

Autoimmune Encephalitis with Anti-LGI1 Antibodies: Description of 2 Clinical Cases

Encefalite Autoimune com Anticorpos Anti-LGI1: Descrição de 2 Casos Clínicos

Constantin Sitari¹ , João Pires Santos¹ , Nina Den Boer¹, Luís Gonçalves Vicente¹, Rosario Blanco Sáez¹

Abstract:

Autoimmune encephalitis with anti-LGI1 antibodies is a rare disease, often presenting as limbic encephalitis, with antibodies targeting the LGI1 protein associated with voltage-gated potassium channels. It manifests with cognitive impairments, behavioral disturbances, faciobrachial dystonic seizures (FBDS), convulsions, and refractory hyponatremia. The first case describes a 62-year-old woman with recurrent falls, behavioral changes, and severe hyponatremia (Na 114 mEq/L). The second involves a 70-year-old man with daily FDBS and hyponatremia (Na 121 mEq/L). Both presented with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). The diagnosis was confirmed by the presence of anti-LGI1 antibodies in the serum (titers of 40 and 20, respectively). Treatment with intravenous immunoglobulin and corticosteroids resulted in clinical remission and stabilization of hyponatremia. These cases highlight the importance of early diagnosis and timely treatment, given the good response to immunotherapy and corticosteroids, with a significant impact on clinical recovery.

Keywords: Autoantibodies; Encephalitis; Intracellular Signaling Peptides and Proteins.

Resumo:

A encefalite autoimune com anticorpos anti-LGI1 é uma doença rara, frequentemente manifestando-se como encefalite límbica, com anticorpos direcionados à proteína LGI1, associada aos canais de potássio voltagem-dependentes. Apresenta-se com alterações cognitivas, distúrbios comportamentais, crises distônicas faciobraquiais (CDFB), convulsões e hiponatremia refratária. O primeiro caso descreve uma mulher de 62 anos com quedas recorrentes, alterações comportamentais e hiponatremia grave (Na 114 mEq/L). O segundo refere-se a um homem de 70 anos com CDFB diárias e hiponatremia (Na 121 mEq/L). Ambos apresentavam

síndrome de secreção inadequada de hormona antidiurética (SIADH). O diagnóstico foi confirmado pela presença de anticorpos anti-LGI1 no soro (títulos de 40 e de 20, respetivamente). O tratamento com imunoglobulina endovenosa e corticoterapia resultou em remissão clínica e estabilização da hiponatremia. Estes casos sublinham a importância do diagnóstico precoce e tratamento oportuno, dada a boa resposta à imuno e corticoterapia com impacto significativo na recuperação clínica.

Palavras-chave: Autoanticorpos; Encefalite; Peptídeos e Proteínas de Sinalização Intracelular.

Pontos-Chave

1. A encefalite autoimune anti-LGI1 é uma causa rara de encefalite límbica, geralmente diagnosticada em indivíduos entre 50-70 anos, com ligeira predominância no sexo masculino.
2. A apresentação clínica pode incluir crises epiléticas, crises distônicas faciobraquiais, distúrbios cognitivos/psiquiátricos e hiponatremia secundária ao SIADH.
3. O diagnóstico é confirmado pela deteção de anticorpos anti-LGI1 no soro ou no LCR, sendo o rastreio tumoral fundamental para excluir causas paraneoplásicas.
4. É uma doença potencialmente reversível, com boa resposta à imunoterapia inicial, mas com risco de recorrências e défices cognitivos residuais, exigindo acompanhamento prolongado.

Introdução

A LGI1 (*leucine-rich glioma inactivated 1*) é uma proteína neuronal que participa na atividade sináptica e influencia a libertação de neurotransmissores, com impacto na excitabilidade neuronal. A produção de anticorpos contra essa proteína pode levar ao desenvolvimento da encefalite autoimune anti-LGI1. Com incidência anual estimada em 0,83 por milhão na população geral, trata-se de uma doença neurológica rara, mais prevalente no género masculino entre os 50 e 60 anos de idade. A apresentação clínica é

¹Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde do Algarve, Unidade de Faro, Faro, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.380>

frequentemente com crises epiléticas, crises distónicas faciobraquiais (CDFB), distúrbios cognitivos de início subagudo, com destaque para défice de memória episódica, desorientação e declínio cognitivo progressivo. Associam-se frequentemente sintomas psiquiátricos, incluindo alterações do comportamento, labilidade emocional, ansiedade e, em alguns casos, psicoses com delírios e alucinações. Analiticamente a alteração mais frequentemente encontrada é a hiponatremia. Admite-se que esta alteração se relacione com o SIADH, uma vez que a proteína LGI1 é expressa em simultâneo no hipotálamo e nos rins.¹ Em alguns casos, a encefalite anti-LGI1 pode ter origem paraneoplásica, sobretudo em associação com carcinoma do pulmão de pequenas células e timoma, o que exige a exclusão de causas neoplásicas na investigação.² É necessária uma elevada suspeição clínica para alcançar o diagnóstico, o qual se obtém através da deteção de anticorpos anti-LGI1 no sangue ou no líquido cefalorraquidiano (LCR).³

O tratamento inclui imunoterapia com imunoglobulina endovenosa (IVIG) e corticoterapia.⁴

Uma vez instituída a terapêutica, o prognóstico é geralmente favorável, com recuperação em 60%-70% dos doentes.^{1,3} No entanto, até 30% dos doentes podem ter recorrências, especialmente se o tratamento for tardio.³

Casos Clínicos

CASO 1: Mulher de 62 anos com antecedentes pessoais de depressão e hipertensão arterial essencial. Medicada com bisoprolol 5 mg id, risperidona 0,5 mg id, azilsartan 40 mg id e clortalidona 12,5 mg id. História de múltiplas vindas ao serviço de urgência nos últimos 9 meses por quedas relacionadas com perda súbita de força bilateral e simétrica nos membros inferiores, com recuperação espontânea em minutos. Adicionalmente apresentava desorientação temporoespacial, bradipsiquia, hipoprosexia e défice ligeiro de memória recente (evocação, 2/3 palavras após 5 minutos). Pares cranianos sem défices. Força muscular preservada. Normorreflexia global. Sem dismetria, sem alterações da marcha ou alterações da sensibilidade. Analiticamente, apresentava hiponatremia (Na 114 mEq/L) a qual foi inicialmente interpretada como iatrogénica, secundária à clortalidona. Apesar da suspensão do diurético e correção com soro hipertónico, a natremia manteve-se persistentemente baixa (Na 119 mEq/L). Após exclusão de outras causas de hiponatremia, concluiu tratar-se de um SIADH, o qual foi controlado com dieta hipersalina e restrição hídrica. O eletroencefalograma e ressonância magnética (RM) cerebral não mostraram alterações. Por suspeita de encefalite autoimune, foi realizada a determinação dos anticorpos anti-superfície neuronal (AASN) no soro, por meio da técnica de imunofluorescência indireta (IFI) que evidenciou um título de 40 (valor de referência <10). Após ciclo de 5 dias de imunoterapia (IVIG 0,4 g/kg/dia) observou-se melhoria clínica com

resolução dos sintomas psiquiátricos. O rastreio tumoral para excluir causas paraneoplásicas de encefalite límbica foi negativo (após realização de tomografia computadorizada toraco-abdomino-pélvica, endoscopia digestiva alta, colonoscopia, mamografia e ecografia mamária). A doente teve alta assintomática. Durante o seu seguimento em consulta de neurologia não apresentou alterações cognitivo comportamentais mantendo estabilidade nos valores de sódio sérico.

CASO 2: Homem de 70 anos, antecedentes de acidente vascular cerebral (AVC) sem sequelas, dislipidemia, hiperuricemia, hipertensão arterial essencial, diabetes mellitus tipo 2, ex-fumador com carga tabágica de 40 UMA. Medicado com perindopril 10 mg id, amlodipina 5 mg id, metformina 700 mg bid, ácido acetilsalicílico 100 mg id e rosuvastatina 20 mg id. Recorreu ao serviço de urgência por perda transitória do estado de consciência, sem pródromos, sem movimentos involuntários ou incontinência dos esfíncteres, sem dor torácica ou sensação de palpitações. Referia ainda vários episódios diários de contrações musculares do membro superior esquerdo e da face ipsilateral com 3 semanas de evolução. À entrada apresentava-se orientado nas 3 vertentes. Durante a observação, foram registadas múltiplas CDFB breves (<5 segundos), envolvendo a hemiface e o membro superior esquerdos. O exame neurológico não evidenciava défices dos pares cranianos, força muscular globalmente preservada, normorreflexia, ausência de dismetria, sem alterações da marcha ou da sensibilidade. Analiticamente apresentava hiponatremia (Na 121 mEq/L), sem outras alterações de relevo. O eletrocardiograma apresentava ritmo sinusal, sem alterações relevantes do intervalo QT. A tomografia computadorizada (TC) cerebral mostrou alterações relacionadas com os antecedentes de AVC. Durante o internamento foi observada crise convulsiva tónico-clónica que cedeu à administração de 5 mg de diazepam endovenoso. Após o início de levetiracetam 1000 mg bid não se objetivaram novas crises convulsivas. O eletroencefalograma mostrou alterações compatíveis com encefalopatia metabólica (electrogénese de base difusamente lenta, 7 Hz, mas reativa, interferida por FIRDA simétrico. Sem registo de actividade paroxística). A RM cerebral evidenciou alteração do sinal da substância branca periventricular com hipersinal em T2 FLAIR e hipossinal em T1, sem restrição à difusão nem efeito de massa, coexistindo pequenos focos punctiformes com semelhante evolução e sinal distribuídos pela substância branca subcortical predominantemente frontal e temporal bilateralmente. Após exclusão de outras etiologias para a hiponatremia, foi estabelecido o diagnóstico de SIADH, tendo-se obtido controlo da natremia com dieta hipersalina associada à restrição hídrica. O rastreio tumoral para excluir causas paraneoplásicas (após a realização de TC toraco-abdomino-pélvica, endoscopia digestiva alta e colonoscopia) foi negativo. Perante a suspeita de encefalite

autoimune, procedeu-se à determinação dos AASN no soro por IFI, que evidenciou um título de 20 (valor de referência <10). O doente foi transferido para serviço de Neurologia onde iniciou ciclo de 5 dias de IVIG 0,4 g/kg/dia e corticoterapia com metilprednisolona 1000 mg ev durante 5 dias com melhoria clínica. Teve alta medicado com prednisolona 5 mg id, que posteriormente foi suspensa por manifestações clínicas compatíveis com hipomania. Mantém seguimento em consulta de neurologia, sem recidiva de CDFB nem de hiponatremia.

Discussão

As encefalites autoimunes são definidas por um curso subagudo, com tempo de evolução dos sintomas inferior a três meses. No entanto, a encefalite associada a anticorpos anti-LGI1 pode ter uma apresentação mais indolente, especialmente no que respeita às alterações cognitivas e manifestações motoras.^{1,4} No primeiro caso, a doente apresentou um quadro prolongado de alterações psiquiátricas e quedas recorrentes antes do diagnóstico, o que pode estar relacionado com essa característica particular da doença. No segundo caso, por outro lado, não houve manifestações psiquiátricas antes do início do tratamento, sendo os principais achados clínicos as CDFB e um episódio de crise convulsiva generalizada. As CDFB são um marcador clínico altamente específico da encefalite anti-LGI1, ocorrendo em 50% dos doentes. As CDFB caracterizam-se por movimentos curtos, repetitivos e estereotipados, predominantemente envolvendo a face e um membro ipsilateral.⁶ As crises convulsivas, estão presentes em cerca de 70% dos doentes, variando de crises focais a generalizadas. A hiponatremia, diagnosticada como SIADH, foi comum nos dois casos, estando habitualmente presente em 60% dos doentes com encefalite anti-LGI1. Do ponto de vista fisiopatológico a SIADH deve-se à expressão simultânea do LGI1 no hipotálamo e nos rins, afetando a homeostase de sódio.^{3,7}

O diagnóstico é confirmado pela deteção de anticorpos específicos contra LGI no soro (como nos dois casos apresentados) e/ou no LCR. Os estudos indicam que o doseamento sérico é mais sensível para a deteção desses anticorpos, enquanto a análise no LCR apresenta maior especificidade.^{1,3}

Quanto aos resultados da neuroimagem, os achados diferiram entre os dois casos. No primeiro, a RM cerebral foi normal, o que é consistente com a literatura, de que até 50% dos doentes podem não apresentar alterações imagiológicas específicas.⁶ No segundo caso, a RM cerebral mostrou alterações com hipersinal em T2 FLAIR e hipossinal em T1 na substância branca periventricular e subcortical, predominantemente nas regiões frontais e temporais. Embora essas alterações sejam inespecíficas, são relatadas em até 70% dos casos, frequentemente envolvendo os lobos temporais medial e lateral.⁵

O tratamento inicial da encefalite anti-LGI1 envolve terapias imunomoduladoras, como IVIG, corticosteroides em alta dose e plasmaférese. A escolha da abordagem depende da gravidade do quadro clínico e da resposta inicial. Os corticosteroides são frequentemente usados como primeira linha em combinação com IVIG, enquanto a plasmaférese é reservada para casos refratários.^{1,5,8} Além disso, a introdução precoce de imunossuppressores, como azatioprina ou micofenolato de mofetil, pode ser considerada para prevenir recorrências em doentes com resposta inicial satisfatória, mas com alta carga de sintomas.³

Nos 2 casos apresentados, o tratamento foi ajustado com base na gravidade e evolução clínica. No primeiro caso, a doente foi tratada exclusivamente com IVIG (0,4 g/kg/dia por 5 dias), resultando em resolução completa das manifestações psiquiátricas e neurológicas, sem recorrências até o momento. A literatura evidencia alta taxa de resposta à IVIG, especialmente em apresentações com sintomas psiquiátricos predominantes e sem crises epilépticas de difícil controlo.⁵ No segundo caso, devido à maior gravidade clínica, incluindo crises epilépticas e sinais que sugeriam a presença de inflamação na RM, além de IVIG na mesma dosagem, foi introduzida metilprednisolona (1 g/dia ev durante 5 dias), seguida de prednisolona oral em desmame até ao valor de 5 mg/dia no momento da alta. Como intercorrência destaca-se hipomania induzida pelos corticosteróides, uma complicação relatada em 6% dos doentes submetidos a terapia prolongada com esta terapêutica.⁹

O prognóstico é geralmente favorável quando o diagnóstico é realizado precocemente e o tratamento é feito de forma adequada. Cerca de 80%-90% dos doentes respondem favoravelmente às terapias iniciais com IVIG, corticosteroides ou uma combinação de ambos.^{1,3} Recaídas ocorrem em 10%-30% dos doentes e frequentemente estão associadas à ausência de terapia imunossupressora de manutenção.⁵ As manifestações recorrentes incluem crises epilépticas, déficits cognitivos progressivos e, em alguns casos, sintomas psiquiátricos. Estudos a longo prazo indicam que aproximadamente 50% dos doentes podem apresentar défices cognitivos residuais (particularmente envolvendo memória e atenção)⁶ e que a hiponatremia no momento de diagnóstico pode ser um marcador de maior gravidade clínica.^{1,7}

Conclusão

A encefalite autoimune anti-LGI1 é uma patologia rara, mas com potencial de recuperação significativa se diagnosticada e tratada precocemente. Os casos apresentados ilustram a ampla gama de manifestações clínicas, desde alterações psiquiátricas até crises epilépticas e CDFB, como um marcador específico da doença. O diagnóstico é feito pela identificação de anticorpos anti-LGI1, frequentemente acompanhados de hiponatremia secundária ao SIADH. O tratamento com

imunoterapia e corticoterapia, mostrou-se eficaz na resolução dos sintomas. Contudo, a recorrência e défices neurológicos residuais destacam a necessidade de vigilância clínica apertada e em casos selecionados, terapia imunossupressora de manutenção. ■

Prêmios e Apresentações prévias

Poster sem apresentação "Desafio diagnóstico – um caso de encefalite autoimune com anticorpos anti LGI1"

29º Congresso Nacional de Medicina Interna da SPMI, Porto, 4 - 7 de maio de 2023

Contributorship Statement

CS – Study design, data collection, manuscript conception

JPS, NDB, LGV, RBS – Writing and revision of the manuscript

All authors approved the final version to be published.

Declaração de Contribuição

CS – Desenho do estudo, colheita de dados, concepção do manuscrito

JPS, NDB, LGV, RBS – Redação e revisão do manuscrito

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer-reviewed.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Case Reports 2025. Reuse permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial reuse.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e SPMI Case Reports 2025. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

Corresponding Author/ Autor Correspondente:

Constantin Sitari - costeasitari@gmail.com

Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde do Algarve, Unidade de Faro

Rua Leão Penedo, 8000-385 Faro, Portugal.

Received / Recebido: 2024/12/12

Accepted / Aceite: 2025/11/26

Published online / Publicado online: 2026/03/05

Published / Publicado: 2026/03/05

REFERÊNCIAS

1. van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, Jiskoot LC, Sanchez E, de Bruijn MA, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology* 2016; 87:1449-56. doi: 10.1212/WNL.0000000000003173.
2. Chukwuocha I, Al-Moyeed B, Eigbe S, Shukla S. LGI1 encephalitis manifesting as a delayed paraneoplastic response of squamous cell lung cancer on remission. *Oxford Med Case Rep.* 2024;12:omae171. doi: 10.1093/omcr/omae171.
3. Li X, Yuan J, Liu L, Hu W. Antibody-LGI 1 autoimmune encephalitis manifesting as rapidly progressive dementia and hyponatremia: a case report and literature review. *BMC Neurol.* 2019; 19:19. doi: 10.1186/s12883-019-1251-4.
4. Li W, Wu S, Meng Q, Zhang X, Guo Y, Cong L, et al. Clinical characteristics and short-term prognosis of LGI1 antibody encephalitis: a retrospective case study. *BMC Neurol.* 2018; 18:96. doi: 10.1186/s12883-018-1099-z.
5. Wang M, Cao X, Liu Q, Ma W, Guo X, Liu X. Clinical features of limbic encephalitis with LGI1 antibody. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:1589-96. doi: 10.2147/NDT.S136723.
6. Aurangzeb S, Symmonds M, Knight RK, Kennett R, Wehner T, Irani SR. LGI1-antibody encephalitis is characterised by frequent, multifocal clinical and subclinical seizures. *Seizure.* 2017; 50:14-7. doi: 10.1016/j.seizure.2017.05.017.
7. Yaqoob A, Dar W, Wani M, Asimi R, Raina A, Ganie H, et al. LGI1-Antibody Associated Autoimmune Encephalitis Complicated by Primary Polydipsia. *Ann Indian Acad Neurol.* 2022; 25:161-3. doi: 10.4103/aiian.AIAN_141_21.
8. Rodriguez A, Klein CJ, Sechi E, Alden E, Basso MR, Pudumjee S, et al. LGI1 antibody encephalitis: acute treatment comparisons and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022; 93:309–15. doi: 10.1136/jnnp-2021-327302.
9. Nasereddin L, Alnajjar O, Bashar H, Abuarab F, Al-Adwan R, Chellappan K et al. Corticosteroid-Induced Psychiatric Disorders: Mechanisms, Outcomes, and Clinical Implications. *Diseases.* 2024; 12:300. doi: 10.3390/diseases12120300