

# Reunião Geral

## 03/05/2024

BrAIN REGISTRY



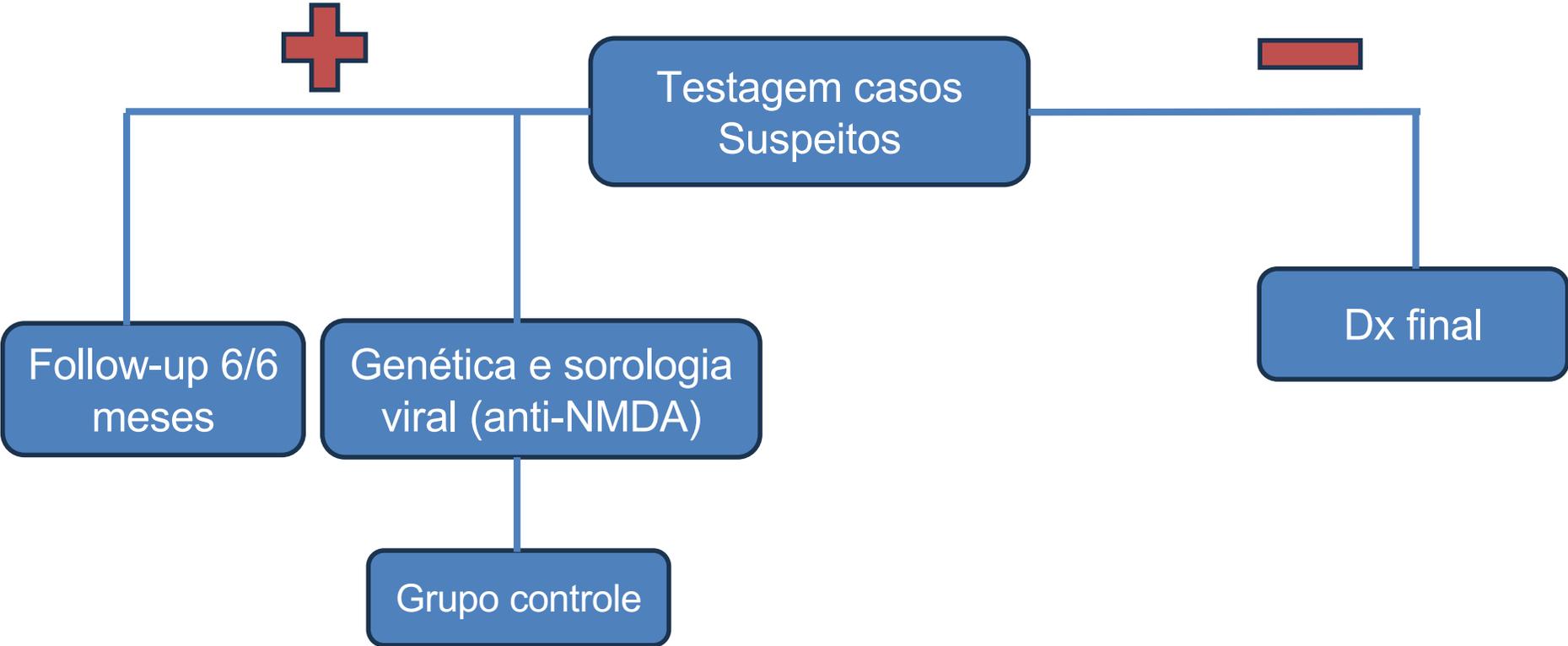
**BrAIN**  
Brazilian Autoimmune  
encephalitis Network

# Agenda

- Migração para a plataforma do REDONE
  - Tutoriais cadastro, consentimento e envio de fichas
  - Seguimento dos pacientes
- Documentação para submissão ao CEP - centros coparticipantes
- Discussão de artigo



# BrAIN - Registry





# REDONE.br

Registro Brasileiro de Doenças Neurológicas

Bem-vindo(a) à plataforma REDONE.br!



Para colaborar ou participar das pesquisas na área de neurologia, escolha seu perfil clicando em um dos botões abaixo.

 Área do profissional da saúde

 Área do paciente

Link para acesso a plataforma:

<https://redone.med.br/login>

Este será o único link utilizado para o projeto !



**BrAIN**  
Brazilian Autoimmune  
encephalitis Network

# Enviando casos suspeitos

1. Criar cadastro para o pesquisador e para o paciente/responsável legal
2. Consentimento TCLE virtual do estudo pela plataforma
3. Download e preenchimento do TCLE biobanco
4. Preenchimento das fichas de dados



# 1) Criar cadastro para o pesquisador e para o paciente/responsável legal

Nome completo do paciente	Estado de nascimento Selecione seu estado de nascimento
Cidade de nascimento	Estado de moradia Selecione seu estado de moradia
Cidade de moradia	Data de Nascimento
CPF	Telefone
Sexo biológico Selecione o seu sexo biológico	Cor da pele Selecione a sua cor da pele
E-mail	Confirme o E-mail
Senha	Confirme a senha
Selecione a doença neurológica	
Pergunte para o seu médico qual o seu CID caso você não saber ou não lembrar	
<a href="#">Desejo colocar um responsável</a>	



## 2) Consentimento TCLE virtual do estudo pela plataforma

### 1) Participantes <7 anos:

- TCLE para pais e responsáveis
- TCLE biobanco

### 2) Participantes 7-18 anos:

- TALE (termo de assentimento livre e esclarecido) específico para **idades 7-12 ou 12-17 anos**
- TCLE para pais e responsáveis
- TCLE biobanco específico para idade

### 3) Participantes >18 anos:

- TCLE >18anos
- TCLE biobanco específico para idade



## 2) Consentimento TCLE virtual do estudo pela plataforma

TCLE Estudo: Registro Nacional de Encefalites Auto-ímmunes – Brasil (BrAIN - REGISTRY)



### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Participantes de pesquisa com idade > 18 anos

Tempo estimado de leitura: 10 min

Você está sendo convidado a participar voluntariamente do projeto intitulado “**Registro Nacional de Encefalites Auto-ímmunes – Brasil (BrAIN - REGISTRY)**”. Para decidir fazer parte dele, precisará saber no que consiste a sua participação, bem como das possibilidades de riscos e benefícios, e confirmar a sua participação através da assinatura deste termo de consentimento livre e esclarecido.

Se está de acordo, clique no campo abaixo para iniciar a sua participação

Não estou de acordo     Estou de acordo

Submit



**BrAIN**  
Brazilian Autoimmune  
encephalitis Network

### 3) Download e preenchimento do TCLE biobanco

Caso você queira encaminhar o arquivo com o TCLE em pdf para seu paciente, basta fazer o download clicando aqui:

TCLE	Tipo	Tipo por idade	Obrigatório	Versão
 <a href="#">Estudo - 0-17 anos (pais responsaveis)</a>	Estudo	0-17 anos (pais responsaveis)	Sim	1
 <a href="#">Estudo - 8-12 anos (TALE 8-12)</a>	Estudo	8-12 anos (TALE 8-12)	Sim	1
 <a href="#">Estudo - 13-17 anos (TALE 13-17)</a>	Estudo	13-17 anos (TALE 13-17)	Sim	1
 <a href="#">Estudo - &gt;=18 anos (Adultos)</a>	Estudo	>=18 anos (Adultos)	Sim	1
 <a href="#">Biobanco - 0-17 anos (pais responsaveis)</a>	Biobanco	0-17 anos (pais responsaveis)	Não	1
 <a href="#">Biobanco - 13-17 anos (TALE 13-17)</a>	Biobanco	13-17 anos (TALE 13-17)	Não	1
 <a href="#">Biobanco - 6-12 anos (TALE 6-12)</a>	Biobanco	6-12 anos (TALE 6-12)	Não	1
 <a href="#">Biobanco - &gt;=18 anos (Adultos)</a>	Biobanco	>=18 anos (Adultos)	Não	1



## 4) Preenchimento das fichas de dados

- Datas são importantes!
  - Data de início de cada um dos sintomas (crises epilépticas, alteração comportamental...)
  - Data dos exames e tratamentos
- Escalas de avaliação
  - Escala de Rankin modificada (mRS)
  - MOCA
- Tempo de internação e complicações



# Seguimento dos pacientes

- Pacientes com resultado **POSITIVO - BrAIN REGISTRY**

## **Follow-up:**

- Ficha de seguimento na plataforma REDONE
- Preenchimento a cada 6 meses

## Observação:

- Pacientes previamente positivos também serão incluídos na Plataforma para o follow-up!



# Seguimento dos pacientes

- Pacientes com resultado **NEGATIVO**:
  - Coleta de informações complementares
  - Avaliação do diagnóstico final



# Submissão na plataforma Brasil de documentos pelos centros participantes

1. Projeto completo e folha de rosto
2. Cartas de associação (Fleury, Stanford, Viena)
3. Carta de orçamento Fleury
4. Última versão dos TCLE
  - a. Versões manuais e virtuais
  - b. Pacientes e controles



# Duvidas? Sugestoes?

- Os novos tutoriais serão enviados por email





# **Encefalite Anti-NMDAR na Holanda, Focando em Pacientes de Início Tardio e na Acurácia do Teste Diagnóstico**

Alexandre Coelho Marques, neurologista

Fellowship em neuroimunologia pelo HCFMUSP

Mestrando em Ciências da Saúde pelo HIAE

# Anti-NMDAR Encephalitis in the Netherlands, Focusing on Late-Onset Patients and Antibody Test Accuracy

Anna E.M. Bastiaansen, MD, Marienke A.A.M. de Bruijn, MD, PhD, Sabine L. Schuller, BSc, Eugenia Martinez-Hernandez, MD, PhD, Juliëtte Brenner, MD, Manuela Paunovic, PhD, Yvette S. Crijnen, MD, Maxim J.H.L. Mulder, MD, PhD, Marco W.J. Schreurs, PhD, Esther de Graaff, PhD, Peter A.E. Smitt, MD, PhD, Rinze F. Neuteboom, MD, PhD, Juna M. de Vries, MD, PhD, and Maarten J. Titulaer, MD, PhD

## Correspondence

Dr. Titulaer  
m.titulaer@erasmusmc.nl

*Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022;9:e1127. doi:10.1212/NXI.0000000000001127

## Abstract

### Background and Objectives

To describe the clinical features of anti-NMDAR encephalitis, emphasizing on late-onset patients and antibody test characteristics in serum and CSF.

# INTRODUÇÃO

- A encefalite anti-NMDAR de início tardio ( $\geq 45$  anos) podem ter sintomas menos perceptíveis.<sup>1</sup>
- Em 15% dos pacientes, o anticorpo anti-NMDAR é identificado apenas no líquido. <sup>2</sup>
- Existem falsos positivos no soro em patologias que não são encefalite anti-NMDAR.<sup>3</sup>
- Existem pacientes com anticorpo positivo no LCR sem manifestar a doença.

1) Neurology. 2013;81(12):1058-1063. 2) Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020;7(2):e659. 3) ) Ann Neurol. 2014;76(1):82-94.

# Objetivos

**Descrever as armadilhas no diagnósticos de encefalite anti-NMDAR, enfatizando:**

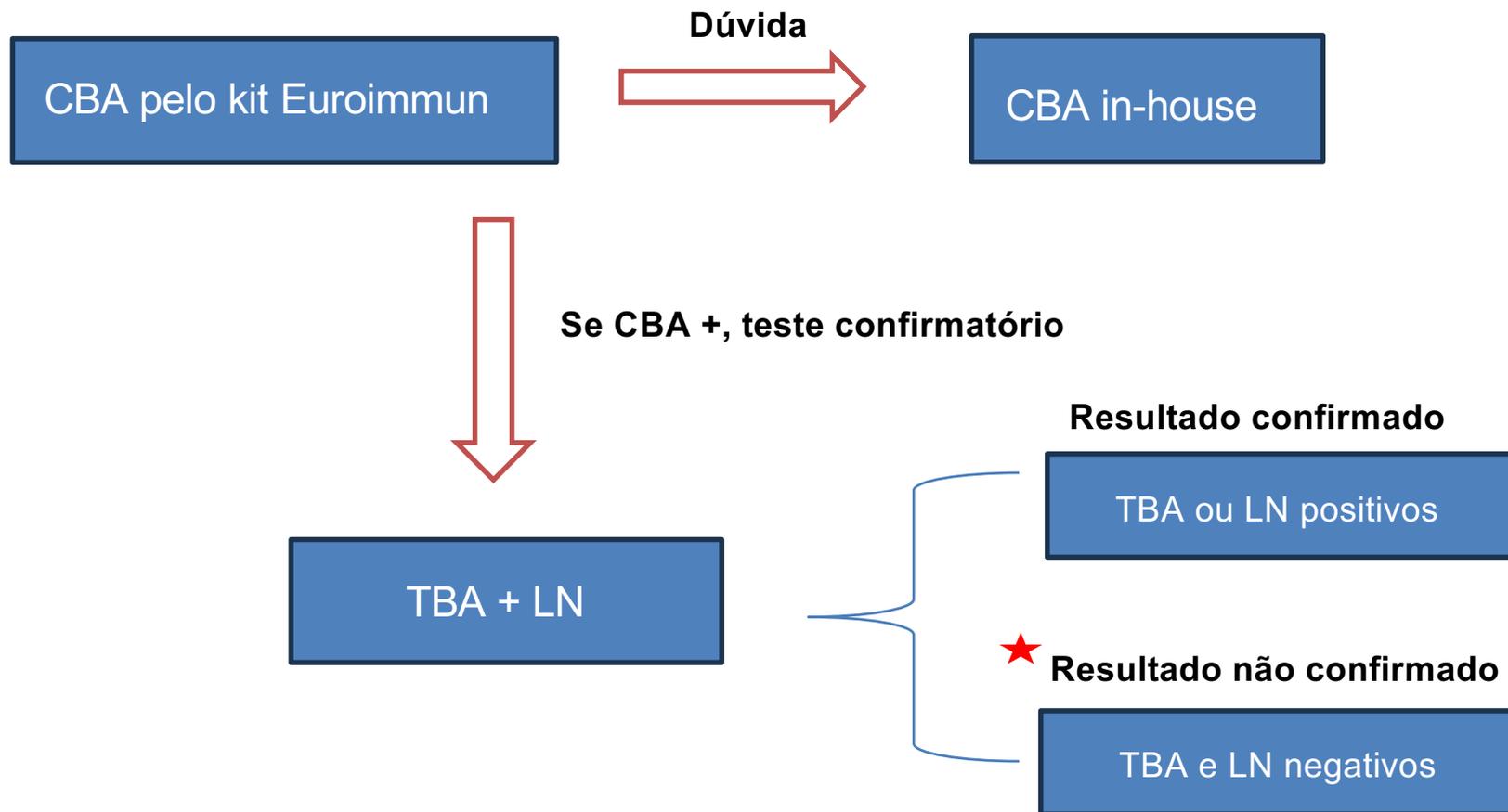
- características clínicas na encefalite anti-NMDAR de início tardio;
- acurácia do anticorpo no soro e no LCR.

# Métodos

- **Estudo retrospectivo entre 2007 – 2019 de uma coorte holandesa de pacientes com diagnóstico de encefalite anti-NMDAR**
- **Identificação de pacientes com anti-NMDAR + no soro e/ou no LCR**
- **Grupo de início tardio  $\geq 45$  anos.<sup>1</sup>**

1) Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020;7(2):e659

# Métodos: Identificação dos Anticorpos



Checagem adicional → laboratório Dalmau  
CBA in-house + IHC + LN: novamente realizados

- LN: Células Vivas de Hipocampo



# Métodos

- **Informações clínicas:**
    - Escala de Rankin modificado
    - Resposta ao tratamento:
      - falha em 2 semanas
    - Acurácia do Teste:
      - Análise dos CBA anti-NMDAR positivos confirmados e não confirmados
-

# Resultados

- **Tamanho da amostra: 133 pacientes (2007 – 2019)**
    - 96 feminino ( 76%);
  - **Idade de início (mediana):**
    - 24 anos (IQR 17–38 anos)
    - 39/126 = crianças (31%)
    - 24/126 =  $\geq$  45 anos (19%)
  - **Soronegatividade para anti-NMDAR:**
    - 15/109 (14%)
-

# Resultados

- Inicio Tardío ( $\geq 45$  años): Características Clínicas

	Age < 45 y (n = 102)	Age $\geq 45$ y (n = 24)	p Value
Sex, female	81 (79%)	15 (63%)	0.080
Age at onset (mean, SD)	21 (10.2)	64 (9.5)	<b>&lt;0.0001</b>
Onset to diagnosis, d (median, IQR, range)	26 (16–48, 5–5,845)	25 (16–88, 5–210)	0.74
<b>Symptoms</b>			
Behavioral changes	98 (96%)	20 (83%)	<b>0.042</b>
Cognitive decline	88 (86%)	22 (92%)	0.74
Speech problems	66 (65%)	14 (58%)	0.56
Seizures	72 (71%)	11 (46%)	<b>0.021</b>
Movement disorders	67 (66%)	12 (50%)	0.15
Awareness problems	51 (50%)	8 (33%)	0.14
Autonomic symptoms	45 (44%)	7 (30%)	0.23
Hypoventilation	24 (24%)	7 (29%)	0.56
Sleep disorders	51 (51%)	4 (17%)	<b>0.003</b>
Number of symptoms (median, IQR, range)	6 (4–7, 0–9)	3 (2–7, 1–9)	<b>0.020</b>

# Resultados

- Início Tardio ( $\geq 45$  anos): exames complementares

	Age < 45 y (n = 102)	Age $\geq 45$ y (n = 24)	p Value
Antibody titer CSF (n = 106; median, IQR, range)	1:32 (1:16-1:128)	1:64 (1:8-1:512, neg-1:2048)	0.36
Antibody titer serum (n = 104; median, IQR, range)	1:800 (1:200-1:1,600, 1:100-1:6,400)	1:200 (1:100-1:1,600, 1:100-1:12,800)	0.27
<b>Seronegative NMDAR antibody<sup>a</sup></b>	9/89 (10%)	6/20 (30%)	<b>0.031</b>
MRI abnormalities AIE related	22/99 (31%)	7/23 (30%)	0.69
EEG abnormal	84/91 (92%)	15/19 (79%)	0.10
Posterior rhythm abnormal	27/77 (35%)	5/17 (29%)	0.78
<b>Tumor</b>	24 (24%)	9 (38%)	0.19
Teratomas	24/102	0/24	<b>0.007</b>
Carcinomas	0/102	9/24 (38%)	<b>&lt; 0.0001</b>
Post-HSV	9 (9%)	4 (17%)	0.27

# Resultados

- Início Tardio ( $\geq 45$  anos): Desfecho

	Age < 45 y (n = 102)	Age $\geq$ 45 y (n = 24)	p Value
<b>Outcome</b>			
Onset to improvement, d (median, IQR, range)	44 (30-79, 1-974)	90 (25-195, 7-366)	0.20
<b>Time to mRS score 2, mo (median, IQR, range)</b>	<b>4 (2-7, 0-not achieved)</b>	<b>12 (5-13, 1-not achieved)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
mRS score max (median, IQR, range)	4 (3-5, 2-5)	4 (3-5, 3-5)	0.99
mRS score at start IT (median, IQR, range)	4 (3-5, 2-5)	4 (3-5, 3-5)	0.92
mRS score at 12 mo (median, IQR, range)	2 (1-2, 0-6)	3 (2-6, 0-6)	<0.0001
<b>Poor outcome at last FU (mRS score <math>\geq</math>3)</b>	<b>15/101 (15%)</b>	<b>13/24 (54%)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Relapse	18 (18%)	4 (17%)	1.00
Deceased	2 (2%)	9 (38%)	<0.0001

# Acurácia do teste de anticorpo:

Serum				
	NMDARE	No NMDARE		
<b>CBA +</b>	46	19	65	PPV 71% (60-80%)
<b>CBA -</b>	22	3,141	3,163	NPV 99.3% (99.0-99.5%)
	68	3,160	3,228	
	Sens 68% (55-78%)	Spec 99.4% (99.1-99.6%)		
<hr/>				
<b>IHC +</b>	52	2	54	PPV 96% (87-99.1%)
<b>IHC -</b>	19	2,215	2,234	NPV 99.2% (98-99.4%)
	71	2,217	2,288	
	Sens 73% (61-83%)	Spec 99.9% (99.7-99.9%)		
<hr/>				
CSF				
	NMDARE	No NMDARE		
<b>CBA +</b>	78	11 <sup>b</sup>	89	PPV 88% (80-93%)
<b>CBA -</b>	1 <sup>b</sup>	2,589	2,590	NPV 99.9% (99.7-99.9%)
	79	2,600	2,679	
	Sens 99% (93-99.9)	Spec 99.6% (99.2-99.8)		
<b>IHC +</b>	76	0	76	PPV 100% (-)
<b>IHC -</b>	1 <sup>b</sup>	1,306	1,307	NPV 99.9% (99.5-99.9%)
	77 <sup>a</sup>	1,306	1,383	
	Sens 99% (93-99.9%)	Spec 100% (99.7-100%)		

# Acurácia do teste de anticorpo:

- A acurácia dos testes é maior no LCR → maior sensibilidade
  - 1/3 dos pacientes não seriam diagnosticados se apenas o soro fosse testado
  - O valor preditivo positivo (PPV) favorece o TBA
  - Especificidade é alta para todos os testes ( >99%), porém apenas no TBA no LCR é 100 %
-

# Análise dos resultados falsos positivos

- **Falso positivo no LCR**
    - 12% de falso positivo no LCR por CBA
    - Não houve falso positivo no LCR por TBA
  - **11 pacientes falsos positivos no LCR por CBA :**
    - 4/11 → doença psiquiátrica ou neurodegenerativa não inflamatória;
    - 6/11 → doenças inflamatórias que não encefalite anti-NMDAR, sd. de Sjogren, SAAF
    - 1/11 → infecção
  - **Nenhum dos pacientes apresentava critérios para EAI possível**
-

# Conclusões

- **Encefalite anti-NMDAR de início tardio:**
    - outras neoplasias associadas
    - menor número de sintomas
    - pior prognóstico
    - resultado negativo no soro mais frequentes
  - **CBA isolado → resultados falso positivos podem ocorrer em LCR e (principalmente) soro**
    - Confirmação em LCR é essencial:
      - $\frac{1}{4}$  dos resultados positivos no soro são falsos positivos
-



# Conclusões

- **Sempre avaliar a relevância clínica do resultado !**
    - Em caso de dúvida, encaminhar a laboratório de pesquisa para realização de TBA ou LN
  - **O melhor método de testagem do anti-NMDAR é por TBA no LCR**
    - Acurácia ~100%
-



**OBRIGADO!**

