

## RELATO DE CASO



## Encefalite Imunomediada por Anticorpo Anti-NMDAR

### *Anti-NMDAR Antibody-Immune Encephalitis*

Mariana Brito<sup>1</sup>, Davidson França Pereira<sup>1\*</sup>, Daniel Santana Farias<sup>1</sup>, Pedro Antonio Pereira de Jesus<sup>1</sup>, Renata Nunes de Oliveira<sup>1</sup>, Daniel San Martim<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Neurologia do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

As encefalites imunomediadas são um grupo de doenças inflamatórias do sistema nervoso central mediadas por anticorpos contra proteínas intracelulares ou anticorpos contra proteínas da superfície neuronal. Atingem estruturas cerebrais, tronco encefálicos, medula espinhal ou gânglios simpáticos e frequentemente precedem neoplasia oculta. Manifestando-se em jovens por mudanças comportamentais inexplicadas ou sintomas incomuns como coreia e disautonomia, podem ser confundidas com doenças psiquiátricas primárias. Descrevemos o caso de uma mulher de 26 anos, com relato de duas crises convulsivas, inicialmente controladas com levetiracetam; seguindo com sintomas de confusão mental, delírios e comportamentos estereotipados. Após ressonância magnética (RM) de crânio, eletroencefalograma (EEG) e estudo do líquido (LCR), foi identificado *status* epileptico refratário ao protocolo intensivo com anticonvulsivantes. Excluídas causas infecciosas, feito diagnóstico clínico de Encefalite Autoimune, tratada com sucesso com solumedrol (pulsoterapia) e imunoglobulina humana. Após 30 dias, houve recidiva com boa resposta ao uso de ciclofosfamida. Em seguida, foi realizado o painel de anticorpos de superfície que foi positivo para Anticorpos Anti-Receptor NMDA, confirmando o diagnóstico.

**Palavras-chave:** Encefalite Autoimune; Encefalite Límbica; Anti-NMDAR.

Encephalitis immunomatiated is a group of central nervous system (CNS) inflammatory diseases mediated by intracellular proteins antibodies or neuronal surface protein antibodies. They damage the brain, brainstem, spinal cord ou sympathetic ganglia structures, often precluding a neoplasm. They were affecting young people with unexplained compartmental changes or uncommon symptoms such as coreia or dysautonomia, which can be confounded by psychiatric disorders. This report is about a 26-years-old woman, with 2 seizures, initially controlled with levetiracetam, and worsed with mental confusion, psychosis e stereotyped movements. After brain magnetic resonance (MR), electroencephalogram (EEG), and lumbar puncture (LP), she was diagnosed by epileptic status refractory to intensive anticonvulsant protocol. After infectious diseases causes were excluded, the patient was clinically diagnosed with Autoimmune Encephalitis. The first treatment was managed with immunosuppressant (methylprednisolone and human immunoglobulin). 30 days were relapsing, managed with methylprednisolone and cyclophosphamide, and planned 6-month mensal cyclophosphamide doses with sustained improvement. Later, the surface antibodies panel was positive to anti-NMDAR antibodies confirming the diagnosis.

**Keywords:** Immunomediated Encephalitis, Autoimmune Encephalitis, Limbic Encephalitis, Nonconvulsive Epileptic Status.

---

**Correspondence addresses:**

Dr. Davidson França Pereira  
davidsonn@uol.com.br

**Received:** December 29, 2019

**Revised:** January 13, 2020

**Accepted:** January 15, 2020

**Published:** March 31, 2020

**Data Availability Statement:**

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding:** This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

**Competing interests:** The authors have declared that no conflict of interests exists.

**Copyright**

© 2020 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.  
ISSN: 2526-5563

## Introdução

As encefalites imunomediadas compõem um grupo de doenças inflamatórias do sistema nervoso central, divididas em encefalites paraneoplásicas relacionadas aos anticorpos contra proteínas intracelulares e encefalites autoimunes, associadas a anticorpos contra proteínas da superfície neuronal ou da sinapse.<sup>1</sup> A incidência varia de 4 a 8 para cada 100 mil pessoas, sendo mais comum em crianças e adultos jovens. Desde os anos 80, foram identificadas mais de uma dezena de anticorpos de superfície com síndromes específicas. Estes anticorpos atacam epítomos de proteínas de superfície causando dano neuronal reversível. Embora permaneça desconhecido o mecanismo pelo qual a resposta imune é iniciada, há casos associados a tumores e encefalite viral recente. Sintomas decorrem do acometimento encefálico cortical e subcortical. Com o advento dos inibidores de ponto de controle na terapia oncológica, síndromes paraneoplásicas podem surgir com efeito adverso da potencialização da resposta imune ao tumor.<sup>2</sup>

## Relato de Caso

Jovem de 26 anos, sexo feminino, sem patologias prévias, admitida por transferência de outra unidade onde havia sido investigada após duas crises convulsivas tônico-clônico generalizadas, em que foram realizados estudo do líquido (LCR), ressonância magnética (RM) do crânio e eletroencefalograma (EEG), os quais foram inconclusivos, tendo sido liberada em uso de levetiracetam 1g/dia. Retornou à nossa unidade por alteração comportamental aguda, episódios de discurso desconexo ou exacerbado e movimentos repetitivos em membro superior direito com duração de minutos. Na admissão, havia afasia de compreensão flutuante, episódios recorrentes de movimentos estereotipados (assobios, inclinação frontal do tórax e bater de palmas), precedidos por taquicardia e

seguidos por lentidão psicomotora. Havia comprometimento do conteúdo da consciência com discurso delirante de cunho religioso, parafasias, desorientação temporal e espacial, sem déficits motores, ataxia ou alterações de mobilidade ocular.

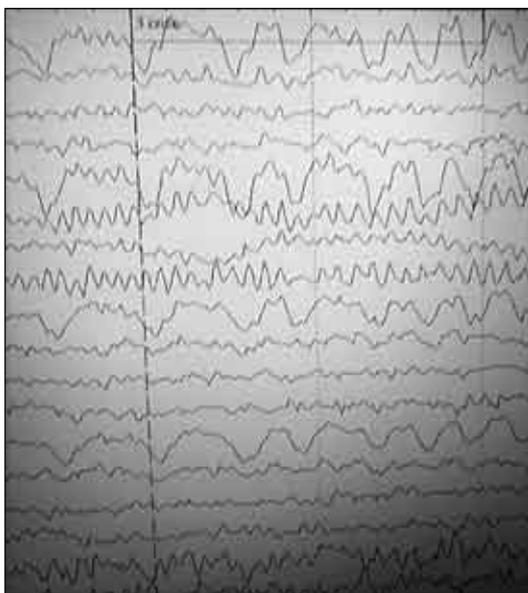
O EEG prolongado identificou crises eletrográficas recorrentes com lentidão intermitente nos lobos temporais, predomínio à esquerda, associado aos períodos de estado confusional (Figura 1). Repetido LCR, que foi normal, incluindo PCR para Herpes, sendo excluídos agentes infecciosos causadores de encefalite. RNM do crânio mostrou espessamento cortical difuso temporal esquerdo com hipersinal em T2/Flair e tênue restrição à difusão, da cortical da ínsula, hipocampo e amígdala homolaterais (Figura 2), aspecto visto em encefalites e crises epiléticas focais. Em tratamento intensivo para *status* epiléptico refratário com terapia anticonvulsivante, depois de descartadas infecções, foi diagnosticada com suspeita de encefalite autoimune, feita, então, pulsoterapia com metilprednisolona seguida por imunoglobulina humana durante cinco dias, com boa resposta clínica e resolução das crises. A tomografia de tórax e abdome, mamografia e endoscopia digestiva foram normais, obtendo alta em uso de anticonvulsivantes. Houve recidiva dos distúrbios comportamentais após 30 dias, novo EEG compatível com *status* epiléptico não-convulsivo. Internada em terapia intensiva prolongada para manejo de crises, feita nova pulsoterapia com metilprednisolona. Após manejo de infecções sistêmicas, foi associada ciclofosfamida (1g/dia), com bom controle clínico, sem recidiva de crises ou alterações comportamentais. Obteve alta com uso de ciclofosfamida mensal por 6 meses. O painel de anticorpos indicou presença de anticorpos anti-receptor NMDA no soro e no estudo do líquido.

## Discussão

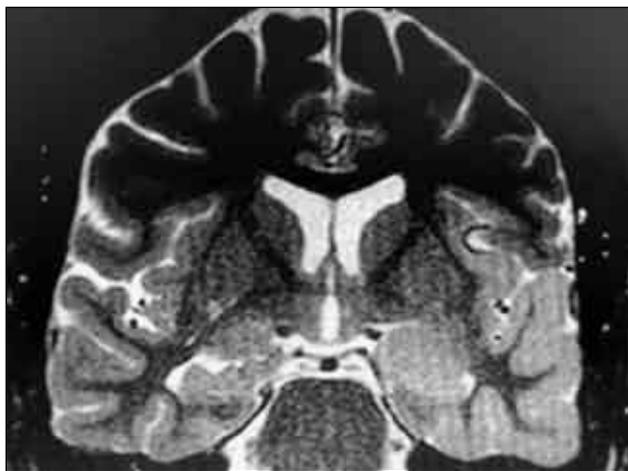
As encefalites paraneoplásicas normalmente

estão associadas a neoplasias subclínicas, sendo descritas múltiplas síndromes: 1) Encefalite Límbica (amnésia, distúrbios afetivos e comportamentais, crises epilépticas focais, sonolência e disautonomia); 2) Encefalite de Tronco Encefálico (oftalmoparesias, nistagmo,

**Figura 1.** EEG prolongado: observam-se crises recorrentes em região temporal esquerda indicadas por atividade rápida, ritmo recrutante durante 60 segundos que se propaga ao quadrante anterior ipsilateral, seguido por depressão elétrica localizada.



**Figura 2.** Ressonância Nuclear Magnética Encefálica, corte coronal, pesada em T2: observam-se hipersinal e aumento de volume do córtex temporal lateral, hipocampo e insula, sinais indicativos de edema cortical.



disafagia, disartria, surdez neurossensorial, hipoventilação central, vertigem), 3) Encefalomielite (sintomas de encefalite além de fraqueza espástica; 4) Neuronopatia Sensorial (hipoestesia, assimétrica proximal tronco e face, ataxia sensitiva). O prognóstico está associado ao tipo de neoplasia, severidade dos sintomas neurológicos e apresenta resposta limitada ao tratamento imunossupressor.

Já as encefalites autoimunes podem ou não estar associadas a neoplasias ocultas, porém apresentam melhor resposta ao tratamento imunossupressor precoce. O protótipo mais conhecido, a encefalite anti-receptor NMDA (Anti-NMDAR) é mais frequente em mulheres e rara após a quarta década de vida.<sup>3</sup> Há várias síndromes clínicas descritas, destacando-se: alterações comportamentais (agitação, insônia, agressividade, catatonia),<sup>4</sup> amnésia anterógrada, crises epilépticas (generalizadas, orofaciais, braquiofaciais), distúrbios extrapiramidais (coreia, distonia) e disautonomia (cardíaca, ventilatória).<sup>5</sup> A RM do crânio pode não ter achados específicos em até 70% dos casos, mas pode ocorrer hipersinal na sequência FLAIR/T2 do córtex mesial temporal. O LCR costuma apontar pleocitose, porém pode manter-se sem alterações. O EEG pode indicar atividade desorganizada lentificada focal ou difusa, atividade epileptiforme focal ou ainda o padrão específico de “extreme delta brush”.<sup>6,7</sup> O painel de anticorpos no soro e líquido permite diagnóstico com alta sensibilidade e especificidade, com implicação prognóstica, porém pode haver falso-positivos e, quando negativos, não excluem encefalite autoimune.

O tratamento imunossupressor da encefalite autoimune é pautado em estudos observacionais e opinião de especialistas. É preconizada a pulsoterapia com metilprednisolona (1g por 5 dias) associada à imunoglobulina humana intravenosa (0,4 g/kg/dia por 5 dias ou plasmáfereze). Como 2ª linha, em casos refratários, utiliza-se rituximabe ou ciclofosfamida. Em casos graves, pode-se

considerar plasmaférese ou rituximabe. As crises convulsivas devem ser combatidas agressivamente com drogas antiepilépticas em terapia intensiva, sendo a imunoterapia precoce o principal determinante para o controle da doença e das crises. O prognóstico funcional depende do tipo de encefalite, do tratamento imunossupressor precoce, da ausência de neoplasia, do manejo agressivo do *status* epiléptico e da reabilitação multidisciplinar. Em um estudo de coorte abrangendo mais de 500 pacientes com encefalite anti-NMDAR, cerca de 80% apresentaram boa recuperação, sem sequelas ou com sequelas mínimas.<sup>8</sup>

### Conclusão

Os últimos 10 anos representaram grande evolução no diagnóstico e tratamento das encefalites autoimunes. A identificação de diversos anticorpos e o melhor entendimento da fisiopatologia e síndromes clínicas permitiram maior embasamento para intervenção imunossupressora precoce com redução de morbidade em pacientes em idade produtiva.

### Referências

1. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000;123(Pt7):1481.
2. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019.
3. Dalmau J, Graus F. Antibody mediated encephalitis. *N Engl J Med*. 2018;378:840.
4. Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol*. 2013;70:1133.
5. Smith JH, Dhamija R, Moseley BD et al. N-methyl-D-aspartate receptor autoimmune encephalitis presenting with opsoclonus-myoclonus: treatment response to plasmapheresis. *Arch Neurol*. 2011;68:1069.
6. Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ et al. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:1363.
7. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012;79:1094.
8. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neuro*. 2013;12:157.