07$	0-16	UI/mL
Anti-TPO	86	4,7	$39,90 \pm 150,69$	0-1301	U/mL
Anti-TG	87	5,7	$22,14 \pm 61,18$	0-501	U/mL

Anticoagulante Lúpico	86	1,2	**	**	**
Anticardiolipina IgM	78	2,6	6,36±8,70	1-59	mpl-U/mL
Anticardiolipina IgG	84	2,4	5,77±5,39	1-34	gpl-U/mL

*Resultados descritos como títulos: (a) 1/80: 6,8%; (b) 1/160: 1,1%; (c) 1:320: 1,1%; (d) >1/1280: 1,1%

**Resultados descritos como positivo ou negativo

VHS, velocidade de hemossedimentação; PCR, proteína C reativa; FAN, fator antinuclear; FR, fator reumatoide; Anti-TPO, anti-tireoperoxidase; Anti-TG, anti-tireoglobulina

4.4 Autoanticorpos Neurais

Os anticorpos anti-NMDA-R, anti-CASPR2, anti-LGI1, anti-GABA-B-R, anti-AMPA-1-R e anti-AMPA-2-R não foram detectados nos pacientes ou nos controles. O paciente que preencheu os critérios clínicos de encefalite autoimune de Graus *et al.* (2016) e que foi testado como controle positivo da vida real, teve resultado positivo para o anticorpo anti-NMDA-R (título de 1:100 no soro e 1:10 no líquido).

O anticorpo anti-GAD foi encontrado em 3 pacientes e 2 controles ($p=0,75$). A concentração média nos pacientes positivos foi de 1309,9±918,2UI/mL e nos controle positivos, 116,6±149,1UI/mL ($p=0,18$). Dois pacientes apresentaram altos títulos de anti-GAD (>1000UI/mL), mas nenhum dos controles ($p=0,30$). Não houve diferença entre os pacientes anti-GAD positivos e anti-GAD negativos, em relação às características clínico-demográficas, às escalas de ansiedade/depressão (HADS) e de qualidade de vida (QOLIE-31) e aos exames complementares, exceto pela presença de doenças autoimunes e pela concentração de anticardiolipina IgM (Tabela 3).

Tabela 3 – Características clínicas, demográficas e de exames complementares dos pacientes anti-GAD positivos e anti-GAD negativos.

		Anti-GAD negativo (n=97)	Anti-GAD positivo (n=3)	p
Sexo, Feminino (%)		53,6	100	0,11
Idade Média (anos)		41,3	41	0,97
Evento	Nenhum	57,7	33,3	
Precipitante	Hipóxia Cerebral	5,2	0	
Inicial(%)	Crise Febril	24,7	33,3	
	Traumatismo			0,58
	Craniano	4,1	0	
	Infecção SNC	6,2	33,3	
	Outros	2,1	0	
Idade Média no Evento Precipitante (meses)		22	15	0,63
Idade Média no início das Crises Regulares (anos)		13,7	23	0,20
Duração da Epilepsia (anos)		27,5	18	0,23
Crises Refratárias (%)		70,1	66,7	0,90
Status Epilepticus (%)		21,6	0	0,37
Doenças Autoimunes (%)*		3,1	33,3	0,008
Episódios Psicóticos (%)		13,4	0	0,50
Insônia (%)		35,1	33,3	0,95
RM – EH (%)	Bilateral	13,4	33,3	
	Esquerda	45,4	66,7	0,31
	Direita	41,2	0	
EEG (%)	Atividade Epileptiforme	59,8	33,3	0,36
	Temporal			
	Surtos de Ondas Lentas	43,3	100	0,052
	Temporais			
HADS-A		7,9	8,7	0,79
HADS-D		6,4	6	0,90
QOLIE-31		59,5	52,5	0,51
VHS (mm/h)		11,1	13	0,80

PCR (mg/L)	6,5	9,7	0,66
FAN positivo (%)	9,4	33,3	0,18
FR (UI/mL)	0,8	0	0,68
Anti-TPO (U/mL)	40,8	16,2	0,78
Anti-TG (U/mL)	22,9	0	0,53
Anticoagulante Lúpico positivo (%)	1,2	0	0,85
Anticardiolipina IgM	5,8	27	<0,001
Anticardiolipina IgG	5,8	6	0,95

*2 pacientes com esclerose múltipla, 1 paciente com esclerose sistêmica e 1 com retocolite ulcerativa

Anti-TG, anti-tireoglobulina; Anti-TPO, anti-tireoperoxidase; EEG, eletroencefalograma; EH, esclerose hipocampal; HADS-A, *Hospital Anxiety and Depression Scale* – subescala de ansiedade; HADS-D, *Hospital Anxiety and Depression Scale* – subescala de depressão; FAN, fator antinuclear; FR, fator reumatoide; PCR, proteína C reativa; QOLIE-31, *Quality of Life in Epilepsy*; RM, ressonância magnética; SNC, sistema nervoso central; VHS, velocidade de hemossedimentação.

4.5 Produção Científica

Parte dos resultados da presente dissertação foram levados ao *32nd International Epilepsy Congress*, realizado em Barcelona, Espanha, no período de 2 a 6 de setembro de 2017, sendo apresentado como pôster e publicado nos anais do congresso (Anexo G) e um dos premiados na categoria “*Best Abstract Contribution*” (Anexo H).

Os resultados finais da dissertação foram submetidos ao periódico *Epilepsia*, revista oficial da *International League Against Epilepsy* (ILAE) e com fator de impacto de 5,295 (2018). No Anexo I encontra-se o comprovante de submissão e no Apêndice I, o manuscrito.

5 DISCUSSÃO

Há poucos estudos sobre autoanticorpos neuronais em um grupo homogêneo especificamente com ELTM-EH. Ao nosso melhor conhecimento existem apenas três estudos nesta área – além deste – dois da Turquia (Vanli-Yavuz *et al.*, 2016; Tezer *et al.*, 2017) e um do Brasil (apresentado em uma sessão de pôster em um congresso regional de neurologia) (Watanabe *et al.*, 2017).

Nosso estudo não corrobora o estudo previamente publicado por Vanli-Yavuz *et al.* (2016) que revelou uma prevalência de 22,5% de autoanticorpos neuronais (anti-CASPR2, anti-antígenos não caracterizados do complexo VGCK, anti-GLY-R, anti-NMDA-R e anti-GABA-A-R) em pacientes com ELTM-EH. Esse estudo também testou mas não detectou anticorpos anti-GAD, anti-LGI1 e anti-AMPA-R.

Nossos achados estão em consonância com dados obtidos por Tezer *et al.* (2017). Esses autores não observaram a presença de autoanticorpos neuronais em 15 casos patologicamente comprovados de esclerose hipocampal. Outro estudo não publicado, do Brasil, encontrou 4,4% de anticorpos anti-NMDA-R em 45 pacientes com ELTM-EH, sem sinais de encefalite límbica recente (Watanabe *et al.*, 2017). Dados recentes, publicados por von Podewils *et al.* (2017) mostraram uma prevalência relativamente baixa de autoanticorpos neuronais (dois pacientes, 3,03%, ambos anti-CASPR2 e ELTM) em pacientes com epilepsia de início tardio.

Além disso, e similar ao nosso estudo, o anticorpo anti-GAD foi detectado em apenas um paciente com ELTM-EH (3,8%), mas não foi estatisticamente diferente dos controles saudáveis (Ceyhan Dirican *et*

al., 2016). A presença de anti-GAD em pacientes com epilepsia tem sido descrita, especialmente em epilepsia do lobo temporal, na qual os títulos tendem a ser maior (Liimatainen *et al.*, 2010). Em nosso estudo, os títulos embora mais elevados entre nossos pacientes não foram estatisticamente significativos em relação aos controles.

Vanli-Yavuz *et al.* (2016) reportaram a coexistência de doenças autoimunes em 20% dos casos de ELMT-EH com autoanticorpos neuronais. Entretanto esta prevalência não foi estatisticamente diferente do grupo sem autoanticorpos neuronais. Em nosso estudo, outras doenças autoimunes foram observadas mais frequentemente entre o grupo anti-GAD positivo. Neste sentido, a presença de títulos elevados de anti-GAD poderia representar um epifenômeno e não a causa direta da epilepsia.

Nossos pacientes apresentam características semelhantes a outras séries de ELTM-EH. A prevalência de 55% do sexo feminino em nosso estudo é similar às séries de Vanli-Yavuz *et al.* (2016) (58,5% de mulheres) e Tezer *et al.* (2017) (59% de mulheres). A idade média de nossos pacientes de 41,2 anos condiz com Vanli-Yavuz *et al.* (2016) (38,04 anos), mas é ligeiramente diferente de Tezer *et al.* (2017) (29,54 anos). Quanto à duração da epilepsia, as médias do nosso estudo, de Vanli-Yavuz *et al.* (2016) e de Tezer *et al.* (2017) foram, respectivamente, 27,2 anos, 24,74 anos e 18,9 anos. A idade e a duração média menor no estudo de Tezer *et al.* (2017) poderiam ser explicadas por uma abordagem mais precoce destes pacientes.

O resultado médio da escala de qualidade de vida (QOLIE-31), não foi avaliado nos dois estudos anteriormente citados (Vanli-Yavuz *et al.*, 2016; Tezer *et al.*, 2017), o que inviabiliza a comparação com

nossos resultados. Em nossa população, o valor médio do QOLIE-31 foi de 59,28, semelhante ao encontrado em outros estudos, com pacientes com ELTM não-operados. Em um estudo do Brasil, o resultado médio do QOLIE-31 foi de 60,08 (Dias *et al.*, 2017); enquanto que no México, 55,6 (Alonso-Vanegas *et al.*, 2013); na Itália, 57,63 (Bonora *et al.*, 2011) e 58,40 (Meldolesi *et al.*, 2006) e no Canadá, 64,4 (Wiebe, Eliasziw, *et al.*, 2001).

Da mesma forma, a pontuação média da escala HADS de nossa população (HADS-A 7,96 e HADS-D 6,34) foi semelhante a outros estudos, como em de Lemos Zingano *et al.* (2015), em que os autores encontraram um HADS-A médio de 7,74 e uma HADS-D médio de 6,23 em pacientes com ELTM. Os trabalhos de Vanli-Yavuz *et al.* (2016) e Tezer *et al.* (2017) também não avaliaram a escala de HADS.

Em relação aos marcadores inflamatórios/autoimunes inespecíficos, muitos estão associados à presença de crises epiléticas em doenças autoimunes, como anticoagulante lúpico e anticardiolipina (Herranz *et al.*, 1994; Appenzeller *et al.*, 2004) ou mesmo na ausência de doenças autoimunes evidentes, como proteína C reativa (Alapirtti *et al.*, 2012), fator antinuclear (Peltola *et al.*, 2000), anticoagulante lúpico (Gibbs e Husain, 2002), anticardiolipina (Peltola *et al.*, 2000), antitireoglobulina (Olmez *et al.*, 2013) e antitireoperoxidase (Olmez *et al.*, 2013). Estes achados têm sido interpretados como uma desregulação do sistema imunológico em pacientes com epilepsia, porém mais estudos são necessários para elucidar o real papel patogênico destes marcadores.

Uma diferença importante entre o presente estudo e estudos de outros autores é a baixa frequência de crises febris como evento

precipitante em nossa população: crises febris foram relatadas em apenas 25% de nossos pacientes contra 64% no estudo de Vanli-Yavuz *et al.* (2016) e 45,5% no estudo de Tezer *et al.* (2017). Apesar de que isso possa ser explicado por subnotificação, pode-se hipotetizar que diferentes mecanismos do evento precipitante inicial pode estar relacionado com o aparecimento de autoanticorpos neuronais. Comparadas a outros eventos precipitantes, as crises febris são provavelmente as mais imunogênicas: infecções por vírus neurotrópicos têm um papel nas crises febris (Millichap e Millichap, 2006) e podem levar à apresentação de auto-antígenos para o sistema imunológico, induzindo a formação de autoanticorpos. Níveis elevados de interleucina-1 β no hipocampo de modelos animais de crises febris foram demonstrados (Heida *et al.*, 2009), o que representa uma evidência de inflamação cerebral ativa durante crises febris e um cenário ideal para a apresentação de antígenos.

Nossos pacientes não foram testados para anti-GLY-R e anticorpos não-caracterizados contra antígenos do complexo VGKC, os quais foram detectados em 4,5% e 3,6% respectivamente em pacientes investigados por Vanli-Yavuz *et al.* (2016). Nossos achados são limitados a autoanticorpos séricos. Entretanto, foi descrito que alguns autoanticorpos neuronais apresentam uma sensibilidade maior no líquido cefalorraquidiano (Graus *et al.*, 2016).

Os resultados controversos também podem ser explicados por diferenças genéticas e ambientais entre as duas populações estudadas. As proteínas do sistema antígeno leucocitário humano (HLA) medeiam a complexa interação do sistema imunológico com o ambiente (Ozkara *et al.*, 2002). Um estudo turco de 2002 (Ozkara *et al.*, 2002) analisou o

perfil de HLA de pacientes com ELTM-EH. O mesmo revelou uma frequência significativamente elevada de HLA-DQ2, HLA-DR4 e HLA-DR7 nesta população. Entretanto, um estudo brasileiro de 2015 (Horta *et al.*, 2015) não conseguiu demonstrar qualquer associação com subtipos de HLA em pacientes brasileiros com ELTM-EH.

Outra explicação possível para a ausência de autoanticorpos neuronais em nossos pacientes é o achado de Tezer *et al.* (2017), que encontraram infiltrados parenquimatosos perivascularares de células T CD3⁺ e CD8⁺ em tecidos de hipocampo de pacientes refratários com ELTM-EH que foram submetidos à ressecção temporal. Dessa forma, os autores hipotetizaram um importante papel da imunopatologia mediada por células T nestes pacientes. Não havia sinais de depósito de imunoglobulinas nestes tecidos, inferindo-se um papel menos importante dos autoanticorpos nesta série, que também não encontrou nenhum autoanticorpo neuronal no soro dos pacientes. Nosso estudo não avaliou os tecidos hipocampais, mesmo porque se propôs a analisar a prevalência dos autoanticorpos neuronais em pacientes não submetidos à cirurgia.

Esta é a segunda maior série consecutiva de pacientes com ELTM-EH confirmada por RM, sistematicamente investigada para autoanticorpos neuronais, contestando os achados recentes de Vanli-Yavuz *et al.* (2016). Em nossa população, imunogeneticamente diferente da população avaliada por Vanli-Yavuz *et al.* (2016), ELMT-EH está infreqüentemente associada com a presença dos autoanticorpos neuronais mencionados. Estes resultados não sustentam a validação externa para a associação entre autoanticorpos séricos e ELTM-EH.

Mais estudos são necessários para definir o real papel dos autoanticorpos na gênese da epilepsia, em especial na ELTM-EH.

6 CONCLUSÕES

1. A prevalência de autoanticorpos neuronais (anti-NMDA-R, anti-CASPR2, anti-LGI1, anti-GABA-B-R, anti-AMPA-1-R e anti -AMPA-2-R e anti-GAD) é baixa em pacientes com ELTM-EH.

2. Apenas anti-GAD foi positivo em 3% de pacientes com ELTM-EH, o que não diferiu da população controle.

3. Não foi possível correlacionar a prevalência de autoanticorpos neuronais em pacientes com ELTM-EH refratários ao tratamento clínico daqueles sem crises.

4. Não foi possível identificar fatores clínicos e demográficos que pudessem prever a presença de autoanticorpos neuronais.

REFERÊNCIAS

- ALAPIRTTI, T. et al. C-reactive protein and seizures in focal epilepsy: a video-electroencephalographic study. **Epilepsia**, v. 53, n. 5, p. 790-6, May 2012.
- ALONSO-VANEGAS, M. A. et al. Self-reported quality of life in pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy: correlation with clinical variables and memory evaluation. **Epileptic Disord**, v. 15, n. 3, p. 263-71, Sep 2013.
- APPENZELLER, S.; CENDES, F.; COSTALLAT, L. T. Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. **Neurology**, v. 63, n. 10, p. 1808-12, Nov 23 2004.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 5th ed. Arlington: 2013.
- BERG, A. T. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. **Epilepsia**, v. 51, n. 4, p. 676-85, Apr 2010.
- BIEN, C. G. Value of autoantibodies for prediction of treatment response in patients with autoimmune epilepsy: review of the literature and suggestions for clinical management. **Epilepsia**, v. 54 Suppl 2, p. 48-55, May 2013.
- BIEN, C. G.; SCHEFFER, I. E. Autoantibodies and epilepsy. **Epilepsia**, v. 52 Suppl 3, p. 18-22, May 2011.
- BONORA, A. et al. Recognition of emotions from faces and voices in medial temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Behav**, v. 20, n. 4, p. 648-54, Apr 2011.
- BOTEGA, N. J. et al. [Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression scale HAD]. **Rev Saude Publica**, v. 29, n. 5, p. 355-63, Oct 1995.

BRENNER, T. et al. Prevalence of neurologic autoantibodies in cohorts of patients with new and established epilepsy. **Epilepsia**, v. 54, n. 6, p. 1028-35, Jun 2013.

CENDES, F. et al. Epilepsies associated with hippocampal sclerosis. **Acta Neuropathol**, May 14 2014.

CEYHAN DIRICAN, A. et al. Evaluation of Glutamic Acid Decarboxylase Antibody Levels in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy and Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis. **Noro Psikiyatr Ars**, v. 53, n. 3, p. 253-256, Sep 2016.

CORSELLIS, J. A.; GOLDBERG, G. J.; NORTON, A. R. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. **Brain**, v. 91, n. 3, p. 481-96, Sep 1968.

CRAMER, J. A. et al. Development and Cross-Cultural Translations of a 31-Item Quality of Life in Epilepsy Inventory. **Epilepsia**, v. 39, n. 1, p. 81-88, 1998.

DALMAU, J. et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. **The Lancet Neurology**, v. 10, n. 1, p. 63-74, 2011.

DALMAU, J. et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. **Ann Neurol**, v. 61, n. 1, p. 25-36, Jan 2007.

DAROFF, R. B.; BRADLEY, W. G. **Bradley's neurology in clinical practice**. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2012.

DE LEMOS ZINGANO, B. et al. Validation of diagnostic tests for depressive disorder in drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Behav**, v. 50, p. 61-6, Sep 2015.

DIAS, L. A. et al. Long-Term Seizure, Quality of Life, Depression, and Verbal Memory Outcomes in a Controlled Mesial Temporal Lobe Epilepsy Surgical Series Using Portuguese-Validated Instruments. **World Neurosurg**, v. 104, p. 411-417, Aug 2017.

EKIZOGLU, E. et al. Investigation of neuronal autoantibodies in two different focal epilepsy syndromes. **Epilepsia**, v. 55, n. 3, p. 414-22, Mar 2014.

ERRICHIELLO, L. et al. Temporal lobe epilepsy and anti glutamic acid decarboxylase autoimmunity. **Neurol Sci**, v. 32, n. 4, p. 547-50, Aug 2011.

FISHER, R. S. et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475-82, Apr 2014.

FISHER, R. S. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 522-530, Apr 2017.

GANOR, Y. et al. Autoimmune Epilepsy: Some Epilepsy Patients Harbor Autoantibodies to Glutamate Receptors and dsDNA on both Sides of the Blood-brain Barrier, which may Kill Neurons and Decrease in Brain Fluids after Hemispherotomy. **Clinical and Developmental Immunology**, v. 11, n. 3-4, p. 241-252, 2004.

GANOR, Y. et al. Autoimmune epilepsy: distinct subpopulations of epilepsy patients harbor serum autoantibodies to either glutamate/AMPA receptor GluR3, glutamate/NMDA receptor subunit NR2A or double-stranded DNA. **Epilepsy Res**, v. 65, n. 1-2, p. 11-22, Jun 2005.

GIBBS, J. W., 3RD; HUSAIN, A. M. Epilepsy associated with lupus anticoagulant. **Seizure**, v. 11, n. 3, p. 207-9, Apr 2002.

GRAUS, F. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. **Lancet Neurol**, v. 15, n. 4, p. 391-404, Apr 2016.

HEIDA, J. G.; MOSHE, S. L.; PITTMAN, Q. J. The role of interleukin-1beta in febrile seizures. **Brain Dev**, v. 31, n. 5, p. 388-93, May 2009.

HERRANZ, M. T. et al. Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 37, n. 4, p. 568-71, Apr 1994.

HONNORAT, J. et al. Autoantibodies to glutamate decarboxylase in a patient with cerebellar cortical atrophy, peripheral neuropathy, and slow eye movements. **Arch Neurol**, v. 52, n. 5, p. 462-8, May 1995.

HORTA, W. G. et al. Genetic association study of the HLA class II alleles DRB1, DQA1, and DQB1 in patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy associated with mesial hippocampal sclerosis. **Seizure**, v. 31, p. 7-11, Sep 2015.

IORIO, R. et al. The detection of neural autoantibodies in patients with antiepileptic-drug-resistant epilepsy predicts response to immunotherapy. **Eur J Neurol**, v. 22, n. 1, p. 70-8, Jan 2015.

IRANI, S. R. et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. **Brain**, v. 133, n. 9, p. 2734-48, Sep 2010.

KWAN, P. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, v. 51, n. 6, p. 1069-77, Jun 2010.

LAI, M. et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. **Ann Neurol**, v. 65, n. 4, p. 424-34, Apr 2009.

LANCASTER, E.; DALMAU, J. Neuronal autoantigens - pathogenesis, associated disorders and antibody testing. **Nat Rev Neurol**, v. 8, n. 7, p. 380-90, Jun 19 2012.

LANCASTER, E. et al. Antibodies to the GABA_B receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. **Lancet Neurol**, v. 9, p. 67-76, 2010.

LIIMATAINEN, S. et al. Immunological perspectives of temporal lobe seizures. **J Neuroimmunol**, v. 263, n. 1-2, p. 1-7, Oct 15 2013.

LIIMATAINEN, S. et al. Clinical significance of glutamic acid decarboxylase antibodies in patients with epilepsy. **Epilepsia**, v. 51, n. 5, p. 760-7, May 2010.

MAJOIE, H. J. et al. Antibodies to voltage-gated potassium and calcium channels in epilepsy. **Epilepsy Res**, v. 71, n. 2-3, p. 135-41, Oct 2006.

MALTER, M. P. et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. **Ann Neurol**, v. 67, n. 4, p. 470-8, Apr 2010.

MANTEGAZZA, R. et al. Antibodies against GluR3 peptides are not specific for Rasmussen's encephalitis but are also present in epilepsy patients with severe, early onset disease and intractable seizures. **J Neuroimmunol**, v. 131, p. 179-185, 2002.

MARCOLINO, J. A. et al. Hospital Anxiety and Depression Scale: a study on the validation of the criteria and reliability on preoperative patients. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 57, n. 1, p. 52-62, Feb 2007.

MCKNIGHT, K. et al. Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders. **Neurology**, v. 65, p. 1730-1736, 2005.

MELDOLESI, G. N. et al. Factors associated with generic and disease-specific quality of life in temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Res**, v. 69, n. 2, p. 135-46, May 2006.

MILLICHAP, J. G.; MILLICHAP, J. J. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. **Pediatr Neurol**, v. 35, n. 3, p. 165-72, Sep 2006.

NIEHUSMANN, P. et al. Diagnostic Value of N-methyl-D-aspartate Receptor Antibodies in Women With New-Onset Epilepsy. **Arch Neurol**, v. 66, n. 4, p. 458-464, 2009.

OLMEZ, I. et al. Diagnostic and therapeutic aspects of Hashimoto's encephalopathy. **J Neurol Sci**, v. 331, n. 1-2, p. 67-71, Aug 15 2013.

OZKARA, C. et al. An association between mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis and human leukocyte antigens. **Epilepsia**, v. 43, n. 3, p. 236-9, Mar 2002.

PAULI, C. et al. Predictors of quality of life in patients with refractory mesial temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Behav**, v. 25, n. 2, p. 208-13, Oct 2012.

PELTOLA, J. T. et al. Antiphospholipid and Antinuclear Antibodies in Patients with Epilepsy or New-onset Seizure Disorders. **Am J Med**, v. 109, p. 712-717, 2000.

REID, J. M.; FOLEY, P.; WILLISON, H. J. Voltage-gated potassium channel-associated limbic encephalitis in the West of Scotland: case reports and literature review. **Scott Med J**, v. 54, n. 4, p. 27-31, Nov 2009.

SCHMIDT, D.; SILLANPAA, M. Evidence-based review on the natural history of the epilepsies. **Curr Opin Neurol**, v. 25, n. 2, p. 159-63, Apr 2012.

SHORVON, S. D. The etiologic classification of epilepsy. **Epilepsia**, v. 52, n. 6, p. 1052-7, Jun 2011.

SILVA, T. I. D. et al. Tradução e adaptação cultural do Quality of Life in Epilepsy (QOLIE-31). **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 12, p. 107-110, 2006.

SOEDER, B. M. et al. Causes, presentation and outcome of lesional adult onset mediotemporal lobe epilepsy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 80, n. 8, p. 894-9, Aug 2009.

SULEIMAN, J. et al. Autoimmune epilepsy in children: case series and proposed guidelines for identification. **Epilepsia**, v. 54, n. 6, p. 1036-45, Jun 2013.

TAYLOR, R. S. et al. Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: a systematic review. **Epilepsia**, v. 52, n. 12, p. 2168-80, Dec 2011.

TEDRUS, G. M. A. S.; FONSECA, L. C.; CARVALHO, R. M. Epilepsy and quality of life: socio-demographic and clinical aspects, and psychiatric co-morbidity. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 71, n. 6, p. 385-391, 2013.

TEZER, F. I. et al. Immunopathology in drug resistant mesial temporal lobe epilepsy with different types of hippocampal sclerosis. **Int J Neurosci**, p. 1-8, Nov 16 2017.

THORPY, M. J. Classification of sleep disorders. **Neurotherapeutics**, v. 9, n. 4, p. 687-701, Oct 2012.

THURMAN, D. J. et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. **Epilepsia**, v. 52 Suppl 7, p. 2-26, Sep 2011.

VANLI-YAVUZ, E. N. et al. Neuronal autoantibodies in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 87, n. 7, p. 684-92, Jul 2016.

VERI, K. et al. Newly-diagnosed pediatric epilepsy is associated with elevated autoantibodies to glutamic acid decarboxylase but not cardiolipin. **Epilepsy Res**, v. 105, n. 1-2, p. 86-91, Jul 2013.

VITALIANI, R. et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. **Ann Neurol**, v. 58, n. 4, p. 594-604, Oct 2005.

VON PODEWILS, F. et al. Prevalence and outcome of late-onset seizures due to autoimmune etiology: A prospective observational population-based cohort study. **Epilepsia**, v. 58, n. 9, p. 1542-1550, Sep 2017.

WATANABE, N. et al. **Co-ocorrência de autoanticorpos anti-RNMDA em pacientes com epilepsia do lobo temporal e esclerose hipocampal.** XI Congresso Paulista de Neurologia. Guarujá; Brazil 2017.

WIEBE, S. et al. A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. **N Engl J Med**, v. 345, p. 311-8, 2001.

WIEBE, S.; ELIASZIW, M.; MATIJEVIC, S. Changes in quality of life in epilepsy: how large must they be to be real? **Epilepsia**, v. 42, n. 1, p. 113-8, Jan 2001.

WIESER, H. G. Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis. **Epilepsia**, v. 45, n. 6, p. 695-714, 2004.

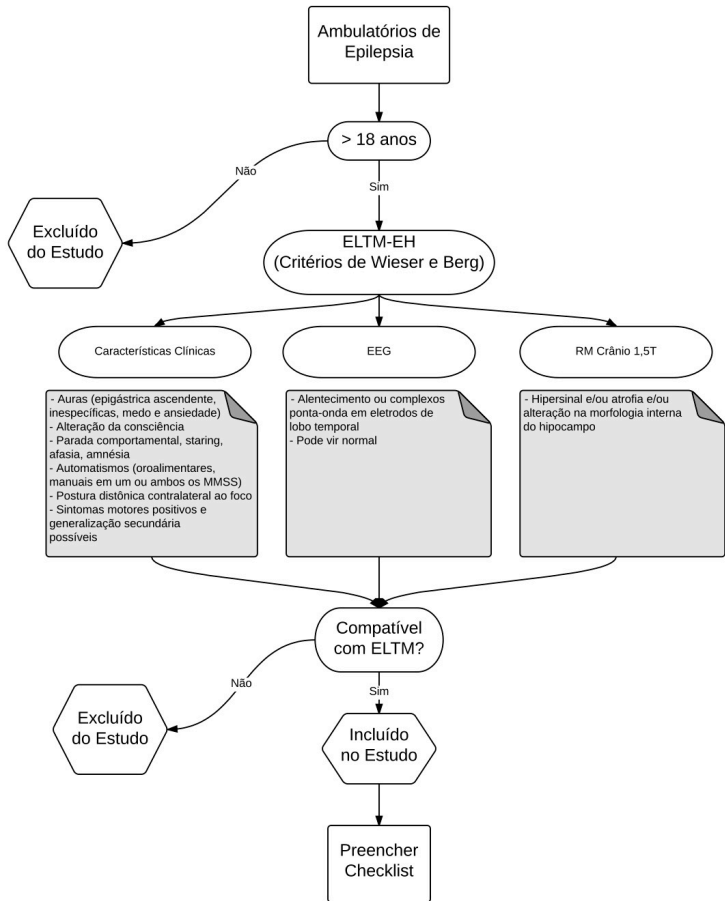
WIESER, H. G. et al. Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. **J Neurosurg**, v. 98, p. 751-763, 2003.

WONG, S. H. et al. An effective immunotherapy regimen for VGKC antibody-positive limbic encephalitis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 81, n. 10, p. 1167-9, Oct 2010.

YOON, D. et al. Economic impact of epilepsy in the United States. **Epilepsia**, v. 50, n. 10, p. 2186-91, Oct 2009.

APÊNDICE A – Critérios de Inclusão no Estudo

Critérios de Inclusão no Estudo



APÊNDICE B – Protocolo Pacientes - Projeto ELTM-EH- Autoimune

1. Nome completo: _____
2. Data da Coleta de Informações (dd/mm/aaaa): _____ / _____ / _____
3. Telefones para contato: (____) _____ (____) _____ (____) _____
4. Data de Nascimento (dd/mm/aaaa): _____ / _____ / _____
5. Sexo: 1-Masculino 2-Feminino
6. Evento Precipitante Inicial: 1-Nega4-TCE com perda de consciencia
2-Anóxia Perinatal 5-Infecção SNC. Especificar:
3-Crise Febril 6-Outros. Quais? _____
7. Idade do Evento Precipitante: _____ anos e _____ meses
8. Tipo de Crise no EPI: 1-Focal Percep 2-Focal Dispercep 3-Focal p/ TC 4-N/A
9. Idade de Início das Crises Epilépticas Regulares: _____
10. Intervalo Livre de Crises: _____
11. Tipo de Crise Atual: 1-Focal Percep 2-Focal Dispercep 3-Focal Evol p/ TC
12. Frequência atual de Crises c/ Gen. 2a: _____ crises por ()sem ()mês ()ano
13. Frequência atual de Crises Focais: _____ crises por ()sem ()mês ()ano
14. Drogas Antiepilépticas Atuais (especificar mg/dia):
 - Carbamazepina: 1-Não 2-Sim _____ - Clonazepam: 1-Não 2-Sim _____
 - Oxcarbazepina: 1-Não 2-Sim _____ - Lamotrigina: 1-Não 2-Sim _____
 - Fenitoína: 1-Não 2-Sim _____ - Topiramato: 1-Não 2-Sim _____
 - Fenobarbital: 1-Não 2-Sim _____ - Levetiracetam: 1-Não 2-Sim _____
 - Ác. Valproico: 1-Não 2-Sim _____ - Lacosamida: 1-Não 2-Sim _____
 - Clobazam: 1-Não 2-Sim _____ - Outras: 1-Não 2-Sim. Quais? _____

15. Quantas DAEs já utilizou em doses adequadas e toleradas? _____

Doses adequadas: Carbamazepina: 1000mg/dia / Ác. Valproico: 1500mg/dia / Fenobarbital: 100mg/dia / Oxcarbazepina: 1000mg/dia / Fenitoína: 300mg/dia / Clobazam: 20mg/dia / Clonazepam: 8mg/dia / Lamotrigina: 300mg/dia / Topiramato: 300mg/dia / Levetiracetam: 1500mg/dia / Lacosamida: 300mg/dia / Outros: anotar dose e checar em www.whooc.no/atcddd

16. Refratário a DAEs? 1-Não 2-Sim

17. História de Estado de Mal Epiléptico? 1-Não 2-Sim. Quantas vezes? _____

18. Antecedentes Pessoais / Comorbidades: _____

19. Doenças Autoimunes? 1-Não 2-Sim. Especificar: _____

20. Surto Psicótico? 1-Não 2-Sim. Quantas vezes? _____

21. Insônia: 1- Não 2- Sim

22. Avaliação Neuropsicológica: Anotar nome/telefone na Lista para Dra. Raquel

23. HADS: _____

24. História Familiar de Dças Neurológicas ou Psiquiátricas (especificar familiar - doença): _____

25. Exame Neurológico (descrever somente as alterações, atentar para distúrbios do movimento: tremores, mioclonias, distonias, coreia, atetose, balismo): _____
 _____ () Normal

26. EEG:

Tipo de alteração: 1-Atividade Epileptiforme. Localização (lobos e lado): _____

2-Surtos de Ondas Lentas. Localização (lobos e lado): _____

Outros achados: _____

27. RM crânio: 1-EH esquerda 2-EH direita 3- EH bilateral

4- Outras alterações no parênquima cerebral: _____

_____ () Sem outras alterações

28. QOLIE-31: _____

29. Data da coleta de sangue (dd/mm/aaaa): _____ / _____ / _____

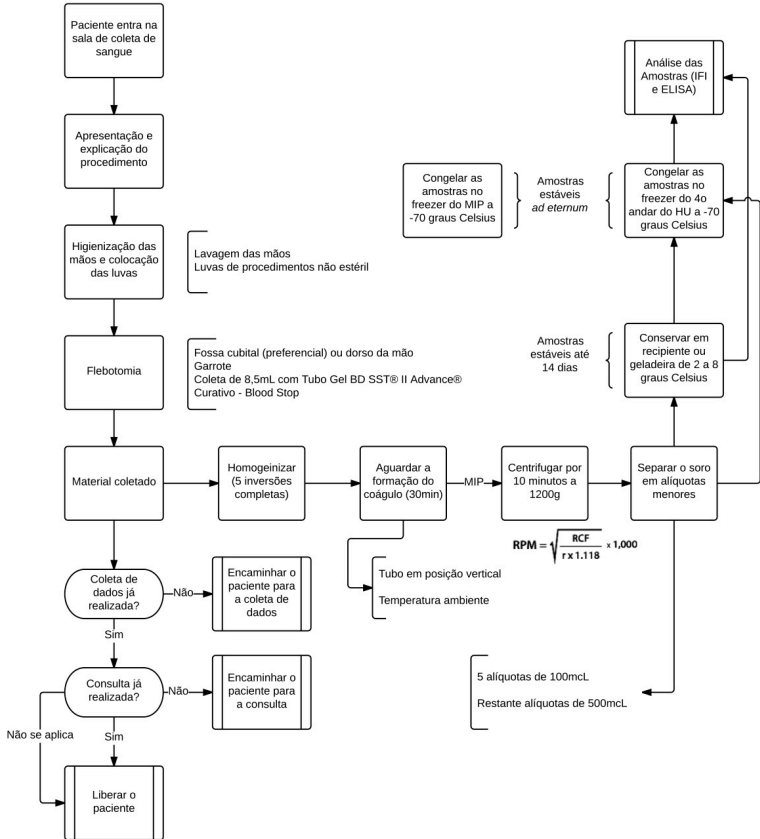
**APÊNDICE C – Protocolo Controles – Projeto ELTM-EH-
Autoimune**

1. Nome completo: _____
2. Data da Coleta de Informações: _____/_____/_____
3. Telefones para contato: (____) _____ (____) _____ (____) _____
4. Data de Nascimento (dd/mm/aaaa): _____/_____/_____
5. Sexo: 1-Masculino 2-Feminino
6. Antecedentes Pessoais: _____
7. História Familiar de Doenças Neurológicas/Psiquiátricas (especificar familiar -
doença): _____

8. Data da coleta de sangue (dd/mm/aaaa): _____/_____/_____

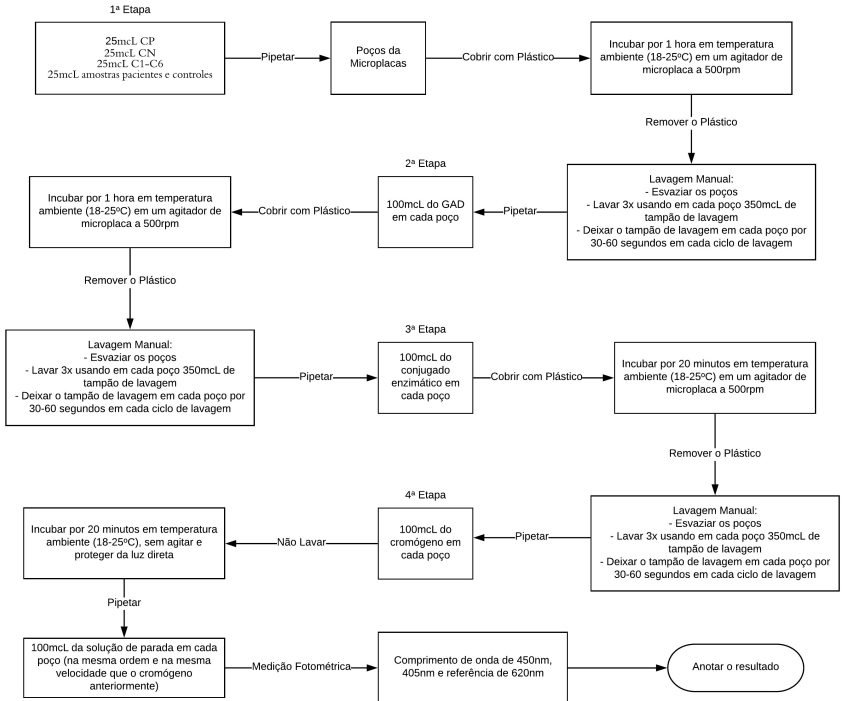
APÊNDICE D – Fluxograma de Coleta de Sangue

FLUXOGRAMA COLETA DE SANGUE



APÊNDICE F – Fluxograma da Técnica de ELISA

ELISA Anti-GAD



APÊNDICE G - Termo de consentimento livre e esclarecido - Controles

Eu _____

entendo que fui convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com epilepsia. Participarei do grupo denominado “controle”, ou seja, aquele com indivíduos saudáveis do ponto de vista neurológico. O objetivo geral é aperfeiçoar os conhecimentos acerca de certos tipos de epilepsia participando do estudo: ***“AUTOANTICORPOS E MECANISMOS IMUNOLÓGICOS NA EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL POR ESCLEROSE MESIAL TEMPORAL E PROGNÓSTICO”***. As informações médicas a meu respeito, que forem obtidas para esse estudo, poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores que trabalham com epilepsia. Estou ciente que, concordando em participar deste estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a meu respeito e dos meus antecedentes médicos.

Gostaria de obter todas as informações sobre este estudo:

1. Tempo que terei de ficar disponível:

- Aproximadamente 30 minutos.

2. Quantas sessões serão necessárias (com dia e horário marcados):

- Uma sessão, a ser agendada.

3. Detalhes sobre todos os procedimentos (testes, tratamentos, exercícios etc.)

- Acompanhado(a) da pesquisadora responsável pelo projeto terei de responder a perguntas sobre meus antecedentes médicos, autorizando o uso destes dados pela mesma.
- Meu sangue será coletado para análise de autoanticorpos, ou seja, substâncias produzidas pelo meu corpo que possam ter relação com minha epilepsia. A coleta será feita através de punção venosa, ou seja, retirada de sangue da minha veia através de uma agulha. Em geral esta punção é feita no braço/antebraço.

4. Local onde será realizado:

- Ambulatório de Epilepsia do Hospital Universitário - UFSC.

5. E quais outras informações sobre o procedimento do estudo a ser realizado em mim:

- Não vou pagar nada e também não receberei dinheiro por minha participação na pesquisa.

6. Quais medidas a serem obtidas?

- Antecedentes médicos, como doenças atuais e prévias e uso de medicações contínuas.
- Presença ou não de proteínas do tipo autoanticorpos/imunoglobulinas em meu sangue.

7. Quais os riscos e desconfortos que podem ocorrer?

- Poderei sentir o desconforto natural de uma coleta de sangue, porém, trata-se de um procedimento sem maiores riscos. Poderão ocorrer, menos frequentemente, irritação no local da punção (flebite) e extravasamento de sangue (formação de hematoma).

8. Quais os meus benefícios e vantagens e fazer parte deste estudo?

- Compreendo que a participação neste estudo poderá trazer mudanças benéficas ao tratamento de pessoas com epilepsia, assim como contribuir para o desenvolvimento da ciência nesta área específica.

9. Quais as pessoas que estarão me acompanhando durante os procedimentos práticos deste estudo?

- O Neurologista Adauto W. da Nóbrega Jr e a Professora Dra Katia Lin.

Termo de consentimento informado e esclarecido

Declaro que fui informado(a) sobre todos os procedimentos da pesquisa e que recebi, de forma clara e objetiva, todas as explicações pertinentes ao projeto e que todos os dados ao meu respeito serão sigilosos.

Declaro que fui informado que posso me retirar do estudo a qualquer momento.

Nome por extenso: _____

RG: _____

Local e Data: _____

Assinatura: _____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária, o CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO deste controle para participação neste estudo.

Pesquisador

APÊNDICE H - Termo de consentimento livre e esclarecido - Pacientes

Eu _____

entendo que fui convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com epilepsia. O objetivo geral é aperfeiçoar os conhecimentos acerca do meu tipo de epilepsia participando do estudo: ***“AUTOANTICORPOS E MECANISMOS IMUNOLÓGICOS NA EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL POR ESCLEROSE MESIAL TEMPORAL E PROGNÓSTICO”***. As informações médicas a meu respeito, que forem obtidas para esse estudo, poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores que trabalham com epilepsia. Estou ciente que, concordando em participar deste estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a meu respeito e dos meus antecedentes médicos.

Gostaria de obter todas as informações sobre este estudo:

- 1. Tempo que terei de ficar disponível:**
 - Aproximadamente 30 minutos.
- 2. Quantas sessões serão necessárias (com dia e horário marcados):**
 - Uma sessão, durante minha consulta médica de rotina.
- 3. Detalhes sobre todos os procedimentos (testes, tratamentos, exercícios etc.)**
 - Acompanhado(a) da pesquisadora responsável pelo projeto terei de responder à perguntas sobre minha epilepsia e autorizo o uso de dados epidemiológicos que constam no meu prontuário médico.
 - Meu sangue será coletado para análise de autoanticorpos, ou seja, substâncias produzidas pelo meu corpo que possam ter relação com minha epilepsia. A coleta será feita através de punção venosa, ou seja, retirada de sangue da minha veia através de uma agulha. Em geral esta punção é feita no braço/antebraço.
- 4. Local onde será realizado:**
 - Ambulatório de Epilepsia do Hospital Universitário - UFSC.
- 5. E quais outras informações sobre o procedimento do estudo a ser realizado em mim:**
 - Não vou pagar nada e também não receberei dinheiro por minha participação na pesquisa.
- 6. Quais medidas a serem obtidas?**

- Informações sobre o início da epilepsia, frequência de crises, medicamentos usados e outras informações referentes à evolução da doença.
- Presença de proteínas do tipo autoanticorpos/imunoglobulinas em meu sangue.

7. Quais os riscos e desconfortos que podem ocorrer?

- Poderei sentir o desconforto natural de uma coleta de sangue, porém, trata-se de um procedimento sem maiores riscos. Poderão ocorrer, menos frequentemente, irritação no local da punção (flebite) e extravasamento de sangue (formação de hematoma).

8. Quais os meus benefícios e vantagens e fazer parte deste estudo?

- Compreendo que a participação neste estudo poderá trazer mudanças benéficas ao meu tratamento. Poderei também entender melhor como minhas crises epiléticas acontecem e os resultados deste estudo podem, a longo prazo, oferecer vantagens para as pessoas com epilepsia, possibilitando um melhor diagnóstico e um tratamento mais adequado.

9. Quais as pessoas que estarão me acompanhando durante os procedimentos práticos deste estudo?

- O Neurologista Aducto W. da Nóbrega Jr e a Professora Dra Katia Lin.

Termo de consentimento informado e esclarecido

Declaro que fui informado(a) sobre todos os procedimentos da pesquisa e que recebi, de forma clara e objetiva, todas as explicações pertinentes ao projeto e que todos os dados ao meu respeito serão sigilosos.

Declaro que fui informado que posso me retirar do estudo a qualquer momento.

Nome por extenso: _____

RG: _____

Local e Data: _____

Assinatura: _____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária, o CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO deste paciente ou representante legal para participação neste estudo.

Pesquisador

APÊNDICE I – Manuscrito submetido ao periódico *Epilepsia*

Epilepsia



Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis is infrequently associated with neuronal autoantibodies

Journal:	<i>Epilepsia</i>
Manuscript ID	EPI-00113-2018
Manuscript Type:	Brief Communication (includes Case Reports)
Date Submitted by the Author:	04-Feb-2018
Complete List of Authors:	<p>Nobrega-Jr, Adauto; Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas Gregory, Christian; Universidade Federal de Santa Catarina, Curso de Graduação em Medicina Schlindwein-Zanini, Rachel; Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Psicologia Neves, Fabrício; Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas Wolf, Peter; Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Neurociências Aplicadas, Departamento de Clínica Médica; Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Serviço de Neurologia, Departamento de Clínica Médica; Danish Epilepsy Centre, Epilepsi hospitalet Walz, Roger; Universidade Federal de Santa Catarina, Hospital Universitário, Centro de Epilepsia de Santa Catarina (CEPESC); Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAp) Steindel, Mario; Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia (MIP) Lin, Katia; Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Neurologia; Universidade Federal de Santa Catarina, Hospital Universitário, Centro de Epilepsia de Santa Catarina (CEPESC); Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAp)</p>
Key Words:	Autoantibodies, Temporal Lobe Epilepsy, Hippocampal Sclerosis

SCHOLARONE™
Manuscripts

MESIAL TEMPORAL LOBE EPILEPSY WITH HIPPOCAMPAL SCLEROSIS IS
INFREQUENTLY ASSOCIATED WITH NEURONAL AUTOANTIBODIES

Adauto W. Nóbrega-Jr¹; Christian P. Gregory²; Rachel Schlindwein-Zanini³;
Fabrício de Souza Neves¹; Peter Wolf^{4,5}; Roger Walz⁵; Mario Steindel⁶; Katia Lin⁵.

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil.

²Graduação em Medicina, UFSC, Florianópolis, SC, Brazil

³Departamento de Psicologia, Hospital Universitário (HU), UFSC, Florianópolis, SC, Brazil

⁴Centro de Neurociências Aplicadas, HU, UFSC, Florianópolis, SC, Brazil; Serviço de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, HU, UFSC, Florianópolis, SC, Brazil; Danish Epilepsy Centre, Dianalund, Denmark

⁵Centro de Neurociências Aplicadas, HU, UFSC, Florianópolis, SC, Brazil; Centro de Epilepsia do Estado de Santa Catarina, CEPESC, HU, UFSC, Florianópolis, SC, Brazil; Serviço de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, HU, UFSC, Florianópolis, SC, Brazil

⁶Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia (MIP), UFSC, Florianópolis, SC, Brazil

Contact: Adauto W. da Nóbrega Jr, Rua da Vitória Régia, 384 – Santa Mônica – Florianópolis – Santa Catarina – Brazil. Zip Code 88037-130. Phone Number: +55 48 3721-9149. Email: adauctojunior@yahoo.com.br

Keywords: Autoantibodies, Temporal Lobe Epilepsy, Hippocampal Sclerosis

Number of text pages: 9

Number of words: 1788

Number of references: 17

Number of figures: 1

Number of tables: 1

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Summary

Medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE-HS) is characterized by its well-defined clinical profile. Limbic encephalitis is increasingly recognized as a possible etiology of adult onset MTLE-HS and autoantibodies against neuronal proteins have been detected in patients even without previous signs of encephalitis. The aim of this study is to analyze the prevalence of specific autoantibodies in a homogeneous group of patients with definite diagnosis of MTLE-HS. A case-control study was carried out with 100 consecutive MTLE-HS patients and 50 healthy controls. Subjects' sera were tested by indirect immunofluorescence assay for detection of autoantibodies against cell-surface and synaptic antigens (anti-NMDA-R, anti-CASPR2, anti-LG11, anti-GABA-B-R, anti-AMPA-1-R and anti-AMPA-2-R) and enzyme-linked immunosorbent assay for detection of autoantibodies against intracellular antigens (anti-GAD65). Patients and controls' mean age were 41.2 vs. 42 years, and 55% vs. 56% were female. Mean duration of epilepsy was 27.2 years. No neuronal autoantibodies were found in both groups, except for anti-GAD65 in 3 patients and 2 controls. This study adds to the mounting evidence that, in Brazilian patients, MTLE-HS may be infrequently associated with these specific neuronal autoantibodies, despite the fact that one recent study had shown the opposite.

Keywords: Autoantibodies, Temporal Lobe Epilepsy, Hippocampal Sclerosis

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Introduction

There is a growing interest in the immunological aspects of several neurological diseases. Limbic encephalitis, one of the prototypical neurological autoimmune diseases, is increasingly associated with adult onset mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE-HS)¹. MTLE-HS is characterized by its well-defined clinical profile, and its frequent refractoriness to treatment. The pathogenesis of MTLE-HS is not fully understood, but evidences suggest that multifactorial mechanisms like genetic, environmental and immunological factors are involved². In recent years, autoantibodies directed to neuronal proteins have been detected in patients with epilepsy without signs of previous encephalitis³, indicating possibilities of immunotherapy-responsive disorders and respective treatments⁴. A recent study by Vanli-Yavuz et al⁵, found a 22.5% prevalence of neuronal autoantibodies in MTLE-HS patients. To investigate the external validation of Vanli-Yavuz et al. findings, the aim of the present study was to analyze the prevalence of neuronal autoantibodies in patients with definite diagnosis of MTLE-HS from a different immunogenetic background.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Methods

A case-control study was carried out with 100 consecutive patients who fulfilled Wieser's criteria for MTLE-HS as previously described² followed for at least one year by two board-certified clinical neurophysiologists/epileptologists (KL, RW) in a tertiary referral hospital for the comprehensive care of epilepsy - Epilepsy Surgery Center of Santa Catarina - University Hospital of Federal University of Santa Catarina in Florianopolis, Brazil (with a catchment area of 6 million people). All patients had a 1.5 Tesla magnetic resonance imaging (MRI) and scalp electroencephalogram (EEG) supporting the diagnosis.

Fifty age and gender-matched controls, without neurologic, psychiatric and autoimmune diseases were also included. They were recruited among hospital staff and orthopedic and surgery patients' caregivers who were unrelated to the MTLE-HS patients (for minimizing the influence of inherited conditions).

Clinical and demographic data were obtained: precipitating factors, age of seizure onset, duration of epilepsy, type and frequency of seizures according to Fisher et al., 2017⁶, antiepileptic medications, history of status epilepticus, insomnia, past history of autoimmune or other diseases and family history of neurological and psychiatric diseases. None patients had clinical signs and symptoms suggesting an active limbic encephalitis.

Serum of all individuals was collected and stored at -80°C for further analysis. The main neuronal autoantibodies associated with autoimmune encephalitis were tested. Autoantibodies to cell-surface and synaptic antigens (anti-NMDA receptor, anti-CASPR2, anti-LGI1, anti-GABA-B receptor, anti-AMPA-1 receptor and anti-AMPA-2 receptor) were tested using an Indirect

1
2
3 Immunofluorescence commercial kit from Euroimmun-AG (Luebeck – Germany).
4
5 Autoantibodies against intracellular synaptic antigens (anti-GAD65) were tested
6
7 with Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) commercial kit also from
8
9 Euroimmun-AG (Luebeck – Germany). All IFI reactions were read independently
10
11 by two trained researches (AWNJ, physician and MS, biologist), in a blinded
12
13 condition for both cases and controls. A third party, a technical personnel from
14
15 Euroimmun (TC), read the doubtful results and an agreement was reached.
16
17

18
19 In order to minimize the possibility of false-negatives, we also tested the
20
21 sera of one patient who fulfilled Graus' clinical criteria of autoimmune
22
23 encephalitis⁷ for these same autoantibodies as real-life positive control, along
24
25 with the Euroimmun kit standardized positive control.
26
27

28
29 All procedures were carried out in accordance with the Code of Ethics of
30
31 the World Medical Association and the Uniform Requirements for manuscripts
32
33 submitted to Biomedical Journals. The study was only started after approval by
34
35 the Ethics Committee for Human Research of the Federal University of Santa
36
37 Catarina, Florianopolis, Brazil (CAAE 36583614.3.0000.0114). All subjects signed
38
39 an informed consent form and voluntarily agreed to participate in this study.
40
41

42
43 The sample size was estimated on the basis of a previous study, which
44
45 showed a prevalence of 22.5% of neuronal autoantibodies in MTL-E-HS patients⁵.
46
47 After the Bonferroni correction for multiple comparisons (7 different
48
49 autoantibodies tested) the “p” level was adjusted for 0.007 and power to find a
50
51 prevalence of 15% of autoantibodies in our sample (100 patients and 50
52
53 controls) was 80%.

54
55 Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation (SD),
56
57 while categorical variables were expressed as percentages. Differences in the
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

distribution of demographic and clinical variables between patients with and without autoantibodies positivity were determined by Chi-square test, Fisher's exact test, Student's *t* test, Pearson's correlation. In this analysis no correction was applied for multiple comparisons and a value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

For Review Only

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Results

Patients' mean age was 41.2 ± 11.9 years (range 18-67) and of controls, 42 ± 13.1 years (range 19-72); 55% of patients and 56% of controls were female.

Forty three percent of patients had precipitating events: 25% febrile seizures, 7% central nervous system infection/inflammation, 5% cerebral hypoxia, 4% head trauma and 2% other events – one patient had neonatal hypoglycemia and one patient had a history of fever and left hemiplegia. One patient had both febrile seizures and cerebral hypoxia. Mean age at event was 21.7 ± 19.5 months (range 0–60 months).

Regular seizures begun at an average age of 14 years and mean duration of epilepsy was 27.2 ± 13.4 years (range 1-56).

Current seizure type was as following: no seizures 1%, focal onset nonaware 93%, focal onset aware 69%, focal to bilateral tonic-clonic 46%. The mean frequency of focal onset aware and/or nonaware seizures was 6.38/month and focal to bilateral tonic-clonic seizures was 0.74/month.

Patients were on a 2.7 mean number of antiepileptic drugs, and the most commonly used medications were carbamazepine 72%, phenobarbital 37%, clobazam 31%, and valproate 16%. Seventy percent of the patients met the criteria for drug resistant epilepsy according to Kwan et al., 2010⁸. Twenty-one percent had at least one episode of status epilepticus.

Four patients had a history of autoimmune disease (2 multiple sclerosis, 1 systemic sclerosis and 1 ulcerative colitis). Fifty-three percent of the patients had other first or second-degree relatives with history of epilepsy.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Thirteen percent had a history compatible with a psychotic episode and no patient had reported depressive or anxiety disorder. Thirty five percent had insomnia.

Forty-six percent had left, 40% right and 14% bilateral hippocampal sclerosis at MRI. Thirteen percent had non-specific white matter lesions with non-predominant location. Forty-five percent had bursts of focal slow waves and 59% had interictal paroxysmal epileptiform discharges on scalp EEG.

Anti-NMDA receptor, anti-CASPR2, anti-LGI1, anti-GABA-B receptor, anti-AMPA-1 receptor and anti-AMPA-2 receptor were not found in either group (Figure 1). The patient who fulfilled Graus' clinical criteria of autoimmune encephalitis⁷, who was tested as real-life positive control, had positive results towards anti-NMDA-R autoantibody.

Anti-GAD (Figure 1) was found in 3 patients and in 2 controls ($p=0.75$). Mean concentration in positive patients was 1309.9 ± 918.2 UI/mL and in positive controls, 116.6 ± 149.1 UI/mL ($p=0.18$). Two patients had high anti-GAD titers (>1000 UI/mL), but none of the controls ($p=0.30$). There was no difference between anti-GAD positive and anti-GAD negative patients, regarding clinical-demographic characteristics, except for the presence of autoimmune diseases (Table 1).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Discussion

There are few studies on neuronal autoantibodies in a homogeneous group specifically with MTLE-HS. To the best of our knowledge there are only three studies in that field – besides ours – two from Turkey^{5;9} and one from Brazil (presented in a poster session in a regional neurology congress)¹⁰.

Our study challenges the previous published study from Vanli-Yavuz et al.⁵ which showed a 22.5% prevalence of neuronal autoantibodies (anti-CASPR2, anti-uncharacterized VGKC complex antigens, anti-GLY-R, anti-NMDA-R and anti-GABA-A-R) in MTLE-HS patients. That study also tested but did not detect any anti-GAD, anti-LGI1 and anti-AMPA-R antibodies.

The present study is in accordance with the study by Tezer et al⁹ that did not find any neuronal antibodies in 15 pathologically proven cases of hippocampal sclerosis. Another unpublished study, from Brazil, found 4.4% of anti-NMDA-R in 45 MTLE-HS patients, without signs of acute limbic encephalitis¹⁰. In a recent study, von Podewils et al¹¹ also reported a relatively low prevalence of neuronal autoantibodies (two patients, 3.03%, both anti-CASPR2 and MTLE) in patients with late-onset seizures.

Additionally, and similar to our study, anti-GAD was detected in only one patient with MTLE-HS (3.8%) from another institution in Turkey, but it was not different from healthy controls¹². The presence of anti-GAD in patients with epilepsy has been reported, especially in temporal lobe epilepsy, in whom the antibody titers tended to be higher¹³. It was higher among our patients, but it did not reach a statistically significant difference.

Vanli-Yavuz et al. reported a 20% of coexisting autoimmune disease in the seropositive group, but it was not statistically different from the seronegative

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

group⁵. In our study, other autoimmune diseases were observed more frequently among the anti-GAD positive group. The presence of anti-GAD titers, therefore, could represent an epiphenomenon and not the direct cause of epilepsy.

One significant difference between our study and others is the low frequency of febrile seizures as causative event in our population: febrile seizures were reported by only 25% of our patients versus 64% in the study by Vanli-Yavuz et al.⁵ and 45.5% in the study by Tezer et al.⁹. Although this may be explained by underreporting, we may hypothesize that different mechanisms of the initial event can be more or less related to the appearance of neuronal autoantibodies. Comparing to other causative events, febrile seizures are probably the more immunogenic ones: neurotropic viral infections have a role in febrile seizures¹⁴ and they can lead to the presentation of *self* neuronal antigens to the immune system, inducing the formation of autoantibodies. Increased hippocampal IL-1 β was demonstrated in animal models of febrile seizures, which is an evidence of active brain inflammation (a proper scenario to antigen presentation) during febrile seizures¹⁵.

Our patients were not tested for anti-GLYR and VGKC complex antigens which were detected in 4.5 and 3.6% respectively of patients investigated by Vanli-Yavuz et al.⁵. Our findings are limited to serum autoantibodies. However, it has been described that some neuronal autoantibodies disclose a higher sensitivity in the cerebrospinal fluid⁷.

The controversial results might be also explained by genetic and environment differences between the two studied populations. Human Leucocyte Antigen (HLA) proteins mediate complex interaction of the immune system with the environment¹⁶. A Turkish study from 2002¹⁶ analyzed the HLA

1
2
3 profile from MTLE-HS patients. It showed a significantly high frequency of HLA-
4 DQ2, HLA-DR4 and HLA-DR7 in this population. However, a 2015 Brazilian
5 study¹⁷ failed to demonstrate any association with HLA types in the Brazilian
6
7 MTLE-HS patients.
8
9

10
11
12 Another possible explanation for the lack of neuronal autoantibodies in
13 our patients is a finding by Tezer et al.⁹ that encountered parenchymal-
14 perivascular CD3⁺ and CD8⁺ T cells infiltration on hippocampal tissue of MTLE-
15 HS refractory patients that undergone temporal resection. Therefore, they
16 hypothesized an important role of T-cell mediated immunopathology in these
17 patients. There were no signs of IgG deposition on those tissues.
18
19

20
21 This is the second largest consecutive series of MRI confirmed
22 homogeneous MTLE-HS patients group, systematically investigated for neuronal
23 autoantibodies in an immunogenetically different population, challenging Vanli-
24 Yavuz et al.⁵ recent findings. In our population, MTLE-HS is infrequently
25 associated with the presence of the mentioned neuronal autoantibodies. These
26 results do not support the external validation for the association between serum
27 autoantibodies and MTLE-HS.
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Acknowledgment

The authors: KL holds a CNPq (Brazilian Council for Scientific and Technologic Development, Brazil) PQ2 Research Fellowship (Process No. 307861/2013-9), RW holds a CNPq PQ1B Research Fellowship (Process No. 306043/2011-4), and PW holds a Special visiting researcher - Fellowship in Brazil - Science Without Borders Program - Project MEC/MCTI/CAPES/CNPq/FAPs - Process No. 88881.030478/2013-01 - from CAPES. RW and KL are supported by PRONEX Program (Programa de Núcleos de Excelência - NENASC Project) of FAPESC-CNPq-MS, Santa Catarina Brazil (Process No. 56802/2010).

The authors thank Thiago Carvalho, a product specialist from Euroimmun (São Paulo, Brazil), for his technical support.

This study was supported by CAPES - Project MEC/MCTI/CAPES/CNPq/FAPs - Process No. 88881.030478/2013-01.

Disclosure

None of the authors has any conflict of interest to disclose.

Ethical Publication Statement

We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines

Table 1 - Clinical-demographic characteristics for Anti-GAD positive and negative patients

	Anti-GAD negative	Anti-GAD positive	p
Sex, Female (%)	53.6	100	0.11
Mean Age (years)	41.25	41	0.97
Precipitating Event			
None	57.7	33.3	
(%)			
Cerebral Hypoxia	5.2	0	
Febrile Seizure	24.7	33.3	0.58
Head Trauma	4.1	0	
CNS infection	6.2	33.3	
Other	2.1	0	
Mean Age at Precipitating Event (months)	22	15	0.63
Mean Age of Regular Seizures Onset (years)	13.7	23	0.20
Duration of Epilepsy (years)	27.5	18	0.23
Refractory Seizures (%)	70.1	66.7	0.90
Status Epilepticus (%)	21.6	0	0.37
Autoimmune Diseases (%)*	3.1	33.3	0.008
Psychotic Episodes (%)	13.4	0	0.50
Insomnia (%)	35.1	33.3	0.95
MRI – HS			
Bilateral	13.4	33.3	
Left	45.4	66.7	0.31
Right	41.2	0	
EEG			
Temporal paroxysmal epileptiform discharges	59.8	33.3	0.36

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Bursts of focal slow	43.3	100	0.052
waves			

*2 patients with multiple sclerosis, 1 with systemic sclerosis and 1 with ulcerative colitis
CNS, central nervous system; MRI, magnetic resonance imaging; HS, hippocampal sclerosis; EEG, electroencephalogram

For Review Only

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

References

1. Soeder BM, Gleissner U, Urbach H, et al. Causes, presentation and outcome of lesional adult onset mediotemporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:894-899.
2. Wieser HG. Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis. *Epilepsia* 2004;45:695-714.
3. Mantegazza R, Bernasconi P, Baggi F, et al. Antibodies against GluR3 peptides are not specific for Rasmussen's encephalitis but are also present in epilepsy patients with severe, early onset disease and intractable seizures. *J Neuroimmunol* 2002;131:179-185.
4. Iorio R, Assenza G, Tombini M, et al. The detection of neural autoantibodies in patients with antiepileptic-drug-resistant epilepsy predicts response to immunotherapy. *Eur J Neurol* 2015;22:70-78.
5. Vanli-Yavuz EN, Erdag E, Tuzun E, et al. Neuronal autoantibodies in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:684-692.
6. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:522-530.
7. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391-404.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

8. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-1077.
9. Tezer FI, Firat A, Tuzun E, et al. Immunopathology in drug resistant mesial temporal lobe epilepsy with different types of hippocampal sclerosis. *Int J Neurosci* 2017:1-8.
10. Watanabe N, Lizcano A, Barbosa R, et al. Co-ocorrência de autoanticorpos anti-RNMDA em pacientes com epilepsia do lobo temporal e esclerose hipocampal. In Editor (Ed)^(Eds) Book Co-ocorrência de autoanticorpos anti-RNMDA em pacientes com epilepsia do lobo temporal e esclerose hipocampal: Guarujá; Brazil; 2017.
11. von Podewils F, Suesse M, Geithner J, et al. Prevalence and outcome of late-onset seizures due to autoimmune etiology: A prospective observational population-based cohort study. *Epilepsia* 2017;58:1542-1550.
12. Ceyhan Dirican A, Elibirlik S, Koksall A, et al. Evaluation of Glutamic Acid Decarboxylase Antibody Levels in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy and Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis. *Noro Psikiyatr Ars* 2016;53:253-256.
13. Liimatainen S, Peltola M, Sabater L, et al. Clinical significance of glutamic acid decarboxylase antibodies in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:760-767.
14. Millichap JG, Millichap JJ. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2006;35:165-172.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

15. Heida JG, Moshe SL, Pittman QJ. The role of interleukin-1beta in febrile seizures. *Brain Dev* 2009;31:388-393.

16. Ozkara C, Altintas A, Yilmaz E, et al. An association between mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis and human leukocyte antigens. *Epilepsia* 2002;43:236-239.

17. Horta WG, Parabela E, Figueiredo A, et al. Genetic association study of the HLA class II alleles DRB1, DQA1, and DQB1 in patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy associated with mesial hippocampal sclerosis. *Seizure* 2015;31:7-11.

For Review Only

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figure Legend

Figure 1: Indirect Immunofluorescence and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay results. (A) Indirect Immunofluorescence Anti-NMDA receptor positive kit control; (B) Indirect Immunofluorescence Anti-NMDA receptor negative patient; (C) Enzyme-Linked Immunosorbent Assay plate. In the first column (wells A1 to H1): positive kit control (A1), negative kit control (B1), and six kit calibrators with decrescent anti-GAD concentrations (C1 to H1). The other wells are patients and controls' results.

For Review Only

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

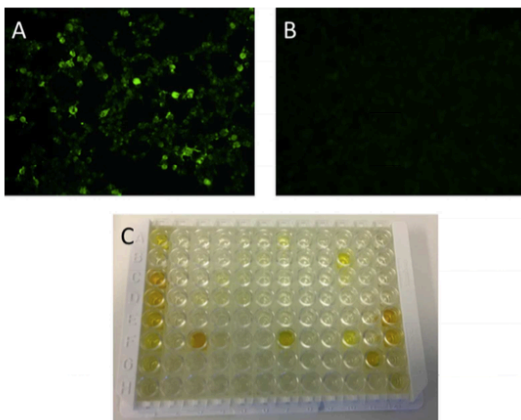


Figure 1: Indirect Immunofluorescence and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay results. (A) Indirect Immunofluorescence Anti-NMDA receptor positive kit control; (B) Indirect Immunofluorescence Anti-NMDA receptor negative patient; (C) Enzyme-Linked Immunosorbent Assay plate. In the first column (wells A1 to H1): positive kit control (A1), negative kit control (B1), and six kit calibrators with decreasing anti-GAD concentrations (C1 to H1). The other wells are patients and controls' results.

254x203mm (72 x 72 DPI)

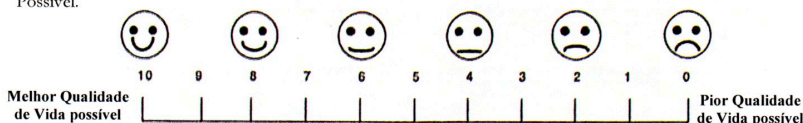
ANEXO A – Escala QOLIE-31

QUALIDADE DE VIDA PONDERADA PELO PACIENTE EM EPILEPSIA QOLIE – 31

NOTA: Se você teve uma crise parcial simples ou complexa nas últimas quatro horas, ou uma crise tônico-clônica generalizada nas últimas 24 horas, por favor, adie o preenchimento deste questionário.

Estas questões são sobre sua saúde e atividades do dia-a-dia. Responda cada questão circulando a resposta que mais se aproxime da forma como está sua saúde. Caso não esteja seguro da resposta, responda da forma mais honesta possível.

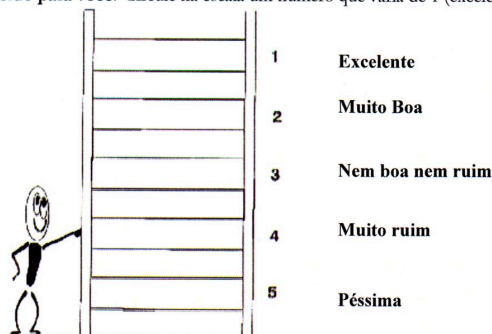
1. Em geral, como você classificaria sua **Qualidade de Vida**? Circule um número na escala que varia de 0 a 10, onde 0 corresponde a **Pior Qualidade de Vida** possível e 10 a **Melhor Qualidade de Vida** Possível.



As questões seguintes são sobre **como você tem se sentido e como as coisas têm sido para você nas últimas 4 semanas**. Para cada questão indique a resposta que mais se aproxime de **como tem se sentido**. Circule um número na escala que varia de 1 (todo tempo) a 6 (nunca). **Com que frequência, nas últimas 4 semanas, você:**

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
2. Sentiu-se cheio de disposição, de ânimo?	1	2	3	4	5	6
3. Sentiu-se muito nervoso?	1	2	3	4	5	6
4. Sentiu-se tão triste que nada o animava?	1	2	3	4	5	6
5. Sentiu-se calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
6. Sentiu-se cheio de energia?	1	2	3	4	5	6
7. Sentiu-se desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
8. Sentiu-se esgotado?	1	2	3	4	5	6
9. Sentiu-se feliz?	1	2	3	4	5	6
10. Sentiu-se cansado?	1	2	3	4	5	6
11. Preocupa-se em ter outra crise?	1	2	3	4	5	6
12. Teve dificuldade de raciocinar e resolver problemas (como fazer planos, tomar decisões, aprender coisas novas)?	1	2	3	4	5	6
13. Você diminuiu suas atividades sociais, como visitar amigos ou parentes próximos por problemas com a sua saúde?	1	2	3	4	5	6

14. Como tem sido sua **Qualidade de Vida nas últimas 4 semanas**, ou seja, **como as coisas têm sido para você?** Circule na escala um número que varia de 1 (excelente) a 5 (péssima).



15. Nas últimas 4 semanas, você teve **problemas com sua memória**, ou seja problemas para lembrar das coisas? Circule um número na escala que varia de 1 (Bastante Problema) a 4 (Nenhum Problema).

Sim, bastante problema	Sim, algum problema	Sim, só um pouco de problema	Não, nenhum problema
1	2	3	4

16. Nas últimas 4 semanas, você teve **problemas com sua memória** (ou seja, lembrar-se das coisas que as pessoas disseram) no seu trabalho ou atividades diárias?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
1	2	3	4	5	6

As perguntas seguintes estão relacionadas a **problemas de concentração**. Nas últimas 4 semanas, com que frequência você teve problemas para concentrar-se (ou seja, manter-se pensando em uma determinada atividade) e o quanto esses problemas interferiram no seu dia-a-dia.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
17. Problemas para concentrar-se durante uma leitura.	1	2	3	4	5	6
18. Problemas para manter sua atenção em alguma atividade por algum tempo?	1	2	3	4	5	6

As questões seguintes relacionam-se com **problemas que a epilepsia ou a medicação** podem ter causado em certas atividades, nas últimas 4 semanas.

	Sim, bastante	Sim, moderadamente	Sim, só um pouco	Sim, às vezes	Não, nenhum
19. No lazer.	1	2	3	4	5
20. Na direção de veículos.	1	2	3	4	5

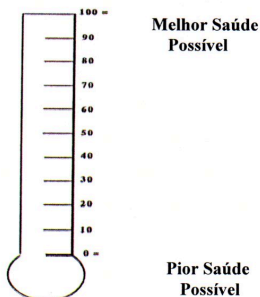
As perguntas seguintes estão relacionadas em **como você tem se sentido em relação às suas crises**.

	Sim, bastante	Sim, moderadamente	Sim, só um pouco	Sim, Às vezes	Não, nenhum
21. Você tem medo de ter outra crise nas próximas 4 semanas?	1	2	3	4	5
22. Você se preocupa em machucar-se durante uma crise?	1	2	3	4	5
23. Preocupa-se em se envergonhar ou ter problemas sociais devido a crise?	1	2	3	4	5
24. Você se preocupa pelos efeitos colaterais que a medicação possa lhe causar se tomada por um longo período, ou seja, que ela possa fazer mal para seu organismo?	1	2	3	4	5

Indique o quanto os seguintes problemas abaixo o incomodam. Circule um número na escala que varia de 1 (Não Incomoda) a 5 (Incomoda Extremamente).

	Sim, incomoda extremamente	Sim, incomoda bastante	Sim, incomoda só um pouco	Sim, incomoda às vezes	Não incomoda
25. As crises epilépticas	5	4	3	2	1
26. Problemas de Memória, ou seja, dificuldade para lembrar das coisas.	5	4	3	2	1
27. Dificuldade no trabalho.	5	4	3	2	1
28. Dificuldades sociais, ou seja, sentir-se impedido de se relacionar com outras pessoas ou fazer atividades fora de casa.	5	4	3	2	1
29. Efeitos colaterais da medicação no organismo?	5	4	3	2	1
30. Efeitos colaterais da medicação no raciocínio, para pensar, para se concentrar?	5	4	3	2	1

31. Quanto você acha que sua saúde está boa ou ruim? No termômetro abaixo a **melhor saúde possível** corresponde a **100** e a **pior saúde possível** corresponde a **0**. Circule um número na escala que melhor indica **como você se sente em relação a sua saúde**. Ao responder, **considere a epilepsia** como sendo parte da sua saúde.



ANEXO B – Escala HADS

Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)

DOBRE AQUÍ

Os médicos estão cientes de que as emoções cumprem um papel importante na maioria das enfermidades. Se o seu médico conhecer os seus sentimentos, ele estará mais capacitado a ajudá-lo/a.

Este questionário foi desenvolvido para ajudar o seu médico a saber como você se sente. Leia cada item abaixo e sublinhe a resposta que mais se assemelha a como você vem se sentindo nos últimos 7 dias. Ignore os números impressos na margem do questionário.

Não gaste muito tempo pensando em cada resposta, provavelmente, a sua reação imediata a cada item será mais precisa que uma resposta longa e excessivamente refletida.

DOBRE AQUÍ

A	D		A	D
		1) Eu me sinto tenso/a ou ansioso/a		
3		Quase sempre		
2		Freqüentemente		
1		Às vezes		
0		Nunca		
		2) Eu ainda desfruto das coisas das quais eu desfrutava		
0		Tanto quanto antes		
1		Menos do que antes		
2		Muito pouco		
3		Não, nada		
		3) Eu tenho uma sensação de medo, como se algo horrível estivesse a ponto de acontecer		
3		Sim, e muito forte		
2		Sim, mas não muito forte		
1		Um pouco, mas isso não me preocupa		
0		Nunca		
		4) Eu consigo rir e ver o lado divertido das coisas		
0		Tanto quanto de costume		
1		Agora nem tanto		
2		Agora muito menos		
3		Não, de jeito nenhum		
		5) Pensamentos preocupantes invadem a minha mente		
3		Quase sempre		
2		Freqüentemente		
1		Às vezes		
0		Quase nunca		
		6) Eu me sinto alegre		
3		Nunca		
2		Raramente		
1		Às vezes		
0		Quase sempre		
		7) Eu sou capaz de ficar sentado/a calmamente e me sentir relaxado/a		
0		Sempre		
1		Freqüentemente		
2		Raramente		
3		Nunca		
		8) Eu sinto que estou me tornando mais lento/a		
		Quase o tempo todo	3	
		Muito freqüentemente	2	
		Às vezes	1	
		Nunca	0	
		9) Eu tenho uma sensação de medo, que me dá um nó no estômago		
		Nunca	0	
		Às vezes	1	
		Freqüentemente	2	
		Muito freqüentemente	3	
		10) Eu perdi o interesse pela minha aparência		
		Eu não cuida mais de mim	3	
		Freqüentemente eu não me cuida tanto quanto deveria	2	
		Às vezes eu não me cuida tanto quanto deveria	1	
		Eu me cuida como sempre me cuidei	0	
		11) Eu me sinto agitado/a, como se devesse estar fazendo algo		
		Quase sempre	3	
		Freqüentemente	2	
		Raramente	1	
		Nunca	0	
		12) Eu espero pelas coisas com prazer		
		Tanto quanto sempre	0	
		Um pouco menos do que antes	1	
		Muito menos do que antes	2	
		Não, nem um pouco	3	
		13) Eu tenho sensações repentinas de pânico		
		Muito freqüentemente	3	
		Freqüentemente	2	
		Raramente	1	
		Nunca	0	
		14) Eu sou capaz de desfrutar de um bom livro ou de um programa de rádio ou de televisão		
		Freqüentemente	0	
		Às vezes	1	
		Raramente	2	
		Quase nunca	3	

Agora, verifique se você respondeu a todas as perguntas.

Este formulário deve ser reproduzido para uso junto à instituição responsável por sua comercialização e dentro dos termos e condições de uso estabelecidos pelo editor. Direitos autorais da HADS © R.P. Snaith e A.S. Zigmond, 1983, 1992, 1994. Itens do formulário de registro publicados originalmente em Acta Psychiatrica Scandinavica 67, 361-70, com direitos autorais de Munksgaard International Publishers Ltd, Copenhagen, 1983. Publicado por rferNelson Publishing Company Ltd, The Chiswick Centre, 414 Chiswick High Road, London, W4 5TF, UK. Todos os direitos reservados. O rferNelson é uma divisão da Granada Learning Limited.

ANEXO C – Formulário de Pontuação QOLIE-31

QOLIE-31 SCORING FORM

Scale/Item Numbers	Response						Subtotal	Final Score, 0-100 point scale
	1	2	3	4	5	6		
Seizure Worry								
11.	0	20	40	60	80	100	_____	
21.	0	33.3	66.7	100	—	—	_____	
22.	0	50	100	—	—	—	_____	
23.	0	33.3	66.7	100	—	—	_____	
25.	100	75	50	25	0	—	_____	
							TOTAL: _____	+ 5 = _____
Overall Quality of Life								
1.	(multiply response by 10)						_____	
14.	100	75	50	25	0	—	_____	
							TOTAL: _____	+ 2 = _____
Emotional Well-Being								
3.	0	20	40	60	80	100	_____	
4.	0	20	40	60	80	100	_____	
5.	100	80	60	40	20	0	_____	
7.	0	20	40	60	80	100	_____	
9.	100	80	60	40	20	0	_____	
							TOTAL: _____	+ 5 = _____
Energy/Fatigue								
2.	100	80	60	40	20	0	_____	
6.	100	80	60	40	20	0	_____	
8.	0	20	40	60	80	100	_____	
10.	0	20	40	60	80	100	_____	
							TOTAL: _____	+ 4 = _____
Cognitive								
12.	0	20	40	60	80	100	_____	
15.	0	33.3	66.7	100	—	—	_____	
16.	0	20	40	60	80	100	_____	
17.	0	20	40	60	80	100	_____	
18.	0	20	40	60	80	100	_____	
26.	100	75	50	25	0	—	_____	
							TOTAL: _____	+ 6 = _____
Medication Effects								
24.	0	33.3	66.7	100	—	—	_____	
29.	100	75	50	25	0	—	_____	
30.	100	75	50	25	0	—	_____	
							TOTAL: _____	+ 3 = _____
Social Function								
13.	0	20	40	60	80	100	_____	
19.	0	25	50	75	100	—	_____	
20.	0	25	50	75	100	—	_____	
27.	100	75	50	25	0	—	_____	
28.	100	75	50	25	0	—	_____	
							TOTAL: _____	+ 5 = _____

ANEXO D – Fórmula para calcular o escore total

FORMULA FOR CALCULATING QOLIE-31 OVERALL SCORE

QOLIE-31 Scale	Final Scale Score	×	Weight	=	Subtotal
Seizure worry	_____	×	.08	=	_____ (a)
Overall quality of life	_____	×	.14	=	_____ (b)
Emotional well-being	_____	×	.15	=	_____ (c)
Energy/fatigue	_____	×	.12	=	_____ (d)
Cognitive functioning	_____	×	.27	=	_____ (e)
Medication effects	_____	×	.03	=	_____ (f)
Social functioning	_____	×	.21	=	_____ (g)
OVERALL SCORE: Sum subtotals (a) through (g) =					_____

ANEXO E – Página do site Plataforma Brasil com a aprovação do Projeto

The screenshot displays the 'Plataforma Brasil' website interface. At the top, there is a navigation bar with the logo and user information: 'Katia Lin - Pesquisador | V3.0' and 'Seu envio registra em: 37min 08'. Below the navigation bar are three buttons: 'Público', 'Pesquisador', and 'Alterar Meus Dados'. The main content area is titled 'DETALHAR PROJETO DE PESQUISA' and contains the following information:

- DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA**
- Título da Pesquisa:** AFDANTICÓRPOS E MECANISMOS IMUNOLÓGICOS NA EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL POR ESCLEROSE MESIAL TEMPORAL E PROGNÓSTICO
- Pesquisador Responsável:** Katia Lin
- Área Temática:**
- Versão:** 2
- CIAE:** S0052914.3.0000.0114
- Submetido em:** 22/10/2014
- Instituição Proponente:** Universidade Federal de Santa Catarina
- Situação da Versão do Projeto:** Aprovado
- Localização atual da Versão do Projeto:** Pesquisador Responsável
- Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

A circular stamp with the text 'COORDENADOR' is visible on the right side of the project details. Below the details, there is a 'Comprovante de Receção' with a PDF icon and the file name 'PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_351947'. The bottom section is titled 'DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA' and shows a tree view of documents under the selected version 'Versão Atual Aprovada (PD) - Versão 2'. The document list includes:

- Projeto Original (PO) - Versão 2
- Documentos do Projeto
 - Folha de Rosto - Submissão 1
 - Informações Básicas do Projeto - Subm
 - Outros - Submissão 1
 - Projeto Detalhado / Brochura Investigat
 - TCLE / Termos de Assentimento / Justif
 - Apreciação 1 - Matemática Carmela Dutra
- Projeto Completo

Tipo de Documento	Situação	Arquivo	Postagem	Ações
-------------------	----------	---------	----------	-------

ANEXO F – Relatório Final da Pesquisa



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
 CAMPUS UNIVERSITÁRIO - TRINDADE CEP: 88040-900 - FLORIANÓPOLIS -
 SC
 TELEFONE (048) 234-1755 - FAX (048) 234-4069

UNIVERSIDADE FEDERAL SANTA CATARINA COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS	Relatório Parcial () Relatório Final (x) de Projeto de Pesquisa	Departamento PPGCM
--	---	--

Data de entrada do projeto no CEP: 20/10/2014	Data de apresentação do Relatório: 06/02/2018
---	---

1) Título do Projeto: Autoanticorpos e Mecanismos Imunológicos na Epilepsia do Lobo Temporal Associada à Esclerose Mesial Temporal e Prognóstico
--

2) Nome do Pesquisador Responsável: Katia Lin <div style="text-align: center; font-family: cursive; color: blue; font-size: 1.2em;">Katia Lin</div> <hr style="width: 20%; margin-left: auto; margin-right: auto;"/> Pesquisador Responsável
--

3) Nome do Pesquisador Principal: Katia Lin <div style="text-align: center; font-family: cursive; color: blue; font-size: 1.2em;">Katia Lin</div> <hr style="width: 20%; margin-left: auto; margin-right: auto;"/> Pesquisador Principal
--

4) Registro no CEP: 36583614.3.0000.0114	5) Relatório referente ao período: 2014-2018
--	--

5) Área de Conhecimento Grande Área 2. Ciências Biológicas; Grande Área 4. Ciências da Saúde
--

6) Etapa atual de desenvolvimento:

Concluído.

7) Atividades desenvolvidas e resultados obtidos

Após a coleta de dados clínico, demográficos, de exames complementares e após a análise do soro de pacientes e controles, pode-se concluir:

1. A prevalência de autoanticorpos neuronais (anti-NMDA-R, anti-CASPR2, anti-LG11, anti-GABA-B-R, anti-AMPA-1-R e anti -AMPA-2-R e anti-GAD) é baixa em pacientes com ELTM-EH.
2. Apenas anti-GAD foi positivo em 3% de pacientes com ELTM-EH, o que não diferiu da população controle.
3. Não foi possível correlacionar a prevalência de autoanticorpos neuronais em pacientes com ELTM-EH refratários ao tratamento clínico daqueles sem crises.

8) Apresentação em eventos científicos:

Pôster apresentado no 32nd *International Epilepsy Congress*, realizado em Barcelona, Espanha, no período de 2 a 6 de setembro de 2017. Foi um dos premiados na categoria “*Best Abstract Contribution*”.

9) Publicações

Os resultados finais da dissertação foram submetidos ao periódico *Epilepsia*, revista oficial da *International League Against Epilepsy* (ILAE) e com fator de impacto de 5,295

10) Outras observações

Sem mais.

ANEXO G – Página dos Anais do 32nd International Epilepsy Congress

S40

Abstracts

Method: Using an immunonephelometric technique, we measured plasma haptoglobin level in 30 patients with posttraumatic epilepsy, 35 non-epileptic patients with head trauma, and 35 normal controls.

Results: The plasma haptoglobin level was 77.57 ± 45.65 mg% in patients with posttraumatic epilepsy, 119.68 ± 59.33 mg% in non-epileptic patients with head trauma, and 117.20 ± 55.39 mg% in normal controls. The plasma haptoglobin level of patients with posttraumatic epilepsy was significantly lower than that of normal controls and non-epileptic patients with head trauma ($p < 0.01$).

Conclusion: Our study suggests that low level of plasma haptoglobin may be associated with development of posttraumatic epilepsy.

p0116

AUDIT OF EPILEPSY HEALTHCARE PROVISION IN A LARGE UK CATEGORY B PRISON

R. Thomasson*, H. Coyle*, L. Reynolds*, A. Lees¹, L. Parington¹, P. Cooper*

*Greater Manchester Neurosciences Centre, Greater Manchester, United Kingdom, ¹Sodexo Justice Services, Greater Manchester, United Kingdom

Purpose: This audit was undertaken to review standards of care for UK prisoners diagnosed with epilepsy. Previous reports have highlighted poor compliance with national guidelines for epilepsy care in prison settings, although a available data is sparse.

Methods: Standards were identified using the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidance and UK Medicines information. Standards included access to annual specialist review, use of an optimized anticonvulsant regimen, information provision regarding rescue medications, restrictions on duties or cell arrangements. The audit was conducted in one of the largest category B prisons in the UK (A closed prison for individuals who although not requiring maximum security, are considered to be a risk to the public). Fifty five prisoners with a diagnosis of epilepsy were identified during the audit period. Anonymised audit data was collected using face to face interviews using a standardized data collection proforma.

Results: Our findings highlight some unique demographics of prisoners within the epilepsy patient population. There was an increased frequency of adult seizure onset. 81.8% had a history of recent illicit drug misuse; this has important implications for both seizure control and prescribing, as Benzodiazepines and Pregabalin have high rates of diversion in prison settings. Further optimization of anticonvulsant regimen was required in 67.3% of the study sample and only 14.5% of participants had been seizure free for the last 12 months. This emphasized the need for regular specialist review; just 37% of participants had been reviewed in the last 12 months. Regular, timely delivery of anticonvulsant medication had been difficult in 43.6% of cases; reasons for this were multifactorial. Rates of provision of safety information relevant to epilepsy ranged from 12.7% (cell arrangements) to 67.3% (Driving).

Conclusion: We are currently looking at ways to implement a comprehensive overhaul of epilepsy care in UK prison settings.

p0118

NEURONAL AUTOANTIBODIES ARE INFREQUENTLY ASSOCIATED WITH MESIAL TEMPORAL LOBE EPILEPSY WITH HIPPOCAMPAL SCLEROSIS

A.W. Nobrega-Jr¹*, C.P. Gregory*, R. Schindwein-Zanini², P. Wolf³*, M. Steindel⁴*, K. Lin⁵*

*Federal University of Santa Catarina, Florianopolis, Brazil, ¹Danish Epilepsy Centre, Dianalund, Denmark

Purpose: The occurrence of epileptic seizures is often the result of multifactorial mechanisms. In many epilepsy syndromes the etiology is little known. However, in recent years, autoantibodies against neuronal surface proteins and synaptic proteins have been detected in patients with epilepsy without signs of previous encephalitis, including epilepsies previously said of unknown cause. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE-HS) is characterized by its well-defined

clinical profile, and its refractoriness. Limbic encephalitis (LE) is increasingly recognized as a precipitating factor of adult onset MTLE-HS. Some series have reported up to half the MTLE-HS patients with evidence consistent with an autoimmune process. The aim of this study is to analyze the prevalence of specific autoantibodies in a group of patients with definite diagnosis of MTLE-HS.

Method: A cross-sectional study was carried out with 66 consecutive patients and 16 healthy controls. All patients fulfilled Wiesner's criteria for MTL-HS. Clinical and demographic data were obtained. Blood was collected from patients and controls and serum was stored at -80° Celsius for subsequent analysis. Indirect immunofluorescence was performed for detection of the following autoantibodies: anti-NMDA receptor, anti-CASPR2, anti-LGI1, anti-GABA-B receptor, anti-AMPA-1 receptor and anti-AMPA-2 receptor.

Results: Patients' mean age was 41.1 (± 11.6) years and of controls, 40.2 (± 13.6) years. As to gender, 57.6% of patients and 62.5% of controls were female. Mean duration of epilepsy was 28.1 (± 13.4) years. Neuronal autoantibodies were not found in both groups.

Conclusion: This study indicates that MTLE-HS may be infrequently associated with the presence of the mentioned neuronal autoantibodies, despite the fact that one recent study had shown the opposite. This is an ongoing project and the presented results are preliminary.

p0120

COULD ADULT TEMPORAL LOBE EPILEPSY PREDICT COGNITIVE DECLINE?

V. Adell Ortega*, S. Jaraba*, J. Miró*, M. Juncadella¹, J. Campdelacreu², J. Gascon¹, R. Reñé², C. Gámez³, A. Mauledon³, M. Falip*

*Bellvitge University Hospital, Epilepsy Unit, Hospital de Llobregat, Spain, ¹Bellvitge University Hospital, Neuropsychology Department, Hospital de Llobregat, Spain, ²Bellvitge University Hospital, Dementia Care Unit, Hospital de Llobregat, Spain, ³IDI Image Diagnosis Institute, PET Department, Hospital de Llobregat, Spain, ⁴ACE Foundation Barcelona Alzheimer Treatment and Research Center, Neurology, Barcelona, Spain

Purpose: Prevalence of dementia in the Spanish population is age dependent, been approximately 10% at ≥ 70 years. Little is known about how many dementia patients can suffer seizures at onset. In addition, the prevalence of dementia in epileptic patient is uncertain. Our purpose is to evaluate cognitive decline in adult onset temporal lobe epilepsy (A-TLE) and related risk factors.

Method: Retrospectively selected A-TLE patients visited in our outpatient department between May 2014–May 2015, older than 30 years, epilepsy onset ≥ 30 years, and follow up of ≥ 5 years. We excluded rapidly progressive dementia. We recorded clinical information, neuropsychological tests, paraclinical tests (autoimmunity tests, cerebral IRM, FDG-PET, and cerebral SPECT) and clinical and/or neuropsychological evidence of dementia and mild cognitive impairment (MCI). We defined dementia as a multidomain dysfunction including memory severe enough to interfere with daily life and MCI as a memory dysfunction (ISD below general population) not related to epilepsy focus. The aetiologies were grouped: (1) vascular/ brain trauma, (2) low grade tumour/cortical malformation, (3) CNS infection, (4) autoimmune epilepsy, (5) unknown.

Results: We included 87 A-TLE. 47 were women (54%), median age was 68 years (SD 10) and mean time of epilepsy duration was 20 years (SD 11). Developed dementia 15/87 (17%) patients and 16% had MCI. A-TLE patients with dementia were older than patients without dementia (75 vs. 66). The age at epilepsy onset and the disease duration were not different. Were seizure-free 9/15 (60%) A-TLE patients with dementia. The unknown group had the greater frequency of dementia 11/51 (21.6%) and the tumour group the lowest (0/7 patients) but without significant statistical differences.

Conclusion: 1. High proportion of patients with A-TLE will develop dementia. 2. Cryptogenic A-TLE should be screened or follow up carefully for cognitive decline.

ANEXO H – Certificado do prêmio “Best Abstract Contribution”

		
<h1>CERTIFICATE OF ACHIEVEMENT</h1>		
<p>This certificate is awarded to</p>		
<p>Katia Lin</p>		
<p>For achieving ‘Best Abstract Contribution’ for the abstract</p>		
<p><i>Neuronal autoantibodies are infrequently associated with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis</i></p>		
<p>at the</p>		
<p>32nd International Epilepsy Congress <i>Barcelona, Spain, 2nd-6th September 2017</i></p>		
 Emilio Perucca <i>Co-chair, 32nd IEC Scientific and Organising Committee</i>	 Athanasios Covanis <i>Co-chair, 32nd IEC Scientific and Organising Committee</i>	 Antonio Russi <i>Co-chair, 32nd IEC Scientific and Organising Committee</i>

ANEXO I – Comprovante de submissão do artigo ao periódico *Epilepsia*

ScholarOne Manuscripts

04/02/18 23:35

ScholarOne Manuscripts™ A daucto Nobrega Jr ▾ | Instructions & Forms | Help

Epilepsia 
Official Journal of the International League Against Epilepsy

[Home](#) | [Author](#) | [Review](#)

[Author Dashboard](#) / [Submission Confirmation](#)

Submission Confirmation

Thank you for your submission

Submitted to Epilepsia

Manuscript ID EPI-00113-2018

Title MESIAL TEMPORAL LOBE EPILEPSY WITH HIPPOCAMPAL SCLEROSIS IS INFREQUENTLY ASSOCIATED WITH NEURONAL AUTOANTIB

Authors Nobrega-Jr, A daucto
Gregory, Christian
Schindwein-Zanini, Rachel
Neves, Fabricio
Wolf, Peter
Walz, Roger
Steindel, Mario
Lin, Katia

Date Submitted 04-Feb-2018

Author D