

## ENCEFALITE ANTI RECEPTOR NMDA PÓS ENCEFALITE HERPÉTICA: RELATO DE CASO

Cleriston Crisóstomo Rebouças da Silva<sup>1</sup>, Eduarda Pereira de Barros<sup>2</sup>, Alexandre Campos Pulido<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Acadêmico do Curso de Medicina, Campus de Maringá, Universidade Cesumar – UNICESUMAR. Programa Voluntário de Iniciação Científica (PVIC/Unicesumar). cleriston\_c@hotmail.com;

<sup>1</sup>Acadêmica do Curso de Medicina, Campus de Maringá, Universidade Cesumar – UNICESUMAR. Programa Voluntário de Iniciação Científica (PVIC/Unicesumar), eduardapereiradebarros@hotmail.com

<sup>4</sup>Orientador, Especialista, Departamento de Medicina, UNICESUMAR. alexandrepulido@hotmail.com.

### RESUMO

A encefalite anti-receptor N-metil-D-aspartato se mostra recorrente após casos de infecção pelo herpes vírus, que causa a encefalite herpética, sendo uma importante patologia de discussão clínica. Além disso, essa patologia deve ser abordada precocemente, para que os sintomas sejam rapidamente revertidos, sem deixar sequelas neurológicas. Logo, essa patologia é de grande relevância clínica, uma vez que os casos de infecção pelo herpes vírus são altos, aumentando a chance do desenvolvimento dessa encefalite autoimune na população. **Objetivo:** relatar o caso de uma paciente de 73 anos, que apresenta encefalite anti-receptor N-metil-D-aspartato, uma patologia autoimune, de descoberta recente, com elevada incidência no sexo feminino, além de associação a síndromes paraneoplásicas. A doença ainda apresenta quadro clínico evidenciado por grave deterioração do estado mental, podendo levar o paciente ao estado comatoso, no entanto, sua resolução tem curso benigno, a partir do diagnóstico correto. **Método:** caso clínico obtido através de revisão e análise de prontuário, contando avaliação clínica, exames físicos e complementares, tratamento e seguimento. **Conclusão:** elucidar essa patologia com antecedência, eliminando diagnósticos diferenciais interfere, significativamente no curso da doença, fazendo preservação de tecido nervoso, consequentemente, reduzindo a morbidade. Dessa forma, a intervenção precoce e correta deve ser elucidada, empregada, para impedir desdobramentos patológicos permanentes, como no caso descrito.

**PALAVRAS-CHAVE:** encefalite; receptor; autoimune; herpes vírus.

### 1 INTRODUÇÃO

A encefalite se apresenta como uma grave inflamação do parênquima encefálico, com etiologias diversas, compreendendo uma gama de possibilidades, desde infecciosas a autoimunes e paraneoplásicas, sendo estes intimamente associados (TANQUARY *et al.*, 2018; VERDAGUER *et al.*, 2018). A etiologia autoimune compreende cerca de 20% do total de causas de encefalites autoimunes, sendo a encefalite do receptor N-metil-D-aspartato (rNMDA) a mais prevalente (DUTRA *et al.*, 2018). Além disso, recentemente, com o avanço da medicina, essa causa ganhou espaço epidemiológico, sendo evidenciada como a segunda maior causa de encefalite autoimune no mundo, ficando atrás, apenas, da encefalite desmielinizante aguda (TANQUARY *et al.*, 2018).

De acordo com Lynch *et al.* (2018), a encefalite anti-rNMDA foi descrita pela primeira vez em 2005, como uma patologia de instauração aguda e com deterioração grave do estado mental. Epidemiologicamente, é uma doença com maior prevalência no sexo feminino, acometendo indivíduos com idade média de 23 anos, preferencialmente crianças e jovens, se apresentando com 3/1.000.000 habitantes (LYNCH *et al.*, 2018). A incidência dessa patologia está intimamente relacionada a tumores (30 a 60%), sobretudo os teratomas ovarianos, por isso a relação com o sexo feminino (LYNCH *et al.*, 2018; TANQUARY *et al.*, 2019). O mecanismo que explica a associação a tumores se deve a uma síndrome paraneoplásica que provoca a existência de anticorpos anti-rNMDA culminando na encefalite.

No tocante as manifestações clínicas, a apresentação dessa patologia é evidenciada por sintomas semelhantes a transtornos psiquiátricos como mania ou psicose, o que pode,

muitas vezes, levar o profissional ao diagnóstico incorreto. A clínica consiste em: deterioração cognitiva, instabilidade autonômica, convulsões, hipoventilação, cefaleia, rebaixamento do nível de consciência (DUTRA *et al.*, 2019; LYNCH *et al.*, 2018). Além desses sintomas mais prevalentes, pode existir outras manifestações evidenciadas e associadas, como a presença de movimentos de discinesia unilateral (mais evidenciado em crianças), estado do mal epilético, epilepsia isolada, febre de origem desconhecida, autismo tardio, anorexia nervosa e opsoclonia-mioclonia-ataxia (OMAS) (LYNCH *et al.*, 2018).

O receptor NMDA é caracterizado pela presença de quatro subunidades: duas GluN1, que pode apresentar até oito variantes, combinada com duas GluN2, ou GluN3 (ENDRES *et al.*, 2019; LYNCH *et al.*, 2018). Esses receptores são responsivos ao glutamato, potente neurotransmissor do sistema nervoso (SN), com ação excitatória, e à glicina, agente coagonista. Esse receptor é responsável pela entrada do íon cálcio ( $Ca^{++}$ ) dentro das células do sistema nervoso, mantendo os processos fisiológicos e fisiopatológicos em homeostase. Lynch *et al.* (2018) sugere que esses receptores atuem na proteção neural, sobretudo no que se refere a toxicidade.

Dessa forma, na ausência do rNMDA, o  $Ca^{++}$  não atua no meio intracelular, impedindo ações protetoras, para manter o equilíbrio e fisiologia normal, e possibilitando o surgimento de encefalites. A apresentação mais crítica ocorre no hipocampo, local onde são encontrados maior quantidade de infiltrados inflamatórios e maior diminuição de receptores NMDA. Além disso, a imunidade celular é soberana, sobretudo a via Th1, com alta taxa de anticorpos e infiltrados celulares (ENDRES *et al.*, 2019). Essas características são importantes para a avaliação da doença, uma vez que a titulação de anticorpos contra o rNMDA se correlaciona com a gravidade da doença.

Embora a encefalite anti-rNMDA se apresente com manifestações clínicas críticas de deterioração do sistema nervoso central (SNC), o tratamento para essa patologia é bastante resolutivo, sendo empregados, principalmente, a plasmaferese ou IgG (Imunoglobulina G) intravenosa (IV), bem como pulsoterapia com corticosteroides (ENDRES *et al.*, 2019; LYNCH *et al.*, 2018). Nos casos decorrentes de síndromes paraneoplásicas, o profissional deve realizar a resolução do quadro tumoral juntamente com a elaboração uma conduta medicamentosa à encefalite (LYNCH *et al.*, 2018).

### 3 OBJETIVOS GERAIS

Relatar o caso de uma paciente com encefalite anti-rNMDA, com idade avançada, contrariando o delineamento epidemiológico da patologia, compreendendo as manifestações clínicas e tratamentos empregados para a faixa etária.

#### 3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Conhecer a definição, epidemiologia e fisiopatologia da Encefalite anti-rNMDA;
- 2) Entender as manifestações clínicas e condições associadas a presença de encefalite anti-rNMDA;
- 3) Explicar as formas de tratamento e seguimento para portadores de encefalite anti-rNMDA.

### 4 METODOLOGIA

O trabalho apresentou aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UniCesumar, CAAE: 47666221.1.0000.5539, parecer nº: 4.819.154.

As informações que subsidiam o trabalho foram obtidas através de uma revisão de prontuário, de um consultório de neurologia do município de Maringá-PR, contendo

registros da anamnese, exames físicos e complementares, hipótese diagnóstica, compiladas a revisão bibliográfica.

Além disso, foi feita uma anamnese da paciente, para ofertar maiores detalhes ao relato, com um questionário acerca dos principais sintomas e manifestações da patologia.

Os dados foram compilados e detalhados na discussão do trabalho, juntamente com a revisão bibliográfica.

## 5 RELATO DE CASO

### 5.1 ANAMNESE

Paciente M.G.A.B, sexo feminino, 73 anos, residente no Paraná, apresentou alteração do estado mental (demência), com diagnóstico de meningoencefalite herpética. Após seis semanas da resolução do quadro herpético, a paciente apresentou piora da demência em relação ao quadro prévio, houve deterioração, significativa, do estado mental, evidenciando prejuízo cognitivo global relevante, compatível com delírios.

A idosa fazia uso das seguintes medicações:

- Xarelto (15mg): 12/12 horas;
- Ablock (25mg): um comprimido ao dia;
- Risperidona: três gotas a noite;
- Coglive (8mg): pela manhã.

### 5.2 EXAME FÍSICO

Ao exame físico a paciente apresenta reflexo palmomentoniano presente bilateralmente, sugestivo de desfrontalização unilateral ou bilateral.

### 5.3 HIPÓTESE DIAGNÓSTICA

A partir do quadro clínico, a principal hipótese diagnóstica foi de encefalite anti-rNMDA ou recorrência do quadro de meningoencefalite herpética.

### 5.4 EXAMES SUBSIDIÁRIOS

Os exames subsidiários evidenciaram alterações compatíveis com encefalite anti-rNMDA. O EEG apresentou padrão delta brush, com ondas delta rítmicas (entre 1 e 3 Hertz), intercaladas por rajadas de ondas beta (entre 20 e 30 Hertz). A RM de crânio evidenciou padrão autoimune de encefalite, com hiperidentidade de substância branca em lobo temporal. Devido a chance de tumores, sobretudo o teratoma ovariano, e síndromes paraneoplásicas, foi solicitado tomografia computadorizada (TC) do corpo inteiro.

### 5.5 CONDUTA

A conduta inicial foi a troca da medicação Risperidona pela Quetiapina e requisição de exames complementares subsidiários: EEG, RM de crânio e análise do líquido cerebrospinal (LCE) para anti-rNMDA. Após os resultados, a conduta imediata foi a pulsoterapia de solumedrol (Metilprednisona). Após confirmação diagnóstica, foi solicitada, judicialmente, imunoterapia para encefalite anti-rNMDA.

## 5.6 EVOLUÇÃO

Com a conduta inicial a paciente apresentou melhora parcial. Após introdução da imunoterapia com imunoglobulina, a remissão do quadro clínico foi total.

## 5.7 PROGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO

Para estabelecer um tratamento definitivo, foi solicitado à Secretaria Municipal de Saúde de Cianorte a liberação de imunoglobulina. A liberação ocorreu e a paciente encontra-se em uso, mantendo remissão dos sintomas.

## 6 DISCUSSÃO

A encefalite anti-rNMDA, cronologicamente, apresenta-se como uma doença de descrição recente, que teve abordagem e primeiros estudos, apenas, após o ano de 2005. Dessa forma, todas as descobertas e dados acerca dessa patologia possuem elevada importância para a medicina, auxiliando os profissionais no diagnóstico e abordagem (ENDRES *et al.*, 2019). Apesar de ser uma patologia recém descoberta, apenas 15 anos de dados e estatísticas, a apresentação epidemiológica dessa doença revela uma importante causa de morbidade e mortalidade (LYNCH *et al.*, 2018; TORRICELLI, 2019).

Apesar da gravidade dessa doença, o diagnóstico correto e precoce possibilita a resolução completa do quadro neurológico. Lynch *et al.* (2018) evidencia que cerca de 75% das pacientes apresentam recuperação total do quadro neurológico, em detrimento a 25% dos pacientes que apresentam sequelas residuais. Ademais, os relatos de casos que contrariam a epidemiologia conhecida da doença, como o presente neste artigo, fomentam, ainda mais, o esclarecimento sobre essa doença, que por anos foi desconhecida, sendo evidenciada e diagnosticada, apenas, na era moderna.

Além disso, a encefalite, independentemente de sua etiologia, consiste em uma condição grave, que afeta o parênquima encefálico, podendo levar o indivíduo à óbito com poucos dias de evolução caso não seja abordada e tratada corretamente. Nos casos referentes a autoimunidade anti-rNMDA, a condição pode ser considerada ainda mais grave, visto que por anos foi abordado como causa idiopática, tendo tratamento negligenciado (ENDRES *et al.*, 2019; LYNCH *et al.*, 2018). Dessa forma, entender as manifestações clínicas, suas variantes conforme a idade de surgimento dos primeiros sintomas e a melhor forma de tratar diferentes faixas etárias consistem em importantes princípios para a medicina, subsidiando profissionais médicos com evidências clínicas (ENDRES *et al.*, 2019).

Ademais, a encefalite anti-rNMDA consiste em uma entidade patológica que mimetiza sintomas de outras patologias, podendo levar ao diagnóstico equivocado. Frequentemente, essa patologia ocorre após infecções virais, sobretudo o herpes vírus, em resposta imune a antígenos de superfície neuronal liberados durante a infecção do sistema nervoso central, ou devido a uma síndrome paraneoplásica. Além disso, devido ao quadro infeccioso prévio, há tendência elaborar hipótese diagnóstica voltada para a recorrência da patologia, direcionando o tratamento para antivirais, como no caso do aciclovir. No entanto, o tratamento dessa encefalite autoimune é a imunossupressão, seja com pulsoterapia de corticoesteroides, ou imunoglobulina G.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A encefalite corresponde a uma patologia de descrição clínica recente, ainda subdiagnosticada no Brasil, devido aos sinais e sintomas semelhantes a outras patologias.

No entanto, o tratamento dessa modalidade de encefalite é distinto em relação as ocasionadas diretamente por um agente etiológico. Devido à gravidade do quadro e lesões neurológicas, se o tratamento não for instituído precocemente, o desfecho é o óbito.

Dessa forma, a relação com a encefalite herpética e a afecção detalhada no trabalho, são de importância clínica, sendo imprescindível o conhecimento das manifestações, para que não ocorra danos permanentes em pacientes com quadros clínicos semelhantes.

## REFERÊNCIAS

- ENDRES, Dominique *et al.* Psychiatric Presentation of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. **Frontiers In Neurology**, [S. l.], v. 10, p. 1-13, 5 nov. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2019.01086>.
- DUTRA, Lívia Almeida *et al.* Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S. l.], v. 76, n. 1, p. 41-49, jan. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x20170176>.
- LYNCH, David R. *et al.* Anti-NMDA Receptor Encephalitis: clinical features and basic mechanisms. **Advances In Pharmacology**, [S. l.], p. 235-260, 2018. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.005>.
- TANQUARY, Gregory *et al.* Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis. **Cureus**, [S. l.], v. 11, n. 7, p. 1-10, 22 jul. 2019. Cureus, Inc. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.5192>.
- TORRICELLI, Erazo R. Encefalitis autoimunes. Receptor anti-NMDA y nuevos inmunofenotipos. **Medicina**, Buenos Aires, v. 79, n. 3, p. 54-59, 2019.
- VERDAGUER, Mar Guasp *et al.* Encefalitis autoimunes. **Revista de Neurología**, [S. l.], v. 66, n. 02, p. 1-6, 2018. Viguera Editores SLU. <http://dx.doi.org/10.33588/rn.66s02.2018168>.