

Encefalite autoimune antirreceptor NMDA na infância e causas virais: uma revisão bibliográfica

Anti-NMDA receptor autoimmune encephalitis in childhood and viral causes: a literature review

Encefalitis autoimune anti-receptor NMDA en la infancia y causas virales: revisión de la literatura

Recebido: 24/01/2023 | Revisado: 04/02/2023 | Aceitado: 06/02/2023 | Publicado: 11/02/2023

Caroline Razera

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2346-409X>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: carolrazera@gmail.com

Raiany Dias Marques Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3628-4714>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: raaiany.dias@hotmail.com

Resumo

Introdução: Encefalite autoimune corresponde a um grupo de doenças em que há produção de anticorpos contra autoantígenos neuronais, sendo a principal delas a encefalite anti-receptor NMDA. **Objetivo:** Esta revisão busca elucidar as etiologias, quadro clínico e critérios diagnósticos associados a esta patologia na população pediátrica, colaborando com o diagnóstico precoce e redução da morbimortalidade. **Método:** Consiste em uma revisão literária, com levantamento de dados nas bases: Scielo, UpToDate e PubMed. Incluíram-se artigos completos, nas linguagens inglês, espanhol e português e publicados a partir de 2000. Foram excluídos trabalhos duplicados, sem um diagnóstico definido, que tratam exclusivamente de neoplasias ou com experimentos animais. Totalizando uma seleção de 47 artigos. **Resultados e Discussão:** encefalites por anticorpos anti-NMDA apresentam uma incidência de cerca de 0,85 casos por milhão de crianças do segundo ao décimo ano de vida. Classicamente possuem pródromos como febre, diarreia ou sintomas respiratórios e após apresentação aguda ou subaguda de sintomas psiquiátricos, convulsões, déficit cognitivo, rebaixamento do nível de consciência e disfunção autonômica. O diagnóstico é baseado em critérios clínicos e exames laboratoriais. O tratamento inicial consiste no uso de aciclovir, devido ao fato de a infecção por herpes simples ser a etiologia viral mais comum a população pediátrica e posteriormente corticoterapia e/ou imunoglobulina. Apresenta prognóstico favorável quando as medidas terapêuticas são iniciadas precocemente. **Conclusão:** Novos estudos elucidando a fisiopatologia relacionada a encefalite anti-receptor NMDA causada pelo vírus Epstein-Bar e COVID-19 são necessárias. Com uma apresentação clínica variável, tal patologia apresenta-se como um desafio diagnóstico.

Palavras-chave: Encefalite; Encefalite infecciosa; Encefalite viral.

Abstract

Introduction: Autoimmune encephalitis corresponds to a group of diseases in which there is production of antibodies against neuronal autoantigens, the main one being anti-NMDA receptor encephalitis. **Objective:** This review seeks to elucidate the etiologies, clinical picture and diagnostic criteria associated with this pathology in the pediatric population, collaborating with early diagnosis and reducing morbidity and mortality. **Method:** It consists of a literary review, with data collection in the bases: Scielo, UpToDate and PubMed. Complete articles were included, in English, Spanish and Portuguese and published from 2000 onwards. Duplicate works, without a defined diagnosis, dealing exclusively with neoplasms or with animal experiments were excluded. Totaling a selection of 47 articles. **Results and Discussion:** Encephalitis due to anti-NMDA antibodies has an incidence of about 0.85 cases per million children from the second to the tenth year of life. Classically, they have prodromes such as fever, diarrhea or respiratory symptoms and after acute or subacute presentation of psychiatric symptoms, seizures, cognitive impairment, lowered level of consciousness and autonomic dysfunction. The diagnosis is based on clinical criteria and laboratory tests. Initial treatment consists of the use of acyclovir, due to the fact that herpes simplex infection is the most common viral etiology in the pediatric population, followed by corticosteroid therapy and/or immunoglobulin. It has a favorable prognosis when therapeutic measures are started early. **Conclusion:** New studies elucidating the pathophysiology related to anti-NMDA receptor encephalitis caused by the Epstein-Bar virus and COVID-19 are needed. With a variable clinical presentation, this pathology presents itself as a diagnostic challenge.

Keywords: Encephalitis; Infectious encephalitis; Viral encephalitis.

Resumen

Introducción: Las encefalitis autoinmunes corresponden a un grupo de enfermedades en las que existe producción de anticuerpos contra autoantígenos neuronales, siendo la principal la encefalitis anti-receptor NMDA. **Objetivo:** Esta revisión busca dilucidar las etiologías, cuadro clínico y criterios diagnósticos asociados a esta patología en la población pediátrica, colaborando con el diagnóstico precoz y reduciendo la morbimortalidad. **Método:** Consiste en una revisión literaria, con recolección de datos en las bases: Scielo, UpToDate y PubMed. Se incluyeron artículos completos, en inglés, español y portugués y publicados a partir de 2000. Se excluyeron trabajos duplicados, sin diagnóstico definido, que trataran exclusivamente de neoplasias o de experimentación con animales. Totalizando una selección de 47 artículos. **Resultados y Discusión:** La encefalitis por anticuerpos anti-NMDA tiene una incidencia de alrededor de 0,85 casos por millón de niños del segundo al décimo año de vida. Clásicamente tienen pródromos como fiebre, diarrea o síntomas respiratorios y tras la presentación aguda o subaguda de síntomas psiquiátricos, convulsiones, deterioro cognitivo, disminución del nivel de conciencia y disfunción autonómica. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y pruebas de laboratorio. El tratamiento inicial consiste en el uso de aciclovir, debido a que la infección por herpes simplex es la etiología viral más frecuente en la población pediátrica, seguido de corticoides y/o inmunoglobulinas. Tiene un pronóstico favorable cuando las medidas terapéuticas se inician precozmente. **Conclusión:** Se necesitan nuevos estudios que eluciden la fisiopatología relacionada con la encefalitis anti-receptor NMDA causada por el virus Epstein-Bar y COVID-19. Con una presentación clínica variable, esta patología se presenta como un desafío diagnóstico.

Palabras clave: Encefalitis; Encefalitis infecciosa; Encefalitis viral.

1. Introdução

A encefalite autoimune (EAI) é um grupo de doenças inflamatórias do sistema nervoso central (SNC) associada a anticorpos contra antígenos neurais (Dalmau & Graus, 2018). Corresponde a uma classe de doenças em que há produção de anticorpos contra autoantígenos (Lancaster & Dalmau, 2012). A EAI mais comum na população pediátrica está associada a anticorpos contra o receptor de antígeno da superfície celular N-metil-D-aspartato (NMDAR), com uma incidência mundial de 10,5 casos por cem mil de crianças em todo mundo (Bem, et al., 2018).

As neuroinfecções virais são gatilhos conhecidos para encefalite NMDAR (Linnoila, et al., 2016). Acredita-se que o dano do tecido cerebral mediado por vírus pode levar a danos no sistema nervoso central e a liberação de antígeno que desencadeia o desenvolvimento de anticorpos antineuronais (Prüss, et al., 2012). As infecções virais são muito comuns em crianças. Estima-se que, independente da localização geográfica ou status econômico, as crianças experimentem de 3 a 6 episódios de infecções virais todos os anos (Lei, et al., 2022).

Etiologicamente as infecções virais mais prevalentes relacionadas a encefalite NMDAR são: vírus herpes simples (HVS) (Nosadini, et al., 2017), vírus Epstein Barr (EBV) (Ruprecht, et al., 2018) e o mais novo corona vírus 19 (COVID-19) (Burr, et al., 2021) (Monti, et al., 2020) (Panariello, et al., 2020).

Em sua maioria, cerca de 70% dos pacientes, há pródromos catarrais, febre, diarreia, em torno de 2 semanas antes do desenvolvimento do quadro de encefalite (Danieli, et al., 2017). Afeta em sua maioria mulheres jovens e o quadro clínico inespecífico muitas vezes leva ao atraso no diagnóstico, sendo composto principalmente por sintomas psiquiátricos, convulsões, déficit cognitivo, rebaixamento do nível de consciência e disfunção autonômica (Dalmau, et al., 2011).

Uma abordagem clínica para o diagnóstico da encefalite NMDAR foi desenvolvida por especialistas (Graus, et al., 2021). Como os resultados dos testes de autoanticorpos e a resposta à terapia antitumoral e imunossupressora não estão disponíveis no início da doença, esses critérios dependem da avaliação neurológica e dos testes convencionais de neuroimagem e líquido cefalorraquidiano (Graus, et al., 2016). Quando diagnosticado precocemente e introduzida a terapêutica adequada a patologia apresenta bom prognóstico (McKeon, et al., 2018).

Dada a dificuldade no reconhecimento da doença nas fases iniciais e a importância prognóstica do diagnóstico e tratamento precoces, faz-se necessária melhor compreensão das etiologias, quadro clínico e critérios diagnósticos associados a esta patologia na população pediátrica, colaborando com a redução da morbimortalidade e das possíveis. Nesta revisão de

literatura, conhecemos a incidência, manifestações clínicas e laboratoriais, tratamento e acompanhamento da encefalite anti-receptor de NMDA em crianças.

2. Metodologia

Refere-se a uma revisão integrativa da literatura que visa reconhecer e sintetizar a produção bibliográfica sobre um assunto ou tema (Pereira, et al., 2018). Realizada no período de dezembro de 2022 a janeiro de 2023 por meio dos seguintes estágios metodológicos: estabelecimento de uma questão norteadora; seleção de artigos (critérios de inclusão e de exclusão); avaliação das literaturas pré-selecionadas; discussão de resultados e envio de uma revisão integrativa.

Foi, então, realizado um levantamento de dados relacionados a encefalite NMDAR em crianças, consultado artigos nas bases de dados PubMed, UpToDate e Scielo, levando em consideração que, são bases que dispõem de maior indexação de periódicos de saúde, por meio de descritores que buscaram responder à questionamentos: Quais etiologias relacionadas a encefalite NMDAR em crianças? Qual o quadro clínico mais comum da encefalite NMDAR na população infantil? Como realizado o diagnóstico de encefalite NMDAR nessa população? Quais são as opções terapêuticas? Os critérios de inclusão foram artigos sobre encefalite e suas etiologias, artigos completos, artigos em inglês, português ou espanhol, artigos disponíveis nas bases de dados citadas anteriormente. Foram excluídos artigos que: eram voltados exclusivamente para encefalite devido a neoplasia; foram escritos em outros idiomas além do inglês, português e espanhol; foram publicados antes de 2000; não estavam disponíveis na íntegra; eram anais de eventos, dissertações e teses.

Os descritores pesquisados foram: “encefalite viral em crianças”, “encefalite antirreceptor de N-metil-D-aspartato na população pediátrica”, “Encefalites virais”, “Encefalite por HVS”, “Encefalite por EBV”, “Encefalite por COVID-19”. Nesta busca 788 estudos foram identificados nas bases de dados. A partir da pesquisa de descritores no título ou resumo, apenas 376 artigos foram apontados. Destes, 211 foram excluídos pelo fato de não preencherem os critérios de inclusão. Dos 165 editoriais restantes, 98 foram descartados por não serem diretamente relacionados com o assunto. Em última análise, 23 estudos não foram encontrados integralmente, resultando em 47 artigos como corpus analítico.

Posterior a isto, os artigos foram lidos integralmente e foram retiradas informações para a caracterização da produção em relação ao foco central no método utilizado, resultados e conclusões, ano de publicação e país de origem do estudo.

3. Resultados e Discussão

Anualmente, as encefalites em crianças apresentam uma incidência de cerca de 16 casos a cada 100.000 crianças do segundo ao décimo ano de vida, decrescendo para uma incidência de 1 caso a cada 100.000 crianças até os 15 anos (Costa & Sato, 2020). No caso específico de encefalite NMDAR, um estudo prospectivo britânico encontrou uma taxa de incidência de 0,85 por milhão de crianças por ano (Fernandes, et al., 2018).

Infecções virais são a principal causa relacionada a encefalite NMDAR (Armangue, et al., 2014) e a frequência de agentes específicos varia de acordo com a localização geográfica, estação do ano, status imunológico do paciente e mutações genéticas virais ao longo do tempo (Costa & Sato, 2020). Dentre os agentes virais apresentam-se: HVS (Quade, et al., 2023), EBV (Pangprasertkuk, et al., 2022) e atualmente, COVID-19 (Burr, et al., 2021). Pode-se também ser desencadeada pelo vírus da Varicela zoster ou tumores, sendo teratoma ovariano um dos mais citados. (Danieli, et al., 2017).

O HVS é a principal causa de encefalite viral em pacientes pediátricos (Quade, et al., 2023). Cerca de 20% dos pacientes com encefalite por HVS são afetados por essa complicação (Armangue, et al., 2014). Acredita-se que a encefalite por HVS deva desencadear anticorpos contra o NMDA, o que pode explicar os sintomas neurológicos recidivantes semanas após o início da doença (Armangue, et al., 2014) (Linnoila, et al., 2016). Uma infecção do sistema nervoso central é clinicamente caracterizada por uma diminuição da consciência, estado mental alterado e convulsões. A encefalopatia por HVS apresenta-se

classicamente como uma doença aguda caracterizada por febre, juntamente com distúrbios comportamentais e/ou déficits motores associados ou não a convulsões (Ward, et al., 2012). Ward, et al., (2012) ressalta que nenhum sinal é patognomônico, mas muitos estudos revelam que convulsões generalizadas ou focais estavam presentes em todos os casos relatados de crianças menores que 3 anos. Em contrapartida, crianças a partir dos 3 anos apresentam inúmeras apresentações clínicas, o que dificulta o diagnóstico e atrasa o tratamento. Um índice específico de anticorpos elevado contra o HVS geralmente pode ser encontrado entre 1 e 2 semanas após o início dos sintomas (Pohl, et al., 2010).

Os resultados clínicos na infecção pelo HVS são difíceis de prever com taxas elevadas reconhecidas de morbidade neurológica, mesmo com diagnóstico precoce e tratamento imediato (Hansen, et al., 2020) (Singh, et al., 2016). Berkhout, et al., (2022) analisou retrospectivamente os prontuários de 43 crianças com diagnóstico de encefalite NMDAR devido a infecção por HVS, observaram sequelas neurológicas significativas a longo prazo, com uma taxa de óbito de 16,3%, 58,1% dos pacientes apresentaram morbidade neurológica alta e 74,1% relataram morbidade neurológica a longo prazo no acompanhamento. Ward, et al., (2012) relatam que quando a encefalite NMDAR por HVS não é tratada 70% dos pacientes vão a óbito.

Em relação ao diagnóstico, além da PCR positiva para HVS no líquido cefalorraquidiano (LCR) estudos sugerem algumas pistas para aumentar a suspeita (Costa & Sato, 2020). Dentre elas a tomografia computadorizada (TC) de crânio pode apresentar anormalidades específicas como áreas de hiper intensidade ou atenuação reduzida em um ou ambos os lobos temporais (Kennedy, 2004). Outro exame de imagem muito útil é a ressonância magnética (RM) cerebral que pode elucidar recuperação de inversão atenuada por fluido (FLAIR), imagens ponderadas por difusão e imagem ponderada em T1 (T1W1) ou áreas hiper intensas na imagem ponderada em T2 (T2W1) (Whitley & Kimberlin, 2005). O eletroencefalograma (EEG) pode apresentar descargas epileptiformes lateralizante periódicas (PLEDS) ou desaceleração não específica (Kennedy, 2004). E o LCR pode ser hemorrágico em 50% dos pacientes (Costa & Sato, 2020). A reação em cadeia da polimerase (PCR) do LCR nos dias dois a dez da doença tem mais de 95% de sensibilidade e especificidade para o HVS. Se houver alta suspeita clínica e o primeiro resultado for negativo, recomenda-se tomar outra amostra em dois a sete dias. Nessa situação, a PCR geralmente é positiva mesmo após o início do tratamento (Weil, et al., 2002). Se o LCR não tiver sido testado para HVS por PCR, uma amostra de LCR deve ser testada para IgG após dez a 14 dias de início da doença (Kneen, et al., 2012).

Caso a encefalite viral não seja descartada nas primeiras seis horas de atendimento, recomenda-se iniciar o tratamento empírico com aciclovir (Tunkel, et al., 2008). Tal medicamento possui atividade antiviral contra HVS e vírus relacionados, que geralmente são as etiologias mais comuns de encefalite viral (Kneen, et al., 2012). Casos confirmados de encefalite NMDAR por HVS em pacientes pediátricos devem receber tratamento com aciclovir 60 mg/kg/dia divididas em três doses, por um tempo de 14 a 21 dias e após esse período, estudos recomendam que sejam realizados exames de PCR e LCR e, caso ainda estejam positivos, sugerem manutenção do plano terapêutico e novos testes de LCR semanalmente até que a amostragem seja negativa, para assim então interromper o uso do aciclovir (Donoso Mantke, et al., 2008) (Costa & Sato, 2020).

As infecções neurológicas pelo EBV são relativamente raras em crianças imunocompetentes e frequentes em imunocomprometidos (Pangprasertkuk, et al., 2022). A maior incidência é observada na faixa etária de 0 a 4 anos. Quanto a fisiopatologia, é pouco esclarecida, no entanto há três mecanismos possíveis: uma invasão direta do EBV no sistema nervoso, uma reativação de infecções por vírus latentes e uma infecção imunomediada na qual o sistema imunológico do hospedeiro produz linfócitos T autoimunes e anticorpos antineuronais à glicoproteína dos oligodendrócitos de mielina (Nakamura, et al., 2017) (Cheng, et al., 2020).

As manifestações clínicas da encefalite NMDAR por EBV são inespecíficas e podem se sobrepor consideravelmente a outras etiologias de infecções do SNC e variam de acordo com o local e a gravidade da infecção, mas as características comuns incluem alteração da consciência, vasculite e hemorragia (Huang, et al., 2021). Pangprasertkyl, et al., (2022) relataram um caso

em que a paciente se apresentou, clinicamente, com desidratação moderada, febre alta, amigdalite exsudativa, dor cervical, vômitos e hiporexia; a pediátrica teve alternância de consciência dois dias após a admissão hospitalar e depois desenvolveu convulsões tônico-clônicas generalizadas. De acordo com Doja, et al., (2006) os pacientes com encefalite NMDAR por EBV não apresentam sintomas típicos de mononucleose infecciosa, devido a isto, o diagnóstico pelo EBV pode ser difícil e geralmente depende de uma combinação de estudos sorológicos, neuroradiológicos e moleculares (Baldwin & Cummings, 2018). Por outro lado, diferente da infecção por HVA, a maioria das crianças apresentam recuperação completa, evidenciando poucos casos com sequelas neurológicas ou óbito (Cheng, et al., 2020).

Quando o diagnóstico é confirmado para encefalite NMDAR por EBV, o tratamento consiste na administração de corticoesteroides sendo a Metilprednisolona o medicamento desta classe mais comumente utilizado, pode ser fornecido por administração intravenosa, em doses de 15-30 mg/kg/dia (com dose máxima de 1g/dia), dividida em 4 doses diárias, por 3 a 5 dias, seguida de Imunoglobulina prednis A, também intravenosa (Bale, 2015). Outra opção terapêutica é a plasmaferese, para pacientes sem resposta a corticoesteróides (Khurana, et al., 2005).

A Covid-19 normalmente ocorre com sintomas leves em crianças, no entanto, complicações graves como encefalite por NMDAR são relatadas (Burr, et al., 2021) (Monti, et al., 2020) (Lin, et al., 2021). Em relação a incidência, estudos apontam que 37% das encefalites por NMDAR devido a COVID-19 acometem crianças (Titulaer, et al., 2013). A ligação patogênica entre as duas doenças não está clara (Panariello, et al., 2020), entretanto, caminhos para uma possível neuroinvasão viral foram sugeridas, incluindo disseminação transsináptica através do nervo olfativo, infecção do endotélio endovascular ou migração de leucócitos através da barreira hematoencefálica (Zubair, et al., 2020). Acredita-se que a entrada do COVID-19 nas células humanas seja mediada pela interação entre os receptores ACE2 das células e as proteínas spike do SARS-CoV-2 (O'Loughlin, et al., 2021). A expressão do receptor ACE2 foi relatada no cérebro, cerebelo, tronco cerebral, retina e mucosa olfativa. Os neurônios, células musculares lisas e glia expressam o receptor ACE2. Outros receptores possíveis associados à entrada do vírus são BSG, CD147, neuropilina-1, protease de serina transmembrana 2 e 4 e catepsina L (Lou, et al., 2021).

O quadro clínico da encefalite NMDAR por COVID-19 mais comum visto em crianças foi: discinesia, alteração de personalidade, convulsões e distúrbios cognitivos (Yang, et al., 2021). Titulaer, et al., (2013) relatou em seu estudo observacional multiinstitucional que os pacientes apresentaram ilusões, psicose, catatonia, discinesias orofaciais e coreatose. Sánchez-Morales, et al., (2021) analisaram 23 crianças com sintomas neurológicos pós-COVID-19 e 1 paciente desenvolveu encefalite aguda por NMDAR, dentre os sintomas apresentados o paciente encontrava-se com comportamento e estado mental alterados, convulsões, insônia e discinesias orofaciais. A criança recebeu tratamento intravenoso com metilprednisolona e imunoglobulina e teve uma recuperação parcial dos sintomas neurológicos.

Após o tratamento empírico com aciclovir e o diagnóstico confirmado de encefalite NMDAR por COVID-19, a terapêutica apresentada na maioria dos estudos optou pelo uso de corticoterapia e imunoglobulina, devido ao acometimento da COVID-19 na resposta imunológica do paciente, que se dá através das citocinas que geram um ambiente pró inflamatório, facilitando o acometimento de múltiplos órgãos (Sapucci & Danieli, 2022). O'Loughlin, et al., (2021) e Sánchez- Morales, et al., (2021) relataram que pediátricos possuem baixa taxa de mortalidade independente do tratamento proposto.

O diagnóstico das encefalites NMDAR é comum a todas as etiologias sendo os critérios relatados na Tabela 1.

Tabela 1 - Critérios diagnóstico para encefalite antirreceptor NMDA.

Provável encefalite antirreceptor NMDA
<p>O diagnóstico pode ser feito se preencher três dos critérios abaixo:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Instalação rápida (menos de três meses) de pelo menos quatro dos seis grupos principais de sintomas:<ul style="list-style-type: none">• Comportamento anormal (psiquiátrico) ou disfunção cognitiva;• Prejuízo no discurso (pressão de fala, redução verbal, mutismo);• Crises epiléticas;• Distúrbios do movimento, discinesias, rigidez/postura anormal;• Rebaixamento do nível de consciência;• Disfunção autonômica ou hipoventilação central;2. Pelo menos um dos seguintes resultados de exames complementares:<ul style="list-style-type: none">• EEG anormal (lentificação focal ou difusa, atividade desorganizada, atividade epileptiforme ou “extreme delta brush”);• LCR com pleocitose ou bandas oligoclonais;3. Exclusão razoável de outros distúrbios <p>O diagnóstico também pode ser definido na presença de três sintomas citados no item 1 se confirmado teratoma sistêmico.</p>
<hr/> <p>Encefalite antirreceptor NMDA definida</p> <hr/> <p>O diagnóstico poder ser feito na presença de um ou mais sintomas citados no item 1 e título positivo de anticorpos IgG contra a subunidade GluN1 do receptor NMDA no liquor ou soro, após a exclusão razoável de outros distúrbios.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Pacientes com história de encefalite por HVS ou encefalite japonesa B nas semanas anteriores podem ter recorrência de sintomas neurológicos imunomediados.2. O teste com anticorpos deve incluir LCR. Se apenas teste sérico disponível, testes confirmatórios devem ser incluídos (exemplo: imuno-histoquímica de tecidos).

Fonte: adaptado de Graus, et al., (2016).

As primeiras medidas de tratamento em crianças, independente da etiologia viral, consistem em suporte e correção de qualquer distúrbio eletrolítico, disfunção renal desregulação autonômica e disfunção hepática (Bale, 2015). Assim como, tratar as convulsões e mal epiléticos não convulsivos.

Devido ao grande número de complicações apresentadas na principal etiologia, o acompanhamento pós encefalite NMDAR torna-se fundamental. As medidas de acompanhamento incluem sintomas, exames, alterações em exames de imagens (como por exemplo na ressonância magnética) e avaliação de capacidades. As visitas inicialmente (3 a 6 meses), devem ser mais frequentes e diminuem em número ao longo do tempo (McKeon & Zekeridou, 2020). Os acompanhamentos variam, dependendo da sintomatologia e quais são as alterações da normalidade existentes na apresentação, porém devem ser objetivas (neurológicas ou paraclínicas), principalmente porque os corticosteróides podem produzir sensações inespecíficas de bem-estar. Estes incluem exames à beira do leito, imagens cerebrais, diário de crises, eletroencefalograma ou testes neuropsicométricos (Kessler, et al., 2017).

4. Conclusão

Conclui-se que a encefalite NMDAR é a causa mais comum de encefalite na população pediátrica e, em sua maioria, desencadeada por etiologias virais. Visto a gama de possibilidades causais, todos os esforços possíveis devem ser utilizados para estabelecer o diagnóstico específico, lançando mão de informações epidemiológicas, apresentação clínica e exames auxiliares. Assim, cada vez mais, os profissionais médicos exigem fundamentos de avaliação e tratamento, particularmente para os estágios iniciais da doença. Vias eficientes de encaminhamento para especialistas com experiência em neurologia infantil são importantes para garantir o tratamento oportuno e a continuidade dos cuidados.

O tratamento para etiologias virais deve ser iniciado o mais breve possível, pois o prognóstico melhora consideravelmente quando a criança é tratada na fase inicial da doença. No entanto, são necessários estudos esclarecendo a relação fisiopatológica entre encefalite NMDAR e patologias virais como Epstein Bar e Sars-CoV-2 visto o aumento da incidência destas etiologias.

Referências

- Armangue, T., Leypoldt, F., & Dalmau, J. (2014). Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Current opinion in neurology*, 27(3), 361–368. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000087>
- Bale J. F., Jr (2015). Virus and Immune-Mediated Encephalitides: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Pediatric neurology*, 53(1), 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.03.013>
- Baldwin, K. J., & Cummings, C. L. (2018). Herpesvirus Infections of the Nervous System. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 24(5, Neuroinfectious Disease), 1349–1369. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000661>
- Ben Abid, F., Abukhattab, M., Ghazouani, H., Khalil, O., Gohar, A., Al Soub, H., Al Maslamani, M., Al Khal, A., Al Masalamani, E., Al Dhahry, S., Hashim, S., Howadi, F., & Butt, A. A. (2018). Epidemiology and clinical outcomes of viral central nervous system infections. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 73, 85–90. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.06.008>
- Berkhout, A., Kapoor, V., Heney, C., Jones, C. A., Clark, J. E., Britton, P. N., Vaska, V. L., Lai, M. M., & Nourse, C. (2022). Epidemiologia e sequelas neurológicas de longo prazo da infecção infantil pelo herpes simplex do SNC. *Jornal de pediatria e saúde infantil*, 58(8), 1372–1378. <https://doi.org/10.1111/jpc.15992>
- Burr, T., Barton, C., Doll, E., Lakhota, A., & Sweeney, M. (2021). N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis Associated With COVID-19 Infection in a Toddler. *Pediatric neurology*, 114, 75–76. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.10.002>
- Cheng, H., Chen, D., Peng, X., Wu, P., Jiang, L., & Hu, Y. (2020). Clinical characteristics of Epstein-Barr virus infection in the pediatric nervous system. *BMC infectious diseases*, 20(1), 886. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05623-1>
- Costa, B. K. D., & Sato, D. K. (2020). Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment. *Jornal de pediatria*, 96 Suppl 1(Suppl 1), 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2019.07.006>
- Dalmau, J., Lancaster, E., Martinez-Hernandez, E., Rosenfeld, M. R., & Balice-Gordon, R. (2011). Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *The Lancet. Neurology*, 10(1), 63–74. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70253-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70253-2)
- Dalmau, J., & Graus, F. (2018). Antibody-Mediated Encephalitis. *The New England journal of medicine*, 378(9), 840–851. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1708712>
- Danieli, D., Moraes, A. C. M., Alves, M. P., Dutra, L. A., Höftberger, R., Barsottini, O. G. P., & Masruha, M. R. (2017). Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and Epstein-Barr virus: another tale on autoimmunity? *European Journal of Neurology*, E46, 1-2. <https://doi.org/10.1111/ene.13332>
- Doja, A., Bitnun, A., Ford Jones, E. L., Richardson, S., Tellier, R., Petric, M., Heurter, H., & MacGregor, D. (2006). Pediatric Epstein-Barr virus-associated encephalitis: 10-year review. *Journal of child neurology*, 21(5), 384–391. <https://doi.org/10.1177/08830738060210051101>
- Donoso Mantke, O., Vaheri, A., Ambrose, H., Koopmans, M., de Ory, F., Zeller, H., Beyrer, K., Windorfer, A., Niedrig, M., & European Network for Diagnostics of Imported Viral Diseases (ENIVD) Working Group for Viral CNS Diseases (2008). Analysis of the surveillance situation for viral encephalitis and meningitis in Europe. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 13(3), 8017. <https://doi.org/10.2807/ese.13.03.08017-en>
- Fernandes, B. L. M., Webber, J., Vasconcelos, L. G. A., & Vasconcelos, M. M. (2018). Encefalites autoimunes. *Resid Pediatr*, 8(0 Supl.1), 26-34. <https://doi.org/10.25060/residpediatr-2018.v8s>
- Graus, F., Titulaer, M. J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C. G., Cellucci, T., Cortese, I., Dale, R. C., Gelfand, J. M., Geschwind, M., Glaser, C. A., Honnorat, J., Höftberger, R., Iizuka, T., Irani, S. R., Lancaster, E., Leypoldt, F., Prüss, H., Rae-Grant, A., Reindl, M., & Dalmau, J. (2016). A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet. Neurology*, 15(4), 391–404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)

- Graus, F., Vogrig, A., Muñoz-Castrillo, S., Antoine, J. G., Desestret, V., Dubey, D., Giometto, B., Irani, S. R., Joubert, B., Leypoldt, F., McKeon, A., Prüss, H., Psimaras, D., Thomas, L., Titulaer, M. J., Vedeler, C. A., Verschuuren, J. J., Dalmau, J., & Honnorat, J. (2021). Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 8(4), e1014. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001014>
- Hansen, A. E., Vestergaard, H. T., Dessau, R. B., Bodilsen, J., Andersen, N. S., Omland, L. H., Christiansen, C. B., Ellermann-Eriksen, S., Nielsen, L., Benfield, T., Sørensen, H. T., Andersen, C. Ø., Lebech, A. M., & Obel, N. (2020). Long-Term Survival, Morbidity, Social Functioning and Risk of Disability in Patients with a Herpes Simplex Virus Type 1 or Type 2 Central Nervous System Infection, Denmark, 2000-2016. *Clinical epidemiology*, 12, 745–755. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S256838>
- Huang, L., Zhang, X., & Fang, X. (2021). Case Report: Epstein-Barr Virus Encephalitis Complicated With Brain Stem Hemorrhage in an Immune-Competent Adult. *Frontiers in immunology*, 12, 618830. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.618830>
- Kennedy P. G. (2004). Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 75 Suppl 1(Suppl 1), i10–i15. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.034280>
- Kessler, R. A., Mealy, M. A., Jimenez-Arango, J. A., Quan, C., Paul, F., López, R., Hopkins, S., & Levy, M. (2017). Anti-aquaporin-4 titer is not predictive of disease course in neuromyelitis optica spectrum disorder: A multicenter cohort study. *Multiple sclerosis and related disorders*, 17, 198–201. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.08.005>
- Khurana, D. S., Melvin, J. J., Kothare, S. V., Valencia, I., Hardison, H. H., Yum, S., Faerber, E. N., & Legido, A. (2005). Acute disseminated encephalomyelitis in children: discordant neurologic and neuroimaging abnormalities and response to plasmapheresis. *Pediatrics*, 116(2), 431–436. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2038>
- Kneen, R., Michael, B. D., Menson, E., Mehta, B., Easton, A., Hemingway, C., Klapper, P. E., Vincent, A., Lim, M., Carrol, E., Solomon, T., & National Encephalitis Guidelines Development and Stakeholder Groups (2012). Management of suspected viral encephalitis in children - Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group national guidelines. *The Journal of infection*, 64(5), 449–477. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.11.013>
- Lancaster, E., & Dalmau, J. (2012). Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nature reviews. Neurology*, 8(7), 380–390. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.99>
- Lei, C., Lou, C. T., Io, K., SiTou, K. I., Ip, C. P., U, H., Pan, B., & Ung, C. O. L. (2022). Etiologia viral entre crianças hospitalizadas por infecções agudas do trato respiratório e sua associação com fatores meteorológicos e poluentes atmosféricos: um estudo de séries temporais (2014-2017) em Macau. *Doenças infecciosas BMC*, 22(1), 588. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07585-y>
- Lin, J. E., Asfour, A., Sewell, T. B., Hooe, B., Pryce, P., Earley, C., Shen, M. Y., Kerner-Rossi, M., Thakur, K. T., Vargas, W. S., Silver, W. G., & Geneslaw, A. S. (2021). Neurological issues in children with COVID-19. *Neuroscience letters*, 743, 135567. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135567>
- Linnoila, J. J., Binnicker, M. J., Majed, M., Klein, C. J., & McKeon, A. (2016). CSF herpes virus and autoantibody profiles in the evaluation of encephalitis. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 3(4), e245. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000245>
- Lou, J. J., Movassaghi, M., Gordy, D., Olson, M. G., Zhang, T., Khurana, M. S., Chen, Z., Perez-Rosendahl, M., Thammachantha, S., Singer, E. J., Magaki, S. D., Vinters, H. V., & Yong, W. H. (2021). Neuropathology of COVID-19 (neuro-COVID): clinicopathological update. *Free neuropathology*, 2, 2. <https://doi.org/10.17879/freeneuropathology-2021-2993>
- McKeon, G. L., Robinson, G. A., Ryan, A. E., Blum, S., Gillis, D., Finke, C., & Scott, J. G. (2018). Cognitive outcomes following anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A systematic review. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 40(3), 234–252. <https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1329408>
- Monti, G., Giovannini, G., Marudi, A., Bedin, R., Melegari, A., Simone, A. M., Santangelo, M., Pignatti, A., Bertellini, E., Trenti, T., & Meletti, S. (2020). Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as new onset refractory status epilepticus in COVID-19. *Seizure*, 81, 18–20. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.07.006>
- Nakamura, Y., Nakajima, H., Tani, H., Hosokawa, T., Ishida, S., Kimura, F., Kaneko, K., Takahashi, T., & Nakashima, I. (2017). Anti-MOG antibody-positive ADEM following infectious mononucleosis due to a primary EBV infection: a case report. *BMC neurology*, 17(1), 76. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0858-6>
- Nosadini, M., Mohammad, S. S., Corazza, F., Ruga, E. M., Kothur, K., Perilongo, G., Frigo, A. C., Toldo, I., Dale, R. C., & Sartori, S. (2017). Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases. *Developmental medicine and child neurology*, 59(8), 796–805. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13448>
- O'Loughlin, L., Alvarez Toledo, N., Budrie, L., Waechter, R., & Rayner, J. (2021). Uma Revisão Sistemática de Manifestações Neurológicas Graves em Pacientes Pediátricos com Infecção Coexistente por SARS-CoV-2. *Neurologia internacional*, 13(3), 410–427. <https://doi.org/10.3390/neurolint13030041>
- Panariello, A., Bassetti, R., Radice, A., Rossotti, R., Puoti, M., Corradin, M., Moreno, M., & Percudani, M. (2020). Anti-NMDA receptor encephalitis in a psychiatric Covid-19 patient: A case report. *Brain, behavior, and immunity*, 87, 179–181. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.054>
- Pangprasertkul, S., Sanguansermisri, C., & Sudjaritruk, T. (2022). Meningoencefalite do vírus Epstein-Barr em uma criança imunocompetente jovem: Um relato de caso. *Heliyon*, 8(10), e11150. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11150>
- Pohl, D., Rostasy, K., Jacobi, C., Lange, P., Nau, R., Krone, B., & Hanefeld, F. (2010). Intrathecal antibody production against Epstein-Barr and other neurotropic viruses in pediatric and adult onset multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 257(2), 212–216. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5296-y>
- Prüss, H., Finke, C., Hölte, M., Hofmann, J., Klingbeil, C., Probst, C., Borowski, K., Ahnert-Hilger, G., Harms, L., Schwab, J. M., Ploner, C. J., Komorowski, L., Stoecker, W., Dalmau, J., & Wandinger, K. P. (2012). N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Annals of neurology*, 72(6), 902–911. <https://doi.org/10.1002/ana.23689>

- Quade, A., Rostasy, K., Wickström, R., Aydin, Ö. F., Sartori, S., Nosadini, M., Knierim, E., Kluger, G., Korinthenberg, R., Stüve, B., Waltz, S., Leiz, S., & Häusler, M. (2023). Encefalite autoimune com autoanticorpos para NMDAR1 após herpes encefal em crianças e adolescentes. *Neuropediatrics*, *54*(1), 14–19. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1757706>
- Ruprecht, K., Wildemann, B., & Jarius, S. (2018). Low intrathecal antibody production despite high seroprevalence of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: a review of the literature. *Journal of neurology*, *265*(2), 239–252. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8656-z>
- Sapucci, C. M., & Danieli, D. (2022) Emergência de casos de encefalite por Covid-19 na faixa etária pediátrica: uma revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, *11*, 1-9. <https://doi.org/10.25248/reamed.e10535.2022>
- Singh, T. D., Fugate, J. E., Hocker, S., Wijidicks, E. F. M., Aksamit, A. J., Jr, & Rabinstein, A. A. (2016). Predictors of outcome in HSV encephalitis. *Journal of neurology*, *263*(2), 277–289. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7960-8>
- Titulaer, M. J., McCracken, L., Gabilondo, I., Armangué, T., Glaser, C., Iizuka, T., Honig, L. S., Benseler, S. M., Kawachi, I., Martinez-Hernandez, E., Aguilar, E., Gresa-Arribas, N., Ryan-Flourance, N., Torrents, A., Saiz, A., Rosenfeld, M. R., Balice-Gordon, R., Graus, F., & Dalmau, J. (2013). Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *The Lancet. Neurology*, *12*(2), 157–165. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1)
- Tunkel, A. R., Glaser, C. A., Bloch, K. C., Sejvar, J. J., Marra, C. M., Roos, K. L., Hartman, B. J., Kaplan, S. L., Scheld, W. M., Whitley, R. J., & Infectious Diseases Society of America (2008). The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *47*(3), 303–327. <https://doi.org/10.1086/589747>
- Ward, K. N., Ohrling, A., Bryant, N. J., Bowley, J. S., Ross, E. M., & Verity, C. M. (2012). Doença neurológica grave do herpes simplex em crianças pequenas: incidência e resultado a longo prazo. *Arquivos de doenças na infância*, *97*(2), 162–165. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.204677>
- Weil, A. A., Glaser, C. A., Amad, Z., & Forghani, B. (2002). Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *34*(8), 1154–1157. <https://doi.org/10.1086/339550>
- Whitley, R. J., & Kimberlin, D. W. (2005). Herpes simplex encephalitis: children and adolescents. *Seminars in pediatric infectious diseases*, *16*(1), 17–23. <https://doi.org/10.1053/j.spid.2004.09.007>
- Yang, S., Yang, L., Liao, H., Chen, M., Feng, M., Liu, S., & Tan, L. (2021). Clinical Characteristics and Prognostic Factors of Children With Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Frontiers in pediatrics*, *9*, 605042. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.605042>
- Zubair, A. S., McAlpine, L. S., Gardin, T., Farhadian, S., Kuruvilla, D. E., & Spudich, S. (2020). Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA neurology*, *77*(8), 1018–1027. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>