



## Encefalite Autoimune Anti-Nmda: Um Chamado Clínico na Oncologia

*Cícero José Correia Neto<sup>1</sup>; Andrea Marques da Silva Pires<sup>2</sup> e Igor Marcelo Castro e Silva<sup>3</sup>*

**Resumo:** A encefalite com anticorpos anti-N-metil-D-aspartato (NMDA) surge, em sua grande maioria, em mulheres jovens, podendo estar associada ao teratoma do ovário e em homens, em menor número e com presença de tumores testiculares. O quadro clínico está associado a uma síndrome gripal, cursando, progressivamente, para alterações psiquiátricas, convulsões e hipoventilação central. O tratamento é interdisciplinar, envolvendo cirurgia e imunoterapia, constatando-se melhoria significativa em quase todos os doentes. Os autores apresentam uma revisão de literatura sobre a encefalite com anticorpos anti-NMDA

**Palavras-chave:** Encefalite; Autoimune; Tumores

## Anti-Nmda Autoimmune Encephalitis: A Clinical Call In Oncology

**Abstract:** Encephalitis with anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) antibodies appears, mostly, in young women, and may be associated with ovarian teratoma and in men, in smaller numbers and with the presence of testicular tumors. The clinical picture is associated with a flu-like syndrome, progressively leading to psychiatric disorders, seizures and central hypoventilation. Treatment is interdisciplinary, involving surgery and immunotherapy, with a significant improvement in almost all patients. The authors present a literature review on encephalitis with anti-NMDA antibodies

**Keywords:** Encephalitis; Autoimmune; Tumors.

### Introdução

As encefalites são um conjunto de doenças desencadeadas por uma inflamação do encéfalo de variada etiologia a partir de causas autoimunes, infecciosas, neoplásicas ou até mesmo associação entre tais causas. As encefalites autoimunes (EAI) tem apresentando importante relevância dentre essas causas. Estima-se que 20 % das causas de encefalite no norte da Europa sejam autoimunes.

<sup>1</sup> Médico, residente em Clínica Médica no Hospital Universitário – HUUFMA, São Luís- MA, Brasil;

<sup>2</sup> Professora Associada do Departamento de Patologia da Universidade Federal do Maranhão;

<sup>3</sup> Professor Assistente Orientador do Departamento de Patologia da Universidade Federal do Maranhão; Preceptor médico da Residência de Clínica Médica no Hospital Universitário – HUUFMA, São Luís- MA- Brasil.

Dentre as EAI, a de maior destaque e prevalência é a relacionada aos anticorpos antirreceptor N-metil-D-aspartato (anti-NMDA), com uma incidência mundial de 1,5 casos por milhão de habitantes por ano <sup>(1,2)</sup>.

A encefalite anti-NMDA acomete classicamente mulheres jovens e apresenta manifestações clínicas características, porém nem sempre presentes, podendo tais sintomas serem confundidos com sintomas psiquiátricos sem uma causa de base, o que torna o diagnóstico clínico um desafio ainda nos dias de hoje, apesar da melhor elucidação diagnósticas nos últimos anos <sup>(2,4)</sup>.

O presente artigo realizou uma revisão de literatura sobre a epidemiologia, diagnóstico e tratamento para encefalite autoimune relacionada aos anticorpos antirreceptor N-metil-D-aspartato nos últimos 05 anos.

## **Método e Resultados**

O estudo foi realizado por um levantamento bibliográfico utilizando-se as palavras-chave “*Encefalite*” e “*Antirreceptor N-metil-D-aspartato*” nos bancos de dados MEDLINE, SciELO, BIREME, sendo selecionados artigos publicados na língua portuguesa e inglesa. A busca se deu no período de janeiro de 2020 a novembro de 2020.

A análise do material baseou-se na articulação das abordagens quantitativa e qualitativa, uma vez que há complementariedade entre as duas perspectivas na aproximação de uma realidade.

Do ponto de vista da abordagem quantitativa, para cada artigo ou texto estudado, foram investigadas as seguintes variáveis: ano de publicação, palavras-chave e evidência científica. Dentre as palavras-chaves, destacam-se emergências oncológicas, hipercalcemia, lise tumoral, compressão medular, síndrome da veia cava superior, obstrução da via aérea, neutropenia febril, hiponatremia.

Procedeu-se a leitura flutuante de todo acervo, a identificação dos eixos temáticos respectivos e aferidos seus núcleos de sentido, para análise qualitativa, tendo a Técnica de Análise de Conteúdo, na modalidade Temática, como embasamento teórico prático.

## Discussão

A EAI com anticorpos anti-NMDA foi descrita, pela primeira vez, em 2007 por *Dalmau et al.* da Universidade da *Pennsylvania*<sup>(1)</sup>. Em outubro de 2008, foram publicados, no *The Lancet Neurology*, 100 casos clínicos<sup>(5)</sup>. Desde então, múltiplos outros casos estão sendo relatados e estudados na literatura, apresentando uma maior prevalência no sexo feminino, relação Homem/ mulher de 9:91, com idade média de 23 anos e classicamente ligada ao teratoma ovariano (94%)<sup>(1,6)</sup>.

O NMDA é um heterômero que consiste em 2 subunidades NR1 e NR2, distribuído, principalmente, no hipocampo, córtex pré-frontal, amígdala e hipotálamo. O anticorpo anti-NMDA interage com o epítipo localizado no final de NR1 e pode induzir a internalização de NMDA, prejudicando, assim, a função sináptica mediada por NMDA<sup>(7)</sup>. A função sináptica reduziria a inibição nos transmissores de glutamato pós-sinápticos e aumentaria ainda mais a liberação de glutamato do subcórtex e do córtex pré-frontal, finalmente resultando em sintomas esquizofrênicos e distúrbios do movimento.

A encefalite anti-NMDA tem manifestações clínicas características. Os principais sintomas são febre, cefaleia, vômito e diarreia<sup>(8)</sup>; sintomas mentais, como ansiedade, paranóia, medo e mania e sintomas corporais, como convulsões, distúrbios cognitivos, disfunção autonômica e insônia<sup>(8)</sup>. O curso da doença pode ser dividido em 5 estágios: estágio prodrômico, estágio de sintoma mental, estágio de não resposta, estágio de hipermotilidade e estágio de recuperação<sup>(9)</sup>. A fase prodrômica consiste em uma síndrome gripal, que progride para alteração do comportamento de evolução ao longo de vários dias. A fase de sintoma mental incorpora um conjunto de distúrbios emocionais, declínio cognitivo e sintomas de esquizofrenia. Na fase de não resposta, o doente está mudo, acinético e em estado de catatonia. A fase hiperkinética ou hiper mobilidade inclui movimentos discinéticos orofaciais e dos membros. A fase final ou de recuperação é a melhoria gradual que ocorre ao longo de alguns meses e uma recuperação completa dentro de três ou mais anos<sup>(3,9)</sup>.

O diagnóstico se dá através de critérios clínicos e laboratoriais elaborados e publicados por Graus et al, em 2016, presentes na tabela 1<sup>(2,10)</sup>.

**Tabela 1.** Critérios diagnósticos para encefalite antirreceptor NMDA.

---

**Provável encefalite antirreceptor NMDA<sup>1</sup>**

---

O diagnóstico pode ser feito se preencher três dos critérios abaixo:

1. Instalação rápida (menos de três meses) de pelo menos quatro dos seis grupos principais de sintomas:

- Comportamento anormal (psiquiátrico) ou disfunção cognitiva
- Prejuízo no discurso (pressão de fala, redução verbal, mutismo)
- Crises epiléticas
- Distúrbios do movimento, discinesias, rigidez/postura anormal
- Rebaixamento do nível de consciência
- Disfunção autonômica ou hipoventilação central

2. Pelo menos um dos seguintes resultados de exames complementares:

- EEG anormal (identificação focal ou difusa, atividade desorganizada, atividade epileptiforme ou “extreme delta brush”)
- LCR com pleocitose ou bandas oligoclonais

3. Exclusão razoável de outros distúrbios

- O diagnóstico também pode ser definido na presença de três sintomas citados no item 1 se confirmado teratoma sistêmico.

---

**Encefalite antirreceptor NMDA definitiva**

---

O diagnóstico pode ser feito na presença de um ou mais sintomas citados no item 1 e título positivo de anticorpos2 IgG contra a subunidade GluN1 do receptor NMDA no liquor ou soro, após exclusão razoável de outros distúrbios.

1- Pacientes com história de encefalite por HSV ou encefalite japonesa B nas semanas anteriores podem ter recorrência de sintomas neurológicos imunomediados.

2- O teste com anticorpos deve incluir LCR. Se apenas teste sérico disponível, testes confirmatórios devem ser incluídos (ex: imuno-histoquímica de tecidos).

---

Fonte: Graus F et al (10)

Na investigação complementar, a ressonância magnética (RM) é normal em 50% dos pacientes e outros 50% podem apresentar leve hiperintensidade de sinal em T2 ou *fluid-attenuated inversion-recovery* (FLAIR) nas regiões hipocampal, cortical, frontobasal e insular, nos gânglios basais e no tronco encefálico<sup>(1)</sup>. Em crianças, uma hiperintensidade transitória na sequência FLAIR em uma ou mais áreas (lobular temporal medial, periventricular, cerebelar) pode estar presente em menos de um terço dos casos<sup>(11)</sup>. O eletroencefalograma (EEG) tem

achados anormais em 96% dos pacientes, o padrão “*extreme delta brush*” tem boa especificidade, mas é presente em apenas 30% das encefalites anti- NMDA<sup>(2,12)</sup>. O eletroencefalograma (EEG) é de considerável utilidade quando da distinção entre encefalite e transtorno psiquiátrico primário, pois a maioria dos pacientes (90%) com encefalite anti-receptor NMDA tem evidências de desaceleração não específica em algum estágio da doença<sup>(14)</sup>. Pesquisa de tumor indolente, consideravelmente, em mulheres, devem sempre ser investigados com exames de imagem, sendo o teratoma ovariano, de maior incidência, nas mulheres e o tumor testicular em homens<sup>(4)</sup>. Anormalidades no líquido cefalorraquidiano (LCR) foram descritas em 80% dos casos e incluem uma pleocitose linfocítica leve, concentração protéica normal ou levemente aumentada e bandas oligoclonais específicas do LCR<sup>(5)</sup>.

O diagnóstico diferencial é vasto, com destaque as doenças autoimunes e infecciosas. Causas infecciosas que devem ser descartadas são: encefalite japonesa B, Herpesvírus humano tipo 6, HSV, varicela-zoster, enterovírus, arbovírus, doença de Creutzfeldt-Jakob, HIV, sífilis. Das causas autoimunes a serem consideradas são: encefalopatia de Hashimoto, lúpus com acometimento neuropsiquiátrico, encefalomielite aguda disseminada (ADEM), síndrome de Sjögren, vasculite do sistema nervoso central<sup>(13)</sup>.

A terapêutica apresenta duas etapas que podem ser escalonadas de acordo com resposta inicial do paciente. A de primeira linha é a imunoterapia, tipicamente, com corticosteroides, plasmaférese ou imunoglobulinas intravenosas, além da remoção de quaisquer teratomas identificados. A segunda linha de tratamento é feita em casos selecionados, geralmente em pacientes com diagnóstico tardio, naqueles sem associação com tumor ou que não respondem a primeira linha de tratamento. Como opções, tem-se o rituximabe, que depleta linfócitos B ao ligar-se ao antígeno CD20, ou ciclofosfamida, que age primariamente inativando linfócitos T regulatórios CD4 e CD25<sup>(13,15)</sup>.

O prognóstico, baseado na série de casos original de Dalmau et al<sup>(1)</sup>, se encaixa na recuperação de 75% dos pacientes com anticorpos do receptor NMDA; os outros 25% têm déficits graves ou morrem. Estudos subsequentes identificaram um risco de recidiva de 12-24%. Foi observada mortalidade de 7% em 24 meses<sup>(13,14)</sup>.

## Conclusão

A EAI anti-NMDA é uma causa de sintomas psiquiátricos e do sistema nervoso central identificada recentemente e potencialmente tratável em adultos e crianças. Porém, ainda sub

diagnosticada. Ficou evidente que a identificação e o tratamento precoces podem ter sérias implicações prognósticas favoráveis. O atraso no início da terapia imunossupressora resulta em piora da qualidade de vida, com evidência de sequelas permanentes.

## Referências

1. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, *et al.* Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.
2. Almeida LFM. Encefalite antirreceptor NMDA: a arte de montar quebra-cabeças. *Rev Neurocienc* 2020;28:1-11
3. Dias G, Mendinhos G, Igreja F, Pereira JS . Anti-NMDA encephalitis and ovarian teratoma. *Acta Obstet Ginecol Port* 2015;9(2):180-182
4. Liang Z, Yang S, Sun X, *et al.* Teratoma-associated anti-NMDAR encephalitis: two cases report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e9177.
5. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, *et al.* Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7:1091-1098.61:25-36
6. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Lizuka T, *et al.* Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157-65.
7. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, *et al.* Celular e sináptica mecanismos de encefalite anti-receptor NMDA. *J Neurosci* 2010; 30: 5866 – 75
8. Florance NR, Davis RL, Lam C, *et al.* Anti-N-metil-D-aspartato encefalite por receptor (NMDAR) em crianças e adolescentes. *AnnNeurol* 2009; 66: 11 - 8
9. Lizuka T, Sakai F. Anti-NMDA receptor encephalitis – clinical manifestations and pathophysiology. *Brain Nerve* 2008; 60:1047-1060.
10. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, *et al.* A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391-404.
11. Borlot, Felipe *et al.* Anti-N-methyl D-aspartate receptor encephalitis in childhood. *J. Pediatr. (Rio J.) [online]*. 2012, vol.88, n.3, pp.275-278. ISSN 0021-755
12. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2012;79:1094-100.

13. Barry H, Byrne S, Barrett E, Murphy KC and Cotter DR. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bulletin* (2015), 39, 19-23
14. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Experiência clínica e investigações laboratoriais em pacientes com encefalite anti-NMDAR. *Lancet Neurol* 2012;79:1094-100.
15. Shin YW, Lee ST, Park KI, Jung KH, Jung KY, Lee SK, *et al.* Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756285617722347.



**Como citar este artigo (Formato ABNT):**

CORREIA NETO, Cícero José ; PIRES, Andrea Marques da Silva; SILVA, Igor Marcelo Castro e. Encefalite Autoimune Anti-Nmda: Um Chamado Clínico na Oncologia. **Id on Line Rev.Mult. Psic.**, Fevereiro/2021, vol.14, n.54, p. 316-322. ISSN: 1981-1179.

Recebido: 29/01/2021.

Aceito: 03/02/2021.