

Encefalite autoimune anti recetor N-metil D-aspartato: relato de dois casos

Auto-immune anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A two-case report

Jorge Abreu Ferreira¹ ✉, Sara Peixoto¹, Inês Carrilho², Vânia Martins¹

¹ Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro. Vila Real, Portugal.

² Centro Materno Infantil do Norte, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal.

Como citar este artigo (How to cite this article):

Ferreira JA, Peixoto S, Carrilho I, Martins V. Encefalite autoimune anti recetor N-metil D-aspartato: relato de dois casos (*Auto-immune anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A two-case report*) Sci Med. 2018;28(2):ID29534. <http://doi.org/10.15448/1980-6108.2018.2.29534>

Este estudo foi apresentado sob a forma de pôster na XXVI Reunião Anual de Pediatria do Centro Materno Infantil do Norte, Porto, Portugal, 28 e 29 de novembro de 2014 e está publicado sob forma de resumo na revista *Nascer e Crescer [online]*. 2014, v. 23, suppl. 3, p. 32.

RESUMO

OBJETIVOS: Relatar dois casos com apresentações diferentes de encefalite antirreceptor N-metil-D-aspartato (NMDA), uma doença autoimune recentemente identificada e caracterizada por alterações da consciência, déficit de memória, convulsões, disfunção autonômica e distúrbios do movimento.

DESCRIÇÃO DOS CASOS: Criança de seis anos, sexo feminino, que se apresentou com movimentos distônicos e coreoatetósicos incapacitando a marcha. Adolescente de 17 anos, sexo masculino, com alteração do comportamento, amnésia retrógrada e convulsões. Ambos realizaram eletroencefalograma e ressonância magnética cerebral que não revelaram alterações relevantes. Os anticorpos antirreceptor NMDA foram positivos no líquido cefalorraquidiano em ambos os casos e no sangue no primeiro paciente. Foram administrados metilprednisolona, imunoglobulina e rituximab em diferentes intervalos. Ambos tiveram uma recidiva cerca de seis meses depois, com recuperação ao final de um ano e meio após o diagnóstico.

CONCLUSÕES: A encefalite antirreceptor NMDA deve ser considerada quando estamos perante o início súbito de sintomas neuropsiquiátricos. O diagnóstico e terapêutica precoces são fatores prognósticos fundamentais.

DESCRIPTORIOS: encefalite; encefalite antirreceptor N-metil-D-aspartato; encefalite antirreceptor NMDA; convulsões; distúrbios do movimento.

ABSTRACT

AIMS: To report two cases with different presentations of anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis, a newly identified autoimmune disease characterized by consciousness changes, memory deficit, seizures, autonomic dysfunction and movement disorders.

CASES DESCRIPTION: A six-year-old female, who presented with dystonic and choreoathetoid movements with refusal to walk. A 17-year-old male, presented with behavioral changes, retrograde amnesia and seizures. Electroencephalogram and brain magnetic resonance imaging did not show any significant findings. Anti-NMDAR antibodies were positive in cerebrospinal fluid in both cases and in serum in the first patient. Methylprednisolone, immunoglobulin and rituximab were given at different intervals. Both had a recurrence about six months later, with recovery at the end of one and a half year of the diagnosis.

CONCLUSIONS: Anti-NMDAR encephalitis should be considered in patients with sudden onset of neuropsychiatric symptoms. Early diagnosis and treatment are major prognostic factors.

KEYWORDS: encephalitis; anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; anti-NMDA receptor encephalitis; seizures; movement disorders.

Recebido: 22/12/2017

Aceito: 02/02/2018

Publicado: 27/02/2018

✉ **Correspondência:** jferreira@chtmad.min-saude.pt;
jorgeabreufferreira@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4158-2177>

Hospital São Pedro de Vila Real (Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE)
Rua dos Lagoeiros, 43 – 5000-508, Vila Real, Portugal



Este artigo está licenciado sob forma de uma licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional, que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que a publicação original seja corretamente citada. http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pt_BR

Abreviaturas: EEG, eletroencefalograma; LCR, líquido cefalorraquidiano; NMDA, N-metil-D-aspartato; RM, ressonância magnética; TC, tomografia computadorizada.

INTRODUÇÃO

A encefalite antirreceptor N-metil-D-aspartato (NMDA) é uma doença autoimune caracterizada por sintomas neuropsiquiátricos, convulsões, distúrbios do movimento, alterações da consciência, da memória, do ritmo sono-vigília e sintomas disautonômicos [1-3].

Identificada por Dalmau em 2007 como síndrome paraneoplásica associada a teratoma do ovário, é atualmente considerada uma causa importante de encefalite autoimune [4]. Os anticorpos são dirigidos contra os heterômeros NR1 e NR2 dos recetores NMDA em áreas do cérebro relacionadas à memória, personalidade, movimento e controlo autonômico [5].

Cerca de 37-40% dos casos acontecem em idade pediátrica, com variabilidade clínica que parece ser dependente da idade de apresentação. O reconhecimento e tratamento céleres podem reverter a condição e limitar a morbidade neurológica [3, 5].

Descrevemos dois casos com diferente apresentação e breve revisão da literatura. O relato dos casos seguiu os princípios éticos da Declaração de Helsinque, sendo preservada a identidade dos pacientes, e a publicação foi aprovada pela Direção do Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro.

DESCRIÇÃO DOS CASOS

CASO 1

Menina de seis anos, sem antecedentes de relevo, recorreu ao serviço de urgência por episódio de movimentos anormais de extensão do pé e hálux direitos de 15 minutos de duração e recusa da posição ortostática, com três dias de evolução. Apresentou-se com discurso adequado, movimentos distônicos do pé direito e do membro superior direito, diminuição da força muscular no hemicorpo direito, dismetria na prova dedo-nariz e hiperreflexia à direita. Realizou estudo analítico com função tireoidea, autoimunidade, imunoglobulinas e serologias víricas, que foi normal. Electroencefalograma (EEG), ressonância magnética (RM) cerebral e ecocardiograma sem alterações. Por agravamento da amplitude e número de episódios,

iniciou valproato de sódio em D8 de doença, com discreta melhoria, tendo alta em D9 orientada à consulta de neuropediatria. Por movimentos de flexão cefálica, axial e apendicular tipo mioclonias, posturas distônicas dos quatro membros e movimentos coreoatéticos, com incapacidade para a marcha, foi reinternada no D12 da doença, iniciando clonazepam, com melhora das mioclonias. A investigação etiológica revelou anticorpos antirreceptor NMDA no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no soro, conduzindo ao diagnóstico de encefalite antirreceptor NMDA. A pesquisa de neoplasia oculta por tomografia computadorizada (TC) tóraco-abdomino-pélvica e marcadores tumorais foi negativa. Cumpriu cinco dias de metilprednisolona e dois dias de imunoglobulina endovenosa, com melhoria gradual, mantendo distonia dos pés, pelo que iniciou fisioterapia. Apresentou episódios de ansiedade e pânico, controlados com risperidona, tendo alta no D25 de doença. Recaiu após seis meses (episódios confusionais e alteração da fala) com hospitalização e necessidade de corticoterapia, imunoglobulina e rituximab (quatro doses). Após um ano (um ano e meio após o diagnóstico) encontrava-se assintomática, sem medicação.

CASO 2

Adolescente de 17 anos, sexo masculino, apresentou-se com cefaleia, vertigem, parestesias do membro inferior direito, alteração do comportamento, desorientação, amnésia retrógrada e movimentos involuntários generalizados dos membros, com três dias de evolução. Sem febre, história de trauma ou infeção prévia. Apresentava discurso lentificado, marcha atáxica e diminuição da força muscular. Durante a observação teve episódios convulsivos tónico-clónicos generalizados, inicialmente controlados com fenitoína. Iniciou aciclovir e ciprofloxacina por suspeita de encefalite. O estudo analítico e pesquisa de tóxicos na urina não revelaram alterações. EEG com traçado normal e RM cerebral com área de hipersinal estriato-capsular à direita. O LCR revelou citológico e bacteriológico normais, pesquisa de sífilis, citomegalovírus, vírus *Epstein-Barr*, *Herpes simplex 1 e 2*, enterovírus e adenovírus negativas e anticorpos antirreceptor NMDA positivos. A pesquisa de neoplasia oculta foi negativa. Cumpriu cinco dias de metilprednisolona, mantendo corticoterapia oral por um ano.

Por agravamento neuropsiquiátrico, com períodos de acinesia alternados com agitação psicomotora, paranoia, desorientação, insônia, nistagmo e tremor,

foi medicado com antipsicóticos. Os sintomas disautonômicos (hipertensão arterial, taquicardia e retenção urinária), foram controlados com anti-hipertensivos e tansulosina. Realizou cinco dias de imunoglobulina endovenosa, com melhora gradual. Teve alta em D48 da doença com marcha atáxica, possível com apoio, tremor e alteração do comportamento. Manteve seguimento multidisciplinar por pediatra, neurologista, psiquiatra e fisioterapeuta. Um mês após a alta apresentava-se sem disfunção da marcha e com melhora cognitivo-comportamental. Por nova alteração de comportamento e convulsões após cinco meses foi reinternado, repetindo corticoterapia e imunoglobulina. Após um ano da recidiva, sem sintomatologia ou tratamento.

Um sumário das características clínicas e exames complementares dos dois pacientes pode ser visto nos **Quadros 1 e 2**.

DISCUSSÃO

A encefalite antirreceptor NMDA é considerada, atualmente, uma das causas mais comuns de encefalite, havendo dados que sugerem ser mais frequente que qualquer etiologia vírica isolada [6]. Contudo, a exata frequência é desconhecida, estando estimada em 4% dos adultos e crianças que se apresentam com encefalite. A incidência crescente pode ser resultante do maior conhecimento e acessibilidade da análise de anticorpos no sangue ou LCR. Dados recentes referem que vírus, incluindo o herpes vírus, possam ser desencadeantes da doença [7, 8].

Em cerca de 70% dos doentes o curso clínico da encefalite antirreceptor NMDA é precedido por um pródromo não específico, como febre, cefaleia, náuseas ou sintomas de trato respiratório superior [7]. Em crianças são frequentes os sintomas neurológicos

Quadro 1. Características dos dois pacientes com encefalite autoimune anti recetor N-metil D-aspartato.

	CASO 1	CASO 2
Idade	6 anos.	17 anos.
Gênero	Feminino.	Masculino.
Apresentação clínica	Alterações de comportamento, distúrbio do movimento.	Cefaleia, vertigem, convulsões, desorientação, alterações de comportamento, amnésia retrógrada.
Exame objetivo	Movimentos coreoatetóides, diminuição de força muscular nos membros inferiores, hiper-reflexia (direita > esquerda).	Agitação, lentificação da fala, ataxia, diminuição de força muscular.
Tratamento	Metilprednisolona (25 mg/kg/dia), imunoglobulina (1 g/kg), prednisolona, rituximab (na recaída).	Metilprednisolona (30 mg/kg/dia), imunoglobulina (1 g/kg), prednisolona.
Evolução	Recaída após 6 meses. Sem sintomas ou medicação após 1 ano.	Recaída após 5 meses. Sem sintomatologia após um ano.

Quadro 2. Exames complementares diagnósticos dos dois pacientes com encefalite autoimune anti recetor N-metil D-aspartato.

	CASO 1	CASO 2
Líquido cefalorraquidiano	Leucócitos 4 células/uL (100% mononucleares), glicose 0,67 g/dL, proteínas 0,16 g/L. Anticorpos antirreceptor NMDA positivos.	Leucócitos 7 células/uL (95% mononucleares), glicose 71 mg/dl, Proteínas 0,27 g/L. Sífilis, CMV, EBV, HSV 1 e 2, enterovirus, adenovirus negativas. Anticorpos anti-GAD, anti-neuronais, anti-VGKC negativos. Anticorpos antirreceptor NMDA positivos.
Sangue	Anticorpos anti-nucleares negativos, antirreceptor NMDA positivos.	Anticorpos anti-nucleares, antirreceptor NMDA e Mycoplasma pneumoniae negativos.
Eletroencefalograma	Normal.	Normal.
Ressonância nuclear magnética cerebral	Normal.	Área de hipersinal estriato-capsular direita.
Pesquisa de neoplasia (tomografia computadorizada toraco-abdomino-pélvica, marcadores tumorais e ecografia escrotal)	Negativa.	Negativa.

NMDA, N-metil D-aspartato; CMV, citomegalovírus; EBV, Epstein-Barr vírus; HSV, Herpes simplex vírus; GAD, glutamic acid decarboxilase; VGKC, voltage-gated potassium channels.

(convulsões e distúrbios do movimento), e em adultos, os sintomas psiquiátricos, incluindo ansiedade, insônia, paranoia e agitação, os quais foram comuns aos pacientes descritos [3, 8, 9].

O diagnóstico diferencial é vasto, incluindo encefalite viral, encefalomielite disseminada aguda, síndromes inflamatórias e paraneoplásicas e intoxicações. O diagnóstico final baseia-se na exclusão de outras causas e positividade de anticorpos antirreceptor NMDA no sangue e/ou LCR [7, 9].

A RM, normal em 50% dos doentes, pode apresentar hipersinal inespecífico em T2 nas regiões hipocampal, cortical, frontobasal ou gânglios da base. Os padrões de EEG são habitualmente pouco específicos [6, 9, 10].

Ao contrário do inicialmente pensado, e como corroborado pelos casos descritos, a associação com neoplasias é menos frequente em idade pediátrica. Contudo, recomenda-se a sua exclusão por TC e ecografia. Na ausência de neoplasia, o tratamento é a imunoterapia [2, 3, 8].

A terapêutica de primeira linha consiste em corticoterapia e imunoglobulina, habitualmente com resposta razoável. Estão reservados para segundo plano os agentes como ciclofosfamida e rituximab. As recomendações atuais são baseadas em consensos gerais, não existindo indicações específicas para o *timing* do tratamento de segunda linha (reservado para ausência ou fraca resposta aos fármacos iniciais), nem para a duração total de terapêutica [1, 10, 11]. O primeiro caso realizou rituximab por recidiva. O restante do tratamento é sintomático e inclui antipsicóticos,

antiepilépticos, sedativos e anti-hipertensivos, que foram eficazes em ambos os casos [9, 10].

Apesar de lenta e por vezes com recidivas (25%), a recuperação completa é a regra em 75-80% dos casos, sendo o diagnóstico e tratamento precoces fatores prognósticos fundamentais [5, 11].

Concluimos que a encefalite antirreceptor NMDA deve ser considerada perante o início súbito de sintomas neuropsiquiátricos com espectro variável, acometendo crianças ou adultos, pois o diagnóstico e terapêutica precoces são fatores prognósticos fundamentais.

NOTAS

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. Eurico Gaspar pela colaboração na elaboração do artigo.

Apoio financeiro

Este estudo não recebeu apoio financeiro de fontes externas.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesses relevantes ao conteúdo deste estudo.

Contribuições dos autores

Todos os autores fizeram contribuições substanciais para concepção, ou delineamento, ou aquisição, ou análise ou interpretação de dados; e redação do trabalho ou revisão crítica; e aprovação final da versão para publicação.

Disponibilidade dos dados e responsabilidade pelos resultados

Todos os autores declaram ter tido total acesso aos dados obtidos e assumem completa responsabilidade pela integridade destes resultados.

REFERÊNCIAS

1. Goenka A, Jain V, Nariai H, Spiro A, Steinschneider M. Extended Clinical Spectrum of Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis in Children: A Case Series. *Pediatr Neurol*. 2017;72:51-5. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.03.010>
2. Borlot F, Santos ML, Bandeira M, Liberalesso PB, Kok F, Löhr A Jr, Reed UM. Anti-N-methyl D-aspartate receptor encephalitis in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(3):275-8. <https://doi.org/10.2223/JPED.2172>
3. Kahn I, Helman G, Vanderver A, Wells E. Anti-N-Methyl-d-Aspartate (NMDA) Receptor Encephalitis. *J Child Neurol*. 2017;32(2):243-5. <https://doi.org/10.1177/0883073816675557>
4. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61:25-36. <https://doi.org/10.1002/ana.21050>
5. Liu CY, Zhu J, Zheng XY, Ma C, Wang X. Anti-N-Methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis: A Severe, Potentially Reversible Autoimmune Encephalitis. *Mediators Inflamm*. 2017; 2017:6361479. <https://doi.org/10.1155/2017/6361479>
6. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis*. 2012;54:899-904. <https://doi.org/10.1093/cid/cir1038>
7. Matoq AA1, Rappoport AS, Yang Y, O'Babatunde J, Bakerywala R, Sheth RD. Anti-NMDA-receptor antibody encephalitis in infants. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2015 Nov 4;4:99-101. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2015.07.005>
8. Goldberg EM, Titulaer M, de Blank PM, Sievert A, Ryan N. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor-mediated encephalitis in infants and toddlers: case report and review of the literature. *Pediatr Neurol*. 2014;50(2):181-4. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.10.002>

9. Bashiri FA, Al-Rasheed AA, Hassan SM, Hamad MHA, El Khashab HY, Kentab AY, AlBadr FB, Salih MA. Auto-immune anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis: three case reports, Paediatr Int Child Health. 2017;37(3):222-6. <https://doi.org/10.1080/20469047.2016.1191852>
10. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, Honig LS, Benseler SM, Kawachi I, Martinez-Hernandez E, Aguilar E, Gresa-Arribas N, Ryan-Florange N, Torrents A, Saiz A, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study. Lancet neurology. 2013;12(2):157-65. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1)
11. Brenton JN, Kim J, Schwartz RH. Approach to the Management of Pediatric-Onset Anti-N-Methyl-d-Aspartate (Anti-NMDA) Receptor Encephalitis: A Case Series. J Child Neurol. 2016;31(9):1150-5. <https://doi.org/10.1177/0883073816643406> 