

Anti-N-methyl D-aspartate receptor encephalitis in childhood

Encefalite anti-receptor N-metil-D-aspartato na infância

Felipe Borlot¹, Mara Lucia F. Santos², Marcia Bandeira³, Paulo B. Liberalesso⁴,
Fernando Kok⁵, Alfredo Löhr Jr.⁶, Umbertina C. Reed⁷

Resumo

Objetivo: Discutir o diagnóstico diferencial das encefalites além daquelas de etiologia infecciosa, e alertar os pediatras para a possibilidade do diagnóstico de encefalite anti-receptor N-metil-D-aspartato (rNMDA) na população pediátrica, destacando suas principais características clínicas.

Descrição: Três pacientes apresentaram-se com uma síndrome neuropsiquiátrica inicial seguida de encefalopatia e transtornos de movimento. As características neuropsiquiátricas iniciais se desenvolveram ao longo de dias ou semanas, com mudanças comportamentais, ansiedade, confusão mental e regressão da fala. Em seguida, os pacientes evoluíram com distúrbios de movimento, caracterizados por coreoatetose ou distonia, acometendo a região orofacial e os membros. Após a exclusão das principais causas de encefalite, foram identificados anticorpos anti-rNMDA no soro e no líquido cefalorraquidiano. Não foram detectadas neoplasias durante a investigação etiológica. Os pacientes foram submetidos a imunossupressão, e dois deles tiveram uma recuperação neurológica completa. Um deles ainda apresenta uma postura distônica leve em um dos membros.

Comentários: Os sinais clínicos de encefalite anti-rNMDA em crianças são semelhantes aos anteriormente descritos em adultos. Tumores geralmente não são detectados nessa idade. O diagnóstico de encefalite anti-rNMDA deve ser abordado após a exclusão de outras causas de encefalite na infância, como as de origem infecciosa. Pediatras devem estar atentos a essa condição autoimune passível de tratamento.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(3):275-8: Encefalite, anticorpos anti-receptor N-metil-D-aspartato, infância.

Abstract

Objective: To discuss the differential diagnosis of encephalitis beyond that of infectious etiology and to inform pediatricians about the possibility of anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAr) encephalitis in children by highlighting its most important clinical features.

Description: Three patients presented with an initial neuropsychiatric syndrome followed by encephalopathy and movement disorder. The initial neuropsychiatric features which developed over days to weeks included a change in personality, anxiety, confusion, and speech regression. This was followed by a choreoathetoid or dystonic movement disorder affecting the orofacial region and the limbs. After the exclusion of the major causes of encephalitis, NMDAr antibodies were identified in serum and cerebrospinal fluid, and neoplasm screening did not detect any tumor. Patients were submitted to immunosuppression, and two of them had a full neurological recovery. One of them still presents a mild dystonic posture in a limb.

Comments: Clinical signs of anti-NMDAr encephalitis in children are similar to those previously described in adults. Tumors are not usually detected by this age. The diagnosis of anti-NMDAr encephalitis must be addressed only after the exclusion of infectious and other recognizable causes of encephalitis. Pediatricians should be aware of this treatable autoimmune condition.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(3):275-8: Encephalitis, anti-N-methyl-D-aspartate receptor, childhood.

Introdução

A encefalite anti-receptor N-metil-D-aspartato (rNMDA) é uma síndrome neuropsiquiátrica considerada como sendo causada por processos imunomediados, uma vez que apresenta autoanticorpos no soro ou no líquido cefalorraquidiano

(LCR), dirigidos contra um epítipo localizado no domínio extracelular do rNMDA. Essa doença é frequentemente descrita em pacientes adultos e pode estar associada ao teratoma de ovário, como uma síndrome paraneoplásica^{1,2}.

1. Médico. Neurologista infantil, Hospital Santa Marcelina, São Paulo, Brazil. Equipe DFV Neuro, São Paulo, SP.
2. Médica. Neurologista infantil, Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, PR.
3. Médica. Reumatologista pediátrica. Mestre em Pediatria. Pesquisadora e responsável técnica, Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba. Professora de Pediatria, Universidade Positivo, Curitiba, PR.
4. Médico. Doutor. Supervisor, Programa de Residência Médica em Neurologia Infantil, Departamento de Neurologia e do Serviço de Neurofisiologia, Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, PR.
5. Doutor. Professor livre docente em Neurologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP). Médico neurologista infantil, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP.
6. Mestre. Médico neurologista infantil chefe, Setor de Neurologia Infantil, Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, PR.
7. Doutora. Professora titular, Departamento de Neurologia, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Borlot F, Santos ML, Bandeira M, Liberalesso PB, Kok F, Löhr Jr. A, et al. Anti-N-methyl D-aspartate receptor encephalitis in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(3):275-8.

Artigo submetido em 19.08.11, aceito em 16.11.11.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2172>

O rNMDA participa da transmissão sináptica e da plasticidade neuronal. A regulação positiva (*up-regulation*) ou negativa (*down-regulation*) da sua atividade pode explicar alguns dos sintomas neurológicos presentes na encefalite anti-rNMDA, tais como convulsões, afasia e distonia. Antes da identificação dos anticorpos envolvidos nos processos patogênicos dessa entidade, os pacientes geralmente eram diagnosticados com encefalite de origem desconhecida, se não fosse descoberta outra etiologia conhecida de origem infecciosa ou autoimune.

A frequência da encefalite anti-rNMDA não foi determinada com precisão, mas supõe-se que essa patologia seja responsável por quase 1% das internações de adultos jovens em unidades de terapia intensiva³. A série mais numerosa de casos pediátricos sobre o tema informou sobre 32 pacientes com idade inferior a 18 anos (mediana: 14 anos)⁴. Curiosamente, não há uma associação frequente com tumores paraneoplásicos em idade tão precoce^{4,5}.

Os primeiros relatos de pacientes adultos com encefalite anti-rNMDA demonstraram a evolução dos sintomas, com o aparecimento de mudanças no humor, no comportamento e na fala seguidas de convulsões, alteração da consciência, discinesia e instabilidade autonômica. Na infância, todos esses sintomas também foram descritos, mas sua manifestação pode variar: transtornos de movimento estiveram presentes em 84% e convulsões em 77% dos pacientes, respectivamente, e os sintomas prodrômicos foram inespecíficos e identificados em menos de 50% de uma série de 32 pacientes jovens⁴. Na verdade, as diferenças principais entre a manifestação da doença na infância e na idade adulta são a heterogeneidade dos achados neurológicos e a associação com neoplasias, que não é comum em crianças.

O objetivo desta série de casos é discutir o diagnóstico diferencial das encefalites além daquelas de etiologia infecciosa, e alertar os pediatras para a possibilidade do diagnóstico de encefalite anti-rNMDA, destacando suas principais características clínicas.

Descrição dos casos

Foram obtidos termos de consentimento informado de todos os pais das crianças, e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Os achados clínicos dos pacientes são resumidos na Tabela 1.

Paciente 1

Uma menina de 10 anos de idade com história de cefaleia e febre agudas foi internada na unidade de terapia intensiva com agitação psicomotora e convulsão generalizada. As convulsões tornaram-se intermitentes, mas refratárias a drogas antiepilépticas como fenitoína, fenobarbital, benzodiazepinas, ácido valproico, oxcarbazepina e topiramato. Após uma semana, deu-se o aparecimento de movimentos repetitivos involuntários: coreia dos membros e discinesia orofacial. A paciente desenvolveu labilidade do humor, afasia global, hemiparesia à esquerda, e taquicardia alternada com bradicardia. Como havia suspeita clínica de encefalite, foi realizada punção lombar, que revelou LCR normal, após tomografia

computadorizada do encéfalo normal. O eletroencefalograma (EEG) demonstrou atividade de base lenta associada a ondas agudas no lobo frontal, o que confirmou o envolvimento do parênquima cerebral e descartou o diagnóstico de estado de mal epilético. Foram realizados exames complementares para detecção de lúpus eritematoso sistêmico, febre reumática e vasculite sistêmica, e os resultados foram negativos. As sorologias foram negativas e a ressonância magnética (RM) do encéfalo resultaram normais. A paciente foi tratada empiricamente com aciclovir intravenoso (IV) durante 21 dias, mesmo com resultados negativos consecutivos em testes de reação em cadeia da polimerase para diversos vírus no LCR. As convulsões foram controladas, mas outros sintomas neurológicos persistiram. Por fim, foram detectados anticorpos contra rNMDA tanto no LCR quanto no sangue pelo método imunoenzimático (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA). Consequentemente, foi prescrito um ciclo de metilprednisolona IV (30 mg/kg/dia) por 5 dias. Como a paciente não respondeu de forma satisfatória, iniciou-se tratamento com gamaglobulina IV (400 mg/kg/dia) e imunossupressão com ciclofosfamida (800 mg/m²). Visto que sintomas residuais persistiam 2 meses após a terapia com imunoglobulina e ciclofosfamida, foram acrescentadas ao tratamento duas doses de rituximabe IV (375 mg/m²), com um intervalo de 14 dias entre elas, e prednisona (2 mg/kg/dia) por 6 meses. Nesse meio tempo, não foi detectada neoplasia. Atualmente, 10 meses após o aparecimento dos primeiros sintomas, a paciente tem um desempenho intelectual normal e não apresenta comprometimento motor.

Paciente 2

Um menino de 2 anos de idade previamente hígido desenvolveu crises epiléticas parciais com envolvimento motor e sem febre, seguidas por hemiparesia à esquerda. A abordagem terapêutica com oxcarbazepina e divalproato controlou as crises epiléticas. Duas semanas depois, no entanto, o paciente era incapaz de falar e deu-se o aparecimento de movimentos incontroláveis nos membros superiores. O exame neurológico demonstrou comprometimento da linguagem, compreensão preservada, comunicação restrita a gestos, postura distônica na mão esquerda, e movimentos coreoatetoides bilaterais nos membros superiores. Não foram detectados sinais de disfunção autonômica. Testes sanguíneos para doenças autoimunes e anticorpos e para análise da função tireoidiana resultaram normais, assim como o LCR e a RM. O EEG revelou atividade de base lenta, com descargas epileptiformes nas topografias temporal direita e mediana. O paciente não apresentava sinais clínicos ou achados laboratoriais que sugerissem distúrbios reumáticos ou psiquiátricos. Não foram identificados agentes virais no LCR. Após a exclusão dos principais agentes de encefalite na infância, foram identificados anticorpos séricos contra rNMDA pelo método ELISA. Não foram detectadas neoplasias durante a investigação etiológica, que incluiu ultrassonografia abdominal total, medição de metabólitos urinários de catecolaminas e tomografia computadorizada torácica. O paciente apresentou melhora substancial após dois ciclos de metilprednisolona IV (30 mg/kg/dia) por 5 dias com um intervalo de 2 meses entre eles, seguidos de prednisona oral (1 mg/kg/dia). Três

Tabela 1 - Características dos pacientes

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Idade de início dos sintomas/gênero	10 anos, feminino	2 anos, masculino	3 anos, feminino
Pródromo	Febre e cefaleia	Não	Fortes dores abdominais
Alteração da consciência	Sim	Sim	Sim
Convulsões	Convulsão tônico-clônica (EEG: descargas frontais)	Convulsão motora parcial complexa (EEG: descargas temporais)	Sem convulsões
Distúrbios da fala	Afasia	Afasia	Afasia
Transtornos de movimento	Coreia, discinesia orofacial	Distonia, coreoatetose	Discinesia orofacial
Líquido cefalorraquidiano	Normal	Normal	Pleocitose linfocítica (11 células/mm ³), concentrações normais de proteína e glicose
RM do encéfalo	Normal	Normal	Normal
Neoplasia	Não detectada	Não detectada	Não detectada
Tratamento	Esteroides + imunoglobulina + ciclofosfamida + rituximabe	Esteroides	Esteroides + imunoglobulina + ciclofosfamida
Evolução	Recuperação neurológica completa*	Melhora substancial*	Recuperação neurológica completa*

EEG = eletroencefalograma; RM = ressonância magnética.

* De acordo com Florance et al.⁴, considerou-se que os pacientes apresentaram “recuperação neurológica completa” se puderam retomar todas as suas atividades; “melhora substancial” se retornaram para casa com deficiência leve e apresentavam melhora; e “melhora limitada” se estavam em casa, no hospital ou em um centro de reabilitação com alterações mínimas no estado neurológico 3 meses após o início dos sintomas neurológicos.

meses após o aparecimento dos sintomas, a capacidade de linguagem e de comunicação se normalizou. O paciente se recuperou totalmente da coreia, mas ainda apresenta uma leve postura distônica na mão esquerda.

Paciente 3

Uma menina de 3 anos de idade com história médica pregressa sem particularidades apresentou fortes dores abdominais seguidas por oscilações de humor, choro incontrolável, agitação e insônia alternada com sonolência 3 dias antes de ser hospitalizada. A paciente não apresentou convulsões, déficits motores ou meningismo. Ela foi submetida a punção líquórica, que revelou os seguintes resultados: 11 células/mm³ e níveis normais de proteína e glicose. As culturas fúngica e bacteriana resultaram negativas. A RM do encéfalo foi normal. O EEG demonstrou atividade de base lenta sem descargas epileptiformes. Após o diagnóstico de encefalite, a paciente foi empiricamente tratada com aciclovir por 21 dias. A reação em cadeia da polimerase para herpes simples resultou negativa. A paciente desenvolveu bradicardia, afasia e discinesia orofacial. As anomalias comportamentais se agravaram e ocorreu alteração no nível de consciência. Exames complementares para a detecção de distúrbios reumáticos e doenças infecciosas resultaram negativos. Após a exclu-

são das principais causas de encefalite, foram identificados anticorpos contra rNMDA no soro e no LCR, e a investigação etiológica não detectou nenhuma neoplasia. A paciente foi tratada com ciclos de metilprednisolona IV (30 mg/kg/dia) por 5 dias associada a ciclofosfamida, seguidos por prednisona oral (2 mg/kg/dia). Após 5 meses de tratamento, o exame neurológico da paciente são normais.

Discussão

Este artigo trata da primeira descrição de pacientes com diagnóstico confirmado de encefalite anti-rNMDA no Brasil. Essa entidade representa um importante diagnóstico diferencial de encefalite, não somente em adultos, mas também entre a população pediátrica. Observamos uma ampla gama de sintomas entre os três casos descritos, mas eles têm alguns traços em comum, e todos apresentaram exames normais para as outras causas comuns de encefalite na infância.

Com base em dados publicados na literatura nos últimos 3 anos, é possível considerar que a encefalite anti-rNMDA parece ser mais comum do que qualquer outra encefalite paraneoplásica. No Reino Unido, por exemplo, um estudo prospectivo encontrou uma prevalência de 4% de encefalite anti-rNMDA entre todos os pacientes com encefalite⁶.

Florance et al. apresentaram a primeira série de casos pediátricos de encefalite anti-rNMDA⁴. Foram analisados 32 pacientes com idade inferior a 18 anos. Antes desse estudo, só haviam sido relatados casos esporádicos. Os primeiros sintomas identificados por esses autores foram mudanças comportamentais e agitação. Convulsões, comprometimento da fala e transtornos de movimento tais como distonia, discinesia orofacial e coreia são as manifestações mais comuns em crianças pequenas. Vinte e oito pacientes apresentaram alterações de humor, comportamento ou personalidade. A maioria dos pacientes se tornou cada vez mais ansiosa e agitada. Apenas seis pacientes tiveram convulsões iniciais, e 77% apresentaram convulsões durante a evolução dos sintomas. Transtornos de movimento tais como discinesia buco-língua-facial, postura distônica, aumento no tônus e movimentos coreoatetóides foram identificados em 84% dos pacientes. Hipoventilação central foi observada em apenas sete crianças⁴. Embora a disfunção autonômica e a hipoventilação sejam menos frequentes na infância, essas complicações potencialmente fatais devem ser seriamente consideradas como parte da manifestação clínica da encefalite anti-rNMDA. Não houve relatos de arritmia cardíaca grave em crianças^{4,7}. Observamos na literatura sobre a população pediátrica que a encefalite anti-rNMDA tem uma predominância do sexo feminino (81%), a idade de início dos sintomas varia de 23 meses a 18 anos (mediana: 14 anos) e os sintomas prodrômicos são inespecíficos e identificados em menos de 50% das crianças acometidas⁴.

Portanto, a presença de transtornos de movimento após alteração da consciência e/ou distúrbios da fala em uma criança deve apontar para a possibilidade do diagnóstico de encefalite anti-rNMDA.

A importância da conscientização sobre esse cenário clínico torna-se ainda maior considerando o fato de que os testes complementares iniciais podem resultar normais. Em adultos, a 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 hipocámpal, cortical, frontobasal e insular, nos gânglios basais e no tronco encefálico¹. 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 casos⁴. Assim, a medição de títulos de anticorpos pelo método ELISA no soro e/ou no LCR torna-se essencial para o diagnóstico da encefalite anti-rNMDA.

Ao contrário da ideia original de que haveria uma associação obrigatória entre essa enfermidade e tumores de ovário, uma revisão recente de 400 casos demonstrou que, quanto mais jovem o paciente, menos a probabilidade de ser detectada uma neoplasia^{4,7}. A presença de teratomas de ovário se torna mais relevante apenas a partir dos 13 anos de idade⁴. No entanto, uma investigação por meio de tomografia computadorizada e ultrassonografia pélvica ainda é recomendada para todos os pacientes. Tumor de células germinativas de testículo, neuroblastoma e linfoma Hodgkin são outras neoplasias associadas. Se nenhuma neoplasia for detectada, a abordagem dessa encefalite deve ser direcionada para a imunoterapia⁷.

Os tratamentos imunoterápicos de primeira linha são os seguintes: corticoesteroides IV em altas doses, imunoglobulina ou plasmaférese. Nos casos em que não há uma resposta adequada ao tratamento de primeira linha, podem ser acrescentadas ciclofosfamida ou rituximabe⁷. O tempo de recuperação é lento, demorando geralmente meses, mas uma evolução favorável, com recuperação completa ou sequelas leves, é a regra para 75% dos pacientes^{2,5}. A taxa geral de mortalidade gira em torno de 4% e está geralmente associada a comorbidades secundárias adquiridas na unidade de terapia intensiva⁷.

Os sinais clínicos da encefalite que incluem convulsões, anomalias de comportamento, distúrbios de fala e transtornos de movimento são as marcas características da encefalite anti-rNMDA na infância. Tumores geralmente não são detectados nessa idade. O diagnóstico de encefalite anti-rNMDA deve ser abordado após a exclusão de outras causas de encefalite na infância, como as de origem infecciosa. Pediatras de emergência, pediatras de unidades de terapia intensiva e neurologistas pediátricos devem estar atentos a essa condição autoimune passível de tratamento.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer aos Drs. Denise A. De Oliveira, Pollyanna B. Lima, Karin R. Koladicz e Larissa A. Mehl, que prestaram assistência clínica para os pacientes analisados, e ao Dr. Caio Quaió pela assistência técnica. Agradecimentos especiais ao Dr. Josep Dalmau, que forneceu testes confirmatórios para os casos 1 e 3.

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. 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;7:1091-8.
3. Prüss H, Dalmau J, Harms L, Hölzje M, Ahnert-Hilger G, Borowski K, et al. [Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin](#). *Neurology*. 2010;75:1735-9.
4. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. [Anti-N-methyl-D-aspartate receptor \(NMDAR\) encephalitis in children and adolescents](#). *Ann Neurol*. 2009;66:11-8.
5. Wong-Kisiel LC, Ji T, Renaud DL, Kotagal S, Patterson MC, Dalmau J, et al. [Response to immunotherapy in a 20-month-old boy with anti-NMDA receptor encephalitis](#). *Neurology*. 2010;74:1550-1.
6. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:835-44.
7. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011;10:63-74.

Correspondência:

Felippe Borlot
D. Adma Jafet, 74, cj. 121
CEP 01308-050 - São Paulo, SP
Fax: (11) 3259.8574
E-mail: felippe@dfvneuro.com.br