

Encefalite autoimune: características clínicas e padrões eletroencefalográficos. Um estudo de três casos e revisão de literatura

Autoimmune encephalitis: clinical features and electroencephalographic patterns.

Study of three cases and literature review

Paula Ramona Silva de Maria¹, Frederico Oliveira dos Santos Melo¹, Mikaela Santos Aguiar¹, Rebeca Liebich Gusmão², Pedro Alessandro Leite de Oliveira³, André Gustavo Fonseca Ferreira¹, Renata Brasileiro Reis Pereira⁴

Resumo

Encefalite autoimune é uma síndrome clínica com diferentes espectros fenotípicos de doença. O diagnóstico é feito através de história clínica detalhada e exames como eletroencefalograma, imagem e painel autoimune. Relatamos três casos, confirmados com painel autoimune, acompanhados em nosso serviço. O diagnóstico precoce é importante para um manejo ideal e desfecho favorável. Portanto, sendo a encefalite autoimune uma condição bastante subdiagnosticada, esse trabalho visa mostrar a diversidade de apresentação clínica e eletroencefalográfica, aumentando a possibilidade de diagnósticos precoces.

Palavras-chave: Encefalite autoimune; Eletroencefalograma; Encefalite límbica.

Abstract

Autoimmune encephalitis is a clinical syndrome with many disease phenotype spectra. Diagnosis is made through detailed medical history, electroencephalography tests, image and autoimmune panel. We report three cases, confirmed with autoimmune panel, accompanied in our service. Early diagnosis is important for optimal management and favorable outcome. Therefore, like the autoimmune encephalitis a very underdiagnosed condition, this work aims to show the diversity of clinical and electroencephalographic presentation, increasing the possibility of early diagnosis.

Key Words: Autoimmune Encephalitis; Electroencephalogram; Limbic encephalitis.

1. Médica Neurologista e Neurofisiologista Clínica. Hospital de Base do Distrito Federal.

2. Médica Neurologista. Hospital de Base do Distrito Federal

3. Médico Neurologista e Neurofisiologista Clínico - Hospital de Base do Distrito Federal. Professor Assistente das Faculdades de Medicina da UnB e da Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS)

4. Médica Neurologista Infantil e Neurofisiologista Clínica. Hospital de Base do Distrito Federal

E-mail do primeiro autor: ramona_medicina@hotmail.com

Recebido em 04/02/2017

Aceito, após revisão, em 28/03/2017

Introdução

Encefalite autoimune faz parte de um grupo de síndromes cuja característica clínica engloba alterações cognitivas subagudas como amnésia e confusão mental, além de distúrbios do movimento (como distonias e coreias) e crises epiléticas (focais, experienciais e até estado de mal convulsivo).^{1,8}

Alguns casos podem se apresentar como epilepsia focal fármaco-resistente ou com boa resposta ao tratamento e sem os sintomas clássicos de encefalite descritos acima. A nova classificação da Liga Internacional de Epilepsia já traz o termo “epilepsia com uma causa autoimune possível”, como doença primária ou secundária à resposta inflamatória estabelecida.^{2,3}

Para o diagnóstico é necessária a realização de eletroencefalograma, ressonância magnética, além de painel de autoanticorpos.⁴

Os estudos sobre padrões eletroencefalográficos são escassos. Por isso relatamos três casos clínicos de encefalites autoimunes com diagnóstico estabelecido por painel de auto anticorpos acompanhados num serviço terciário, e realizamos comparação dos casos com os dados obtidos da revisão de literatura.

Relatos de caso

Caso 1

Paciente, sexo feminino, 19 anos, sem histórico de comorbidades e antecedentes neurológicos ou psiquiátricos, foi admitida no serviço com sonolência, sem abertura ocular, sem resposta verbal, com resposta motora à dor, apresentando discinesias orobuciais e movimentos estereotipados de membros inferiores em pedalada.

História de trinta dias de evolução com pródromos de cefaleia, confusão mental e agitação psicomotora leve, sendo medicada com lítio e levoprometazina por suspeita de transtorno afetivo bipolar. Evoluiu com rebaixamento do nível de consciência, mesmo após a suspensão das medicações. Foi diagnosticada com infecção de trato urinário, iniciado tratamento com ceftriaxona.

Foram realizados exames de tomografia computadorizada de crânio (TCC), ressonância magnética (RM) de crânio, eletroencefalograma (EEG) e punção lombar (PL). Com a manutenção do quadro de agitação psicomotora foi medicada com haloperidol.

Após um mês do início dos sintomas, foi encaminhada a um serviço terciário de neurologia para investigação, aquando foi levantada a hipótese de encefalite autoimune e iniciado o tratamento com pulsoterapia de metilprednisolona, com dose de 1 grama por

dia durante 5 dias. A TCC foi normal; na RM de crânio foi visualizado hipersinal em região medial do corno temporal esquerdo. A punção lombar não evidenciou anormalidades e o EEG inicialmente foi normal, mas em um controle realizado após uma semana, apresentou moderada desorganização da atividade elétrica cerebral e baixa voltagem no traçado, cuja correlação foi feita como tendo sido consequência de efeito medicamentoso ou encefalopatia inespecífica (Figura 1).

O rastreamento de neoplasia foi iniciado por meio da realização de tomografias de abdômen e pelve com contraste que evidenciaram pequena formação nodular heterogênea na região anexial esquerda, medindo cerca de 4,0 x 2,6 cm, com tecido adiposo de permeio. No seguimento não houve resposta à corticoterapia, sendo então submetida à laparotomia exploradora com anexectomia esquerda, cuja biópsia

confirmou se tratar de um teratoma maduro cístico de ovário esquerdo. Após a cirurgia foi iniciada pulsoterapia com imunoglobulina humana 0,4g/kg/dia por 5 dias.

Permaneceu em unidade de terapia intensiva, com necessidade de ventilação mecânica, traqueostomia e uso de diversos esquemas antibióticos por infecções de repetição. Os exames laboratoriais demonstraram anticorpos anti-NMDA (*N*-methyl-D-aspartate) positivos.

Evoluiu com melhora progressiva e transferida para enfermaria de Neurologia, sendo submetida a diversos tratamentos de reabilitação fisio e fonoterápicos. A paciente recebeu alta após dois meses de internação com programação de seis meses de pulsoterapia mensal com imunoglobulina. Após esse período, recuperou todas as suas funções neurológicas e segue em acompanhamento ambulatorial conjunto na neurologia e oncologia.

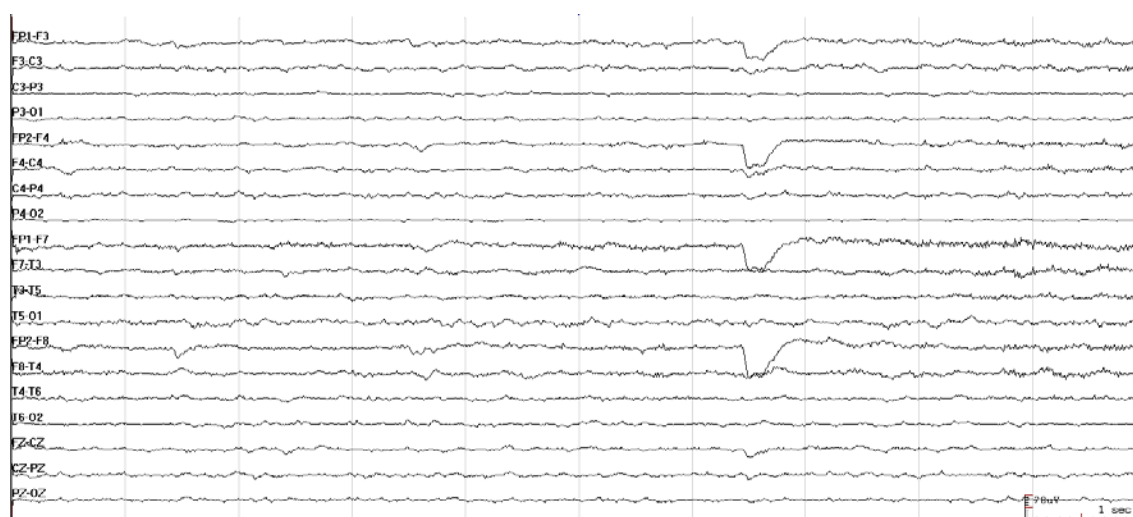


Figura 1 – Paciente 1, moderada desorganização da atividade de base.

Caso 2

Paciente, sexo feminino, 28 anos, sem comorbidades prévias conhecidas, com relato de depressão pós-parto há 7 anos antes. Em 2011 apresentou crises convulsivas e espasmo hemifacial direito, sendo tratada com clobazam e carbamazepina. Evoluiu no mesmo ano com espasmos abdominais e, logo após, status convulsivo, com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva.

Posteriormente, foi encaminhada para vídeo monitorização em serviço externo e realizada extensa investigação com exames laboratoriais e PL; levando ao diagnóstico de encefalite autoimune e epilepsia parcial contínua com anticorpo anti-complexo VGKC (voltage-gated potassium channel) positivo. O EEG (Figura 2) mostrou acentuada desorganização da atividade de base associado ao padrão FIRDA (*frontal intermittent rhythmic delta activity*). A RM de crânio mostrou redução volumétrica dos hemisférios cerebelares com sulcos

proeminentes.

Entre 2011 e 2015 foram diversas internações por status convulsivo respondendo ao tratamento com corticoterapia ou imunoglobulina intravenosa. Em 2015 houve nova internação com quadro de alteração comportamental e necessidade de uso de antipsicóticos para controle dos sintomas. Atualmente, além das crises convulsivas do tipo focal com alteração da perceptividade, tônicas e clônicas, mantendo alteração comportamental, períodos de agressividade e ao exame, apresentava espasmos hemifaciais contínuos à direita. Com programação de uso mensal de imunoglobulina humana e uso regular de topiramato 300mg/dia, oxcarbazepina 1800mg/dia, e clobazam 40mg/dia, porém com resposta parcial na frequência das crises convulsivas. Tem programação de iniciar imunossupressão contínua com azatioprina e seguir o acompanhamento regular na unidade.

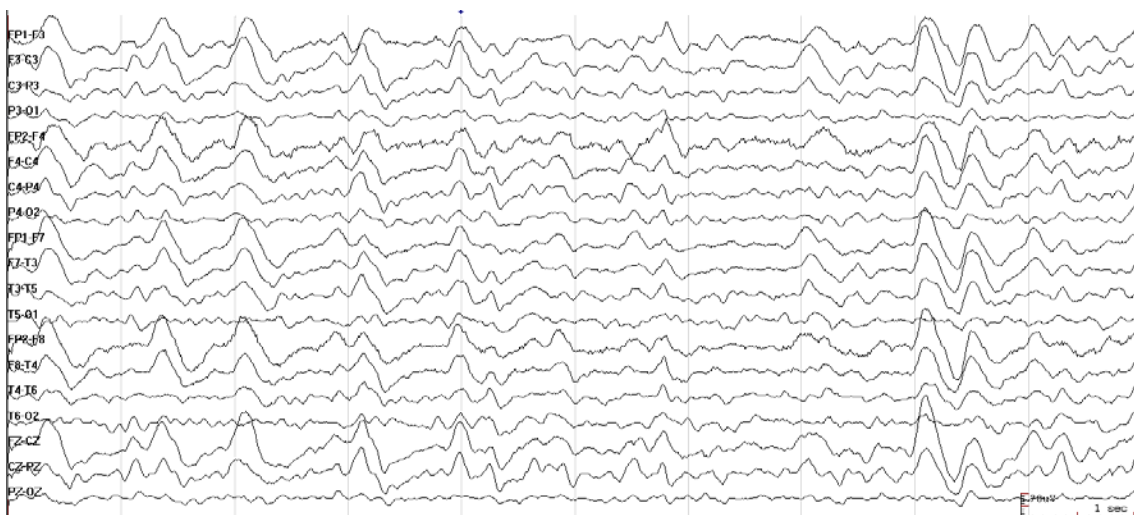


Figura 2 – Paciente 2, Padrão de “*frontal intermittent rhythmic delta activity*” (FIRDA).

Caso 3

Paciente, sexo feminino, 2 anos e 9 meses, sem comorbidades prévias conhecidas, nascimento sem intercorrências e com desenvolvimento neuropsicomotor normal. Iniciou com crises convulsivas em 2014 caracterizadas por desvio ocular e cefálico de curta duração, evoluindo com vômitos e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, além de regressão dos marcos adquiridos.

Durante a internação, realizou TCC, com resultado normal e foi encaminhada para seguimento ambulatorial. Em janeiro de 2015 apresentou movimentos clônicos e coreiformes em membros superiores, sendo novamente internada. Evoluiu com ataxia e crises convulsivas reentrantes com necessidade de tratamento com fenitoína e fenobarbital intravenosos. Não houve resposta clínica e o quadro progrediu para status convulsivo, encaminhada à UTI, submetida à intubação orotraqueal e ventilação mecânica.

Houve piora do estado clínico com disautonomia (sudorese, hipertensão e taquicardia), infecções de repetição e manutenção das crises convulsivas. Realizou diversos tratamentos com tiopental, metadona, fenitoína, fenobarbital, clonazepam, aciclovir, ceftriaxona, cefepime e meropenem. Ao longo da investigação

etiológica os seguintes exames foram normais - TCC, tomografia de tórax e abdômen, RM de crânio e exames do líquido cefalorraquidiano (LCR). Os EEGs mostraram moderada desorganização da atividade de base (Figura 3), atividade epileptiforme centrottemporal direita e atividade lenta intermitente em quadrante posterior direito; acentuada desorganização da atividade de base à esquerda e moderada à direita, atividade epileptiforme frontal direita e padrão de surto-supressão; e o último foi normal.

Os exames laboratoriais, realizados posteriormente, confirmaram o diagnóstico de encefalite autoimune com anticorpos contra o receptor GABA-A (gama-aminobutyric acid-A). Indicada, então, pulsoterapia com imunoglobulina humana IV e, diante da baixa resposta, também foi feita corticoterapia. Evoluiu com melhora, recebendo alta da UTI no final de fevereiro de 2015. Na enfermaria de Neuropediatria com equipe multidisciplinar, recuperou gradualmente as funções neurológicas e recebeu alta com carbamazepina. O seguimento ambulatorial regular mostra-se com bom controle de crises com a droga antiepiléptica escolhida, mas mantendo agressividade, irritabilidade e dificuldade em memorizar fatos vivenciados.

Encefalite autoimune: características clínicas e padrões eletroencefalográficos.

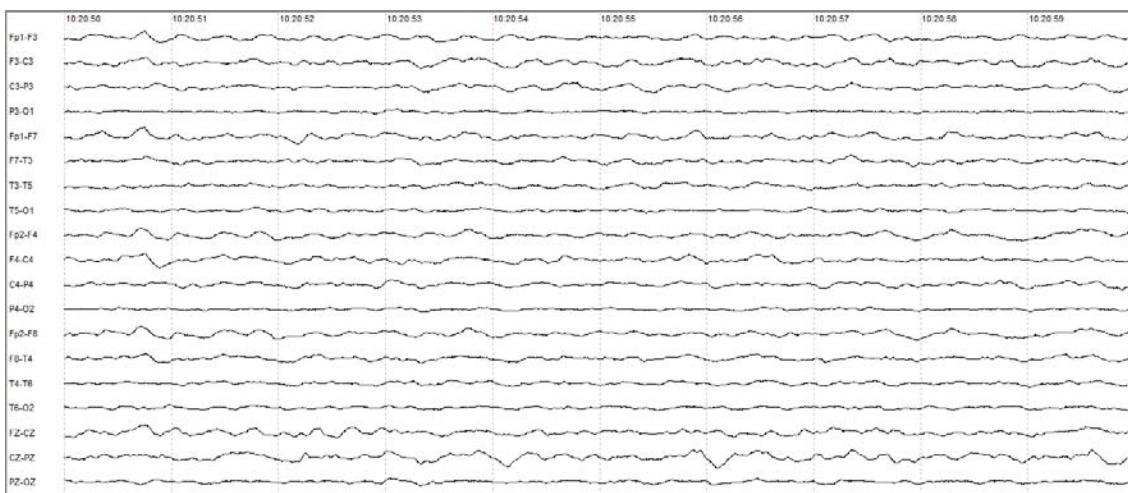


Figura 3 – Paciente 3, moderada desorganização da atividade de base.

Discussão

Descrevemos três casos de encefalite autoimune com características clínicas neurológicas diversas e com importantes alterações nos exames complementares (Tabela 1). Os pacientes descritos apresentaram sintomas neurológicos com quadro arrastado e evolução de dias a semanas, somados a exame líquórico normal e baixa resposta ao manejo de status com drogas antiepilépticas nos casos 2 e 3, levando a suspeita de encefalite autoimune, confirmada pelo painel de pesquisa de autoanticorpos.

A paciente 1 apresentou quadro neurológico característico, com alterações neuropsiquiátricas, evoluiu para rebaixamento do nível de consciência e distúrbios do movimento, o diagnóstico conclusivo foi de encefalite límbica com anticorpo anti-NMDA

positivo; o padrão do EEG foi inespecífico, sendo inicialmente normal e posteriormente apresentando padrão de encefalopatia. Na literatura, os pacientes diagnosticados com encefalite por anticorpo anti-NMDA apresentam um padrão de FIRDA no EEG, mas também é possível encontrar atividade lenta fronto-temporal e atividade epileptiforme. Um padrão característico, recentemente descrito, é o ‘delta brush’ - um achado normal em recém-nascidos, encontrado na maturação do eletroencefalograma. No entanto, em pacientes adultos com encefalite límbica, sugere pior prognóstico. A associação com lesões tumorais ovarianas é bem frequente e o tratamento com a retirada do tumor promove a melhora do quadro clínico.^{3,7}

Tabela 1 – Características de base dos três pacientes com encefalite autoimune.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Idade	19 anos	21 anos	9 meses
Gênero	feminino	feminino	feminino
Autoanticorpo	anti-NMDA	anti-VGKC	anti-GABA-A
Nível de consciência alterado	sim	sim	sim
Convulsões	não	epilepsia focal contínua e status convulsivo	status convulsivo
Eletroencefalograma	desorganizado	FIRDA	desorganizado, atividade lenta intermitente e atividade epileptiforme centro temporal direita
Distúrbio do Movimento	discinesia	não	coreia
Líquor	normal	normal	normal
Ressonância de crânio	hipersinal T2 e flair no corno temporal esquerdo	redução volumétrica em hemisférios cerebelares	normal
Neoplasia	teratoma de ovário	não	não
Tratamento	metilprednisolona, imunoglobulina e anexectomia esquerda	metiprednisolona e imunoglobulina anticonvulsivante	metilprednisolona, imunoglobulina e anticonvulsivante
Quadro clínico após tratamento	normal	epilepsia focal contínua	alteração de memória

FIRDA - frontal intermittent rhythmic delta activity, NMDA - *N*-methyl-D-aspartate, VGKC - voltage-gated potassium channel, GABA-A - γ -aminobutyric acid-A.

A paciente 2 foi diagnosticada com encefalite autoimune por anti-complexo VGKC, após uma apresentação clínica psiquiátrica seguida de crises convulsivas focais contínuas. Esse é um tipo menos comum de encefalite autoimune, podendo ocorrer também lesões tumorais associadas, principalmente timoma e tumores de pequenas células pulmonares. Fazem parte do complexo VGKC: o anti-LGI1 (leucine-rich glioma inactivated 1) e o anti-CASPR2 (contactin-associated protein-2).⁵

A paciente 3, lactente, foi diagnosticada com encefalite autoimune por anticorpo anti-GABA-Ar. O quadro clínico sugeriu inicialmente encefalite infecciosa, mas a evolução com distúrbios do movimento e crises convulsivas apontou para o diagnóstico de encefalite autoimune. O EEG mostrou atividade elétrica cerebral desorganizada associada a paroxismos epileptiformes. Na literatura, observamos que a doença pode acometer os pacientes acima de 60 anos e crianças, como no caso descrito, não havendo predileção por sexo, mas existe associação com tumores de pequenas células pulmonares e timoma.⁶

Está indicada a pesquisa de lesões tumorais, sendo possível uma avaliação mais direcionada para o sítio primário a ser pesquisado, a depender do auto anticorpo encontrado. Os exames de neuroimagem podem mostrar hipersinal nas sequências T2 e

FLAIR na região límbica, porque muitas encefalites autoimunes fazem parte do espectro de encefalites límbicas⁸. Em nossos casos não existiram alterações significativas nos exames de neuroimagens. Os exames de LCR podem apresentar pleocitoses, mas em geral são normais, como nos casos descritos.⁸

Conclusão

Este trabalho tem o propósito de descrever os três casos acompanhados em nosso serviço, a fim de apresentar as variantes do espectro de encefalites autoimunes, possibilitando o diagnóstico precoce e minimizando os efeitos deletérios a longo prazo. A pequena amostragem e a heterogeneidade dos casos, não permite descrever padrões eletroencefalográficos associados aos autoanticorpos específicos, mas apenas estudar as apresentações clínicas diagnosticadas.

Por fim, considerando a dificuldade de acesso precoce ao painel de autoanticorpos em um hospital público de recursos escassos, em um país em desenvolvimento, é importante definir síndromes clínicas a partir dos sintomas – diagnóstico possível, provável ou definido⁹. Essa delimitação auxilia e orienta, com critérios, o tratamento precoce com imunoglobulina humana ou corticoterapia, mesmo antes da confirmação do autoanticorpo.

Referências

1. Borlot F, Santos ML, Bandeira M, Liberalesso PB, Kok F, Lohr Jr. A, Reed UC. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2012; 88(3): 275-8.
2. Dalmau J, Tuzun 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.
3. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA- receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008; 7: 1091-1098. ^[L]_{SEP}
4. 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.
5. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABA A receptor: a case series, characterisation of the anti-gen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2014; 13: 276-286.
6. Shin YW, Lee ST, Shin JW, et al. VGKC-complex/LGI1- antibody encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy. *J Neuroimmunol*. 2013; 265: 75-81.
7. 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: 1094-1100.
8. Irani SR, Bien CG, Lang B. Autoimmune epilepsies. *Curr Opin Neurol*. 2011; 24: 146-153.
9. 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 Apr; 15(4): 391-401.