

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
ESCOLA DE MEDICINA E CIRURGIA
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA

FELIPE DALVI GARCIA

RELATO DE ENCEFALITE AUTOIMUNE ASSOCIADA A TERATOMA OVARIANO EM
PACIENTE PEDIÁTRICO: INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E MANEJO DE SINTOMAS
NEUROPSIQUIÁTRICOS

RIO DE JANEIRO
2024

FELIPE DALVI GARCIA

RELATO DE ENCEFALITE AUTOIMUNE ASSOCIADA A TERATOMA OVARIANO EM
PACIENTE PEDIÁTRICO: INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E MANEJO DE SINTOMAS
NEUROPSIQUIÁTRICOS

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação apresentado à Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Orientador: Profa. Dra. Julia Nunes Perez Fandiño
Co-orientador: Dra. Iolanda de Salles Fonseca Carvalho

RIO DE JANEIRO
2024

Catálogo informatizada pelo(a) autor(a)

D152 Dalvi Garcia, Felipe
RELATO DE ENCEFALITE AUTOIMUNE ASSOCIADA A TERATOMA
OVARIANO EM PACIENTE PEDIÁTRICO: INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E
MANEJO DE SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS / Felipe Dalvi
Garcia. -- Rio de Janeiro, 2024.
40

Orientadora: Julia Nunes Perez Fandiño.
Coorientadora: Iolanda de Salles Fonseca Carvalho.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Graduação
em Medicina, 2024.

1. Encefalite autoimune. 2. Encefalite antirreceptor de
N-Metil-D-Aspartato. 3. Transtornos do
neurodesenvolvimento. I. Nunes Perez Fandiño, Julia,
orient. II. de Salles Fonseca Carvalho, Iolanda, coorient.
III. Título.

FELIPE DALVI GARCIA

RELATO DE ENCEFALITE AUTOIMUNE ASSOCIADA A TERATOMA OVARIANO EM
PACIENTE PEDIÁTRICO: INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E MANEJO DE SINTOMAS
NEUROPSIQUIÁTRICOS

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação apresentado à Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Aprovado em ____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA:

Glenda Corrêa Borges de Lacerda, PhD,
Universidade Federal do Estado do Rio de
Janeiro

Daniella Santini Souza Lemos, Médica,
Universidade Federal do Estado do Rio de
Janeiro

Norma Helena Perloth, PhD, Universidade
Federal do Estado do Rio de Janeiro

Dedico este trabalho àqueles que sonharam, choraram e celebraram cada vitória comigo ao longo desta jornada.

AGRADECIMENTOS

Como este trabalho cumpre um dos requisitos finais para conclusão do curso de medicina, nada mais justo do que agradecer não apenas àqueles que contribuíram para a escrita desta monografia, mas também àqueles que fizeram parte da minha caminhada ao longo dos últimos seis anos.

Começo agradecendo a Deus, meu maior delírio, alguns diriam, mas quem eu sei que me sustentou desde o primeiro dia em que pisei novamente nesta cidade para estudar medicina. Agradeço por ter me provido todos os recursos e ter me permitido realizar o sonho de me tornar médico. Ao aprender um pouco sobre a complexidade do corpo e da mente, sobre a natureza e sobre como nos relacionamos com ela, só pude fortalecer a minha Fé de que algo maior, que eu chamo de Deus, de alguma forma tem parte em nossa existência. Obrigado, meu Pai!

Agradeço à minha mãe Cecília, ao meu irmão Marcus, à minha cunhada Louise e ao meu padrasto Francisco, minha família que esteve comigo desde o início desta jornada. Francisco, que infelizmente não está mais conosco, sempre me incentivou a buscar meu sonho e nunca criticou minhas escolhas. Aprendi com ele um pouco sobre a simplicidade da vida e sobre como aproveitá-la com um pouco mais de leveza e objetividade. Grato à minha cunhada, uma médica excepcional, cujas dicas valiosas e apoio foram fundamentais ao longo do curso, mantendo sempre o otimismo e torcendo por meu sucesso. Gratidão ao meu irmão pela irreverência, assertividade inabalável e pratos deliciosos, trazendo risadas, conselhos e sabores aos nossos momentos juntos. Por fim, e certamente mais importante, à minha mãe, que mesmo passando por tantas intempéries na vida manteve a força, o brilho e o vigor inspirador de alguém que não teme as lutas. Se não fosse por você, pelo seu amor incondicional, nada disso teria sido possível.

Não poderia deixar de mencionar meu pai, que nos deixou em 2011, mas que sei que estaria muito orgulhoso de mim, vibrando comigo por esta conquista, pois sonhou este sonho bem antes de que eu me desse conta. Ao longo da medicina pude ver o quanto dele há em mim e o quanto sua influência inconsciente me moldou ao longo do caminho.

Às minhas amigas Clarissa e Aline que sempre me proporcionaram incríveis momentos de troca e boas gargalhadas. Clarissa não apenas fez questão de ir comigo ao dia de matrícula do curso, mas também sempre comemorou minhas conquistas acadêmicas desde o fim do doutorado. Aline, com seu alto e sarcástico astral, foi uma confidente e irmã, também me aconselhando e trocando comigo profissionalmente no campo da saúde mental e cognitiva.

A Donald, meu grande e querido amigo e inspiração, de quem ouvi e ainda ouço

palavras positivas e de muito incentivo. Alguém que desde sempre acreditou mais em mim do que eu mesmo e com quem sei que posso contar para o que der e vier. A Israel, pelos papos e momentos de descontração que influenciaram de forma significativa minha decisão pela medicina. Sua presença em minha vida despertou em mim uma paixão pela compreensão da mente humana e me guiou até a psiquiatria. A Fábio, meu “psicanalista” particular, cuja história de vida semelhante à minha faz com que aprendamos um com o outro e vibremos mutuamente por nossas vitórias pessoais e profissionais. A meu admirável parceiro Renato, que esteve comigo durante toda a elaboração deste trabalho, que sempre torceu por mim e estimulou minhas buscas profissionais de forma compreensiva e empática às minhas demandas acadêmicas. Obrigado por me fazer ver o lado positivo das coisas e pelos momentos únicos que compartilho com você!

Aos meus fantásticos amigos Karyson, Jônatas e André, pelos perrengues superados em conjunto, pelas inúmeras gargalhadas apesar do sufoco, pelo aprendizado em conversas mais profundas, por eu ter tido espaço para ser eu mesmo e termos evoluído juntos ao longo desse processo. Ao Lucas Figueiredo, vulgo “Tetinha”, com quem partilhei confidências, momentos de alegria e de angústia, por nos entendermos só pela troca de olhares. Aos amigos Ana Paula, Fernanda Cosetti, Gabriel Baptista, Lucas Marques, Lucas Nunes, Cláudio, Bernardo Marinho, Mylla, Giovanna e Isabela Pyrrho, dos quais na reta final do curso tive a oportunidade de me aproximar, aprender com eles e construir vínculos que desejo fortalecer com o tempo.

Ao professor Dr. Antonio Egidio Nardi, a quem tanto admiro, que confiou no meu trabalho e que me deu a oportunidade de crescer científica e academicamente. Aos colegas do Laboratório de Pânico e Respiração do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro, em especial à Dra. Laiana Quagliato e às futuras doutoras Amanda Cardoso e Natia Horato, pela paciência, aprendizado, incentivo, e por somarem tanto à minha formação.

Aos mestres da Unirio e preceptores nos diversos serviços pelos ensinamentos, pela diligência e cobrança para que nos tornássemos os melhores médicos possíveis. Em especial à Profa. Dra. Julia Fandiño e à Dra. Iolanda Salles, minhas orientadoras, sem as quais não teria sido possível conhecer esse caso clínico e elaborar este relato de forma tão cuidadosa e elegante. A medicina indubitavelmente nos muda de diversas formas e o que levo da Unirio são as memórias mais marcantes da minha vida.

Muito obrigado a todos!

*“Verdadeiramente maravilhosa,
a mente de uma criança é.”*

Mestre Yoda

RESUMO

As encefalites autoimunes (EAls) são um grupo raro de doenças neurológicas marcadas pela presença de autoanticorpos contra proteínas neuronais, manifestando-se através de um espectro amplo de sintomas, que vão de alterações comportamentais e psiquiátricas a distúrbios neurológicos severos. O diagnóstico dessas condições pode ser complexo, especialmente pela manifestação predominante de sintomas psiquiátricos no início. Identificadas inicialmente pelo subtipo antirreceptor de N-Metil-D-Aspartato (NMDAr), outras variantes foram descobertas, ampliando o espectro da doença. Estas podem ser desencadeadas por tumores, infecções, ou ter causas desconhecidas, refletindo a complexidade e a necessidade de abordagens diagnósticas e terapêuticas multidisciplinares. Este trabalho apresenta um relato de caso de uma adolescente com diagnóstico de EAI associada a teratoma ovariano, altamente sugestivo de EAI do subtipo anti-NMDAr, com enfoque no manejo dos sintomas psiquiátricos. Foram utilizados dados clínicos de prontuário e exames para avaliar a hipótese diagnóstica, discutindo desafios clínicos e terapêuticos. O caso detalha a progressão dos sintomas, investigações adicionais para autoanticorpos específicos, e o impacto do tratamento na evolução dos sintomas, destacando a complexidade do diagnóstico precoce e manejo da EAI em pacientes pediátricos.

Palavras-chave: Encefalite autoimune. Encefalite antirreceptor de N-Metil-D-Aspartato. Transtornos do neurodesenvolvimento.

ABSTRACT

Autoimmune encephalitides (AEs) are a rare group of neurological diseases characterized by the presence of autoantibodies against neuronal proteins, manifesting through a wide spectrum of symptoms ranging from behavioral and psychiatric changes to severe neurological disorders. The diagnosis of these conditions can be complex, especially due to the predominant presentation of psychiatric symptoms early on. Initially identified by the anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAr) subtype, other variants have been discovered, broadening the disease spectrum. These can be triggered by tumors, infections, or have unknown causes, reflecting the complexity and the need for multidisciplinary diagnostic and therapeutic approaches. This work presents a case report of a teenager diagnosed with AE associated with an ovarian teratoma, highly suggestive of the anti-NMDAr subtype, focusing on the management of psychiatric symptoms. Clinical and laboratory data from medical records were used to evaluate the diagnostic hypothesis, discussing clinical and therapeutic challenges. The case details the progression of symptoms, additional investigations for specific autoantibodies, and the impact of treatment on symptom evolution, highlighting the complexity of early diagnosis and management of AE in pediatric patients.

Keywords: Autoimmune encephalitis. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. Neurodevelopmental disorders.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 – Linha do tempo do caso relatado. A linha pontilhada entre agosto de 2019 e fevereiro de 2020 marca o período de pulsoterapia com metilprednisolona 30 mg/kg e prednisona 2 mg/kg diária. Estrelas representam administração de imunoglobulina intravenosa (IGIV) 2 g/kg. Números ao lado das barras referentes à medicação são as doses em mg/dia. Extremidades triangulares indicam tratamento prévio ou ainda em andamento. 29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Sintomas psiquiátricos do quadro clínico dos subtipos de encefalites autoimunes (EAIs), de acordo com a frequência.	16
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Critérios diagnósticos para provável encefalite autoimune em pacientes pediátricos.	17
Quadro 2 – Critérios diagnósticos para provável encefalite autoimune do tipo anti-NMDAr.	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AK5	Adenilato quinase 5
AMPAr	Receptor de ácido alfa-Amino-3-hidroxi-5-Metil-4-isoxazol propiônico
CAPSi	Centro de Atenção Psicossocial Infantil
CASPR2	Proteína semelhante à contactina 2
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
EAI	Encefalite autoimune
EDB	<i>Extreme delta brush</i>
EEG	Eletroencefalograma
FLAIR	<i>Fluid-attenuated inversion recovery</i>
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
HUGG	Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
IEDE	Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione
IFF	Instituto Fernandes Figueira
IGIV	Imunoglobulina intravenosa
IRM	Imagens de ressonância magnética
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LGI1	Proteína 1 rica em leucina-inativada por glioma
NMDAr	Receptor de N-metil D-Aspartato
SUS	Sistema Único de Saúde
TAB	Transtorno afetivo bipolar
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TDAH	Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade
TDI	Transtorno do desenvolvimento intelectual
TEA	Transtorno do espectro autista

TL Transtorno da linguagem

US Ultrassonografia

VGKC Canais de potássio voltagem-dependentes

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	FISIOPATOLOGIA	15
1.2	INVESTIGAÇÃO CLÍNICA INICIAL	17
1.3	INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR	18
1.4	DIAGNÓSTICOS PSIQUIÁTRICOS DIFERENCIAIS	18
1.5	TRATAMENTO	19
1.6	PROGNÓSTICO	20
1.7	MOTIVAÇÃO DO TRABALHO	21
2	OBJETIVOS	23
2.1	OBJETIVO PRINCIPAL	23
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
3	METODOLOGIA	24
3.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	24
3.2	REVISÃO DE LITERATURA	24
3.3	ASPECTOS ÉTICOS	24
4	RELATO DO CASO	25
5	DISCUSSÃO	30
6	CONCLUSÃO	33
	REFERÊNCIAS	34
	ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	39

1 INTRODUÇÃO

As encefalites autoimunes (EAIs) se referem a um grupo raro e recentemente descrito de doenças associadas a autoanticorpos específicos circulantes direcionados contra proteínas neuronais (1). São uma condição neurológica complexa caracterizada por uma ampla gama de manifestações clínicas, que podem variar desde sintomas neuropsiquiátricos, como mudanças de comportamento, alucinações, delírios, ansiedade e agitação; até distúrbios neurológicos graves, como convulsões, distúrbios de movimento, catatonia e comprometimento da fala. Além disso, disfunção cognitiva, incluindo déficits de memória, atenção e função executiva, é comum nesses pacientes (2, 3). Como os sintomas psiquiátricos podem predominar no início ou ao longo do curso dessas doenças, o diagnóstico frequentemente é difícil e arrastado (1, 4).

A EAI do subtipo anti-NMDAr (receptor de N-metil-D-Aspartato) foi o primeiro subtipo a ser descrito em 2007, além de ser o mais frequente (2). Desde então, outros subtipos vêm sendo identificados, como a encefalite autoimune anti-AMPAr (receptor de ácido alfa-Amino-3-hidroxi-5-Metil-4-isoxazol propiônico), a encefalite anti-LGI1 (proteína 1 rica em leucina inativada por glioma) e anti-CASPR2 (proteína semelhante à contactina 2), antes referenciadas como encefalites anti-VGKC (canais de potássio voltagem-dependentes), dentre outros (5, 6, 7). Cada subtipo pode apresentar características psiquiátricas específicas, conforme sumarizado na Tabela 1.

1.1 FISIOPATOLOGIA

As EAI podem ser desencadeadas por tumores, quadros infecciosos, uso de algumas drogas ou ainda apresentar etiologia criptogênica, embora não se saibam ao certo os mecanismos fisiopatológicos específicos que levam à produção dos autoanticorpos. Infecções bacterianas ou virais, com destaque para o Herpes simples, têm sido implicadas como potenciais causadoras da resposta autoimune encefálica (8). Os mecanismos mediados por anticorpos, envolvendo células B, são suspeitos em casos de EAI idiopática, principalmente nos casos de anticorpos contra proteínas sinápticas ou de superfície celular. Em casos de EAI paraneoplásica associada a anticorpos contra proteínas neuronais intracelulares, o mecanismo provável parece ser mediado por células T. Nos casos em que a EAI é negativa para anticorpos, a patogênese é desconhecida e não se sabe ao certo a contribuição dos anticorpos e das células T (9).

Tabela 1 – Sintomas psiquiátricos do quadro clínico dos subtipos de encefalites autoimunes (EAIs), de acordo com a frequência. Adaptado de Honnorat e Plazat (2018) (1).

Subtipo	Início da EAI	No curso da EAI	Isolados
Anti-NMDAR	Sintomas psicóticos (60-80%): pensamentos delirantes (de grandeza, persecutórios, religiosos, etc.), alucinações visuais ou auditivas, pensamentos paranoicos, transtorno esquizofreniforme, catatonia. Transtornos do comportamento: agressão, agitação e impulsividade. Sintomas depressivos: tentativas de suicídio, ansiedade, transtornos obsessivos.	Alucinações após convulsões	Psicose (4-28% em recaídas): pensamentos delirantes (74%), alucinações visuais ou auditivas (43%), comportamento agressivo (57%). Componente do humor (70%): mania, labilidade do humor, impulsividade, desinibição, mudanças depressivas ou não específicas. Psicose pós-parto (2%)
Anti-AMPA	Sintomas psicóticos (13%): alucinações visuais. Transtornos do humor: mania, depressão. Mudanças comportamentais: agitação, agressão.	Não descritos	Mudanças comportamentais agudas: agitação, confusão, agressão. Delírios persecutórios com alucinações visuais/auditivas. Transtorno bipolar
Anti-LGI1	Mudanças comportamentais (47%): apatia, desinibição, egocentrismo, comportamento compulsivo, impulsividade. Sintomas psicóticos: alucinações visuais ou auditivas, delírios de referência e/ou persecutórios. Transtornos de humor: depressão, ansiedade.	Mudanças comportamentais (25%): agressão, agitação. Transtornos de humor (25%): depressão, ansiedade (19%). Sintomas psicóticos: alucinações visuais ou inespecíficas (25%), delírios (de perseguição, paranoia, 12%)	Manifestações de humor/comportamentais: apatia, depressão com alucinações visuais, ansiedade
Anti-CASPR2	Transtornos do comportamento (64%) Sintomas psicóticos: alucinações visuais/auditivas, delírios persecutórios. Transtornos de humor: sintomas depressivos, ansiedade	Alucinações visuais	Não descritos

Embora as diretrizes de consenso para diagnóstico de encefalite pressuponham uma origem infecciosa, nos últimos 10 anos um número crescente de casos de encefalite não infecciosa, principalmente autoimune, foi identificado e alguns deles não atendiam aos critérios previamente existentes (10, 11). Nesse sentido, critérios clínicos para diagnóstico de EAI têm sido propostos e serão discutidos nas seções a seguir.

1.2 INVESTIGAÇÃO CLÍNICA INICIAL

Em 2016 foi divulgado um *guideline* para o diagnóstico clínico de provável EAI, inclusive dos prováveis subtipos (12). Entretanto, uma avaliação da aplicabilidade prática desses critérios foi publicada em 2023 e algumas mudanças foram sugeridas por Orozco e colaboradores (2023) (13). Para a população pediátrica, no entanto, os critérios são um pouco distintos, como pontuou Celluci e colaboradores (2020) (14). Segundo esses trabalhos, os critérios clínicos para diagnósticos de EAI em pacientes pediátricos são conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 1 – Critérios diagnósticos para provável encefalite autoimune em pacientes pediátricos.

O diagnóstico de provável EAI pode ser estabelecido quando todos os três critérios a seguir forem atendidos:

1. Início subagudo (progressão rápida em menos de 3 meses) de sintomas neurológicos e/ou psiquiátricos em uma criança previamente hígida;
2. Pelo menos dois dos seguintes:
 - Estado mental alterado ou EEG com lentidão ou atividade epileptiforme,
 - Déficits neurológicos focais,
 - Dificuldades cognitivas,
 - Regressão aguda do desenvolvimento,
 - Transtornos do movimento (excluindo-se tiques),
 - Sintomas psiquiátricos,
 - Convulsões não explicadas por outro distúrbio de convulsão;
3. Exclusão razoável de causas alternativas.

Fonte: Cellucci e colaboradores (2020) (14).

1.3 INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR

Exames laboratoriais, como a detecção de anticorpos específicos no líquido cefalorraquidiano (LCR) ou no plasma, desempenham um papel importante no diagnóstico diferencial. A análise do LCR é essencial para o diagnóstico da encefalite autoimune, frequentemente apresentando anormalidades caracterizadas por pleocitose linfocítica leve a moderada em 60-80% dos pacientes, hiperproteínoorraquia moderada, alto índice de IgG e presença de bandas oligoclonais. A frequência dessas anormalidades varia conforme o subtipo, sendo mais de 70% dos casos de encefalite LGI1 com teste normal de LCR (15), enquanto 90% dos casos de encefalite NMDAr apresentam sinais de inflamação. Portanto, a ausência de anormalidades inflamatórias no LCR não exclui o diagnóstico de EAI, embora a detecção de autoanticorpos específicos possa estabelecer definitivamente o diagnóstico. Esses autoanticorpos pertencem à classe IgG, mas outras classes (IgA ou IgM) também foram descritas, embora sua significância clínica permaneça incerta até o momento (16, 17).

As imagens de ressonância magnética (IRM) podem revelar anormalidades no cérebro, como sinal hiperintenso em T2 e FLAIR (*Fluid-attenuated inversion recovery*) em diversas regiões corticais e subcorticais, mas são normais em 50-70% dos casos, pelo menos no início (1, 2, 18). Além disso, a incidência de anormalidades radiológicas varia de acordo com o subtipo: por exemplo, hipersinais T2 e T2 FLAIR no hipocampo são observados em 70-80% dos casos de encefalite por anticorpos LGI1 ou receptor GABA B e em 100% dos pacientes com encefalite por autoanticorpos anti-AK5 (adenilato quinase 5), mas apenas em alguns pacientes com encefalite por anticorpos anti-NMDAr (18, 19, 20).

O eletroencefalograma (EEG), apesar de inespecífico, frequentemente apresenta padrões anormais de atividade elétrica cerebral, geralmente mostrando atividade rebaixada ou desorganizada e descargas ou picos em regiões difusas e/ou temporais. Entretanto, ao menos na encefalite autoimune anti-NMDAr, foi observado um padrão específico de EEG denominado *extreme delta brush* (EDB), que consiste em atividade rítmica delta de 1-3 Hz com rajadas de atividade rítmica beta de 20 a 30 Hz sobrepostas em cada onda delta (21). De modo geral, o EEG pode ser útil para diagnóstico diferencial entre uma encefalite e um transtorno psiquiátrico primário (18, 22).

1.4 DIAGNÓSTICOS PSIQUIÁTRICOS DIFERENCIAIS

Como visto na Tabela 1, há uma série de sintomas psiquiátricos e do neurodesenvolvimento que pode se manifestar na EAI e que necessita ser correlacionada com a história detalhada da doença para que sejam avaliados

possíveis diagnósticos diferenciais. Além disso, é importante considerar que a EAI pode ocorrer em pacientes que já possuem uma condição psiquiátrica primária, o que torna tal investigação um desafio para os profissionais de saúde. Dentre os diagnósticos diferenciais para EAI em pacientes pediátricos, destacam-se esquizofrenia, transtorno do desenvolvimento intelectual (TDI), transtorno da linguagem (TL) e transtorno do espectro autista (TEA).

A esquizofrenia infantil se caracteriza por sintomas psicóticos com início precoce (antes dos 18 anos) ou na infância (antes dos 13 anos) e é uma condição extremamente rara com uma incidência estimada em 0,04% (23). Frequentemente se manifesta com uma fase prodrômica antes do início dos sintomas psicóticos evidentes, a qual é marcada por uma deterioração funcional que afeta várias áreas da vida cotidiana, incluindo desempenho acadêmico, funcionamento social e autocuidado. Sintomas como alucinações, delírios e déficits sociais podem ser confundidos com outros transtornos, especialmente com TEA em crianças (23, 24).

O TDI, por sua vez, é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por limitações no funcionamento intelectual e no comportamento adaptativo com severidade variável e que se manifesta antes dos 18 anos. Apresenta múltiplas etiologias e pode coexistir com uma série de outras condições, como depressão, ansiedade, esquizofrenia, TEA, epilepsia infantil, meningite, EAI, dentre outras. Avaliações cognitivas abrangentes são necessárias para distinguir entre um déficit intelectual isolado e outras condições, garantindo uma abordagem terapêutica adequada (25, 26, 27).

O TL é outra condição a ser considerada como diagnóstico diferencial por ser mais comum em crianças (entre 5-10%) e por compartilhar características linguísticas e sociais com o TEA. Dificuldades na expressão verbal podem ocorrer tanto no TL quanto no TEA, mas avaliações detalhadas, incluindo testes de linguagem e comunicação, são cruciais para discernir entre essas condições (28). Entretanto, os critérios específicos, como padrões de comunicação e comportamentos repetitivos, ajudam a distinguir o TEA de outras condições. Ferramentas de triagem específicas e avaliações comportamentais são fundamentais nesse processo (29).

1.5 TRATAMENTO

O tratamento da EAI geralmente envolve a imunoterapia, que visa suprimir a resposta autoimune. Terapias imunossupressoras, como corticosteroides, imunoglobulina intravenosa (IGIV) e plasmaférese, são comumente usadas para reduzir a produção de auto-anticorpos e modular a resposta inflamatória. Em casos graves, agentes imunomoduladores, como rituximabe ou ciclofosfamida, podem ser considerados (3, 30). Na maioria dos casos, o início do tratamento imunomodulador

ocorre antes dos resultados do painel de anticorpos neuronais serem conhecidos. Nesses casos, os profissionais de saúde devem utilizar indícios indiretos de um mecanismo patogênico suspeito, como os critérios clínicos e complementares discutidos nas Seções 1.2 e 1.3.

Os sintomas psiquiátricos, entretanto, são mais persistentes e difíceis de manejar e podem variar desde o uso de altas doses de neurolépticos até eletroconvulsoterapia. Agitação e psicose são sintomas destacados em muitos pacientes (31). Além de eventuais medidas de segurança para evitar autolesões, medicamentos antipsicóticos e benzodiazepínicos são frequentemente necessários, em algumas situações em doses mais elevadas para assegurar uma sedação adequada. Pacientes com EAI anti-NMDAr, por exemplo, são particularmente sensíveis aos efeitos colaterais extrapiramidais dos agentes antipsicóticos (32). Benzodiazepínicos são uma terapia adjuvante a fim de reduzir esses efeitos adversos.

Certos agentes podem ter efeitos clinicamente relevantes no limiar de convulsão, como a clozapina e a olanzapina. Há recomendações para que se evitem esses medicamentos em pacientes com EAI que apresentem convulsões clínicas ou subclínicas ou descargas periódicas lateralizadas no EEG (33, 34). Estabilizadores de humor, como ácido valproico e carbamazepina, são preferíveis a outros agentes, especialmente em pacientes com convulsões concomitantes (31). A eliminação ou redução da dose de medicamentos pertinentes também pode melhorar o comportamento em alguns pacientes.

A psicose e os distúrbios de humor podem melhorar rapidamente com uma imunoterapia bem sucedida, e a necessidade de medicamentos deve ser reavaliada em intervalos regulares. Recomenda-se buscar a monoterapia ou, pelo menos, reduções de dose tanto quanto possível. Muitos pacientes podem ser completamente descontinuados de medicamentos sintomáticos após a melhora do estado clínico.

1.6 PROGNÓSTICO

A EAI é uma doença heterogênea e o prognóstico varia entre diferentes subtipos e causas. De maneira geral, os distúrbios mediados por anticorpos que atuam contra antígenos de superfície neuronal, como a do subtipo anti-NMDAr, respondem melhor à imunoterapia, embora possa persistir uma disfunção neurocognitiva residual ao longo de meses a anos. A revisão mais recente sobre o tema, analisando as formas de EAIs em adultos, concluiu que o atraso no início da imunoterapia parece ser um fator importante para o prognóstico. Entretanto, a efetividade do tratamento vai depender da atividade do sistema imune quando a imunoterapia é instituída (35). Por outro lado, pacientes com encefalite paraneoplásica associada a anticorpos onconeuronais clássicos tendem a ter um curso mais progressivo, enfrentando riscos adicionais

devido à presença de câncer subjacente.

A reabilitação de pacientes pós-EAI demanda uma abordagem multidisciplinar adaptada à gravidade inicial da doença, resposta ao tratamento e extensão dos déficits residuais (36). Muitos pacientes necessitam de cuidados psiquiátricos e neurologia especializada para gerenciar condições como epilepsia, distúrbios de movimento e distúrbios do sono. A colaboração próxima entre neurologia e oncologia é crucial para pacientes com EAI paraneoplásica, enquanto aqueles com dismotilidade gastrointestinal podem requerer atenção de gastroenterologistas e especialistas em autonomia. Aqueles que precisam de imunoterapia contínua, juntamente com pacientes com distúrbios autoimunes concomitantes, podem se beneficiar do manejo conjunto com reumatologia para otimização da terapia e monitoramento laboratorial (37).

A EAI frequentemente deixa como seqüela comprometimento cognitivo, manifestando-se em déficits de memória verbal, atenção e funções executivas (37). Estudos em pacientes com diferentes subtipos de encefalite mostram que a maioria apresenta déficits cognitivos nos estágios iniciais, mas a recuperação ocorre em grande parte entre dois e quatro anos, com alguns pacientes mantendo déficits residuais. Sintomas psiquiátricos residuais, como transtornos de humor, também são comuns, mas tendem a melhorar com o tempo, afetando cerca de 30% dos sobreviventes após 18 meses de acompanhamento (37, 38).

1.7 MOTIVAÇÃO DO TRABALHO

As EAIs são uma condição neurológica complexa que apresenta desafios diagnósticos e terapêuticos, especialmente em pacientes pediátricos, considerando-se a dinamicidade do desenvolvimento. A associação com teratoma ovariano, embora rara, é uma característica importante dessa condição e merece uma investigação mais aprofundada. Neste caso, a presença do teratoma tornou mais fácil a suspeição de EAI, influenciando diretamente o diagnóstico precoce e o tratamento adequado, condições decisivas para um melhor prognóstico e menores chances de sequelas neuropsiquiátricas. Assim, este trabalho visa contribuir para a compreensão da encefalite autoimune em pacientes pediátricos, fornecendo informações relevantes para profissionais de saúde que lidam com manifestações neuropsiquiátricas inexplicadas.

A seguir, é apresentado o relato de caso de uma adolescente com provável diagnóstico de EAI anti-NMDAr, com histórico de teratoma ovariano, em acompanhamento com o serviço de psiquiatria infantil e neuropediatria do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) desde 2019, quando apresentou intensificação das dificuldades de aprendizagem, somadas à sintomatologia neuropsiquiátrica.

Naquele momento, a paciente apresentava síndrome maníaca associada a sintomas psicóticos (exaltação do humor, desinibição, irritabilidade, heteroagressividade, agitação psicomotora, inadequação, desorientação alo/autopsíquica). Após tratamento cirúrgico do teratoma, a paciente iniciou pulsoterapia com corticoides e imunoterapia com melhora significativa do quadro inicial e, atualmente, está em acompanhamento dos sintomas psiquiátricos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Analisar e discutir o manejo dos sintomas psiquiátricos em pacientes pediátricos com EAI associada a teratoma ovariano a partir do relato de caso clínico apresentado.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Especificamente, pretende-se:

- Apresentar um relato de caso de EAI associada a teratoma ovariano, descrevendo sua história clínica, os critérios diagnósticos e o tratamento focado nos sintomas psiquiátricos;
- Relatar investigações clínicas e laboratoriais adicionais para avaliar a relação da sintomatologia com a presença de autoanticorpos específicos no LCR da paciente;
- Discutir as implicações clínicas e terapêuticas de EAIs em pacientes pediátricos, incluindo os desafios no diagnóstico e na condução do caso.

3 METODOLOGIA

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Este trabalho é um relato de caso clínico de uma adolescente com diagnóstico de EAI, associada a teratoma ovariano, altamente sugestiva de EAI do subtipo anti-NMDAr. Foram realizadas investigações clínicas e laboratoriais adicionais a fim de se confirmarem as hipóteses diagnósticas, bem como elencar diagnósticos diferenciais e possíveis comorbidades. O estudo do caso foi baseado no conteúdo disponível em prontuários do serviço de psiquiatria infantil e de neuropediatria do HUGG, incluindo informações sobre a história pregressa, exames realizados, tratamento administrado e a evolução da paciente.

3.2 REVISÃO DE LITERATURA

Foi feita uma revisão de literatura, a fim de se compilarem os fatores epidemiológicos, genéticos e clínicos considerados mais relevantes para a instalação do quadro observado na paciente. Para tal, foram consultados revisões sistemáticas, meta-análises e estudos clínicos randomizados em língua inglesa, entre os anos 2007 e 2023, nas principais bases de dados de estudos na área de saúde, a saber PubMed/Medline, Web of Science, Lilacs e SCOPUS. De acordo com o *Medical Subject Headings* (MeSH), os descritores para as buscas serão “Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis”, “N-Methyl-D-Aspartate Receptors”, “Autoimmune Encephalitis”, “Paraneoplastic Syndromes, Nervous System”, “Autoimmune Diseases of the Nervous System” e “Neurodevelopmental Disorders”.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

Este relato foi desenvolvido exclusivamente com dados ambulatoriais. O responsável preencheu o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), conforme Anexo A, demonstrando concordância com o uso dos dados médicos, bem como a liberdade de participar ou recusar o seu consentimento, sem qualquer coerção, em consonância com os preceitos éticos estabelecidos pela Resolução do Conselho Nacional de Saúde CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012 e com os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) através da Plataforma Brasil e aprovado pelo CEP do HUGG, com o parecer número 77625623.0.0000.5258, em 29 de fevereiro de 2024.

4 RELATO DO CASO

EMSS, paciente do sexo feminino, 11 anos, nascida em 14 de abril de 2008 em Pernambuco, apresentou-se aos serviços de neuropediatria e psiquiatria infantil do HUGG com queixa de “comportamento agitado” e “delírios frequentes” em maio de 2019. História da gestação, do parto, do aleitamento e do desenvolvimento até os dois anos é desconhecida, visto que a paciente foi adotada. A mãe adotiva, doravante referenciada apenas como MLS, professora, relata que a essa idade EMSS já andava e falava algumas palavras. Sabe-se que a mãe biológica tem “sérios problemas psiquiátricos” (supostamente esquizofrenia) e que EMSS tem seis irmãos, os quais também têm transtornos psiquiátricos “graves”. MLS, entretanto, não sabe especificar que transtornos são esses.

Também refere que a paciente é acompanhada por psicólogo e neuropediatra desde os 6 anos de idade e que já havia recebido múltiplas hipóteses diagnósticas, tais como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em 2015, TEA a esclarecer em 2018, transtorno afetivo bipolar (TAB) grave em 2019 e esquizofrenia infantil. Devido a tais hipóteses diagnósticas, EMSS já fez uso de diversas medicações, como risperidona, haloperidol, sulpirida, carbamazepina e metilfenidato. Quando houve suspeita de TAB por uma médica de Recife, em janeiro de 2019, foi iniciado tratamento com valproato de sódio, olanzapina e cloridrato de biperideno. À época, houve alguma melhora, mas suspeita-se de que as manifestações comportamentais responderam parcialmente ao antipsicótico por serem secundárias a alterações neurológicas, e não exatamente por ser TAB.

MLS refere que EMSS sempre teve “algumas dificuldades comportamentais”, mas que ficou “diferente do que era” a partir do início de 2018. Essa “diferença” entre antes e depois não é facilmente descrita pela mãe, nem há registros clínicos disponíveis relativos a avaliações prévias. A mãe descrevia EMSS como uma menina sempre agitada, que gostava de brincar de boneca e de ouvir histórias, e que tinha dificuldade para fazer amizades e acabava ficando mais isolada, mesmo na escola. De julho a setembro de 2018 houve uma ruptura significativa e abrupta no comportamento, e EMSS tornou-se visivelmente agitada, irritada, agressiva, com afetividade comprometida, “robotizada”, com falhas de coordenação motora, crises convulsivas focais, alucinações visuais e auditivas, atitude suspicaz persistente, regressão cognitiva e conseqüente queda no rendimento escolar. Em abril de 2018, iniciou tratamento no Centro de Atenção Psicossocial Infantil (CAPSi) de Itaboraí, mas em julho desse ano ficou “muda, parada, sem reação”.

MLS relata que, ao final de 2017, EMSS, à época com 8 anos de idade, foi levada ao endocrinologista para investigar uma possível puberdade precoce (pubarca aos “6

ou 7 anos”, telarca aos “8 anos”). A mãe não encontrou nenhum documento com data que pudesse trazer maior precisão a essas épocas da puberdade, mas garante que o diagnóstico de puberdade precoce não chegou a ser fechado. MLS também refere que a menarca ocorreu aos 11 anos, mantendo, a partir de então, ciclos menstruais irregulares com fluxo adequado e duração de até 7 dias. Durante o período de investigação, entretanto, exame de ultrassonografia (US) inicial realizado no Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE) apontou cisto ovariano, mas exame de US posterior evidenciou imagem sugestiva de tumor ovariano à esquerda. Não houve acesso às informações de prontuário do IEDE. Em novembro de 2018 foi submetida à ooforectomia esquerda, cujo resultado histopatológico revelou cisto dermóide (teratoma cístico) de ovário (5,7×1,6×3,0 cm). Em setembro de 2019, novo exame de US mostrou cisto simples em ovário direito.

Quando iniciou o acompanhamento no HUGG, EMSS fazia uso de valproato de sódio 500 mg/dia, aripiprazol 10 mg/dia, olanzapina 15 mg/dia. A avaliação da neuropediatria trouxe a hipótese diagnóstica de EAI, pelos critérios elencados no Quadro 1, já que a apresentação clínica neuropsiquiátrica era bastante exuberante e sugestiva de síndrome psico-orgânica. Em agosto de 2019, foi iniciada pulsoterapia com metilprednisolona (30 mg/kg) e prednisona oral diária (2 mg/kg) de agosto desse ano a fevereiro de 2020, quando se deu início à investigação de EAI anti-NMDAr no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF). Apesar dessa hipótese não ter sido confirmada pela investigação de anticorpos no LCR (10 células / bactérias - / índice de IgG - / anticorpo anti-NMDAr -), devido à alta evidência de EAI anti-NMDAr, iniciou-se tratamento com IGIV em fevereiro de 2020, no esquema de cinco doses quinzenais e duas mensais. É importante ressaltar que o diagnóstico definitivo de EAI anti-NMDAr pode ser estabelecido pela pesquisa de anticorpos no LCR, mas que a ausência dessa confirmação não exclui o diagnóstico. EMSS satisfaz os critérios descritos no Quadro 2 para provável diagnóstico de EAI anti-NMDAr. Esses critérios foram desenvolvidos por Ho e colaboradores (2017) para adultos, mas se aplicam bem à população pediátrica (14).

Em 2022, resultado do minixame do estado mental de EMSS apontou perda cognitiva moderada (pontuação 14). EEG de vigília e sono espontâneo no Instituto Fernandes Figueira (IFF) mostrou-se anormal generalizado, com discretos sinais de disfunção de estruturas subcorticais, anomalia focal nas regiões fronto-polares de ambos os hemisférios, sincronia bilateral secundária e ritmo dominante lento para a idade (7 a 8 Hz). Esse resultado mostra melhora evolutiva em relação ao EEG realizado em outubro de 2020, que apresentava moderados sinais de disfunção subcortical. Além disso, a característica focal identificada no EEG indica uma crise epilética focal do tipo disperceptiva, ou seja, com perda de consciência (de si e do entorno). Embora solicitado, não foi apresentado exame de IRM.

Quadro 2 – Critérios diagnósticos para provável encefalite autoimune do tipo anti-NMDAr.

O diagnóstico provável de encefalite autoimune anti-NMDAr pode ser dado quando todos os três dos seguintes critérios forem atendidos:

1. Progressão rápida (até 3 meses) de pelo menos quatro dos seis seguintes grupos maiores de sintomas:
 - Comportamento anormal (psiquiátrico) ou disfunção cognitiva,
 - Disfunção da linguagem (discurso pressionado, redução verbal, mutismo),
 - Convulsões,
 - Desordens do movimento, discinesias, rigidez/posturas anormais,
 - Nível de consciência diminuído,
 - Disfunção autonômica ou hipoventilação central;
2. Pelo menos um dos seguintes achados laboratoriais:
 - EEG anormal (lentidão focal ou difusa ou atividade desorganizada, atividade epilética, ou *extreme delta brush*),
 - LCR com pleocitose ou bandas oligoclonais;
3. Exclusão razoável de causas alternativas.

O diagnóstico também pode ser dado na presença de três dos grupos de sintomas acima acompanhado por um teratoma sistêmico.

Diagnóstico definitivo de encefalite autoimune anti-NMDAr

O diagnóstico pode ser feito na presença de um ou mais dos seis dos grupos maiores de sintomas e IgG anti-GluN1, após exclusão de outros transtornos.

Fonte: Ho e colaboradores (2017) (39).

A paciente apresentou alguma melhora das crises convulsivas desde o início da terapia com IGIV e corticoides. Ao final de 2019, EMSS já dormia melhor, mas apresentava desorganização ao acordar, falava sozinha e, na escola, “ficava parada olhando para o lado, ausente e voltava após alguns segundos”. Nessa época, suspendeu-se o valproato de sódio e iniciou-se o tratamento com topiramato para manejo das crises epiléticas. Em março de 2020, a paciente já apresentava melhora das crises disperceptivas, porém ainda havia falas delirantes e incoerentes, como dizer que era um menino, dizer que estava grávida, mas, após ter feito US, saber que não havia mais bebê no útero. Foi iniciado tratamento com clozapina, mas ao final de 2020, EMSS ainda apresentava algumas falas delirantes, além de comportamento inadequado e muita irritabilidade. Referiu, por um tempo, piora da enurese, e alguns

episódios de irritabilidade e delírio ao final de 2022. Por conta dos riscos inerentes ao uso de clozapina, EMSS tinha monitoramento sanguíneo continuado.

Durante esses anos, a mãe MLS se empenhou bastante como mediadora principal, inclusive trabalhava na escola onde EMSS estudava e era encarregada de acompanhá-la em sala de aula. A mãe sempre trazia, durante as consultas de acompanhamento, questões sobre o prognóstico de EMSS, ou perguntava se as inadequações comportamentais de EMSS eram “esperadas”. Por exemplo, “ela não tem noção de como se vestir, é capaz de ser indiferente ao uso de roupa”, ou “ela vive dizendo pra todos que menstrua, e às vezes fica brava, como se tivessem contrariando ela, mas não entendo”. Muitas das conversas com a mãe giravam em torno de como se posicionar diante das dificuldades comportamentais de EMSS, ou da importância de dar tempo para que ela conseguisse perceber melhor seu lugar no mundo e o ambiente à sua volta, reconhecendo os outros e podendo se situar melhor em cada contexto. Um exemplo claro da mudança de comportamento para melhor adaptação é a diferença entre 2020 e o momento atual vivenciado na igreja. A família sempre frequentou a missa, e em meados de 2020 era difícil ir com EMSS à igreja, pois batia palma freneticamente, sem conseguir controlar o próprio impulso, mesmo com a mediação da mãe. Aos poucos, EMSS se interessou pela atividade de coroinha e, com o incentivo do padre da igreja, integrou-se nessa atividade.

De modo geral, ao longo do tempo, houve melhora progressiva dos sintomas psiquiátricos, embora com variações de intensidade em episódios persistentes de delírio e irritabilidade. Apesar de ainda apresentar cefaleias recorrentes, o uso de nortriptilina, iniciado em 2023, proporcionou alguma melhora nesse aspecto. Permanece em acompanhamento no serviço de neuropediatria e psiquiatria infantil do HUGG, com retirada do topiramato e da nortriptilina. A clozapina também está sendo retirada aos poucos, mantendo-se até o momento a dose diária de 100 mg. No início de 2024 foi iniciado cloridrato de metilfenidato para melhora da atenção e controle da impulsividade. EMSS vem respondendo bem a essa estratégia medicamentosa, dizendo ter “mais vontade de ir para a escola estudar”. Atualmente, apresenta-se mais tranquila e comunicativa, com melhora no desempenho escolar (com mediação escolar e currículo adaptado), e engajada em atividades como ginástica, natação e terapias no CAPSi. Porém, ainda mantém atitude infantilizada e comportamentos sugestivos de TEA. A avaliação neuropsicológica que foi solicitada em novembro de 2020 ainda não foi realizada. A Figura 1 mostra o diagrama geral com a linha do tempo do caso relatado e a época aproximada dos principais eventos.

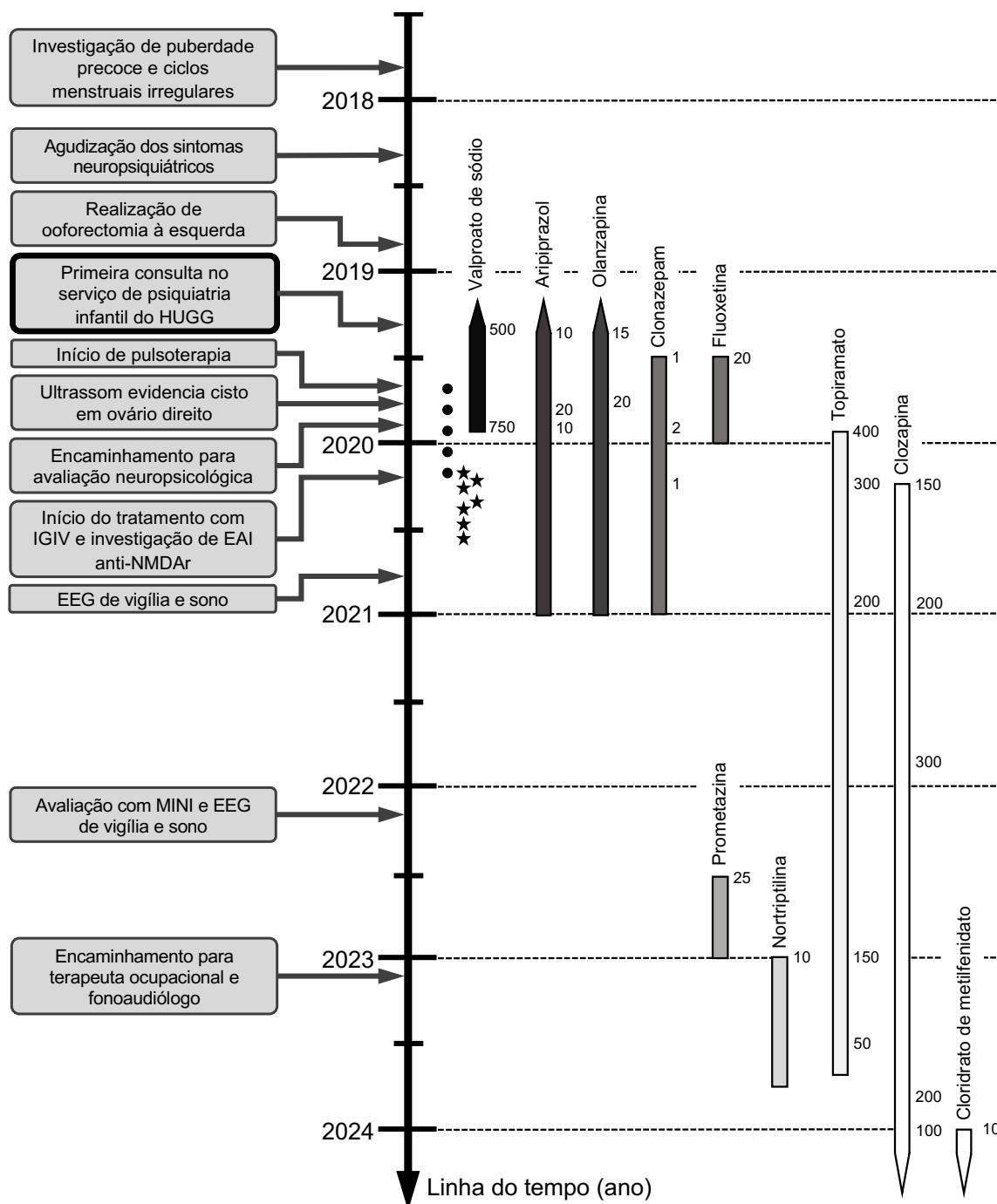


Figura 1 – Linha do tempo do caso relatado. A linha pontilhada entre agosto de 2019 e fevereiro de 2020 marca o período de pulsoterapia com metilprednisolona 30 mg/kg e prednisona 2 mg/kg diária. Estrelas representam administração de imunoglobulina intravenosa (IGIV) 2 g/kg. Números ao lado das barras referentes à medicação são as doses em mg/dia. Extremidades triangulares indicam tratamento prévio ou ainda em andamento.

5 DISCUSSÃO

Este trabalho descreveu um caso clínico raro de uma paciente pediátrica com provável diagnóstico de EAI do subtipo anti-NMDAr. O relato foi baseado nas informações contidas nos prontuários do serviço de neuropediatria e de psiquiatria infantil do HUGG.

Encefalite e psicose têm sido associadas há muito tempo na Literatura, com etiologia viral sendo a principal hipótese desde o século XIX (40). Considerando o caso aqui relatado, a clínica neuropsiquiátrica, associada ao teratoma ovariano e a outros dados epidemiológicos, é muito sugestiva de EAI do subtipo contra antígenos de superfície celular, mais especificamente EAI anti-NMDAr (7). É considerada uma doença rara, uma vez que sua incidência está estimada em 1,5 por milhão de pessoas por ano (41).

A doença parece evoluir iniciando por uma fase prodromal (cerca de 1 semana) com sintomas semelhantes aos da gripe; uma fase marcada por sintomas neuropsiquiátricos (1-3 semanas), em que são observados anormalidades comportamentais e sintomas polimórficos agudos, frequentemente acompanhados por sintomas catatônicos; uma fase com sintomas neurológicos mais acentuados (semanas a meses), como distúrbios de movimento — discinesia ou rigidez —, instabilidade autonômica ou hipoventilação central; e uma fase de déficits prolongados que se manifestam à medida que a doença avança (meses a anos), como disfunções nas funções executivas, impulsividade e distúrbios do sono. Convulsões epiléticas também podem ocorrer a qualquer momento (8, 42).

Além disso, a EAI do subtipo anti-NMDAr foi inicialmente descrita como uma desordem paraneoplásica observada em mulheres jovens e associada a teratomas ovarianos (2, 43). Entretanto, hoje se sabe que a condição pode ocorrer com ou sem um tumor, em crianças e adultos jovens, tanto do sexo masculino quanto do feminino, ainda que aproximadamente 80% dos pacientes sejam mulheres, e naqueles com mais de 18 anos, cerca de 50% têm, predominantemente, um teratoma ovariano subjacente (44). O diagnóstico definitivo é feito pela detecção de anticorpos anti-NMDAr no plasma e/ou no LCR (44, 45), embora possa haver falsos-negativos (cerca de 12,8%) ou mesmo pacientes soronegativos em casos de coleta tardia do LCR (7, 46), situação provável de EMSS. Nessas circunstâncias, pode-se lançar mão dos critérios para diagnóstico clínico de EAI, como especificado nos Quadros 1 e 2. No caso de diagnóstico de EAI do subtipo anti-NMDAr, tais critérios têm mostrado sensibilidade de 90% e especificidade de 96% (39).

Como a fase prodromal é muito inespecífica, especialmente na infância, não foi possível identificar na história de EMSS qualquer associação com sintomas gripais

antes das manifestações neuropsiquiátricas. Também não foi feita investigação laboratorial para infecção pelo vírus Herpes simples. Ainda que o resultado do LCR negativo para anti-NDMAr possa sugerir outros diagnósticos diferenciais, como EAI do subtipo anti-AMPAr, que também pode estar associada a teratoma ovariano, o subtipo anti-AMPAr é mais raro, mais comum em mulheres mais velhas (23-81 anos) e tem uma clínica predominantemente mais neurológica (convulsões e desorientação) (1). Já na EAI anti-NDMAr, a clínica psiquiátrica é mais exuberante que a neurológica, havendo, inclusive, relatos de pacientes com essa condição sem sintomatologia neurológica (47). Ademais, a suspeita de que EMSS pudesse ter TAB sugere que a presença de sintomas maníacos já haviam sido identificados antes, os quais podem se manifestar em alguns pacientes e são bem documentados na EAI anti-NMDAr (48).

Embora as crises epilépticas tenham diminuído com a imunoterapia, optou-se por trocar o valproato de sódio por topiramato, ainda que essa seja uma opção mais comum em casos de epilepsias focais resistentes (49). Em relação aos antipsicóticos, é bem descrito na Literatura a superioridade da clozapina como substituta de outros antipsicóticos, em casos em que o paciente não responde bem a outros fármacos (50, 51). Entretanto, devido à baixa tolerabilidade e ao risco de agranulocitose em cerca de 1% dos pacientes, a clozapina não costuma ser recomendada e muito utilizada. No caso de EMSS, a substituição gradual do aripiprazol e da olanzapina por clozapina mostrou vantagens sobre o quadro psicótico, sem alterações hematológicas e metabólicas deletérias.

A resposta clínica da paciente mediante corticoterapia e IGIV fala a favor do diagnóstico de EAI. Além disso, apesar da dúvida se as manifestações psiquiátricas graves são primárias ou secundárias à EAI, outro fator que corrobora essa segunda hipótese é a diminuição da clozapina com resposta satisfatória até o momento, ou seja, sem surtos psicóticos. No entanto, a Literatura mostra que o tratamento imunomodulador tardio, bem como a ooforectomia tardia estão associados a pior prognóstico e maiores sequelas psiquiátricas, especialmente em se tratando de pacientes pediátricos (52, 53, 54).

Aqui, cabe ainda discutir a rede de apoio de diagnóstico e intervenção recebido por EMSS dentro da rede do Sistema Único de Saúde (SUS). Por um lado, foi notória a articulação entre especialistas de diferentes formações e instituições, tais como o HUGG, o HUCFF, o IEDE, o IFF e o CAPSi de Itaboraí, no desenrolar do caso. Isso se deu não apenas pela capacitação desses profissionais, mas também pelos recursos utilizados para auxiliar no diagnóstico e nas terapias necessárias ao melhor prognóstico possível para EMSS. Por outro lado, como os serviços não estão automaticamente integrados ou não são oferecidos por um grande centro especializado em saúde da infância e da adolescência, essa articulação foi relativamente longa, complicada pela pandemia de COVID-19. Em um contexto

de transtornos do neurodesenvolvimento, as janelas de oportunidade são curtas e a demora no diagnóstico e no início das intervenções impactam negativamente o prognóstico.

Nesse sentido, vale ainda ressaltar que cerca de 30% dos pacientes com EAI apresentam sintomas psiquiátricos e cognitivos residuais que costumam permanecer por uma média de 18 meses e melhoram com o tempo (37). Entretanto, é altamente recomendado que esses pacientes estejam envolvidos em terapia ocupacional, fonoterapia e reabilitação neuropsicológica. A testagem neuropsicológica é fundamental nesse caso, tanto para personalizar e guiar o tratamento, quanto para acompanhar a evolução do paciente (55). Esses tratamentos e avaliações na rede privada não costumam ser financeiramente acessíveis à maior parte da população e em se tratando do SUS, devido à alta demanda e à baixa disponibilidade de pessoal habilitado, há demora na regulação. Além do atendimento psiquiátrico e psicológico, EMSS teve acesso à fonoterapia e à psicomotricista no CAPSi, porém, de forma intermitente em função da alta rotatividade de profissionais. Atualmente, ela também frequenta a Clínica-Escola do Autista de Itaboraí, onde faz acompanhamento em psicologia e psicopedagogia pela rede pública.

É importante enfatizar o papel do serviço de psiquiatria infantil tanto como elemento de ligação entre os outros serviços quanto como suporte emocional para a família de EMSS, mais especificamente para a sua mãe. Por vários momentos, EMSS esteve desassistida de acompanhamento psicoterapêutico e, por consequência, LMS também não teve com quem dividir suas angústias e anseios em relação à doença e ao futuro de EMSS. Se, por um lado, ser professora fazia com que LMS fosse uma pessoa mais esclarecida e buscasse tudo o que estivesse ao seu alcance para ajudar EMSS, por outro, era um fator ansiogênico saber o quanto os déficits cognitivos e inadequações comportamentais de EMSS poderiam impactar suas relações e sua autonomia. Assim, com alguma regularidade, LMS teve consultas agendadas a fim de suprir, ou ao menos, abrandar a demanda por apoio psicológico.

EMSS vem respondendo bem à diminuição da clozapina e ao cloridrato de metilfenidato, mantendo alguns comportamentos típicos de TEA, como dificuldade de socialização e de comunicação, além da presença de déficits cognitivos. É possível que EMSS tenha um transtorno do neurodesenvolvimento primário que cursou paralelamente ao quadro de EAI anti-NMDAr. Vale destacar que a extensão do período de investigação do diagnóstico e da resposta ao tratamento, aliada ao período de isolamento social devido à pandemia, contribuiu para uma lacuna de estimulação cognitiva essencial nesse período do neurodesenvolvimento. A posterior avaliação neuropsicológica certamente contribuirá para mapear os déficits e direcionar a terapêutica adequada para EMSS, a fim de minimizar as sequelas cognitivas e psiquiátricas do quadro aqui relatado.

6 CONCLUSÃO

O presente relato de caso descreveu uma paciente pediátrica apresentando uma complexa interação de manifestações neuropsiquiátricas severas associadas à presença de um teratoma ovariano, uma provável EAI do subtipo anti-NMDAr. Conforme objetivos delineados, o estudo proporcionou uma análise do manejo clínico e dos desafios enfrentados no diagnóstico e tratamento dessa condição com base no relato descrito.

As intervenções terapêuticas, incluindo a imunoterápica e a psicofarmacológica, destacaram a importância de uma abordagem multidisciplinar para o tratamento efetivo da EAI. O diagnóstico não deve depender exclusivamente de testes de anticorpos, mas de uma minuciosa avaliação da história clínica, do exame físico e de imagens (ovarianas/testiculares, abdominais, dentre outras necessárias à investigação). A resposta positiva ao tratamento imunomodulador reforçou a hipótese de EAI e a relevância de se considerar uma causa psico-orgânica na presença de sintomas neuropsiquiátricos atípicos, particularmente com manifestações muito exuberantes e de início agudo ou subagudo.

O trabalho ilustra que o diagnóstico precoce e a implementação de estratégias terapêuticas individualizadas são essenciais para a mitigação de sintomas e melhoria do prognóstico, especialmente em pacientes pediátricos com EAI. Ademais, o caso sublinha a necessidade de atenção contínua com potencial impacto na melhora de sintomas cognitivos e psiquiátricos de longo prazo. Os clínicos, principalmente pediatras, psiquiatras e neurologistas, devem estar cientes dos diferentes métodos de avaliação clínicos, laboratoriais e neuropsicológicos disponíveis, bem como da interpretação dos mesmos.

Em conclusão, este estudo evidencia a complexidade do diagnóstico e manejo da EAI em pacientes pediátricos, realçando a importância de uma abordagem clínica abrangente e multidisciplinar para garantir resultados terapêuticos satisfatórios e um prognóstico favorável. Os pacientes se beneficiam de um tratamento agressivo precoce, embora recaídas possam ocorrer.

REFERÊNCIAS

- 1 HONNORAT, J.; PLAZAT, L. Autoimmune encephalitis and psychiatric disorders. *Revue Neurologique*, Elsevier, v. 174, n. 4, p. 228–236, 2018.
- 2 DALMAU, J. et al. Paraneoplastic anti–n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Annals of neurology*, Wiley Online Library, v. 61, n. 1, p. 25–36, 2007.
- 3 DALMAU, J.; GRAUS, F. Antibody-mediated encephalitis. *New England Journal of Medicine*, Mass Medical Soc, v. 378, n. 9, p. 840–851, 2018.
- 4 HERKEN, J.; PRÜSS, H. Red flags: clinical signs for identifying autoimmune encephalitis in psychiatric patients. *Frontiers in psychiatry*, Frontiers Media SA, v. 8, p. 25, 2017.
- 5 HÖFTBERGER, R. et al. Encephalitis and ampa receptor antibodies: novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology*, AAN Enterprises, v. 84, n. 24, p. 2403–2412, 2015.
- 6 SONDEREN, A. van et al. From vlgc to lgi1 and caspr2 encephalitis: the evolution of a disease entity over time. *Autoimmunity reviews*, Elsevier, v. 15, n. 10, p. 970–974, 2016.
- 7 DUTRA, L. A. et al. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, SciELO Brasil, v. 76, p. 41–49, 2018.
- 8 DALMAU, J.; GEIS, C.; GRAUS, F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. *Physiological reviews*, American Physiological Society Bethesda, MD, 2017.
- 9 GRAUS, F. et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, AAN Enterprises, v. 8, n. 4, 2021.
- 10 LEYPOLDT, F.; ARMANGUE, T.; DALMAU, J. Autoimmune encephalopathies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Wiley Online Library, v. 1338, n. 1, p. 94–114, 2015.
- 11 SEJVAR, J. J. et al. Encephalitis, myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis (adem): case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, [Guildford, Surrey, UK]: Butterworths, [c1983-, v. 25, n. 31, p. 5771–5792, 2007.
- 12 GRAUS, F. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*, Elsevier, v. 15, n. 4, p. 391–404, 2016.
- 13 OROZCO, E. et al. Autoimmune encephalitis criteria in clinical practice. *Neurology: Clinical Practice*, AAN Enterprises, v. 13, n. 3, 2023.

- 14 CELLUCCI, T. et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, AAN Enterprises, v. 7, n. 2, p. e663, 2020.
- 15 JARIUS, S. et al. Csf findings in patients with voltage gated potassium channel antibody associated limbic encephalitis. *Journal of the neurological sciences*, Elsevier, v. 268, n. 1-2, p. 74–77, 2008.
- 16 DAHM, L. et al. Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. *Annals of neurology*, Wiley Online Library, v. 76, n. 1, p. 82–94, 2014.
- 17 DESESTRET, V. et al. Csf iga nmdar antibodies are potential biomarkers for teratomas in anti-nmdar encephalitis. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, AAN Enterprises, v. 2, n. 6, 2015.
- 18 TITULAER, M. J. et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-nmda receptor encephalitis: an observational cohort study. *The Lancet Neurology*, Elsevier, v. 12, n. 2, p. 157–165, 2013.
- 19 DO, L.-D. et al. Characteristics in limbic encephalitis with anti–adenylate kinase 5 autoantibodies. *Neurology*, AAN Enterprises, v. 88, n. 6, p. 514–524, 2017.
- 20 RADJA, G. K.; CAVANNA, A. E. Treatment of vgkc complex antibody-associated limbic encephalitis: a systematic review. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, Am Neuropsych Assoc, v. 25, n. 4, p. 264–271, 2013.
- 21 SCHMITT, S. E. et al. Extreme delta brush: a unique eeg pattern in adults with anti-nmda receptor encephalitis. *Neurology*, AAN Enterprises, v. 79, n. 11, p. 1094–1100, 2012.
- 22 DALMAU, J. et al. Anti-nmda-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology*, Elsevier, v. 7, n. 12, p. 1091–1098, 2008.
- 23 DRIVER, D. I.; GOGTAY, N.; RAPOPORT, J. L. Childhood onset schizophrenia and early onset schizophrenia spectrum disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, Elsevier, v. 22, n. 4, p. 539–555, 2013.
- 24 DRIVER, D. I. et al. Childhood-onset schizophrenia and early-onset schizophrenia spectrum disorders: an update. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, Elsevier, v. 29, n. 1, p. 71–90, 2020.
- 25 LEE, K.; CASCELLA, M.; MARWAHA, R. *Intellectual disability*. [S.l.: s.n.], 2019.
- 26 SCHALOCK, R. L.; LUCKASSON, R.; TASSÉ, M. J. An overview of intellectual disability: Definition, diagnosis, classification, and systems of supports. *American journal on intellectual and developmental disabilities*, The American Association on Intellectual and Developmental Disabilities, v. 126, n. 6, p. 439–442, 2021.
- 27 MARRUS, N.; HALL, L. Intellectual disability and language disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, Elsevier, v. 26, n. 3, p. 539–554, 2017.

- 28 LOUCAS, T. et al. Autistic symptomatology and language ability in autism spectrum disorder and specific language impairment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, Wiley Online Library, v. 49, n. 11, p. 1184–1192, 2008.
- 29 ASSOCIATION, A. P. et al. *DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. [S.l.]: Artmed Editora, 2014.
- 30 KAYSER, M. S.; DALMAU, J. Anti-nmda receptor encephalitis in psychiatry. *Current psychiatry reviews*, Bentham Science Publishers, v. 7, n. 3, p. 189–193, 2011.
- 31 BOST, C.; PASCUAL, O.; HONNORAT, J. Autoimmune encephalitis in psychiatric institutions: current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Taylor & Francis, p. 2775–2787, 2016.
- 32 MOHAMMAD, S. S. et al. Symptomatic treatment of children with anti-nmdar encephalitis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, Wiley Online Library, v. 58, n. 4, p. 376–384, 2016.
- 33 KÜHN, M. et al. A comparison of the effects of clozapine and olanzapine on the eeg in patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, Georg Thieme Verlag Stuttgart· New York, v. 33, n. 03, p. 109–111, 2000.
- 34 ANZELLOTTI, F. et al. Olanzapine-related repetitive focal seizures with lingual dystonia. *Epileptic Disorders*, Wiley Online Library, v. 18, n. 1, p. 83–86, 2016.
- 35 BROADLEY, J. et al. Prognosticating autoimmune encephalitis: a systematic review. *Journal of autoimmunity*, Elsevier, v. 96, p. 24–34, 2019.
- 36 ABBATEMARCO, J. R. et al. Autoimmune neurology: the need for comprehensive care. *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation*, American Academy of Neurology, v. 8, n. 5, 2021.
- 37 ABOUD, H. et al. Residual symptoms and long-term outcomes after all-cause autoimmune encephalitis in adults. *Journal of the Neurological Sciences*, Elsevier, v. 434, p. 120124, 2022.
- 38 HEINE, J. et al. Long-term cognitive outcome in anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *Annals of neurology*, Wiley Online Library, v. 90, n. 6, p. 949–961, 2021.
- 39 HO, A. C. et al. High sensitivity and specificity in proposed clinical diagnostic criteria for anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, Wiley Online Library, v. 59, n. 12, p. 1256–1260, 2017.
- 40 BARRY, H. et al. Anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bulletin*, Cambridge University Press, v. 39, n. 1, p. 19–23, 2015.
- 41 DALMAU, J. et al. An update on anti-nmda receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *The Lancet Neurology*, Elsevier, v. 18, n. 11, p. 1045–1057, 2019.

- 42 GURRERA, R. J. Recognizing psychiatric presentations of anti-nmda receptor encephalitis in children and adolescents: a synthesis of published reports. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, Wiley Online Library, v. 73, n. 5, p. 262–268, 2019.
- 43 SANSING, L. H. et al. A patient with encephalitis associated with nmda receptor antibodies. *Nature Clinical Practice Neurology*, Nature Publishing Group UK London, v. 3, n. 5, p. 291–296, 2007.
- 44 DALMAU, J. et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-nmdar encephalitis. *The Lancet Neurology*, Elsevier, v. 10, n. 1, p. 63–74, 2011.
- 45 IRANI, S. R.; VINCENT, A. Nmda receptor antibody encephalitis. *Current neurology and neuroscience reports*, Springer, v. 11, p. 298–304, 2011.
- 46 KANEKO, A. et al. Pitfalls in clinical diagnosis of anti-nmda receptor encephalitis. *Journal of neurology*, Springer, v. 265, p. 586–596, 2018.
- 47 KAYSER, M. S. et al. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *JAMA neurology*, American Medical Association, v. 70, n. 9, p. 1133–1139, 2013.
- 48 AL-DIWANI, A. et al. The psychopathology of nmdar-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. *The Lancet Psychiatry*, Elsevier, v. 6, n. 3, p. 235–246, 2019.
- 49 BRESNAHAN, R. et al. Topiramate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, John Wiley & Sons, Ltd, n. 10, 2019.
- 50 CORRELL, C. U. et al. Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. *JAMA psychiatry*, American Medical Association, v. 74, n. 7, p. 675–684, 2017.
- 51 SAMARA, M. T. et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a network meta-analysis. *JAMA psychiatry*, American Medical Association, v. 73, n. 3, p. 199–210, 2016.
- 52 GARG, D.; MOHAMMAD, S. S.; SHARMA, S. Autoimmune encephalitis in children: an update. *Indian pediatrics*, Springer, v. 57, p. 662–670, 2020.
- 53 NOSADINI, M. et al. Use and safety of immunotherapeutic management of n-methyl-d-aspartate receptor antibody encephalitis: a meta-analysis. *JAMA neurology*, American Medical Association, v. 78, n. 11, p. 1333–1344, 2021.
- 54 BALU, R. et al. A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-nmda receptor encephalitis. *Neurology*, AAN Enterprises, v. 92, n. 3, p. e244–e252, 2019.
- 55 BACH, L. J. Long term rehabilitation management and outcome of anti-nmda receptor encephalitis. *NeuroRehabilitation*, IOS Press, v. 35, n. 4, p. 863–875, 2014.

ANEXOS

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Ministério da
Educação

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE – HUGG
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA E COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO: RELATO DE CASO CLÍNICO

Pesquisador: Profa. Dra. Julia Nunes Perez Fandiño
Telefone para contato: (21) 98855-4259

Prezado (a) participante/responsável, Você está sendo convidado a participar do estudo e/ou pesquisa denominado “Relato de Encefalite Autoimune Associada a Teratoma Ovariano em Paciente Pediátrico: Investigação Clínica e Manejo de Sintomas Neuropsiquiátricos”. Nosso objetivo é discutir as particularidades deste caso clínico com profissionais de saúde e especialistas para ampliar o conhecimento adquirido para a melhoria das condições de saúde da população.

Estamos solicitando a sua autorização para consulta e utilização dos dados clínicos, laboratoriais e radiológicos registrados em prontuários.

Os riscos relacionados à pesquisa envolvem a quebra de sigilo e confidencialidade e, para tanto, os pesquisadores se comprometem manter em sigilo a sua identidade assim como dados que possibilitem a sua identificação a fim de garantir o anonimato.

Sua participação ou de seu(sua) filho(a) no estudo não implicará em custos adicionais e não terá qualquer despesa com a realização dos procedimentos previstos neste estudo. Também não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação. É garantido o direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Sua participação ou de seu(sua) filho(a) é voluntária e, portanto, você poderá se recusar a participar do estudo. Você receberá uma via idêntica deste documento assinada pelo pesquisador do estudo.

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle -UNIRIO/EBSEH se encontra à disposição para eventuais esclarecimentos éticos e outras providências que se façam necessárias (As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (21) 2264-5177, whatsapp (21) 97138-5971 ou e-mail cep.hugg@unirio.br, horário de atendimento das 08h:00 às 17h:00, de segunda a sexta-feira. O CEP-HUGG se localiza no quarto andar do HUGG, pavilhão hospitalar, acesso pela escada ou elevador ao final do corredor que leva à enfermaria de Ortopedia – Rua Mariz e Barros 775, Tijuca, Rio de Janeiro, RJ. CEP: 20270-004.).

Rubrica participante: _____ Rubrica pesquisador: _____



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE – HUGG
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA E COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

Eu, _____, autorizo, voluntariamente, que as informações fornecidas por mim sejam utilizadas nessa pesquisa.

Declaro que li e entendi todo o conteúdo deste documento.

Assinatura _____

Data: ___ / ___ / ____

Telefone: () _____

Rubrica participante: _____ Rubrica pesquisador: _____