

Case report/Caso clínico

Anti-NMDA encephalitis and ovarian teratoma

Encefalite anti-NMDA e teratoma do ovário

Gonçalo Dias*, Gustavo Mendinhos**, Fernando Igreja**, José Silva Pereira***
Serviço de Ginecologia – Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, E.P.E., Amadora, Portugal

Abstract

Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis may be associated with ovarian teratoma and results in a characteristic syndrome that presents with psychiatric symptoms, rapid decline of the level of consciousness, central hypoventilation and seizures. Immunotherapy and resection of teratoma are effective therapies.

Keywords: Teratoma; NMDA; Encephalitis; Antibodies.

INTRODUÇÃO

Encefalite com anticorpos anti-N-metil-D-aspartato (NMDA) surge em mulheres jovens e pode estar associada ao teratoma do ovário. O quadro clínico caracteriza-se, inicialmente, por uma síndrome gripal, evoluindo, progressivamente, para alterações psiquiátricas, convulsões e hipoventilação central. O tratamento é cirúrgico (quistectomia ou anexectomia) e imunoterapia, constatando-se melhoria significativa em quase todas as doentes.

Os autores apresentam um caso clínico que ilustra a associação entre teratoma do ovário e encefalite com anticorpos anti-NMDA e respetiva revisão da literatura.

CASO CLÍNICO

Mulher de 30 anos, professora, nulípara, sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes, recorre ao Serviço de Urgência do nosso hospital por quadro clínico, de início súbito, caracterizado por febre, cefaleia e alterações do comportamento. Cerca de 1 hora após a admissão, constata-se afundamento do estado de consciência e crises convulsivas parciais motoras, sem mordedura da língua ou incontinência de esfíncteres e sem sinais meníngeos ou défices focais, no exame objetivo.

O estudo analítico, à entrada, revela leucocitose com neutrofilia e os exames imagiológicos [tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) cranioencefálica] têm alterações inespecíficas. No electroencefalograma (EEG), observa-se lentificação difusa. A doente é transferida para a Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes (UCIP), com necessidade de entubação oro-traqueal, 4 dias após admissão no hospital, e, 8 dias depois, tem necessidade de uma traqueostomia. Inicia ceftriaxone, ampicilina e aciclovir, por suspeita de encefalite infecciosa, cumprindo 15 dias de terapêutica, sem melhoria clínica, mantendo flutuações no estado de consciência, com períodos transitórios de vigília e movimentos involuntários dos membros superiores e inferiores. Ao 11º dia, coloca-se a hipótese de encefalite letárgica com catatonia maligna, tendo feito 3 dias de prednisolona (75 mg/dia) mas sem reposta. O estudo serológico no sangue (CMV, EBV, HSV 1 e 2, HIV 1 e 2, HCV, AgHBs, Parvovírus B19, Enterovírus, *Coxsackie*, *Borrelia burgdorferi*, *Rickettsia* e VDRL) não revela infeção aguda. O exame do líquido céfalo-raquidiano (LCR) demonstra pleocitose linfocítica e sem evidência de infeção para CMV, *Mycoplasma pneumoniae*, *Cryptococcus*, *Adenovírus*, *Mycobacterias*, HSV, *Influenza A e B* ou *Varicella zooster*.

Coloca-se a hipótese de encefalite com anticorpos anti-NMDA, pelo que se solicita a pesquisa de anticorpos anti-NMDA no sangue e no LCR (cujo resultado é positivo) e uma ecografia ginecológica que revela uma formação quística anexial, à esquerda, heterogénea com 30 mm. Posteriormente, e para melhor ca-

*Interno do Internato Complementar de Ginecologia e Obstetrícia

**Assistente Hospitalar de Ginecologia

***Diretor de Serviço de Ginecologia

racterização da formação anexial, faz uma RM pélvica que identifica uma lesão quística em topografia anexial esquerda com 30x38 mm, complexa, sugerindo tratar-se de um teratoma. Os marcadores tumorais são negativos. Inicia, simultaneamente, imunoglobulina humana (20 g/dia) e prednisolona (60 mg/dia, oral). Após término desta terapêutica, constata-se uma melhoria clínica (abria os olhos, cumpria ordens, respondia a perguntas e mobiliza os membros superiores e inferiores), pelo que se oclui a traqueostomia, sem sinais de dificuldade respiratória. Ao 40º dia na UCIP, é transferida para a enfermaria de Neurologia. Ao 45º dia, é submetida a quistectomia esquerda, por laparoscopia, tendo o período pós-operatório decorrido sem intercorrências. O estudo histológico revela tratar-se de um teratoma quístico maduro, trigerminal. Tem alta hospitalar ao 56º dia de internamento, com lentificação psicomotora ligeira e discreta rigidez dos 4 membros. Faz imunomodulação durante 1 ano, com remissão completa da doença.

DISCUSSÃO

A encefalite com anticorpos anti-NMDA foi descrita, pela primeira vez, em 2007 por *Dalmau et al.* da Universidade de *Pennsylvania*¹. Em outubro de 2008, foram publicados, no *The Lancet Neurology*², 100 casos clínicos. Este tipo de encefalite está associado a teratomas do ovário (maduros e imaturos), teratomas do mediastino, cancro de pequenas células do pulmão e teratomas do testículo¹⁻⁴. O teratoma do ovário tem tecido neuronal que consiste nas subunidades NR1 e NR2 do recetor NMDA, que atuam, provavelmente, como antigénios, levando à formação de anticorpos que circulam no sangue e no LCR. Estes anticorpos ligam-se ao recetor NMDA localizado na membrana celular dos neurónios do hipocampo e do prosencéfalo⁵. Pensa-se que seja a interação entre o recetor NMDA e o referido anticorpo que provoca uma diminuição na libertação do ácido gama-amino-butírico (GABA), o que explica o quadro clínico (alterações psiquiátricas, distonia e disfunção autonómica) associado a esta doença^{2,4}.

Este tipo de encefalite ocorre, frequentemente, em mulheres jovens, sendo a relação homem:mulher de 9:91 e a idade média de 23 anos². O quadro clínico, geralmente, segue uma progressão que foi descrita por *Iizuka et al*⁶ por cinco fases. A fase prodrómica consiste numa síndrome gripal, a que se segue uma alteração

do comportamento e que evolui ao longo de vários dias. A fase psicótica incorpora um conjunto de distúrbios emocionais, declínio cognitivo e sintomas de esquizofrenia. Na fase muda, a doente está muda, acinética e em estado de catatonia. A fase hipercinética inclui movimentos discinéticos oro-faciais e dos membros. A fase final é a melhoria gradual que ocorre ao longo de alguns meses e uma recuperação completa dentro de três ou mais anos. O diagnóstico definitivo estabelece-se quando os anticorpos anti-NMDA são detetados no LCR e no sangue.

A realização de cirurgia de remoção do teratoma (quistectomia ou ooforectomia) é eficaz, apesar de também haver melhoria em mulheres que não foram submetidas a cirurgia³. Não há evidência na literatura de qual a abordagem preferencial. Vários tipos de imunoterapia (corticoterapia, imunoglobulina ou plasmaférese) foram relatados como sendo eficazes^{2-4,6}. Quando as doentes não respondem a estes tipos de imunoterapia, a ciclofosfamida e o rituximab podem ser eficazes, atendendo à sua acção em doenças auto-imunes do sistema nervoso central².

A duração média de internamento é de 2,5 meses⁷. Assiste-se em 75% das doentes a uma recuperação completa. A taxa de mortalidade é de 7%².

A doente descrita no nosso caso, é uma mulher de 30 anos que apresenta sintomas psiquiátricos e distúrbios de movimento mas sem sinais de meningite, cujo estudo do LCR apresenta um aumento significativo no número de linfócitos. No estudo imagiológico realizado, observa-se uma massa anexial compatível com teratoma e os anticorpos anti-NMDA são identificados no LCR e no sangue da doente. A doente é submetida a imunomodulação e a uma quistectomia, por laparoscopia, tendo recuperado totalmente.

Com o conhecimento crescente acerca desta patologia, estima-se que este tipo de encefalite límbica paraneoplásica esteja sub-diagnosticada. A maioria dos casos descritos envolve mulheres jovens com teratomas do ovário^{1,2}. É importante que doentes do sexo feminino com sintomas de encefalite, de origem desconhecida, sejam observadas por um ginecologista, de forma a excluir patologia do ovário, já que a remoção cirúrgica de um teratoma pode resultar na melhoria clínica ou até na recuperação completa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.

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; 7:1091-1098.
3. Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Ligaya M et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008; 70:504-511.
4. Iizuka T, Sakai F. Anti-NMDA receptor encephalitis – clinical manifestations and pathophysiology. *Brain Nerve* 2008; 60:1047-1060.
5. Anderson NE, Barber PA. Limbic encephalitis: a review. *J Clin Neurosci* 2008; 15:961-971.
6. Sabin TD, Jednacz JA, Staats PN. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 26-2008: A 26-year-old woman with headache and behavioural changes. *N Engl J Med* 2008; 359:842-853.
7. Kamei S, Kuzuhara S, Ishihara M, Morita A, Taira N, Togo M et al. Nationwide survey of acute juvenile female non-herpetic encephalitis in Japan: relationship to anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Intern Med* 2009; 48:673-679.