

Investigação clínica-epidemiológica da astrocitopatia por proteína glial fibrilar ácida autoimune: uma revisão narrativa**Clinical-epidemiological investigation of autoimmune glial fibrillar acid protein astrocytopathy: a narrative review**

DOI:10.34119/bjhrv3n5-016

Recebimento dos originais: 08/08/2020

Aceitação para publicação: 02/09/2020

Amanda Soares Pimenta

Aluna do curso de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus de Três Lagoas

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus de Três Lagoas (UFMS/CPTL)

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS/CPTL)

Endereço: UNID. II: Av. Ranulpho Marques Leal, 3484

Brasil – CEP 79613-000

E-mail: amandaspiment@gmail.com

Natalia Santana Ferrareto

Aluna do curso de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus de Três Lagoas

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS/CPTL)

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS/CPTL)

Endereço: UNID. II: Av. Ranulpho Marques Leal, 3484

Brasil – CEP 79613-000

E-mail: nataliaferrareto21@gmail.com

Gabriel Donato e Castro

Aluno do curso de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus de Três Lagoas

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS/CPTL)

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS/CPTL)

Endereço: UNID. II: Av. Ranulpho Marques Leal, 3484

Brasil – CEP 79613-000

E-mail: gabriel.castro@ufms.br

Alex Martins Machado

Doutor em Imunologia Básica e Aplicada (Bioagentes Patogênicos), Professor Adjunto da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus de Três Lagoas UFMS/CPTL

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS/CPTL)

Endereço: UNID. II: Av. Ranulpho Marques Leal, 3484

Brasil – CEP 79613-000

E-mail: alex.machado@ufms.br

Kelly Regina Torres da Silva

Doutora em Biologia em Biologia Geral e Aplicada, Professora Assistente das Faculdades Integradas de Três Lagoas, cuja mantenedora é a Associação de Ensino e Cultura de Mato Grosso do Sul

Instituição: Faculdades Integradas de Três Lagoas

Endereço: Avenida Ponta Porã, 2750, Bairro Distrito Industrial

Brasil – CEP 79610-320

E-mail: kellytorresdasilva1@gmail.com

Lucas Gazarini

Doutor em Farmacologia, Professor Adjunto da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, campus de Três Lagoas UFMS/CPTL

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS/CPTL)

Endereço: UNID. II: Av. Ranulpho Marques Leal, 3484

Brasil – CEP 79613-000

E-mail: lucas.gazarini@ufms.br

André Valério da Silva

Doutor em Biologia Geral e Aplicada, Professor Adjunto da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, campus de Três Lagoas UFMS/CPTL

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS/CPTL)

Endereço: Laboratório de Anatomia Humana/UNID. II: Av. Ranulpho Marques Leal, 3484

Brasil – CEP 79613-000

E-mail: andre.valerio@ufms.br

RESUMO

Introdução: A astrocitopatia por proteína glial fibrilar ácida (GFAP) autoimune foi recentemente descrita e resulta em quadro clínico de meningoencefalomielite que afeta meninges, cérebro, medula espinal e nervo óptico. Tal quadro inflamatório ocorre devido à produção de autoanticorpos para a GFAP (anti-GFAP) e recrutamento local de infiltrato inflamatório, os quais podem ser utilizados como biomarcadores específicos.

Objetivos: O trabalho visa estreitar relação entre profissionais da saúde e esta doença emergente ainda pouco relatada no Brasil, descrevendo às análises clínicas e laboratoriais, terapêuticas e à gravidade desta patologia e suas comorbidades potencialmente associadas.

Metodologia: Trata-se de uma revisão narrativa. Selecionou-se como estratégia de busca na U.S. National Library of Medicine (PubMed - NCBI) os descritores “neuroimunomodulação”, “astrócitos” e “proteína glial fibrilar ácida”, presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), além do nome da doença em inglês (“Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy”).

Resultados: Encontrou-se 66 artigos sendo selecionados 23 que se enquadravam no escopo do trabalho. A astrocitopatia por GFAP é uma condição rara, porém subdiagnosticada. Os principais achados clínicos são cefaleia subaguda, sintomas mielopáticos, edema do disco óptico, tremor, ataxia, rigidez do pescoço, instabilidade autonômica, confusão e comprometimento cognitivo progressivo. O diagnóstico é confirmado pela detecção de anticorpos anti-GFAP (IgG) no líquido cefalorraquidiano (LCR), estando estes diretamente relacionados a astrocitopatia e ao dano astrocítico. O tratamento no estágio agudo inclui corticosteroides endovenosos em altas doses, imunoglobulina intravenosa (IVIG) e plasmaférese. A longo prazo são utilizados esteroides orais e imunossuppressores.

Conclusão: Apesar da patogênese da doença ainda não ser completamente conhecida, observamos afecção principalmente em meninges, cérebro, medula espinal e nervo óptico, estando os auto-anticorpos (Anti-GFAP) diretamente relacionados ao dano aos astrócitos podendo ser utilizados como principal biomarcador da doença, mas ela permanece em um quadro de subdiagnóstico na maioria das vezes.

Palavras-chave: Neuroimunomodulação, Astrócitos, Proteína Glial Fibrilar Ácida.

ABSTRACT

Introduction: Autoimmune glial fibrillar acid protein astrocytopathy (GFAP) is a new autoimmune meningoencephalomyelitis, affecting meninges, brain, spinal cord and optic nerve, with production of autoantibodies (Anti-GFAP), which can be used as specific biomarkers.

Objectives: The work aims to strengthen the relationship between health professionals and this emerging disease that is still underreported in Brazil, describing the clinical and laboratory analyzes, therapeutics and the severity of this pathology and its potentially associated comorbidities.

Methodology: This is a narrative review. The keywords “neuroimmunomodulation”, “astrocytes” and “acid fibrillary glial protein”, present in the Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), were selected as search strategies in the US National Library of Medicine (PubMed - NCBI), in addition to the name of the disease in English (“Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy”).

Results: 66 articles were found, 23 of which were selected that included the scope of the study. GFAP astrocytopathy is a rare but underdiagnosed condition. The main findings are subacute headache, myelopathic symptoms, optic disc edema, tremor, ataxia, neck stiffness, autonomic instability, confusion and progressive cognitive impairment. The diagnosis is confirmed by the detection of anti-GFAP antibody (IgG) in cerebrospinal fluid (CSF), this antibody being directly related to astrocytopathy and astrocytic damage. Treatment in the acute stage includes high-dose corticosteroids, intravenous immunoglobulin (IVIg) and plasmapheresis. At a long term, oral corticosteroids and immunosuppressants are used.

Conclusion: Although the pathogenesis of the disease is not yet completely known, we observed an affection mainly in meninges, brain, spinal cord and optic nerve, and autoantibodies (Anti-GFAP) are directly related to astrocyte damage and can be used as the main biomarker of disease, but it remains underdiagnosed most of the time.

Keywords: Neuroimmunomodulation, Astrocytes, Glial Fibrillary Acid Protein.

1 INTRODUÇÃO

A proteína glial fibrillar ácida (GFAP) é um componente importante dos filamentos intermediários do citoesqueleto dos astrócitos maduros, e desempenha papéis importantes na manutenção da morfologia dos astrócitos, fornecendo a integridade da barreira hematoencefálica (BHE) e regulando a função sináptica. (LUO; YAN; ZHOU; LIU; WANG; CHEN; WANG, 2019)

A astrocitopatia por proteína ácida fibrilar glial (GFAP) autoimune foi relatada pela primeira vez por Fang *et al.* em 2016, sendo considerada uma meningoencefalomielite capaz de atingir estruturas nervosas como meninges, o cérebro, a medula espinal e o nervo óptico. Apesar de ter sido relatado que os auto-anticorpos anti-GFAP direcionados aos astrócitos são um

biomarcador específico dessa doença, a patogênese no sistema nervoso central (SNC) ainda é pouco conhecida. (SHU et al., 2018)

Tal doença, foi descrita quase exclusivamente em estudos de coortes com pacientes adultos (THEROUX; GOODKIN; HEINAN; QUIGG; BRENTON, 2018), sendo relatada em vários países, incluindo EUA, China Itália e Reino Unido (KIMURA; TAKEKOSHI; YOSHIKURA; HAYASHI; SHIMOHATA, 2019).

A meningoencefalite é a apresentação clínica predominante, porém pode ser acompanhada de neuropatia, relatada em 3% a 8% dos casos. A gravidade da neuropatia e sua resposta à terapia não foram relatadas especificamente. Ainda é possível que o envolvimento do sistema nervoso periférico seja subnotificado. (ALLEN et al., 2020)

Trata-se, portanto, de uma desordem do tipo inflamatória severa imunomediada do SNC (YANG et al., 2018), podendo afetar qualquer região anatômica, do nervo óptico à medula espinal, embora meninges e encéfalo sejam os mais afetados. Esta meningoencefalite caracteriza-se por pleocitose linfocítica frequentemente acompanhada de um aprimoramento linear do gadolínio radial perivascular linear do cérebro na ressonância magnética (RM). (KIMURA; TAKEKOSHI; YOSHIKURA; HAYASHI; SHIMOHATA, 2019)

As lesões incluem substância branca subcortical, hipotálamo, tronco encefálico, núcleos da base, cerebelo e medula espinal (LUO; YAN; ZHOU; LIU; WANG; CHEN; WANG, 2019), manifestando-se com sinais e sintomas como: febre, dor de cabeça, encefalopatia, mielite e visão anormal (SHAN; LONG; QIU, 2018).

Este novo conceito de astrocitopatia, incluindo anormalidades do espectro da neuromielite óptica (NMOSD, do inglês “*neuromyelitis optica spectrum disorder*”) e astrocitopatia autoimune GFAP, foi sugerido recentemente. Diferentemente da NMOSD, caracterizada pela presença do anticorpo anti-aquaporina 4 (AQP), a astrocitopatia por GFAP é uma meningoencefalomielite ou uma forma limitada associada à ligação de auto-IgG contra a GFAP. (SHAN; LONG; QIU, 2018)

Assim, a doença pode ser diagnosticada pela detecção e confirmação de imunoglobulina G (IgG) autoreativa ao GFAP no LCR, como um filamento intermediário astrocítico intracelular. (KUNCHOK; ZEKERIDOU; MCKEON, 2019).

O distúrbio é tipicamente responsivo aos corticosteroides, ou uma forma limitada da mesma, embora um curso recorrente que exija imunossupressão a longo prazo ocorra em uma minoria considerável (KUNCHOK; ZEKERIDOU; MCKEON, 2019). Outras formas terapêuticas têm sido utilizadas para tratamento desta doença, sendo observado sua responsividade a imunoterapia (LI et al., 2018).

Neste contexto, preconiza-se o tratamento desta patologia com esteroides endovenosos, embora possa ser necessário corticosteroides orais em altas doses prolongadas (por 3-6 meses), seguidos por uma diminuição lenta e transição para um agente poupador de esteroides em alguns pacientes para evitar recaídas (ZEKERIDOU; MCKEON; FLANAGAN, 2017). Embora este seja o tratamento de escolha, recidivas podem ser observadas (LI *et al.*, 2018).

O presente estudo visa estreitar relação entre os profissionais da saúde e a nova doença emergente pouco relatada no Brasil, descrevendo análises clínicas e laboratoriais, assim como as terapêuticas atuais e futuras para esta grave patologia e suas comorbidades potencialmente associadas.

2 METODOLOGIA

Este artigo consiste em uma revisão narrativa e, portanto, abrange documentos adquiridos em variadas fontes de pesquisa. Selecionou-se como estratégia de busca os descritores “neuroimunomodulação”, “astrócitos” e “proteína glial fibrilar ácida”, presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Diante disso, realizou-se pesquisa na base de dados *U.S. National Library of Medicine* (PubMed), com as palavras-chave supracitadas na língua inglesa (“*neuroimmunomodulation*”, “*astrocytes*” e “*glial fibrillary acidic protein*”), e obteve-se 32 arquivos. Foram utilizados os filtros “*full text*” e período de 2015 a 2020, resultando em 17 artigos.

Foram adotados como critérios de exclusão o não enquadramento do trabalho nos objetivos da revisão, assim como a ausência e menção da autoimunidade referida. A partir dos 17 resultados iniciais, excluíram-se 15 artigos, sendo utilizados os dois documentos restantes (Figura 1).

Ademais, buscou-se na mesma base de dados os termos em inglês (“*Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy*”) e foram encontrados 34 artigos. Após aplicação dos filtros “*full text*” e período de 2015 a 2020, restaram-se 28 arquivos. Após isso, utilizou-se os mesmos critérios de exclusão da primeira pesquisa, chegando ao resultado de 21 estudos (Figura 2).

A discussão dos resultados foi coordenada de forma a possibilitar a compreensão dessa condição clínica, desde seus aspectos conceituais e origens, até os dados médicos necessários para o seu melhor entendimento.

Figura 1. Organograma de seleção dos artigos encontrados na base de dados PubMed com os descritores “*neuroimmunomodulation*”, “*astrocytes*” e “*glial fibrillary acidic protein*”.

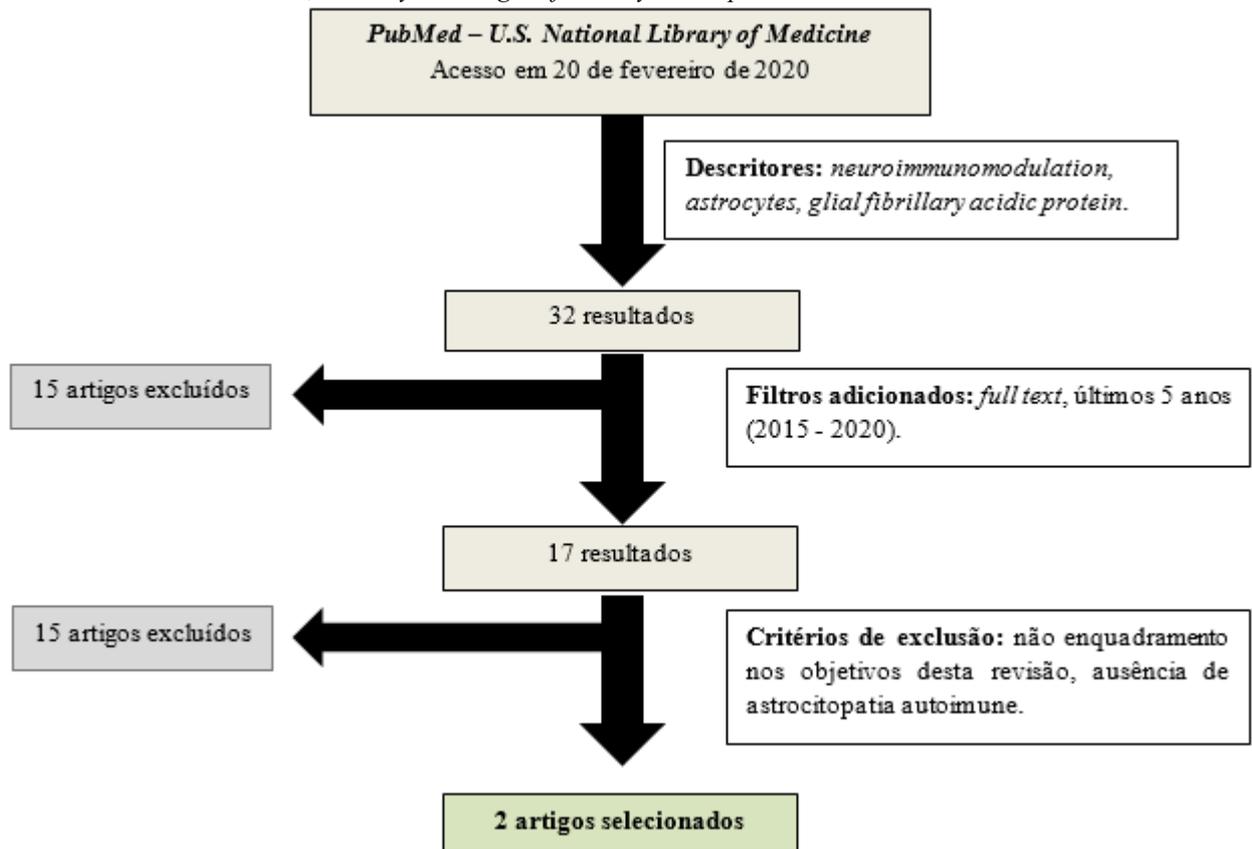
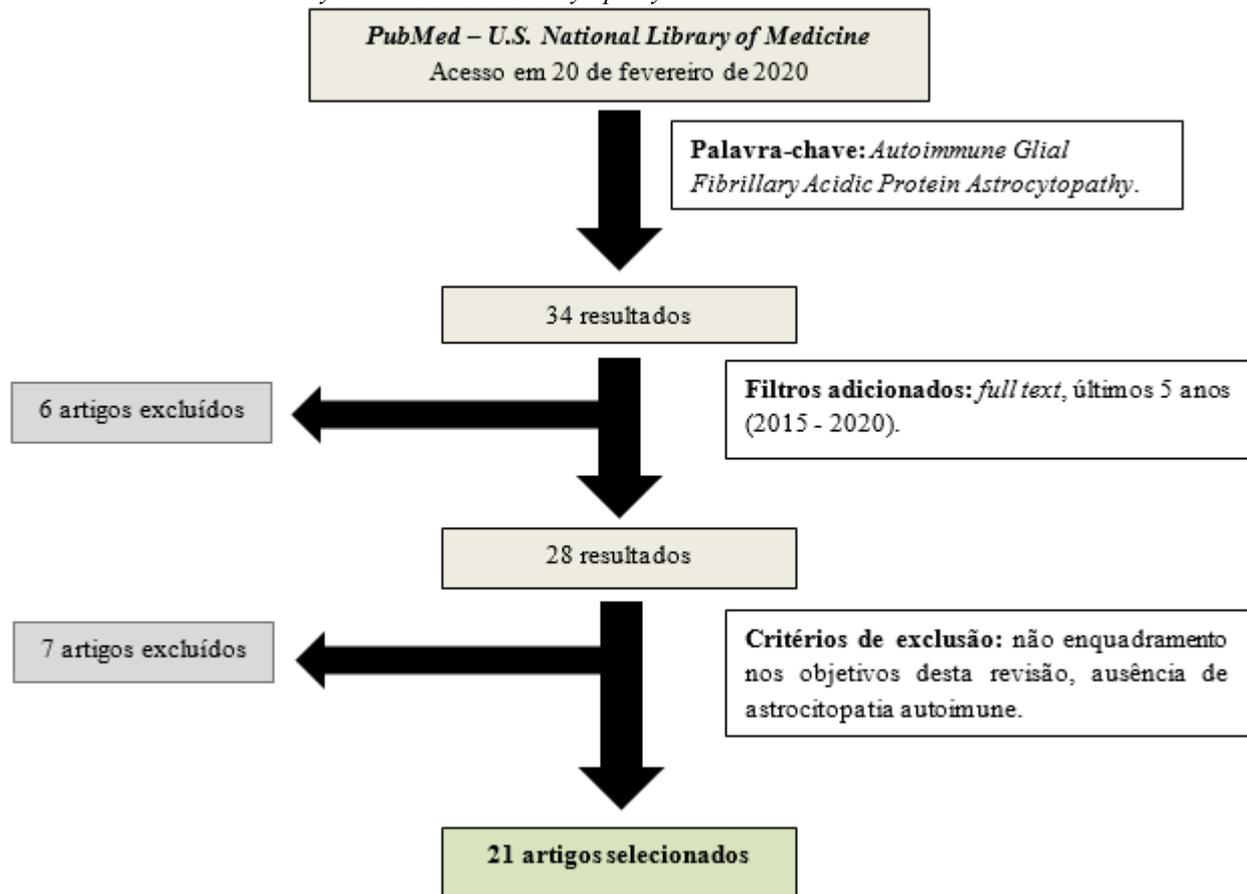


Figura 2. Organograma de seleção dos artigos encontrados na base de dados PubMed com a palavra-chave “Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy”.



3 DISCUSSÃO E RESULTADOS

Histórico da Doença

O descobrimento da proteína glial fibrilar ácida (GFAP, do inglês “*glial fibrillary acidic protein*”) por Lawrence F. Eng em 1969, permitiu a identificação das propriedades químicas desta proteína, as quais são responsáveis por características intra-citoplasmáticas distintas nos astrócitos (PETZOLD, 2015). Astrocitopatia associada a GFAP autoimune é uma nova meningoencefalomielite autoimune que foi primeiramente reportada por Fang *et al.* em 2016.

Posteriormente, esse distúrbio foi relatado, por diferentes autores, em vários países, incluindo EUA, China, Itália e Reino Unido (KIMURA; TAKEKOSHI; YOSHIKURA; HAYASHI; SHIMOHATA, 2019). Na tabela 1, tabela extraída e adaptada de SHAN; LONG; QIU, 2018, é possível verificar os relatos da astrocitopatia por GFAP autoimune.

Tabela 1. Estudos sobre astrocitopatia GFAP autoimune relatados a partir de 2016 em diferentes países.

Autor	Ano	País	Exame patológico	Principais achados
Fang <i>et al.</i>	2016	EUA	Não	O primeiro artigo a descrever a astrocitopatia relacionada à GFAP humana. Eles descrevem a anti-GFAP (IgG) encontrado no soro ou líquido cefalorraquidiano.
Flanagan <i>et al.</i>	2017	EUA	Sim	Analisaram, retrospectivamente, 102 pacientes positivos para anti-GFAP (IgG), relatando a especificidade dos testes séricos e do LCR, a avaliação do fenótipo clínico e radiológico, a significância dos anticorpos coexistentes e as respostas terapêuticas. Ainda, demonstraram que o CSF-GFAP α -IgG é altamente específico para um distúrbio autoimune do SNC.
Yang <i>et al.</i>	2017	China	Sim	Avaliaram a resposta ao tratamento em sete pacientes positivos para anti-GFAP com acompanhamento a longo prazo, mostrando que alguns pacientes com astrocitopatia por GFAP tiveram uma resposta ruim ao tratamento, apesar de terem recebido esteroides e agentes imunossuppressores.
Long <i>et al.</i>	2018	China	Sim	Descreveram as características clínicas, radiológicas e patológicas em 19 pacientes com LCR-GFAP-IgG no LCR, mostrando que as características da neuropatologia e imunopatologia das astrocitopatias GFAP estavam relacionadas a inflamação perivascular e perda de astrócitos e neurônios.
Yang <i>et al.</i>	2018	China	Sim	Estudaram síndromes sobrepostas na astrocitopatia autoimune por GFAP. Concluindo que anticorpos sobrepostos são comuns na astrocitopatia por GFAP.
Iorio <i>et al.</i>	2018	Itália	Sim	Relataram as características clínicas e imunológicas de 22 novos pacientes com GFAP-IgG, mostrando que a autoimunidade de GFAP não é rara e que o espectro clínico abrange meningoencefalite, mielite, distúrbios do movimento, epilepsia e ataxia cerebelar. Além disso, evidenciou-se que a autoimunidade neurológica e sistêmica coexistente são relativamente comuns e que a imunoterapia é benéfica na maioria dos casos.
Zarkali <i>et al.</i>	2018	Reino Unido	Não	Relataram um caso clínico de um jovem apresentando meningoencefalite subaguda e mielite subsequente, discutindo a apresentação e o tratamento típicos dessa condição grave, mas tratável.
Shu <i>et al.</i>	2018	China	Sim	Examinaram biópsia cerebral de um paciente com astrocitopatia autoimune por GFAP com imunomarcagem.
Martin <i>et al.</i>	2018	EUA	Sim	Relataram um caso clínico de uma menina de 13 anos com meningoencefalite de início agudo e achado incidental de teratoma ovariano apresentava anticorpos anti-NMDA-R e GFAP coexistentes presentes no LCR.
Li <i>et al.</i>	2018	China	Não	Relataram um caso de astrocitopatia autoimune por GFAP após encefalite viral por Herpes simplex.
Dubey <i>et al.</i>	2018	EUA	Sim	Mostraram que o LCR GFAP α -IgG é um biomarcador específico de meningoencefalomielite autoimune, com resposta corticosteroide favorável e que a falta de resposta deve levar a uma avaliação imediata de NMDA-R-IgG ou malignidade coexistente.
Sechi <i>et al.</i>	2018	EUA	Não	Evidenciaram que as lesões da medula espinhal na mielite GFAP-IgG eram geralmente extensas longitudinalmente ($\geq 80\%$) e localizadas centralmente. Comparadas às lesões AQP4-IgG, eram lesões mais sutis, com margens mal definidas e menos edema. Na mielite GFAP-IgG, era típico no canal central da medula espinhal, um aumento pontual ou leptomeníngeo.

Epidemiologia

A astrocitopatia por GFAP é uma condição rara, mesmo que provavelmente subdiagnosticada. Atualmente, dados epidemiológicos dessa doença são limitados, porém observa-se uma leve predominância em pacientes acima de 40 anos, entretanto, pode ter início em qualquer faixa etária (variando entre 44 a 50 anos).

Homens e mulheres são afetados igualmente, apesar da predominância feminina nos casos acompanhados de teratoma paraneoplásico. Um estudo do Quadro Institucional de Revisão da

Clínica Mayo (“*Mayo Clinic Institutional Review Board*”) relatou que 54% eram do sexo feminino e a faixa etária mais comum de início dos sintomas neurológicos foi aos 44 anos. Na mesma análise desenvolvida, descobriu-se que a idade média de seus pacientes era 52 anos e 59% pacientes eram do sexo feminino. (SHAN; LONG; QIU, 2018)

Recentemente, crianças com astrocitopatia por anti-GFAP foram relatadas com apresentações clínicas pediátricas semelhantes aos adultos. (SHAN; LONG; QIU, 2018), representando aproximadamente 10% dos casos. Nenhuma predileção racial é conhecida. (KUNCHOK; ZEKERIDOU; MCKEON, 2019).

Fisiopatologia

A astrocitopatia por GFAP é um distúrbio inflamatório grave de etiologia autoimune do SNC, que afeta predominantemente as meninges, cérebro, medula espinal e nervo óptico. Recentemente, um anticorpo capaz de identificar seletivamente o GFAP em astrócitos foi relatado como sendo um biomarcador altamente específico para esta doença. (YANG *et al.*, 2017) A patogênese da autoimunidade da GFAP ainda é pouco conhecida, e poucos estudos foram feitos em modelos de animais e amostras de pacientes humanos (TOMCZAK; SU; TUGIZOVA; CARLSON; KIPP; FENG; HAN, 2020).

A GFAP é um componente dos filamentos intermediários dos astrócitos maduros, e está relacionada com a manutenção da morfologia desta célula glial e conseqüentemente com a integridade da barreira hematoencefálica e eficácia sináptica (LI *et al.*, 2018).

Trabalhos recentes sugerem que a GFAP equipa os astrócitos com um hidrogel de cristal líquido nemático, capaz de fornecer uma rápida reorganização das fibras (PETZOLD, 2015). O nível de GFAP na análise dos fluidos cerebrospinais, bem como a análise patológica dos pacientes com astrocitopatia, revelam dano astrocítico (YANG *et al.*, 2019). Uma característica relevante é a velocidade com a qual a GFAP é modificada em resposta à estimulação e à injúria (PETZOLD, 2015).

Infiltrados inflamatórios (linfócitos, monócitos e neutrófilos) cercam os vasos sanguíneos nesta astrocitopatia associada a GFAP autoimune. O acúmulo de células T CD3+ e linfócitos T CD4+ no espaço perivascular foi uma característica marcante, enquanto as células mononucleares (CD68+) são escassas, consistindo em alguns linfócitos B perivascularares (CD20+), linfócitos T CD8+ e células plasmáticas (CD138+) (SHU *et al.*, 2018).

Linfócitos T citotóxicas GFAP específicas são efetoras nessa desordem, entretanto não tem potencial patogênico, pelo fato da GFAP se localizar intracelularmente. Trabalhos anteriores sugerem que linfócitos T CD8+ GFAP-reativas podem evitar mecanismos de tolerância, e dependendo do evento de disparo de linfócitos T, impulsionam aspectos únicos de autoimunidade inflamatória no SNC. Assim também, sugere-se que outros componentes inflamatórios do sistema imune, incluindo micróglia, macrófagos, citocinas e quimiocinas, contribuam para a patogênese da astrocitopatia associada a GFAP autoimune (KIMURA; TAKEMURA; YAMAMOTO; HAYASHI; SAITO; SHIMOHATA, 2019).

Além disso, os linfócitos T podem interagir com células B e com demais componentes inflamatórios do sistema imunológico (micróglia, macrófagos e secreção de anticorpos pelas células plasmáticas), contribuindo para a patogênese da autoimunidade neurológica por GFAP. (SHU *et al.*, 2018)

Quadro clínico

Um pródromo parecido com o da gripe pode preceder o estabelecimento dos sintomas neurológicos em até 66% dos casos. Os sintomas iniciais são febre, dor de cabeça, náusea, anorexia, fadiga e dor no pescoço. Os achados durante a internação foram distúrbios da consciência, sinal meníngeo, tremor e/ou mioclonia, hiperreflexia, disfunção autonômica, ataxia de membro e/ou truncal, psicose, insuficiência respiratória, convulsão e paraplegia (KIMURA; TAKEKOSHI; YOSHIKURA; HAYASHI; SHIMOHATA, 2019). Outros sintomas incluem encefalopatia, mielite, neurite óptica, mais raramente epilepsia, demência e discinesia (SHAN; LONG; QIU, 2018).

Corroborando a estes achados, Theroux *et al.*, (2018) evidenciaram sinais e sintomas correlacionados a mielopatia, visão borrada, tremor, ataxia, instabilidade autonômica, distúrbios psiquiátricos e déficit cognitivo progressivo. Ainda, Luo *et al.*, (2019), afirmam que sintomas e sinais apresentados são consideravelmente semelhantes aos sintomas de outras encefalites autoimunes.

Flanagan *et al.* (2017), analisando 38 pacientes evidenciaram que os principais sinais e sintomas eram de encefalopatia, convulsões, sintomas psiquiátricos, tremores, sinais meníngeos (incluindo cefaleia), manifestações mielopáticas (sensoriais e motoras leves) e visão turva (devido ao edema de disco óptico). Além disso, apresenta perda subaguda de memória, confusão (com ou sem sintomas psiquiátricos), um ou mais sintomas meníngeos (cefaleia, fotofobia, rigidez de nuca) e sinais mielopáticos (fraqueza ou dormência de extremidades). Contudo, plegia definitiva é raro.

Recentemente, Allen *et al.* (2020) relatando um caso de astrocitopatia autoimune por GFAP, identificaram alguns sinais e sintomas semelhantes, porém com maior intensidade e agravo, como dor de cabeça, febre e diarreia, evoluindo para diplopia, parestesias, e fraqueza que progrediu até a perda da capacidade locomotora. De acordo com relatos de Handoko *et al.* (2019), uma característica clínica comum da astrocitopatia por GFAP é a piora aguda dos sintomas psiquiátricos, os quais evoluem rapidamente.

Além de todos estes sinais e sintomas, outra complicação muito comum durante a hospitalização é a hiponatremia (nível sérico de Na <135 mEq/L), seguido por tromboembolismo (KIMURA; TAKEKOSHI; YOSHIKURA; HAYASHI; SHIMOHATA, 2019). Na tabela 2 são apresentados os principais sinais e sintomas descritos para a astrocitopatia associada a GFAP autoime.

Tabela 2. Principais sinais e sintomas descritos nos trabalhos selecionados.

Sinais e sintomas	Autor(es)
Cefaleia subaguda	Theroux <i>et al.</i> , 2018; Kimura <i>et al.</i> , 2019; Shan; Long; Qiu, 2018; Luo <i>et al.</i> , 2019; Flanagan <i>et al.</i> , 2017. Allen <i>et al.</i> , 2020; Yang <i>et al.</i> , 2017.
Febre	Kimura <i>et al.</i> , 2019; Shan; Long; Qiu, 2018; Allen <i>et al.</i> , 2020.
Náusea e/ou diarreia	Kimura <i>et al.</i> , 2019; Allen <i>et al.</i> , 2020.
Anorexia	Kimura <i>et al.</i> , 2019.
Fadiga	Kimura <i>et al.</i> , 2019
Dor e/ou rigidez de pescoço e/ou sinais meníngeos	Kimura <i>et al.</i> , 2019; Luo <i>et al.</i> , 2019; Flanagan <i>et al.</i> , 2017.
Sintomas mielopáticos (paresia e/ou parestesia de extremidades)	Theroux <i>et al.</i> , 2018; Shan; Long; Qiu, 2018; Luo <i>et al.</i> , 2019. Flanagan <i>et al.</i> , 2017; Allen <i>et al.</i> , 2020; Yang <i>et al.</i> , 2017.
Edema de disco óptico e/ou neurite óptica	Theroux <i>et al.</i> , 2018; Shan; Long; Qiu, 2018; Luo <i>et al.</i> , 2019. Flanagan <i>et al.</i> , 2017; Allen <i>et al.</i> , 2020; Yang <i>et al.</i> , 2017.
Tremor e/ou ataxia e/ou discinesia	Theroux <i>et al.</i> , 2018; Kimura <i>et al.</i> , 2019; Shan; Long; Qiu, 2018; Luo <i>et al.</i> , 2019; Flanagan <i>et al.</i> , 2017; Yang <i>et al.</i> , 2017.
Mioclonias e/ou hiperreflexia	Kimura <i>et al.</i> , 2019.
Instabilidade autonômica	Theroux <i>et al.</i> , 2018; Shan; Long; Qiu, 2018; Luo <i>et al.</i> , 2019.
Confusão (com ou sem sintomas psiquiátricos)	Theroux <i>et al.</i> , 2018; Flanagan <i>et al.</i> , 2017; Handoko <i>et al.</i> , 2019.
Comprometimento cognitivo progressivo e/ou demência	Theroux <i>et al.</i> , 2018; Shan; Long; Qiu, 2018; Luo <i>et al.</i> , 2019. Yang <i>et al.</i> , 2017.
Perda subaguda de memória	Shan; Long; Qiu, 2018; Flanagan <i>et al.</i> , 2017.
Hiponatremia	Kimura <i>et al.</i> , 2019.
Epilepsia e/ou convulsão	Kimura <i>et al.</i> , 2019; Flanagan <i>et al.</i> , 2017.

Um importante estudo realizado por Dubey *et al.* (2018), aprovado pelo Clínica Mayo, obteve informações clínicas de 90 pacientes de um total de 103 indivíduos atendidos entre 1º de março de 2016 a 28 de fevereiro de 2017. Este estudo verificou e comparou os sinais e sintomas de pacientes pediátricos e adultos, sugerindo um comprometimento neurológico maior nas crianças (tabela 3).

Tabela 3. Comparação entre casos pediátricos e adultos de astrocitopatia GFAP autoimune.

		Fase pediátrica	Fase adulta
Total de casos (90)	Idade média de início dos sintomas	10 (3 a 15)	54 (20 a 86)
	Sexo feminino	4/10 (40%)	38/80 (48%)
	Pródromo viral	3/10 (30%)	26/80 (33%)
	Meningoencefalite	7/10 (70%)	64/80 (83%)
	Ataxia	4/10 (40%)	15/80 (19%)
	Disfunção autonômica	4/10 (40%)	15/80 (19%)
	Disfunção de tronco cerebral	2/10 (20%)	9/80 (11%)
	Epilepsia	1/10 (10%)	9/80 (11%)
	Malignidade	0	11/80 (14%)
	Receptor NMDA coexistente	2/10 (20%)	10/80 (12,5%)

(Adaptada de acordo com DUBEY *et al.*, 2018)

Doenças associadas

Anticorpos sobrepostos são comuns na astrocitopatia por GFAP autoimune e dificultam o diagnóstico, principalmente no início do quadro, sendo necessário cuidado ao expandir o espectro clínico com base na positividade sérica, pois pode se sobrepor a outras doenças autoimunes. (SHAN; LONG; QIU, 2018)

As doenças autoimunes coexistentes correspondem a aproximadamente 20% dos casos, e incluem diabetes mellitus tipo 1, doença autoimune da tireoide e artrite reumatoide (KUNCHOK; ZEKERIDOU; MCKEON, 2019). Estudos desenvolvidos por Flanagan *et al.* (2017), mostraram que oito pacientes (21%) tinham pelo menos mais algum outro distúrbio autoimune coexistente: diabetes mellitus tipo 1 (três pacientes), artrite reumatoide (dois indivíduos), miastenia gravis (duas pessoas; sendo que um coexistia com disautonomia); alopecia (um dos entrevistados); doença de Graves (um doente); e hipotireoidismo (um paciente).

Síndromes autoimunes de sobreposição são comuns em pacientes com desordens inflamatórias mediadas por anticorpos. É observado que nas desordens do espectro de neuromielites ópticas (NMOSD) com anticorpos aquaporina-4 (AQP4) positivos frequentemente têm distúrbios autoimunes concorrentes, como síndrome de Sjögren, miastenia gravis ou lúpus eritematoso sistêmico. (YANG *et al.*, 2018)

Atualmente, não há critérios de diagnóstico precisos e uniformes para a astrocitopatia autoimune por GFAP, e a detecção de outros autoanticorpos neurais coexistentes no mesmo paciente dificulta o diagnóstico. O inflamassoma expresso principalmente em monócitos e macrófagos é um complexo composto por uma variedade de proteínas que regulam a ativação das caspases-1 e promovem ainda mais a maturação e secreção de precursores de citocinas pró-IL-1 β e pró-IL-18 durante defesa imunológica natural. Existem quatro tipos principais de inflamassoma que foram descobertos, NLRP1, NLRP3, NLRC4 e AIM2, sendo que o inflamassoma NLRP3 está associado a uma série de doenças inflamatórias assépticas, como diabetes, arteriosclerose, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e doenças nervosas centrais como a doença de Alzheimer (DA) e doença de Parkinson (DP).

Estudos realizados por Luo et al., (2019) descobriram que os níveis de NLRP3 estavam significativamente elevados na encefalite do receptor anti-N-metil-D-aspartato (NMDAR), na NMO e esclerose múltipla (EM). Ao mesmo tempo, a análise dos dados implicava que as concentrações de NLRP3 estavam relacionadas à gravidade e ao prognóstico dessas doenças. No entanto, ainda não está claro se a concentração de NLRP3 está relacionada à astrocitopatia autoimune por GFAP. (LUO; YAN; ZHOU; LIU; WANG; CHEN; WANG, 2019)

Outra correlação importante descrita por Kunchok *et al.*, (2019) foi que 25% dos pacientes têm uma neoplasia detectada prospectivamente após o início da astrocitopatia autoimune por GFAP. Corroborando a estes achados, Li *et al.*, (2018) mostraram que 34-38% dos pacientes positivos para GFAP-IgG apresentaram neoplasia e tumores e que 66% apresenta alguma neoplasia em até dois anos após o início da astrocitopatia. Apesar destes dados, a única associação oncológica comum foi o teratoma ovariano, que ocorreu em 75% dos casos. A associação com outras neoplasias é rara como: adenocarcinomas (de mama, pulmão, ovário, endométrio, esôfago e rim), carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, timoma, adenoma parotídeo pleomórfico, gliomas, mieloma múltiplo, carcinoma de células pequenas e carcinoide. (KUNCHOK; ZEKERIDOU; MCKEON, 2019)

Somado a isto, pacientes com astrocitopatia GFAP também apresentaram distúrbios motores como descrito no estudo desenvolvido por Shu *et al.* (2018). O paciente deste estudo apresentou alterações motoras e ao exame de PET-SCAN scan foi constatado hipometabolismo dos núcleos da base, sugerindo que o distúrbio do movimento esteja associado ao processo inflamatório dos núcleos da base, porém mais estudos são necessários para esclarecer tal hipótese.

A astrocitopatia por GFAP autoimune também pode contribuir para o parkinsonismo. A degeneração dos neurônios dopaminérgicos na parte compacta da substância negra é considerada

um processo neuroinflamatório, no qual os astrócitos reativos desempenham um papel fundamental, podendo múltiplos genes estar associados a esta ativação dos astrócitos. (TOMCZAK *et al.*, 2020)

Diagnóstico

Hodiernamente, não há critérios diagnósticos uniformes ou um consenso para astrocitopatia por GFAP. Assim, permanecem algumas dúvidas, como a incerteza se o diagnóstico deve basear-se apenas na presença de anticorpo anti-GFAP no LCR ou nos critérios clínicos de meningoencefalomielite. O estudo realizado por Shan, Long e Qiu (2018) infere que não se deve ignorar a soropositividade ao GFAP nos controles da doença (por exemplo, astrocitoma) e talvez isso ocorra ocasionalmente como um fenômeno secundário. Nesse sentido, a característica clínica clássica é a meningoencefalite ou mielomeningoencefalite, associada a GFAP-IgG LCR positivo. No entanto, as características clínicas podem ser amplas e também devem ser investigadas para a confirmação da astrocitopatia associada a GFAP autoimune.

No estudo desenvolvido por Zekeridou, Mckeeon e Flanagan (2017) todos os pacientes foram investigados quanto a GFAP-IgG no LCR. A detecção de anticorpos no LCR é recomendada devido à maior sensibilidade e especificidade, entretanto, recomenda-se cautela em relação à utilidade clínica ou expansão do espectro auto-imune da astrocitopatia por GFAP, com base apenas na positividade sérica. Tal relato reforça a importância da avaliação clínica da doença associada a investigação laboratorial.

A alta frequência de contagem elevada de células brancas em amostras de LCR (88%) é um marcador auxiliar dessa condição, porém pode ocorrer com causas infecciosas e neoplásicas de meningoencefalite (FLANAGAN *et al.*, 2017). O LCR em pacientes com astrocitopatia por GFAP apresenta um número elevado de glóbulos brancos ($> 50 \times 10^6/L$), incluindo linfócitos, monócitos e células multinucleadas. Além disso, os níveis de proteínas totais no LCR foram maiores que 1 g/L. (SHAN; LONG; QIU, 2018)

A presença de anticorpos IgG relacionados ao GFAP, nas amostras de LCR, ajuda a distinguir etiologias alternativas, bem como alertar ao profissional médico a uma desordem imunomediada e que poderia ser resolutive com o uso de esteroides (FLANAGAN *et al.*, 2017).

Imagens de ressonância magnética (RM) e PET-scan, também podem auxiliar no diagnóstico das astrocitopatia por GFAP. Tais exames permitem visualizar, lesões envolvendo a substância branca e cinzenta do encéfalo assim como anormalidades no córtex e nos núcleos subcorticais da substância cinzenta. Tais afirmações podem ser asseguradas por dados patológicos

que identificam perda neuronal em áreas que normalmente não seriam afetadas. Esta supressão de neurônios podem ser especuladas por diferentes mecanismos, sendo estes: (1) coexistência com outras encefalites autoimunes; (2) privação de astrócitos como consequência dano neuronal; e/ou (3) a resposta inflamatória associada com apoptose neuronal (LONG *et al.*, 2018). Além do córtex cerebral lesões podem ser observadas em substância branca subcortical, núcleos da base, hipotálamo, tronco encefálico, cerebelo, meninges, ventrículos e crânio (SHAN; LONG; QIU, 2018). Aproximadamente metade dos pacientes apresentam anormalidades nas sequências ponderadas em T2, embora estas geralmente sejam de tamanho limitado (KUNCHOK; ZEKERIDOU; MCKEON, 2019). O realce periventricular linear radial é um achado que caracteriza a doença radiologicamente (LI *et al.*, 2018).

Achados de imagem em ressonâncias magnéticas cerebrais variam bastante, e podem incluir hiperdensidades difusas periventriculares em T2 ou aprimoramento leptomeníngeo, porém cerca de 50% dos casos indicam um padrão notável de destaque linear perivascular que se estende radialmente a partir dos ventrículos. (THEROUX; GOODKIN; HEINAN; QUIGG; BRENTON, 2018).

Shu *et al.* (2018), realizando biópsia cirúrgica cerebral no lobo temporal direito de um paciente com astrocitopatia, identificou extensas áreas de células inflamatórias (com destaque para linfócitos) ao redor dos vasos sanguíneos cerebrais nas substâncias branca e cinzenta, porém sem alterações neuronais, neuronofagia ou gliose. Por sua vez, a marcação por LFB (*Luxol Fast Blue*) não demonstrou sinais de desmielinização ou perda axonal. O mesmo estudo ainda evidenciou a presença de infiltrado perivascular de células T inflamatórias interagindo com células B e células do plasma, bem como proliferação de células mononucleares. Neste mesmo estudo, a análise do LCR, mostrou contagem de células da linhagem branca de 42×10^6 /L, e proteína total de 0,807 g/L, enquanto outros resultados foram normais, incluindo: negatividade para bandas oligoclonais de IgG, *Toxoplasma gondii*, vírus da rubéola, herpes simplex vírus, e também citomegalovírus. Além disso, anticorpos anti-GFAP no LCR foram amplamente detectados.

Tratamento

O tratamento a longo prazo inclui esteroides orais, mofetil micofenolato (MMF) e/ou azatioprina. A prednisona é importante na fase aguda do quadro, porém seu uso é gradativamente reduzido. Porém a descontinuação dos esteroides está associada à recaída em alguns pacientes. Uma dose oral baixa de esteroide (4-8 mg/dia) em tratamento a longo prazo é necessário. Além

disso, a imunossupressão agressiva a longo prazo é razoável, especialmente naqueles com manifestação grave (YANG *et al.*, 2017).

O tratamento da astrocitopatia por GFAP no estágio agudo inclui corticosteroides endovenosos em altas doses, imunoglobulina intravenosa (IVIG) e troca de plasma. O tratamento a longo prazo inclui esteroides orais e imunossupressores. Troca de plasma ou terapia imunossupressora podem ser mais benéficas nos estágios iniciais da doença. (SHAN; LONG; QIU, 2018)

Para doença recidivante, os autores concordam em uma combinação de terapias orais (prednisona e um imunossupressor poupador de esteroides com amplo efeito imunossupressor moderado nas populações de linfócitos). A dosagem de prednisona é tipicamente 60 mg/dia (ou 1 mg/kg/dia, para não exceder 100 mg/dia) por 3 meses, seguidos de 10 mg/mês de redução até 10 mg, seguidos de 1 mg/mês de redução posteriormente. (KUNCHOK; ZEKERIDOU; MCKEON, 2019)

Os imunossupressores orais podem incluir micofenolato de mofetil 1000 mg duas vezes ao dia ou azatioprina 2,5 mg/kg/dia. As recomendações profiláticas dos efeitos colaterais dos esteroides incluem: para osteoporose, cálcio 1500 mg/dia, vitamina D 1000 U/dia e um bisfosfonato se osteopênico; para infecção por pneumocystis, trimetoprim-sulfametoxazol, dupla força 1 comprimido três vezes por semana ou atovaquona diária, se for alérgico ao sulfa. (KUNCHOK; ZEKERIDOU; MCKEON, 2019)

Uma explicação alternativa para a impressionante capacidade de resposta a corticosteroides de pacientes com meningoencefalenceomielite autoimune por GFAP é que a IgG específica para GFAP pode ser acompanhada por um outro auto-anticorpo, ainda não identificado, que provavelmente visa a membrana plasmática astrocítica. (FANG *et al.*, 2016)

Em um estudo realizado por Yang *et al.* (2017) mostrou que alguns pacientes responderam bem à dose inicial de esteroide intravenosa em altas doses. Os outros que receberam imunossupressão tiveram remissão a longo prazo. Respostas ruins ao tratamento a longo prazo em pacientes podem ser causadas por vários fatores, por exemplo, a gravidade da inflamação pode ser dependente da etnia, sugerindo que pacientes com astrocitopatia por GFAP podem desenvolver respostas inflamatórias mais fortes no SNC em comparação com outras etnias ou grupos. Outro fator detectado por Shan; Long; Qiu (2018) que pode afetar o efeito terapêutico é que a secreção destes autoanticorpos são realizadas diretamente no cérebro, e os fármacos estariam em maior concentração no LCR do que no sangue periférico.

Interessantemente, o estudo desenvolvido por Theroux, Goodkin, Heinan, Quigg e Brenton (2018) demonstrando a ocorrência de astrocitopatia por GFAP autoimune em um paciente pediátrico, mostrou ser refratário a esteróides, diferente do evidenciado em portadores adultos que são esteroide-responsivos.

4 CONCLUSÃO

A astrocitopatia proteína ácida fibrilar glial (GFAP) é uma condição neurológica autoimune associada à presença de autoanticorpos anti-GFAP. A meningoencefalite é a apresentação clínica predominante, embora vários outros sintomas sejam descritos. Os parâmetros laboratoriais mais claros para auxiliar o diagnóstico incluem a presença de autoanticorpos IgG anti-GFAP preferencialmente detectado no LCR, além de achados histopatológicos como a proliferação concêntrica de células inflamatórias, lesões ricas em histiócitos e/ou linfócitos e astrogliose evidente. O manejo clínico é feito essencialmente por farmacoterapia com corticosteroides orais em doses variáveis, seguida por descontinuação e/ou substituição por outros agentes imunossupressores com perfil mais tolerado.

Devido a descoberta recente e ocorrência rara desta patologia, as informações ainda são escassas quanto à caracterização epidemiológica, clínica e fisiopatológica, e mais estudos são necessários para caracterizar a condição de forma mais ampla. Isto torna o subdiagnóstico frequente, o que, por sua vez, culmina em um avanço moroso de pesquisas relacionadas, em um ciclo vicioso. Atualmente, existe um único estudo de coorte registrado na plataforma Clinical Trials (www.clinicaltrials.gov), em fase de recrutamento, que busca avaliar, retrospectivamente, aspectos clínicos, imunológicos, responsividade ao tratamento e desfechos em pacientes com astrocitopatia associada à presença de anticorpos anti-GFAP na França (identificador NCT04463550, última atualização em 09 de julho de 2020). A realização desse tipo de pesquisa traria luz para aspectos ainda pouco claros associados à doença, otimizando a sua caracterização e estratégias de rastreio/diagnóstico mesmo em populações distintas da população-alvo em estudo.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, Alexander et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy resulting in treatment-refractory flaccid paralysis. *Multiple Sclerosis And Related Disorders*, [s.l.], v. 39, p.101923-101924, abr. 2020. Elsevier BV.
- DUBEY, Divyanshu et al. Autoimmune GFAP astrocytopathy: Prospective evaluation of 90 patients in 1 year. *Journal Of Neuroimmunology*, [s.l.], v. 321, p.157-163, ago. 2018. Elsevier BV.
- FANG, Boyan et al. Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy. *Jama Neurology*, [s.l.], v. 73, n. 11, p.1297-1308, 1 nov. 2016. American Medical Association (AMA).
- FLANAGAN, Eoin P. et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients. *Annals Of Neurology*, [s.l.], v. 81, n. 2, p.298-309, fev. 2017.
- HANDOKO, Maureen et al. Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy Following Herpes Simplex Virus Encephalitis in a Pediatric Patient. *Pediatric Neurology*, [s.l.], v. 98, p.85-86, set. 2019. Elsevier BV.
- KIMURA, Akio; TAKEKOSHI, Akira; YOSHIKURA, Nobuaki; HAYASHI, Yuichi; SHIMOHATA, Takayoshi. Clinical characteristics of autoimmune GFAP astrocytopathy. *Journal Of Neuroimmunology*, [s.l.], v. 332, p.91-98, jul. 2019. Elsevier BV.
- KIMURA, Akio; TAKEMURA, Masao; YAMAMOTO, Yasuko; HAYASHI, Yuichi; SAITO, Kuniaki; SHIMOHATA, Takayoshi. Cytokines and biological markers in autoimmune GFAP astrocytopathy: The potential role for pathogenesis and therapeutic implications. *Journal Of Neuroimmunology*, [s.l.], v. 334, p.1-7, set. 2019. Elsevier BV.
- KUNCHOK, Amy; ZEKERIDOU, Anastasia; MCKEON, Andrew. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy. *Current Opinion In Neurology*, [s.l.], v. 32, n. 3, p.452-458, jun. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
- LI, Jie et al. Autoimmune GFAP astrocytopathy after viral encephalitis: A case report. *Multiple Sclerosis And Related Disorders*, [s.l.], v. 21, p.84-87, abr. 2018. Elsevier BV.
- LONG, Y. et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy in Chinese patients: a retrospective study. *European Journal Of Neurology*, [s.l.], v. 25, n. 3, p.477-483, 19 jan. 2018.
- LUO, Ying; YAN, Wei; ZHOU, Zheyi; LIU, Baozhu; WANG, Zhanhang; CHEN, Jinyu; WANG, Honghao. Elevated Levels of NLRP3 in Cerebrospinal Fluid of Patients With Autoimmune GFAP Astrocytopathy. *Frontiers In Neurology*, [s.l.], v. 10, p.1-8, 17 out. 2019. Frontiers Media SA.
- PETZOLD, Axel. Glial fibrillary acidic protein is a body fluid biomarker for glial pathology in human disease. *Brain Research*, [s.l.], v. 1600, p.17-31, mar. 2015. Elsevier BV.
- SHAN, Fulan; LONG, Youming; QIU, Wei. Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Review of the Literature. *Frontiers In Immunology*, [s.l.], v. 9, p.1-14, 5 dez. 2018. Frontiers Media SA.

SHU, Yaqing et al. Brain Immunohistopathology in a Patient with Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy. *Neuroimmunomodulation*, [s.l.], v. 25, n. 1, p.1-6, 2018. S. Karger AG.

THEROUX, Liana M.; GOODKIN, Howard P.; HEINAN, Kristen C.; QUIGG, Mark; BRENTON, J. Nicholas. Extreme delta brush and distinctive imaging in a pediatric patient with autoimmune GFAP astrocytopathy. *Multiple Sclerosis And Related Disorders*, [s.l.], v. 26, p.121-123, nov. 2018. Elsevier BV.

TOMCZAK, Anna; SU, Elaine; TUGIZOVA, Madina; CARLSON, Aaron M.; KIPP, Lucas B.; FENG, Haojun; HAN, May H.. A case of GFAP-astroglial autoimmunity presenting with reversible parkinsonism. *Multiple Sclerosis And Related Disorders*, [s.l.], v. 39, p.101900-101903, abr. 2020.

YANG, Xinguang et al. Astrocytic damage in glial fibrillary acidic protein astrocytopathy during initial attack. *Multiple Sclerosis And Related Disorders*, [s.l.], v. 29, p.94-99, abr. 2019.

YANG, Xinguang et al. Overlapping Autoimmune Syndromes in Patients With Glial Fibrillary Acidic Protein Antibodies. *Frontiers In Neurology*, [s.l.], v. 9, n. 1, p.1-7, 25 abr. 2018. Frontiers Media SA.

YANG, Xinguang et al. Treatment of Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: Follow-Up in 7 Cases. *Neuroimmunomodulation*, [s.l.], v. 24, n. 2, p.113-119, 2017. S. Karger AG.

ZEKERIDOU, A.; MCKEON, A.; FLANAGAN, E. P.. A path to understanding autoimmune GFAP astrocytopathy. *European Journal Of Neurology*, [s.l.], v. 25, n. 3, p.421-422, 18 dez. 2017.