



Coordenador do curso:
Prof. Aroldo Prohmann de
Carvalho

Subcoordenadora do curso:
Profa. Simone Van de Sande Lee

Chefe de Expediente:
Lucas Indalêncio de Campos

Editor:
Prof. Fabrício de Souza Neves
fabricao.souza.neves@ufsc.br

BOLETIM

do

CURSO DE

MEDICINA

da UFSC

Coordenadoria do Curso de Medicina
Campus da UFSC – Centro de Ciências da Saúde
Bloco didático-pedagógico (E3) - Hospital Universitário
(1º andar) – Trindade, Florianópolis, SC
CEP 88040-970
(48) 3721-2282
medicina@contato.ufsc.br
www.medicina.ufsc.br

Maio 2019

Indexado no Google Acadêmico

Volume 5 – número 2

ISSN 2594-6811

Artigos

Encefalites autoimunes – abordagem prática para situações de recursos limitados

Gregory CP, Nóbrega-Júnior AW, Lin K.....13

Relatos de Casos do Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago

Caso 1/19: “E eu nunca fumei, doutor!”

Freitas PLC, Brandão ACR, Martins L, Macedo EFO, Wagner IA, Cubas L, Fritzen M, Pincelli MP, Steidle LJM.....23

Cartas

Correção: intervalo QT

Heinisch RH.....28

Notícias da Capa

Em maio, aposentou-se da UFSC o Prof. Marcelino Osmar Vieira, do Departamento de Clínica Médica.

O “Boletim” registra sua homenagem e gratidão ao professor, exemplo em toda uma vida dedicada ao ensino médico, ao curso de Medicina e ao Hospital Universitário da UFSC.

Fotos do evento na página 29!

(Foto: André Guedes Vieira)



Encefalites autoimunes – abordagem prática para situações de recursos limitados

Christian Pereira Gregory¹, Aduacto Wanderley da Nóbrega Junior², Katia Lini³

1. Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina
2. Médico neurologista, Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina
3. Professora do Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina

Indexadores: encefalite; encefalite autoimune; autoimunidade

Submetido em 17/03/2019. Aprovado para publicação em 17/05/2019

Autor para correspondência: Christian Pereira Gregory (chrispgregory@gmail.com)

RESUMO

As encefalites autoimunes são um grupo de doenças causadas por autoanticorpos contra antígenos neuronais. Nos últimos dez anos, surgiram várias publicações que possibilitaram classificar e tratar pacientes com quadros de encefalites que antes eram irreconhecíveis e fatais. Estima-se que as causas autoimunes são responsáveis por 20% de todas as encefalites. Pelo fato de o diagnóstico ser bastante dependente de testes imunológicos de difícil acesso no SUS, este trabalho apresenta uma revisão não sistemática, com o enfoque em uma abordagem clínica dessas doenças, de modo prático, que agilize o diagnóstico destas emergências neurológicas, mesmo em locais de recursos limitados. A pesquisa da literatura foi baseada na base de dados do PubMed, Medline.

DOI: <https://doi.org/10.32963/bcmufsc.v5i2.3488>

INTRODUÇÃO

As encefalites autoimunes são um grupo de doenças inflamatórias do parênquima cerebral causadas pela produção de autoanticorpos contra antígenos neuronais¹. Esse grupo de doenças ganhou destaque nos últimos dez anos, a partir de publicações que descreveram várias síndromes neurológicas e as associaram com seus respectivos autoanticorpos, possibilitando classificar e tratar pacientes cujos quadros clínicos eram antes irreconhecíveis e fatais². Embora não sejam tão prevalentes quanto as de causa infecciosa, estima-se que as causas autoimunes correspondem a 20% de todas as encefalites no norte da Europa³. Atualmente, os critérios diagnósticos dessas doenças são bastante dependentes de testes de autoanticorpos, porém são exames caros, demorados² e pouco disponibilizados nos centros brasileiros, sendo portanto doenças de difícil manejo na realidade brasileira⁴. As encefalites autoimunes são emergências neurológicas⁵, portanto esse trabalho busca revisar uma abordagem que permita a investigação e o tratamento inicial mesmo na ausência dos testes de autoanticorpos ou enquanto se aguarda o resultado dos mesmos, com o fim de se obter um melhor prognóstico⁶.

MÉTODOS

A pesquisa da literatura médica e os critérios de seleção foram baseados na busca através da base de dados do PubMed,

Medline, por publicações dos últimos 10 anos - de agosto de 2008 a agosto de 2018, escritos em inglês, através do termo "autoimmune encephalitis". Os artigos foram selecionados para esta revisão pela sua qualidade, originalidade e relevância para o assunto. As citações relevantes que foram identificadas nesses artigos e que não apareceram na pesquisa inicial também foram incluídas.

REVISÃO

1.1 Visão geral sobre as encefalites autoimunes

As encefalites autoimunes são um grupo de doenças cuja causa e/ou epifenômeno são a produção de anticorpos de vários tipos que atacam o parênquima cerebral –especificamente: (1) os antígenos da superfície celular neuronal, (2) os antígenos sinápticos, e (3) os antígenos intraneuronais que também são chamados de onconeurais¹. O primeiro tipo se liga às moléculas neuronais envolvidas na neurotransmissão levando à disfunção neuronal (através de alterações dos canais iônicos ou receptores), o segundo interfere na liberação dos neurotransmissores e o último tipo é indiretamente patogênico pois atua através da resposta T- imunomediada^{1,7}. Sugere-se que os mecanismos que as deflagram sejam infecções (parainfecciosas), criptogênicos ou um câncer subjacente (paraneoplásicas)⁸, podendo ocorrer num mesmo paciente a coexistência de dois ou mais autoanticorpos¹.

Quadro 1 - Os passos na investigação das encefalites autoimunes

1. Anamnese e exame físico com exame neurológico minucioso, questionando por viagens prévias, exposição a doenças infectocontagiosas, abuso de álcool ou drogas, uso de medicamentos, história mórbida pregressa incluindo doenças neurológicas e cânceres. Considere solicitar inicialmente os seguintes exames: RM, EEG, PL (incluir lactato, culturas, esfregaço para BAAR, PCR para HSV 1/2, HHV6, EBV, CMV e enterovírus; HIV RNA, VDRL, Anticorpos para Lyme e arbovirus, PCR para *T. whipplei*, proteína 14-3-3 e tau), sorologias (HIV 1/2, Lyme), exames toxicológicos do sangue e urina, lactato sérico, carboxiemoglobina, ANCA, crioglobulinas, anticorpos antifosfolípeos, exames de imagem vascular e demais exames dos quais o médico julgue necessário para excluir outras causas.
2. Avaliar se o quadro clínico do paciente se enquadra em um caso de possível encefalite autoimune através dos critérios abaixo (quadro 2) e excluir outras possíveis causas (apêndice 1)
3. Classificar a encefalite com os critérios das síndromes reconhecíveis de encefalites autoimunes (apêndice 2)
4. Se possível, fazer titulação dos anticorpos do sangue e do líquido antes do tratamento
5. Iniciar tratamento assim que possível, e considerando a possibilidade de um tumor subjacente e o resultado dos autoanticorpos se disponível

FONTE: Próprio autor.

ANCA=anticorpos contra o citoplasma de neutrófilos; BAAR= bacilos álcool-ácido resistentes; CMV=citomegalovírus; EBV=vírus de Epstein-Barr; EEG=eletroencefalograma; HHV=vírus da varicela-zoster; HIV=vírus da imunodeficiência humana; HSV=vírus herpes simples; PCR= reação em cadeia da polimerase; PL=punção lombar; RM=ressonância magnética; RNA=ácido ribonucleico; VDRL= *Veneral Disease Research Laboratory*

O quadro 1 resume os passos da investigação e os principais exames iniciais a serem pedidos. Durante a investigação, dividiremos os quadros suspeitos de encefalite autoimune conforme a chance do diagnóstico ser real, usando 3 categorias: casos

possíveis e prováveis– nas quais raramente se necessita dos testes de autoanticorpos, e casos definitivos – nas quais mais frequentemente se necessita desses testes. Esses níveis de evidência clínica são os mesmos propostos por Graus *et al*.²

Quadro 2 - critérios diagnósticos para possível encefalite autoimune

O diagnóstico de uma possível encefalite autoimune precisa contemplar os 3 itens abaixo:

1. Início subagudo (de rápida progressão e em menos de 3 meses) de: déficits de memória de trabalho* (perda da memória de curto prazo), ou de alteração do estado mental †, ou de sintomas psiquiátricos
2. Pelo menos um dos seguintes:
 - Novos achados neurológicos focais
 - Crises epiléticas não explicadas por uma doença anterior conhecida
 - Pleocitose no LCR (leucócitos >5células/mm³)
 - RM com achados sugestivos de encefalite‡
3. Exclusão adequada das causas alternativas

* Déficit de memória é definido como um problema em formar novas memórias de longo prazo por algum acometimento hipocampal ou da memória de trabalho, que são estruturas envolvidas na manipulação e no armazenamento temporário da memória

† Alteração no estado mental é definida como diminuição ou alteração do nível de consciência, letargia ou alteração de personalidade.

‡ Sinal hiperintenso em sequências de T2-FLAIR altamente restritas a um ou ambos os lobos temporais mediais (encefalite límbica), ou em áreas multifocais envolvendo substância cinzenta, branca, ou ambas, compatível com desmielinização ou inflamação

FONTE: Adaptado de Graus *et al*, 2016²

LCR=líquido cefalorraquidiano; RM=ressonância magnética; T2-FLAIR= imagens de recuperação de inversão atenuada por fluidos em T2

3.2 Quando suspeitar de uma possível encefalite autoimune?

Os critérios para iniciar a investigação (quadro 2) classificam os quadros suspeitos como possível encefalite autoimune. É imprescindível excluir outras causas que expliquem o quadro (apêndice 1), principalmente as infecciosas, já que o tratamento com imunossupressão pode agravar esses casos². Os exames de PL, RM e EEG são úteis no diagnóstico diferencial e muitas vezes trazem resultados normais ou inespecíficos - o que não impede a investigação de prosseguir⁹.

3.3 As síndromes reconhecíveis das encefalites autoimunes e suas manifestações

Após contemplarem os critérios de possível encefalite autoimune (quadro 2), os pacientes podem ser classificados dentro de algumas síndromes que ajudam a determinar qual é o autoanticorpo mais provável por causar a doença. Para isso, foram criados critérios por Graus *et al*² que possibilitam o diagnóstico definitivo de encefalite autoimune sem os testes de autoanticorpos. Essas síndromes reconhecíveis se dividem em²:

1. Encefalite límbica autoimune;
2. Encefalomielite aguda disseminada e outras síndromes com desmielinização na RM;

3. Encefalite anti-NMDAr;
4. Encefalite do tronco cerebral de Bickerstaff.

O apêndice 2 descreve cada uma dessas síndromes quanto aos seus critérios diagnósticos, manifestações, anticorpos prováveis e exames complementares. Essa classificação inclui o item 2 pela similaridade do quadro clínico às outras encefalites autoimunes. Dentre elas, a anti-NMDAr é uma das mais comuns e estudadas, em parte por haver um quadro clínico bem caracterizado⁴. Os pacientes que não se enquadram em nenhuma síndrome serão discutidos na seção 8.

As manifestações da encefalite autoimune são variadas e incluem distúrbios do movimento, autonômicos, gastrointestinais e distúrbios do sono. As manifestações mais comuns são crises epiléticas dos mais diversos tipos, inclusive *status epilepticus* refratário¹¹. No geral o quadro lembra uma encefalite do tipo infecciosa⁹, podendo o sexo e a idade do paciente serem importantes para caracterizar o autoanticorpo responsável². Nas crianças, atentar-se que os critérios diagnósticos de encefalite autoimune são baseados em adultos, pela escassez na literatura. Nos idosos, a avaliação clínica pode ser dificultada pelas próprias limitações do paciente, pelas alterações da senilidade na cognição e na memória, ou por outras doenças pré-existentes². Vale lembrar que, embora crises epiléticas estejam associadas em algumas encefalites autoimunes, é controverso se autoanticorpos sejam a etiologia ou mais um epifenômeno das mais diversas síndromes epiléticas¹².

3.4 Exames complementares

Ressonância Magnética

A Ressonância Magnética do encéfalo não é um exame sensível nem específico nas encefalites autoimunes e pode mostrar achados normais ou inespecíficos, principalmente no início do quadro². Porém, seu resultado pode excluir várias etiologias alternativas e conter detalhes altamente sugestivos para determinadas síndromes clínicas. O realce pelo meio do contraste é variável e os padrões típicos são hipersinal no FLAIR ou T2 das regiões afetadas do cérebro, como os lobos temporais mediais e/ou tronco cerebral, podendo também ter achados nas regiões subcorticais e no cerebelo^{2,4,18}.

Eletoencefalograma

As alterações do EEG nas encefalites autoimunes são pouco específicas, exceto na encefalite anti-NMDAr em que cerca de um terço dos pacientes apresentam um padrão característico chamado extremo *delta brush*¹⁹. É importante usar o EEG para excluir o estado de mal epilético não convulsivo. Dentre os padrões inespecíficos mais comuns, estão as atividades epileptiformes (lentas, focais ou generalizadas) e as descargas epileptiformes periódicas lateralizadas (conhecidas por PLEDs)^{20,21}.

Punção Lombar

Na investigação do LCR pela punção lombar, deve-se avaliar a contagem de células, proteína e glicose, excluir etiologias infecciosas e metastáticas. Os resultados podem ser normais ou levemente alterados, e achados inflamatórios não são regra, principalmente em idosos. As alterações mais comuns são a elevação das proteínas, presença de bandas oligoclonais, pleocitose linfocítica leve a moderada e índice de IgG elevado^{2,4,21}.

Testes de autoanticorpos

Antes de discutir a investigação dos anticorpos, é importante entender alguns conceitos a partir da diferença entre epítomos lineares e conformacionais, explicada abaixo.

Epítomos lineares: antígenos de estrutura proteica primária que não são afetados pela desnaturação das proteínas²². Os anticorpos desses epítomos são os onconeurais e os anti-GAD, cujo alvo são proteínas intracelulares e estão presentes no soro e no LCR. O resultado sérico é fidedigno e, por não serem afetados

pela desnaturação, várias técnicas podem ser usadas para detectá-los, incluindo ELISA, *immunoblotting* e imunohistoquímica^{2,7,23}.

Epítomos conformacionais: antígenos que são formados por estruturas proteicas secundárias, terciárias e quaternárias que, quando desnaturadas, não mais são reconhecidos pelos anticorpos²². Compõem a maioria dos autoanticorpos das encefalites autoimunes, especialmente os contra superfície neuronal, logo necessitam de técnicas de detecção mais complexas em que os antígenos possuem sua conformação original^{1,2}. Essas técnicas são: (1) ensaio baseado em células HEK293 (*cell-based assay*, CBA), altamente sensível e portanto a primeira a ser solicitada, podendo no entanto apresentar falsos-positivos e falsos-negativos nas dosagens séricas; (2) ensaio baseado em tecidos (TBA) cerebrais de roedores usando imunohistoquímica ou imunofluorescência indireta, eficaz para rastreamento por detectar a maioria dos anticorpos conhecidos e inclusive revelar novos anticorpos, como também para quando houver dúvida no CBA; e (3) cultura de neurônios hipocâmpais dissociados de ratos, realizada geralmente em laboratórios de pesquisa e é útil para confirmação quando os dois primeiros testes apresentam resultados conflitantes^{4,21}.

O alvo dos autoanticorpos possui uma subunidade específica para manifestar os sintomas. Como exemplo, os receptores NMDA são afetados na sua subunidade GluN1 para que ocorra a encefalite anti-NMDAr, enquanto que anticorpos contra as subunidades GluN2/3 possuem significado clínico desconhecido. Já o complexo proteico do receptor de potássio voltagem-dependente (VGKC) está envolvido na encefalite autoimune quando existem anticorpos contra os epítomos LGI1 e CASPR2 desse complexo, sendo cada um deles associado a quadro clínico diferente².

Os autoanticorpos investigados são os IgG e a detecção de IgA ou IgM possuem significado incerto, por estarem presentes em outras doenças e também em uma proporção de pessoas saudáveis²⁴. Alguns princípios devem ser seguidos durante a investigação e análise dos resultados^{2,24}:

1. Investigue os anticorpos no sangue e LCR simultaneamente. A prática de testar o LCR apenas se o teste sérico vier negativo não é adequada pois: (1) Atrás o diagnóstico; (2) Em muitos casos os autoanticorpos relevantes encontram-se apenas no LCR; (3) Havendo autoanticorpos discordantes no soro e no LCR (NMDAr no LCR e GABA-Ar no soro, por exemplo), o que determina o quadro clínico é o que está presente no LCR^{1,2,4,25}.
2. Considere o teste como falso-positivo se o quadro clínico não se enquadra ao anticorpo identificado, ou se os testes séricos forem positivos, mas o LCR der negativo - apenas em raros casos estarão presentes apenas no soro (como o anti-LGI1). Contate o laboratório e repita o teste, ou faça testes confirmatórios (imunohistoquímica cerebral ou cultura neuronal)^{4,14}.
3. A avaliação clínica é soberana aos testes de autoanticorpos ao decidir a conduta, já que a correlação do quadro e dos exames não é perfeita e os títulos dos anticorpos geralmente são detectáveis mesmo após a melhora do quadro. Erros inerentes à técnica e uso de corticosteroides também podem resultar em falsos-negativos^{1,2,4}.
4. Nem todos os autoanticorpos possuem testes disponíveis e alguns deles ainda precisam ser descobertos, portanto resultados negativos não excluem a hipótese².

No Brasil, testes comerciais de CBA e TBA não são aprovados pelos órgãos nacionais, portanto as amostras geralmente são enviadas a laboratórios de pesquisa para que sejam usados outros métodos⁴. Os testes dos autoanticorpos superam a significância clínica da biópsia cerebral, o qual sugere um processo inflamatório, porém não pode ser usado para estabelecer a etiologia autoimune².

Em suma, sugere-se a seguinte técnica para cada um dos autoanticorpos abaixo^{2,21,23}:

- CBA: anti-NDMAr, anti-AMPAr, anti-GABA-Br, anti-GABA-Ar, anti receptor D2 de dopamina, anti-LGI1, anti-CASPR2, anti-DPPX, anti-MOG, anti-AQP-4, anti-IgLON5, anti-Neurexina-3-alfa
- TBA: Anti-GFAP
- ELISA: anti-GQ1b, anti-GAD
- Radioimunoensaio: anti-GAD

3.5 Abordagem Diagnóstica

Abordagem dos pacientes que atendem os critérios das síndromes reconhecíveis

O diagnóstico das encefalites autoimunes se inicia a partir de um caso que se encaixa nos critérios de uma possível encefalite autoimune (quadro 2). Ao se identificar em um paciente alguma síndrome reconhecível (apêndice 2), o diagnóstico é feito e parte-se para iniciar o tratamento.

Em condições ideais, o teste de autoanticorpos específicos é solicitado para estabelecer o subtipo da encefalite, porém pode ser dispensado nos casos em que a investigação não deixa

dúvidas. Mesmo assim, o autor salienta a importância de se enviar amostras desses pacientes em um segundo momento a um centro de referência, com o propósito de contribuir para pesquisas futuras.

Abordagem dos pacientes que não atendem os critérios das síndromes reconhecíveis

Alguns pacientes que satisfazem os critérios do quadro 2 (de possível encefalite autoimune) não se enquadram nas síndromes bem caracterizadas da tabela 4. Quando isso ocorre, a anamnese detalhada pode dar pistas da causa base (por exemplo: teratoma sugere anti-NMDAr, crises epiléticas faciobraquiais distônicas sugerem anti-LGI1, diarreia sugere anti-DPPX) e os autoanticorpos terão uma grande importância para se definir o diagnóstico². Existem três possibilidades para explicar esses casos²:

1. Síndrome não clássica de encefalite autoimune, porém com autoanticorpos detectáveis (encefalite autoimune definitiva)
2. Encefalopatia de Hashimoto (quadro 3)
3. Encefalite autoimune sem anticorpos detectáveis (quadro 4)

Quadro 3 - Critérios diagnósticos para encefalopatia de Hashimoto (provável encefalite autoimune)

O diagnóstico é feito ao atender todos os seis critérios abaixo:

1. Encefalopatia com crises epiléticas, mioclonia, alucinações ou episódios *stroke-like*
2. Tireoidopatia subclínica ou manifesta
3. RM cerebral normal ou com anormalidades
4. Presença de anticorpos séricos da tireoide (tireoperoxidase, tireoglobulina)*
5. Ausência de anticorpos bem caracterizados no soro ou LCR
6. Exclusão adequada de outras causas

* Não são anticorpos específicos da doença, podendo estar presentes em 13% dos indivíduos saudáveis

FONTE: Adaptado de Graus et al, 2016²

LCR=líquido cefalorraquidiano; RM=ressonância magnética

Quadro 4 - Critérios para provável encefalite autoimune sem anticorpos detectáveis (provável encefalite autoimune)

O diagnóstico é feito ao atender todos os quatro critérios abaixo:

1. Progressão rápida (<3 meses) de déficits de memória de trabalho (perda de memória de curto prazo), alteração do estado mental, ou sintomas psiquiátricos
2. Exclusão das síndromes bem definidas de encefalite autoimune (acima)
3. Ausência de auto-anticorpos bem caracterizados no soro e no LCR e pelo menos 2 dos abaixo:
 - a. Anormalidades na RM sugestivas de encefalite autoimune *
 - b. LCR com pleocitose, bandas oligoclonais ou elevado índice IgG, ou ambos
 - c. Biópsia cerebral evidenciando infiltrados inflamatórios e excluindo outras doenças (ex: tumor)
4. Exclusão apropriada/adequada de causas alternativas

* Algumas doenças metabólicas e mitocondriais podem apresentar com anormalidades simétricas ou assimétricas na RM associadas a alterações inflamatórias, assemelhando-se a uma doença autoimune adquirida

FONTE: Adaptado de Graus et al, 2016²

IgG=imunoglobulina G; LCR=líquido cefalorraquidiano; RM=ressonância magnética

A encefalopatia de Hashimoto (também chamada de encefalopatia responsiva a esteroides associada à tireoidite autoimune) é uma doença cuja fisiopatologia é pouco compreendida, possivelmente imunomediada pela boa resposta à terapia com esteroides. Acomete em geral mulheres de qualquer idade, com tireoidopatia franca ou subclínica, e se manifesta com encefalopatia, crises

epilépticas, mioclonia, alucinações e episódios *stroke-like* com LCR e RM normais ou com alterações não-específicas. Anticorpos anti-tireoide e alfa-enolase costumam estar presentes, mas não são específicos para encefalopatia de Hashimoto e estão presentes em alguns indivíduos saudáveis ou com outras encefalites autoimunes²⁶.

Quadro 5 - Demais doenças que compõem o diagnóstico diferencial das encefalites autoimunes:

As doenças abaixo podem auxiliar em uma possível investigação posterior, no entanto não fazem parte dos demais diagnósticos a serem excluídos em um primeiro momento.	
Doença / Síndrome	Observações
<ul style="list-style-type: none"> Síndrome de Morvan 	São de clara etiologia autoimune, porém os sintomas iniciais (hiperexcitabilidade de nervos periféricos, crises focais e déficits unilaterais) são diferentes dos típicos da encefalite autoimune e o quadro clínico possui uma evolução mais lenta ² . A síndrome de Morvan está associada ao anticorpo anti-CASPR2 em aproximadamente 70% dos casos, não sendo, porém, um marcador específico da doença.
<ul style="list-style-type: none"> Encefalite de Rasmussen 	
<ul style="list-style-type: none"> Status Epilepticus 	<ul style="list-style-type: none"> - RM com envolvimento bilateral dos lobos temporais mediais - Características distintas: Mais comum em crianças e adultos jovens. RM com anormalidades além dos lobos temporais - Testes diagnósticos: EEG. Hipersinal na RM é reversível, sendo substituído gradativamente por atrofia.
<ul style="list-style-type: none"> Síndrome de Kikuchi-Fujimoto 	<ul style="list-style-type: none"> - RM com envolvimento bilateral dos lobos temporais mediais - LCR com pleocitose - Características distintas: Adenopatia cervical, RM com anormalidades além dos lobos temporais - Testes diagnósticos: Biópsia de linfonodos demonstrando linfadenite histiocítica necrotizante.
<ul style="list-style-type: none"> Doença linfoproliferativa ligada ao X 	<ul style="list-style-type: none"> - RM com envolvimento bilateral dos lobos temporais mediais - LCR com pleocitose - Características distintas: RM com anormalidades além dos lobos temporais - Testes diagnósticos: Confirmação genética
<ul style="list-style-type: none"> FIRES – febrile infection-related epilepsy syndrome 	- Episódio febril inicial em crianças saudáveis seguido de crises epiléticas. Evoluem rapidamente para status epilepticus, epilepsia farmacorresistente e deterioração cognitiva. RM inicialmente normal, mas com atrofia bilateral temporal após alguns meses. LCR sem pleocitose ou bandas oligoclonais.
FONTE: Adaptado de Graus et al, 2016 ²	
CASPR2= proteína associada à contactina 2; EEG=Eletroencefalograma; LCR=líquido cefalorraquidiano; RM=ressonância magnética	

Os pacientes que atendem aos critérios do quadro 4 fazem parte de um grupo de síndromes ainda não reconhecíveis e de anticorpos não identificados. Nesses casos o auxílio de um centro de referência é importante para futuramente identificar novos anticorpos e síndromes. Nos casos que não satisfazem esses critérios ou nenhum dos outros supracitados, considera-se que a chance de ser uma doença autoimune é mais remota e deve-se buscar por outras causas (quadro 5) que expliquem o quadro².

Diagnóstico de possíveis tumores associados ao quadro

Alguns quadros de encefalites autoimunes possuem como causa subjacente um câncer, por esse motivo devem todos os pacientes serem submetidos ao rastreio de tumores²⁷. Os exames solicitados devem ser a TC de tórax, seguido da FDG-PET se o primeiro for negativo. Para a pelve, a primeira escolha é o USG seguido de TC da pelve. Vale lembrar que os teratomas ovarianos não são vistos na FDG-PET. A síndrome clínica sugere a pista do tumor mais provável, a exemplo do teratoma ovariano na encefalite anti-NMDAr, ou do câncer pulmonar de pequenas células na

encefalite límbica, com mais detalhes no apêndice 2. Nos pacientes com anticorpos anti-LGI1 e anti-GAD há uma menor incidência de câncer, enquanto que os casos tipicamente paraneoplásicos (ex: anti-NMDAr, anti-CASPR2, anti-AMPA e anti-GABA-Br), caso o primeiro rastreio seja negativo, devem repetir os exames em 3 a 6 meses, seguido de rastreio a cada 6 meses por 4 anos^{4,21}.

3.6 Tratamento

O tratamento das encefalites autoimunes consiste de imunossupressão para depletar os autoanticorpos, associado ao manejo oncológico quando necessário (quimioterapia e/ou ressecção tumoral)⁴. A imunossupressão de primeira linha constitui-se de metilprednisolona endovenosa em 1 g/dia por 5 dias em adultos, associado a um destes seguintes: imunoglobulina G endovenosa (400 mg/kg/dia por 5 dias) ou plasmáfese (1 vez a cada 2 dias por 10-14 dias). Não há dados comparando a eficácia entre o IVIG e a plasmáfese, ficando à preferência do profissional e sendo o IVIG geralmente usado pela comodidade nos pacientes com discinesias severas, agitação, instabilidade autonômica ou em pacientes pediátricos. A segunda linha é usada nos casos em que não há resposta esperada em 10-14 dias com o primeiro esquema e é feito administrando um ou ambos dos seguintes: rituximab (375 mg/m² semanalmente por 4 semanas ou 1g em 2 administrações com intervalo de 2 semanas) ou ciclofosfamida (750mg/m² semanalmente por 4-6 semanas dependendo do resultado)^{4,21}. Em crianças, as dosagens dos esquemas de primeira e de segunda linha deve ser adaptada a partir do uso em outras doenças autoimunes (ex: ciclofosfamida no lúpus pediátrico). Nos pacientes já tratados que apresentarem recidiva dos sintomas, a abordagem terapêutica é similar aos casos recém diagnosticados, mas com um limiar menor para iniciar tratamentos de segunda linha no caso de uma recorrência.

Na Encefalite Anti-LGI1, o tratamento é com glicocorticoides, IVIG, micofenolato mofetil, e/ou plasmáfese. A experiência com rituximab nesses casos é limitada²¹. A encefalopatia de Hashimoto possui um tratamento baseado em levotiroxina associado a corticoesteroides^{26,28}. Pacientes com hiponatremia severa complicada e estado de mal epiléptico devem ser tratados agressivamente¹.

O tratamento precoce está associado a melhor resposta clínica e menores chances de recorrência^{2,6} e, em casos de tratamento antes de caracterizar os autoanticorpos, os testes servirão para decidir entre manter o esquema vigente ou de otimizá-lo². Não há até o momento nenhum protocolo padronizado de

tratamento pela falta de pesquisas prospectivas e randomizadas. O esquema de tratamento é baseado em estudos observacionais e na experiência clínica com as encefalites anti-NMDAr por ser o tipo mais prevalente e o mais estudado^{14,23}. Portanto, deve-se individualizar a conduta para cada paciente, considerando a idade, se há a presença de um tumor e a gravidade das manifestações¹. Também estão relacionados com melhor prognóstico os casos que não necessitam de cuidados intensivos e que não possuem tumor subjacente⁶.

A resposta do tratamento depende do tipo de anticorpo e em geral é satisfatória, uma vez que os autoanticorpos afetam os seus alvos de forma reversível. Anticorpos de superfície neuronal costumam ter prognóstico favorável, enquanto os onconeurais, quase sempre associados a um tumor, possuem prognóstico reservado pela menor resposta à imunoterapia e pelo dano irreversível da resposta T-mediada^{1,29}. A avaliação clínica é soberana ao avaliar o sucesso do tratamento, enquanto os títulos dos autoanticorpos podem persistir no sangue ou no LCR²⁹. Num estudo retrospectivo de 501 pacientes com encefalite anti-NMDAr, 75 a 80% dos tratados com imunoterapia escalonada tiveram um bom desfecho clínico. Dos tratados com o esquema de primeira linha, metade melhorou clinicamente nas primeiras quatro semanas e, desses, 97% tiveram um bom prognóstico dentro de 24 meses. Aqueles sem boa resposta com a primeira linha em 4 semanas beneficiaram-se com o esquema de segunda linha. Entre 15-24% dos pacientes tiveram recidiva em 2 anos, com maior risco os pacientes sem tumor subjacente, os com um teratoma oculto ou recorrente, e, mais comumente, entre quem não recebeu imunoterapia no quadro inicial. Aproximadamente 6% dos pacientes evoluem a óbito. Quase todos eles foram tratados com remoção tumoral e imunoterapia como primeira linha, incluindo esteroides, IVIG e/ou plasmáfese¹⁴.

NOVAS PERSPECTIVAS E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mesmo com maior conhecimento disponível para manejar as encefalites autoimunes, sua investigação continua requerendo um médico especialista e exames de alta complexidade. Mais pesquisas são fundamentais para aprimorar os métodos diagnósticos, e tornar a investigação mais simples, rápida e acessível². Também se questiona outros possíveis fatores desencadeantes, como ambientais ou genéticos ou outras infecções. Levando-se em consideração falta de critérios diagnósticos para pacientes pediátricos e geriátricos, também são necessários mais estudos nessas populações. A baixa prevalência da doença, porém, dificulta os estudos^{2,23}.

REFERÊNCIAS

1. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(7):380–90.
2. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):391–404.
3. Granerod J, Ambrose HE, Davies NWS, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: A multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(12):835–44.
4. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedrosa JL, Barsottini OGP, Hoffberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(1):41–9.
5. Gaieski DF, O'Brien NF, Hernandez R. Emergency Neurologic Life Support: Meningitis and Encephalitis. *Neurocrit Care*. 2017;27:124–33.
6. Ankersmit HJ, Felipe A De, Saiz A. Encephalitis and GABA B receptor antibodies. *Neurology*. 2013;81:1–7.
7. Van Coevorden-Hameete MH, de Graaff E, Titulaer MJ, Hoogenraad CC, Sillevis Smitt PAE. Molecular and cellular mechanisms underlying anti-neuronal antibody mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmun Rev*. 2014;13(3):299–312.
8. Linnoila JJ, Binnicker MJ, Majed M, Klein CJ, McKeon A. CSF herpes virus and autoantibody profiles in the evaluation of encephalitis. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2016;3(4):e245.
9. Frank Leypoldt, Klaus-Peter Wandinger, Christian G Bien and JD. Autoimmune Encephalitis HHS. *Eur Neurol Rev*. 2013;8(1):31–7.
10. Dalmau J, Rosenfeld MR, DeAngelis LM, Eichler AF. Paraneoplastic and autoimmune encephalitis. *Uptodate*. 2017;(December):1–22.
11. Davis R, Dalmau J. Autoimmunity, seizures, and status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54(SUPPL. 6):46–9.
12. Nóbrega-Jr AW, Gregory CP, Schlindwein-Zanini R, Neves F de S, Wolf P, Walz R, et al. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis is infrequently associated with neuronal autoantibodies. *Epilepsia*. 2018;59(9):e152–6.
13. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis. *Schizophr Res*. 2016;176(1):36–40.
14. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):157–65.
15. Gresa-Arribas N, Planagumà J, Petit-Pedrol M, Kawachi I, Katada S, Glaser CA, et al. Human neurexin-3α antibodies associate with encephalitis and alter synapse development. *Neurology*. 2016;86(24):2235–42.
16. Dale RC, Merheb V, Pillai S, Wang D, Cantrill L, Murphy TK, et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain*. 2012;135(11):3453–68.
17. Fang B, McKeon A, Hinson SR, Kryzer TJ, Pittock SJ, Aksamit AJ, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: A novel meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurol*. 2016;73(11):1297–307.
18. Kelley BP, Patel SC, Marin HL, Corrigan JJ, Mitsias PD, Griffith B. Autoimmune encephalitis: Pathophysiology and imaging review of an overlooked diagnosis. *Am J Neuroradiol*. 2017;38(6):1070–8.
19. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ. Extreme delta brush receptor encephalitis. *Neurology*. 2012;79:1094–100.
20. Lizzano A, Carriço L, Barbosa P, Carvalho MI, Yasuda C, Montenegro MA, et al. EEG and magnetic resonance imaging abnormalities in patients with acute limbic encephalitis. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2011;17(4):133–9.
21. Dubey D, Blackburn K, Greenberg B, Stuve O, Vernino S. Diagnostic and therapeutic strategies for management of autoimmune encephalopathies. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(8):937–49.
22. Forsström B, Bisławska Axnäs B, Rockberg J, Danielsson H, Bohlin A, Uhlen M. Dissecting antibodies with regards to linear and conformational epitopes. *PLoS One*. 2015;10(3):1–11.
23. Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: New developments and future challenges. *Lancet Neurol*. 2011;10(8):759–72.
24. Dahm L, Ott C, Steiner J, Stepniak B. Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. :1–23.
25. Petit-Pedrol M, Armangué T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABA_A receptor: A case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):276–86.
26. Payer J, Petrovic T, Lisy L, Langer P. Hashimoto encephalopathy: A rare intricate syndrome. *Int J Endocrinol Metab*. 2012;10(2):506–14.
27. Titulaer MJ, Soffiotti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: Report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol*. 2011;18(1):19–27.
28. Marshall GA, Doyle JJ. Long-Term Treatment of Hashimoto's Encephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006;18(1):14–20.
29. Prüss H, Dalmau J, Harms L, Hölting M, Ahnert-Hilger G, Borowski K, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology*. 2010;75(19):1735–9.
30. Bale JF. Virus and Immune-Mediated Encephalitides: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Pediatr Neurol*. 2015;53(1):3–12.

Apêndice 1 - Principais diagnósticos diferenciais a serem excluídos, para se considerar um possível quadro de encefalite autoimune

Doença	Comentários:
Causas Infecciosas	
<ul style="list-style-type: none"> Virais (HSV, HIV, CMV, HHV6, VZV, EBV, arbovirus, enterovirus, raiva) Bacterianas (Ex: Listeria, Bartonella, Micoplasma, Rickettsia) Espiroquetas (Ex: sífilis, Lyme, Leptospirose) Fúngica (ex: criptococo, coccidiomycose, histoplasmose) Tuberculose Doença de Creutzfeldt-Jakob Doença de Whipple Encefalopatia séptica 	<ul style="list-style-type: none"> História de viagem e exposição a doenças contagiosas Teste do LCR para: Culturas, esfregaço para BAAR, PCR para HSV 1/2, CMV, HHV6, EBV e enterovirus; HIV RNA, VDRL, - Anticorpos para Lyme e arbovirus, PCR para T. whipple, proteína 14-3-3 e tau Sorologias para: HIV, Lyme PCR salivar do vírus da Raiva Nota: O PCR do LCR para herpes simples pode ser negativo se realizado no início do quadro (ex: nas primeiras 24h) e deve ser repetido se ainda houver suspeita clínica
Causas tóxico-metabólicas	
<ul style="list-style-type: none"> Drogas ou medicamentos (Alcool, cetamina, fenciclidina - PCP, organofosforados) Monóxido de carbono Encefalopatia de Wernicke Síndrome neuroléptica maligna 	<ul style="list-style-type: none"> Exames toxicológicos séricos e da urina Considerar: síndrome da encefalopatia posterior reversível, reação idiossincrática (síndrome neuroléptica maligna) interação medicamentosa (síndrome serotoninérgica), síndrome de abstinência Carboxiemoglobina, RM (restrição à difusão nos gânglios basais ou substância branca) Abuso de álcool ou déficits de nutrição, disfunção oculomotora, RM (substância cinza periaquedutal, corpos mamilares, tálamo medial) Uso de certos medicamentos (neurolépticos, antieméticos, lítio), abstinência dopaminérgica, creatino-quinase elevada
Causas Vasculares	
<ul style="list-style-type: none"> Síndrome da leucoencefalopatia reversível posterior Angeíte primária ou secundária do SNC Doença de Behçet Síndrome de Susac (Vasculopatia autoimune) 	<ul style="list-style-type: none"> Cefaleia, hipertensão, medicamentos (imunossupressores, inibidores de angiogênese), RM (hiperintensidade em T2 em regiões posteriores ou em tronco cerebral) Exames de imagem vascular anormais, ANCA, crioglobulinas, anticorpos antifosfolípidios Úlceras mucocutâneas dolorosas recorrentes, uveíte, teste de patergia positivo. LCR com pleocitose. Quadro atende aos critérios de Behçet. Doença rara que pode atender aos critérios de possível encefalite autoimune. Encefalopatia por trombose microvascular no cérebro, na retina e no ouvido interno. Apresenta perda auditiva, oclusões dos ramos arteriais da retina na angiografia fluoresceínica, RM (anormalidades do corpo caloso e da substância branca periventricular).
Causas Neoplásicas	
<ul style="list-style-type: none"> Metástase leptomenígea Glioma difuso Linfoma de SNC primário ou secundário 	<ul style="list-style-type: none"> RM (hipersinal nas leptomeninges, hidrocefalia comunicante), LCR com citologia RM (lesão expansiva com hipersinal em T2), LCR normal Testes diagnósticos: Biópsia RM (hipersinal no parênquima ou nas leptomeninges), LCR com citologia, citometria de fluxo e rearranjo do gene IgH
Doenças desmielinizantes ou inflamatórias	
<ul style="list-style-type: none"> Esclerose múltipla Neuromielite óptica Neurossarcoidose 	<ul style="list-style-type: none"> LCR com bandas oligoclonais (não específicas), lesões neurológicas características disseminadas em tempo e espaço Anticorpo NMO Adenopatia hilar ou mudanças do parênquima pulmonar, aumento sérico dos níveis de ECA
Demências neurodegenerativas	
<ul style="list-style-type: none"> Doença de Alzheimer Demência frontotemporal Demência de corpos de Lewy Demência Vascular 	<ul style="list-style-type: none"> RM (geralmente normal no início do quadro, pode demonstrar atrofia focal; PET/SPECT-TC cerebral com anormalidades regionais)
Doenças psiquiátricas	
<ul style="list-style-type: none"> Esquizofrenia e outros distúrbios psiquiátricos Transtorno Bipolar Transtorno Conversivo 	<ul style="list-style-type: none"> Histórico Familiar Sem achados em exames de imagem e de LCR
Doenças metabólicas e hereditárias	
<ul style="list-style-type: none"> Citopatias mitocondriais 	<ul style="list-style-type: none"> Lactato sérico ou do LCR aumentados, pico de lactato na espectroscopia por RM
Outras Doenças:	
<ul style="list-style-type: none"> Síndromes epilépticas Doenças reumatológicas (lupus, sarcoidose, síndrome de Sjogren) Síndrome de Kleine-Levin Leucodistrofias 	<ul style="list-style-type: none"> EEG, RM RM com envolvimento unilateral (Sd. De Sjögren) e bilateral (Lúpus) dos lobos temporais mediais. LCR com pleocitose (Lúpus). Anormalidades sistêmicas e sorológicas, Critérios para lúpus, Anticorpos SS-A, SS-B, biópsia de glândulas salivares. Sarcoidose: considerar manifestações sistêmicas, pulmonares, manifestações comuns de neurosarcoidose (paralisia facial, sinais de lesão hipofisária). Excluir Tuberculose e Histoplasmose antes de considerar esse diagnóstico. Hipercalcemia pode ocorrer em metade dos pacientes. A suspeita indica solicitar hemograma, ECG, TC torácica e avaliar a função renal e hepática. Hiperfagia, hipersomnolia, hiperssexualização RM, LCR (podem ter achados semelhantes às encefalites autoimunes)
<p>FONTE: adaptado de Graus et al, 2016²; Dalmau et al 2017¹⁰</p> <p>ANCA=anticorpos contra o citoplasma de neutrófilos; BAAR= bacilos álcool-ácido resistentes; CMV=citomegalovírus; EBV=vírus de Epstein-Barr; ECA=enzima conversora de angiotensina; ECG=eletrocardiograma; EEG=eletroencefalograma; HHV=vírus da varicela-zoster; HIV=vírus da imunodeficiência humana; HSV=vírus herpes simples; IgH= <i>Immunoglobulin heavy locus</i>; NMO= neuromielite óptica; PCR= reação em cadeia da polimerase; PET= tomografia computadorizada por emissão de pósitrons; PL=punção lombar; RM=ressonância magnética; RNA=ácido ribonucleico; SPECT= tomografia computadorizada por emissão de fóton único; SS=síndrome de Sjögren; TC=tomografia computadorizada; VDRL=<i>Venereal Disease Research Laboratory</i></p>	

Síndromes	Critérios Diagnósticos	Manifestações Clínicas e Autoanticorpos:	Exames Complementares e Notas:
Encefalite límbica autoimune	<p>O diagnóstico de encefalite autoimune é feito quando atende os critérios abaixo. A dosagem de autoanticorpos serve para realizar o diagnóstico definitivo da doença específica da encefalite autoimune. Testes negativos para autoanticorpos requerem testes para anticorpos ainda não descritos em um centro de pesquisa.</p> <p>O diagnóstico definitivo é feito ao satisfazer todos os 4 abaixo*:</p> <ol style="list-style-type: none"> Início subagudo (< 3 meses e rápida progressão) de ao menos um destes: déficits de memória de trabalho, convulsões, ou sintomas psiquiátricos sugerindo envolvimento do sistema límbico RM com anormalidades bilaterais restritas aos lobos temporais mediais, de anormalidades no T2-FLAIR† Pelo menos um destes: a) pleocitose no LCR (>5 células/mm³); b) EEG com atividade epiléptica ou de ondas lentas envolvendo os lobos temporais Exclusão adequada de outras causas <p>* Se houver testes com a presença de anticorpos contra superfície celular, sinápticos ou onconeurais, pode-se considerar o diagnóstico definitivo mesmo na falta de um dos 3 primeiros itens.</p> <p>†Para esse critério, pode-se satisfazer usando FDG-PET, mais sensível que a TC ao mostrar aumento da absorção de FDG em lobos mediais temporais aparentemente normais.</p>	<p>Manifestações Clínicas e Autoanticorpos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anti-AMPAr (sináptico) e Anti-GABA-Ar (sináptico): Crises epilépticas, estado de mal epiléptico refratário. O primeiro associado a timoma, câncer de pulmão e de mama (48-65%) e a pacientes com idade entre 50 e 60 anos; o segundo ocorre em >50% em crianças, pode ser precedido de sintomas gastrointestinais e perda de peso, manifestar discinesias e está associado a timoma (27%) Anti-GABA-Br (superfície celular): Ataxia cerebelar, opsoclonus-mioclonus, epilepsia. Associado a câncer de pulmão de pequenas células (58%) Anti-LGI1 (superfície celular): Crises faciobraquiais distônicas, hiponatremia (60%). Associado a timoma e tumores neuroendócrinos (11%), Anti-CASPR2 (superfície celular): Evolução mais demorada da doença, síndrome de Morvan (neuromiotonia, dor, hiperidrose, perda de peso, insônia severa, alucinações, perda de memória, disautonomia), ataxia cerebelar. Associado a timoma (19%) Anti-GAD (onconeural) e Anti-GlyR (superfície celular): Síndrome da pessoa rígida (rigidez muscular progressiva por contração simultânea dos agonistas e antagonistas axiais, e espasmos dolorosos), ataxia cerebelar, PERM (encefalite progressiva com rigidez e mioclonia). Anti-GAD associado a mulheres jovens e história de epilepsia e status epilepticus (embora seja controverso que autoanticorpos causem epilepsia). O primeiro associado a timoma, câncer de pulmão de células pequenas e tumores neuroendócrinos (25%); o segundo associado a Timoma, linfoma, câncer de pulmão de células pequenas e câncer de mama Anti-DPPX (superfície celular): Síndrome da pessoa rígida, Mioclonus, rigidez, hiperplexia, mioclonus, convulsões. Geralmente precedido por perda de peso, diarreia ou sintomas gastrointestinais. Associado a neoplasias de células B Anti-IgLON5 (superfície celular): Parasomnias REM e NREM, apneia do sono, sonolência excessiva diurna, disautonomia, disfunção bulbar, discinesias. Sem associação a tumores. Anti-mGluR1 (sináptico): Ataxia, disgeusia, queixas de memória. Associado a doenças linfoproliferativas Anti-mGluR5 (sináptico): prosopagnosia, cefaleias, movimentos involuntários, Síndrome de Orfelia (perda de memória, psicose, linfoma Hodgkin). Associado a doenças linfoproliferativas 	<p>Exames Complementares e Notas:</p> <p>LCR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 60-80% com Pleocitose linfocítica leve-moderada - 50% com elevado índice IgG ou bandas oligoclonais. - Anti-LGI1: Menos comum haver pleocitose (41%) e aumento de proteína (47%), raramente tem síntese intratecal de IgG. O LCR pode vir sem sinais pró-inflamatórios. <p>RM:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geralmente com aumento do sinal T2-FLAIR na porção medial dos lobos temporais. - Anti-GABA-Ar com anormalidades multifocais corticais e subcorticais em FLAIR e T2 - Envolvimento unilateral (ou normal) não é critério diagnóstico, (pode ser HSV gliomas, convulsões), o diagnóstico nesses casos é na presença dos autoanticorpos - A RM de imunocomprometidos com encefalite por HSV-6 é semelhante à encefalite límbica autoimune, mas as manifestações não. Pelo contrário, os achados de imagem na encefalite por HSV não são confinados ao sistema límbico, pode haver características hemorrágicas, de difusão restrita e realce por contraste. <p>- Anti-GABA-Br e Anti-AMPAr podem estar associados a outras doenças autoimunes como tireoidite e miastenia</p> <p>- Anti-IgLON5: realizar Video-Polissonografia para avaliar distúrbios do sono</p> <p>- Anti-GAD: presente no soro de 1% das pessoas saudáveis, em 80% dos DM1 e outras endocrinopatias. Indica encefalite autoimune se: em altas titulações séricas, 100-1000 vezes mais que na DM1; se produção de Anti-GAD intratecal, ou bandas oligoclonais no LCR</p> <p>- Anti-α-1-GlyR: baixos títulos documentados em casos isolados de neurite óptica, esclerose múltipla, ataxia cerebelar sem síndrome da pessoa rígida ou encefalomielite progressiva com rigidez e mioclonus. O significado desses achados ainda não é claro</p>
Encefalomielite aguda disseminada (EAD) e outras síndromes com desmielinização na RM	<p>O diagnóstico definitivo é feito ao satisfazer todos os 5 abaixo:</p> <ol style="list-style-type: none"> Paciente com um quadro neurológico novo multifocal, de causa presumivelmente inflamatória desmielinizante Encefalopatia não explicada pela febre Achados anormais na RM <ul style="list-style-type: none"> Lesões difusas, largas (>1-2cm) e pouco delimitadas envolvendo predominantemente a substância branca Em casos raros, lesões hipointensas da substância branca em T1 Pode haver anormalidades nas porções profundas da substância cinzenta (Ex: tálamo ou gânglios basais) Sem novos achados na RM após 3 meses do início do quadro Exclusão adequada de outras causas 	<p>A desmielinização na RM indica uma provável encefalite autoimune. Quando isso ocorre, exige-se pesquisa para os anticorpos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anti-MOG (superfície celular), em cerca 50% das crianças, e pode aparecer em outras doenças desmielinizantes. - AQP4 (superfície celular) - NMDAr (sináptico) <p>Quando positivo fazem o diagnóstico definitivo da doença específica da encefalite autoimune. Quando esses testes são negativos, pode-se fazer uso dos critérios de diagnóstico definitivo da EAD.</p> <p>Características:</p> <ul style="list-style-type: none"> Doença inflamatória monofásica do SNC Ocorre principalmente em crianças e adultos antes dos 40 anos Pode ser precedido por uma infecção aguda sistêmica ou vacinação Encefalopatia de extensão variada Outros sinais neurológicos: paralisia dos nervos cranianos, ataxia, hemiparesia, mielopatia ou neurite óptica. Em crianças, deve haver ausência de novos achados clínicos ou da RM 3 meses depois do início do quadro <p>Anticorpos: Pode haver sobreposição da encefalomielite com a encefalite anti-NMDAr (Ver Encefalite anti-NMDAr)</p>	<p>LCR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tipicamente com pleocitose leve (menos de 50 linfócitos por mm³) - Incomumente há bandas oligoclonais (menos de 7% dos casos). <p>RM:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anormalidades em T2-FLAIR múltiplas e largas (>2cm) que podem estar presentes na substância branca supratentorial, gânglios basais, tronco cerebral, cerebelo e medula espinal, com ou sem realce por contraste <p>Fazer diagnóstico diferencial com síndrome de Susac (apêndice 1)</p>
Encefalite anti-NMDAr	<p>O diagnóstico provável* é feito ao satisfazer todos os 3 abaixo:</p> <ol style="list-style-type: none"> Início rápido (<3 meses) de ao menos quatro dos seis sintomas maiores abaixo: <ul style="list-style-type: none"> Comportamento (psiquiátrico) anormal ou disfunção cognitiva Disfunção da fala: taquialia, diminuição da fala, mutismo 	<ul style="list-style-type: none"> - Anticorpo: Apenas o anti-NMDAr (sináptico) - Quadro clínico compatível - Comum em < 45 anos; desses, 1/3 são menores de 18 anos, - Proporção mulher:homem de 4:1 entre 12-45 anos Tumor subjacente em > 50% das mulheres acima dos 18 anos (geralmente teratoma de ovário, uni ou bilateral), e raro em menores de 12a (independente do sexo). Também associado a 	<p>EEG: 30% dos pacientes apresentam <i>delta brush</i> extremo, achado específico da Anti-NMDAr</p> <p>RM com alterações em 35% dos casos no início da doença, podendo mostrar anormalidades tardias em até 50%, apresentando principalmente lesões com hipersinal na substância branca e cinza, podendo em raros casos apresentar desmielinização.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Crises epiléticas • Distúrbios do movimento, discinesias ou rigidez/posturas anormais • Diminuição do nível de consciência • Disfunção autonômica ou hipoventilação central <p>2. Pelo menos um dos seguintes</p> <ul style="list-style-type: none"> • EEG anormal: atividade epilética, <i>delta brush</i> extremo, atividade focal, desorganizada ou difusa lenta • LCR com pleocitose ou bandas oligoclonais <p>3. Exclusão adequada de outras causas</p> <p>O diagnóstico provável também pode ser feito com os 3 acima, se acompanhado de um teratoma sistêmico.</p> <p>O diagnóstico definitivo* é feito na presença de um ou mais dos seis sintomas maiores e teste de IgG anti-GluN1 positivo†, após exclusão adequada de outras causas:</p> <p>* Pacientes com história recente de encefalite por HSV podem estar sob uma recidiva do quadro na forma de encefalite autoimune</p> <p>† Incluindo teste sorológico e do LCR. Se houver apenas os resultados sorológicos, realizar teste de confirmação com imunohistoquímica.</p>	<p>câncer de pulmão de pequenas células, teratoma de testículo e, raramente, a outros cânceres</p> <p>Quadro inicial geralmente com pródomos virais, cefaleia ou febre, seguido de sintomas psiquiátricos e progressão para sintomas neurológicos severos. (abaixo, do mais ao menos frequente):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sintomas psiquiátricos: irritabilidade, agitação, alucinações, delírios, pensamento desorganizado, psicose ou catatonia². Episódios psiquiátricos isolados podem ocorrer no início do quadro ou na recorrência • Déficits de memória • Disfunções da linguagem: diminuição da fala, mutismo, ecolalia • Convulsões • Discinesias: orofaciais, movimentos coreoatetóides, distonias, tetania, opistótono, hemiparesia, ataxia cerebelar. • Rebaixamento do nível de consciência • Instabilidade autonômica: hipertermia, Pressão arterial instável, taquicardia ou bradicardia, arritmias, bradipneia require ventilação mecânica • Insônia 	<p>Considerar no diagnóstico diferencial: catatonia maligna, encefalite letárgica, encefalite viral, dentre outros.</p> <p>Nos pacientes masculinos, a associação com tumor é rara, Pacientes com história recente de encefalite por HSV desenvolvem, em 20% dos casos, uma encefalite autoimune após semanas ou meses como recidiva. Nesses casos pode haver soroc conversão do autoanticorpo, o qual geralmente é anti-NMDA (mais comum), GABAa ou anti-receptor de dopamina 2 (menos comuns). Essa recidiva se manifesta com sintomas psiquiátricos ou coreoatetose (geralmente em crianças).</p> <p><u>Sobreposição de anticorpos de doenças desmielinizantes com encefalite anti-NMDAr:</u> Em raros casos, pode ocorrer associado ao quadro de anti-NMDAr as síndromes MOG- ou AQP4-relacionadas. Também pode ocorrer de uma desordem desmielinizante se apresentar como uma encefalite autoimune. Investiga-se os quadros desmielinizantes com manifestações atípicas (discinesias ou manifestações psiquiátricas proeminentes) ou quadros anti-NMDA atípicos (neurite óptica ou desmielinização na RM). Solicita-se teste de anticorpos anti-AQP4 e MOG no soro (pois a produção intratecal e a presença desses anticorpos no LCR é rara) e para receptores anti-NMDA no soro e no LCR</p>
<p>Encefalite do tronco cerebral de Bickerstaff</p>	<p>O diagnóstico provável é feito ao satisfazer todos os 2 abaixo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Início subagudo (>4 semanas e de rápida progressão) de todos os seguintes sintomas: <ul style="list-style-type: none"> • Diminuição do nível de consciência • Oftalmoplegia bilateral externa • Ataxia 2. Exclusão adequada de outras causas <p>O diagnóstico definitivo é feito na presença de anticorpos IgG anti-GQ1b mesmo se não houver oftalmoplegia bilateral externa ou se a ataxia não puder ser avaliada, ou se houver melhora dos sintomas após 12 semanas do início do quadro</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Anticorpo: - IgG anti-GQ1b (superfície celular) - Doença de curso monofásico, geralmente precedido de um quadro infeccioso e com bom prognóstico. - Sintomas com início subagudo, em menos de 4 semanas, dos seguintes: comprometimento progressivo da consciência associado a ataxia, oftalmoparesia bilateral e anormalidades pupilares, paralisia bilateral facial, sinal de Babinski, paralisia bulbar, perda de força dos membros (semelhante à síndrome de Guillain-Barré). <p>Nota: esses anticorpos também ocorrem na síndrome de Miller-Fisher, levando alguns autores a agruparem essas doenças sob o termo "síndrome de GQ1b". Cerca de 32% dos pacientes podem não ter os autoanticorpos</p>	<p>LCR: - Pleocitose ocorre em 45% dos pacientes.</p> <p>RM: - Geralmente normal, mas anormalidades do cérebro em T2-FLAIR estão presentes em 23% dos pacientes.</p> <p>Deve-se considerar no diagnóstico diferencial a rombencefalite infecciosa por <i>Listeria</i>, encefalite por enterovírus 71 em crianças, encefalites do tronco cerebral de causa paraneoplásica ou pós-infecciosa, Síndrome CLIPPERS (inflamação linfocítica crônica com realce perivasculares pontiformes responsivos aos esteróides), neurosarcoideose e linfoma primário do SNC</p>
<p>FONTE: adaptado de Graus et al, 2016²; Dalmau et al 2017¹⁰</p> <p>α-1-GlyR=subunidade alfa-1 do receptor de glicina; AMPAR=receptor de ácido alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico; AQP4=aquaporina 4; CASPR2= proteína associada à contactina 2; DPPX=proteína 6 tipo dipeptil-dipeptidase; EEG=eletroencefalograma; FDG-PET= tomografia por emissão de pósitrons com fluoro-deoxiglicose; GQ1b=gangliosídeo GQ1B; GABA-Ar=receptor do ácido gama-aminobutírico A; GABA-Br= receptor do ácido gama-aminobutírico B; GAD= descarboxilase do ácido glutâmico; HSV=vírus da herpes simples; IgG=imunoglobulina G; IgLON5=membro 5 da família IgLON; LCR=líquido cefalorraquidiano;; LGI1=proteína inativada do glioma rica em leucina 1; mGluR1=Receptor metabotrópico de glutamato 1; mGluR5= Receptor metabotrópico de glutamato 5; MOG=glicoproteína oligodendrocítica da mielina; NMDAr=receptor do N-metil-D-aspartato; NREM=non-rapid eye movement; REM=<i>rapid eye movement</i>; RM=ressonância magnética; SNC=sistema nervoso central; T2-FLAIR= imagens de recuperação de inversão atenuada por fluidos em T2; TC=tomografia computadorizada</p>			

Caso 1/19: “E eu nunca fumei, doutor!”

Patrícia Luise Costa de Freitas¹, Ana Carolina Rodrigues Brandão², Leandro Marins³, Eduardo Felipe de Oliveira Macedo⁴, Isabelle Ariane Wagner⁴, Larissa Cubas⁴, Matheus Fritzen⁴, Mariangela Pimentel Pincelli⁵, Leila John Marques Steidle⁵

1. Médica Residente em Pneumologia, Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina
2. Médica Residente em Patologia, Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina
3. Médico patologista, Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina
4. Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina
5. Professora do Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina

Editor da Seção: Fabricio de Souza Neves

RESUMO

Caso relatado na Reunião de Discussão de Casos Clínicos do Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago, iniciada pelos Profs. Jorge Dias de Matos, Marisa Helena César Coral e Rosemeri Maurici da Silva, em julho de 2017. No dia 11 de abril de 2019, no bloco do curso de medicina, realizou-se a apresentação e discussão do caso cujo registro é apresentado a seguir: uma paciente de 54 anos vem à emergência com tosse, rinorréia e disfonia. Não é tabagista. Apesar da melhora dos sintomas com o tratamento, há imagem persistente no raio-x de tórax. Qual é o diagnóstico?

DOI: <https://doi.org/10.32963/bcmufsc.v5i2.3570>

Indexadores: neoplasias pulmonares; adenocarcinoma; fumantes; tabagismo
Submetido em 14/5/19; aceito para publicação em 21/5/19
Autor para correspondência: Matheus Fritzen (matheusfritzen2@gmail.com)

Patrícia Freitas (residente em pneumologia): Boa noite, vamos começar pela anamnese. A paciente de 54 anos idade, sexo feminino, casada, recepcionista em uma unidade de saúde, procedente e residente de Florianópolis, chegou à emergência com uma queixa de desconforto torácico e tosse há mais ou menos uma semana. Tinha rinorreia hialina, disfonia, tosse pouco produtiva. Negou febre, inapetência, odinofagia, cefaléia, obstrução nasal, mialgia. Ela tem diabetes, usa metformina, tem hipercolesterolemia, usa sinvastatina e tem cirurgia prévia de colecistectomia aos 36 anos de idade. Negou tabagismo. Paciente sedentária, com sobrepeso, negou exposição ocupacional e doméstica a fumaça, mofo ou aves. Sempre residiu em casa de alvenaria com saneamento básico. O pai foi tabagista, parou de fumar quando ela tinha 4 anos de idade. Negou história de neoplasia na família, pai já falecido por um infarto e a mãe tem diabetes e hipertensão. No exame físico, nada digno de nota: sinais vitais estáveis (pressão arterial 100x60 mmHG, frequência cardíaca 88 bpm, frequência respiratória 16 ipm), ausculta cardíaca com ritmo cardíaco regular, em dois tempos, sem ruídos anormais, ausculta pulmonar com murmúrio vesicular presente bilateralmente, sem ruídos adventícios. Abdome e membros sem anormalidades.

Mariangela Pincelli (pneumologista): Olha só o que ela tem: uma queixa de dor torácica meio difusa, não tem febre, só tem rinorreia, disfonia e pouca tosse. Eu concluiria que se trata de uma infecção

de vias aéreas superiores (IVAS) e não pediria raio-x de tórax, o que vocês acham?

Jorge Matos (nefrologista): Eu não tenho dúvida de que eu não pediria o raio-X. Mas veja bem, ao atender uma paciente assim explicaria “no momento a senhora está bem, mas se houver piora retorne amanhã”...

Mariangela Pincelli (pneumologista): Ela era recepcionista de um serviço de saúde. Tem um fator “esmeralda” aí, não? (*Nota do Editor: a cor verde e a pedra esmeralda são tradicionalmente símbolos da Medicina. Por “fator esmeralda” neste caso entende-se a proximidade da paciente com o serviço de atendimento a pessoas doentes*)

Patrícia Freitas (residente em pneumologia): O fato é que foram pedidos alguns exames para ela na emergência, inclusive o raio-X de tórax. Vemos uma imagem densa, sugestiva de consolidação no lobo inferior esquerdo, segmento superior (Figura 1). Os exames de laboratório não chamaram a nossa atenção aqui: não tinha leucocitose, contagem de linfócitos normal, proteína C reativa com elevação muito pequena... (Tabela 1).

Jorge Matos (nefrologista): Há um exame anormal: há hiponatremia. O valor de 134 mEq/l está perto da normalidade e pode ser uma variação do normal, mas recomendaria repetir o exame na evolução. Pode ser uma secreção inadequada no

hormônio antidiurético e qualquer patologia intratorácica pode causar isso.

Patrícia Freitas (residente em pneumologia): Então, a conduta inicial na emergência foi tratar com amoxicilina/clavulanato por sete dias e retornar para reavaliação. Após isso, houve melhora parcial dos sintomas, pois persistia com tosse. Foi solicitada outra radiografia para verificar se a lesão tinha se alterado. E a imagem da lesão persistia inalterada. O que deve ser feito?

Jorge Matos (nefrologista): Tem que ser feito um exame de imagem mais detalhado.

Patrícia Freitas (residente em pneumologia): Hipóteses: pneumonia bacteriana, por tuberculose, por fungos, abscesso

pulmonar, aspiração de corpo estranho, bronquiectasia, neoplasia. Realmente foi solicitada uma tomografia computadorizada de tórax, que revelou opacificação com aspecto de massa, bordos facelados, com cavitação que não conseguíamos ver no raio X. Há um foco de calcificação ao redor dessa lesão. A lesão de fato se encontra no segmento superior do lobo inferior esquerdo e mede, no seu maior eixo, 3,4 cm. Não havia nenhum linfonodo mediastinal (Figura 2). Então a paciente foi encaminhada à pneumologia. Como ela tinha algum escarro, coletamos três amostras para análise e agendamos a broncoscopia com lavado. Nossa conduta neste momento foi estender o tratamento iniciado na emergência com amoxicilina/clavulanato por quatorze dias.



Figura 1. Raio-X de tórax à admissão na emergência

Tabela 1. Exames de admissão à emergência

Hemoglobina	12,7 g/dl	HbsAg	Não reagente
Hematócrito	37,2%	Anti-HCV	Não reagente
Plaquetas	198.000 / ml	PCR (< 3 mg/l)	7,1 mg/l
Leucocitos	8.220	Uréia (< 50 mg/dl)	22 mg/dl
Neutrófilos	44,9%	Creatinina (< 1,2mg/dl)	0,74 mg/dl
Linfócitos	45,6%	Sódio (135-145 mEq/l)	134 mEq/l
Monócitos	6,9%	Potássio (3,5 – 5,1 mEq/l)	4,0 mEq/l
HIV	Não reagente		

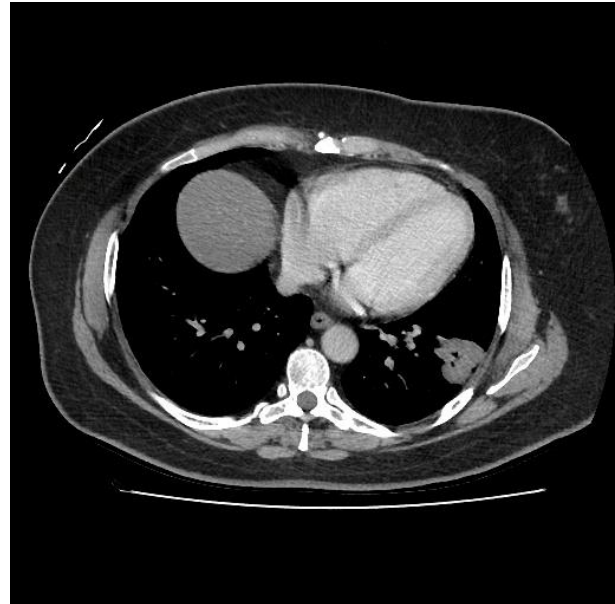
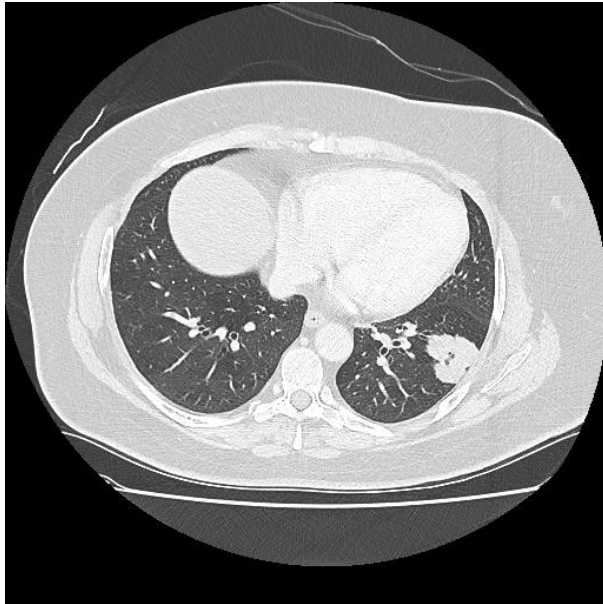


Figura 2. Tomografia computadorizada de tórax

Mariangela Pincelli (pneumologista): Mas já se vê, na tomografia, essa imagem mais densa, com aspecto de partes moles, lobulada. Então a gente já achou que também havia alguma coisa um pouquinho diferente de uma infecção apenas.

Patrícia Freitas (residente em pneumologia): Bem, no retorno com a gente após duas semanas ela já veio assintomática, teve melhora. Trouxe um raio X comparativo e a lesão persistia, ficamos em dúvida se havia mudado. Os resultados dos exames no escarro foram: baciloscopia e reação em cadeia da polimerase (PCR) para *Mycobacterium* negativas; mas a cultura para germes comuns foi positiva para *Klebsiella pneumoniae*, sensível a amoxicilina/clavulanato.

Gustavo Bernard (acadêmico de medicina): O fato dela ter tratado esse agente que foi identificado, e com melhora dos sintomas, não sugere ser somente uma imagem residual neste raio-X de controle?

Patrícia Freitas (residente em pneumologia): Com 15 dias a gente já teria visto alguma melhora na imagem, se fosse apenas uma infecção bacteriana tratada. Por isso nossa suspeita quando à presença de algum diagnóstico adicional. Então realmente fizemos a broncoscopia. Não foram encontradas alterações estruturais, com a árvore brônquica pérvia até o nível de subsegmentos. No lavado foram encontrados alguns leucócitos polimorfonucleares, a cultura para germes comuns foi negativa, baciloscopia e PCR para *Mycobacterium* negativos, pesquisa de fungos negativa. A citologia não encontrou células neoplásicas. Ficamos aguardando as culturas de *Mycobacterium* e fungos.

Jorge Matos (nefrologista): Então, a videobroncoscopia só conseguiu fazer o lavado, não conseguiu acessar a lesão para fazer biópsia?

Patrícia Freitas (residente em pneumologia): Isso, o objetivo era ver se havia alguma lesão endobrônquica (não havia) e coletar material para o lavado. Com isso, conseguimos excluir, no diagnóstico diferencial: pneumonia bacteriana, tuberculose, micose,

abscesso, aspiração de corpo estranho. E ficamos com a principal hipótese de neoplasia.

Mariangela Pincelli (pneumologista): Outra coisa que descartamos são as vasculites, em que geralmente são várias lesões, como na Granulomatose de Wegener.

Patrícia Freitas (residente em pneumologia): Tivemos uma reunião clínica com pneumologia, radiologia, oncologia e cirurgia torácica e discutimos o caso. Foi unânime a decisão de puncionar essa lesão, guiado por tomografia, para que fosse feito uma biópsia.

Ana Brandão (residente em patologia): Boa noite a todos. Para uma rápida revisão da histologia dos alvéolos pulmonares, podemos afirmar que o epitélio dos alvéolos é do tipo pavimentoso, com pneumócitos do tipo I e do tipo II. Elas podem ser confundidas com as células do endotélio. Há também a lâmina própria, que é constituída por uma fina camada de tecido conjuntivo frouxo com colágeno. Em um alvéolo normal, há septos alveolares bem finos e as células se vê à microscopia são bem finas. E essa foi a biópsia que recebemos (figura 3): onde era para ser essas células que fininhas, vemos algumas células com citoplasma amplo, bem eosinofílico, "atapetando" esses septos alveolares. Vejam que os septos continuam finos, mas as células aumentaram bastante de tamanho. Em maior aumento, podemos ver que essas células são bem parecidas entre si, não parecem ter muita atipia de núcleos. A gente fala de atipia quando vemos os núcleos muito diferentes uns dos outros. No caso, se você for comparar, os núcleos parecem ser bem homogêneos. Fizemos a coloração de PAS, em que destacamos mucinas; quando há uma coloração mais escura, dizemos que o PAS é positivo, pois sabemos que tem mucina nestas células. Então, nosso diagnóstico foi na biópsia pulmonar: neoplasia epitelial mucinosa sem atipias de padrão lepidico, PAS positivo (lepidico vem da palavra lepidóptera, já que o padrão lembra a imagem de uma borboleta à microscopia). A pesquisa de TTF1, que é um marcador imunohistoquímico que fazemos para verificar se é de origem pulmonar, neste caso foi negativa.

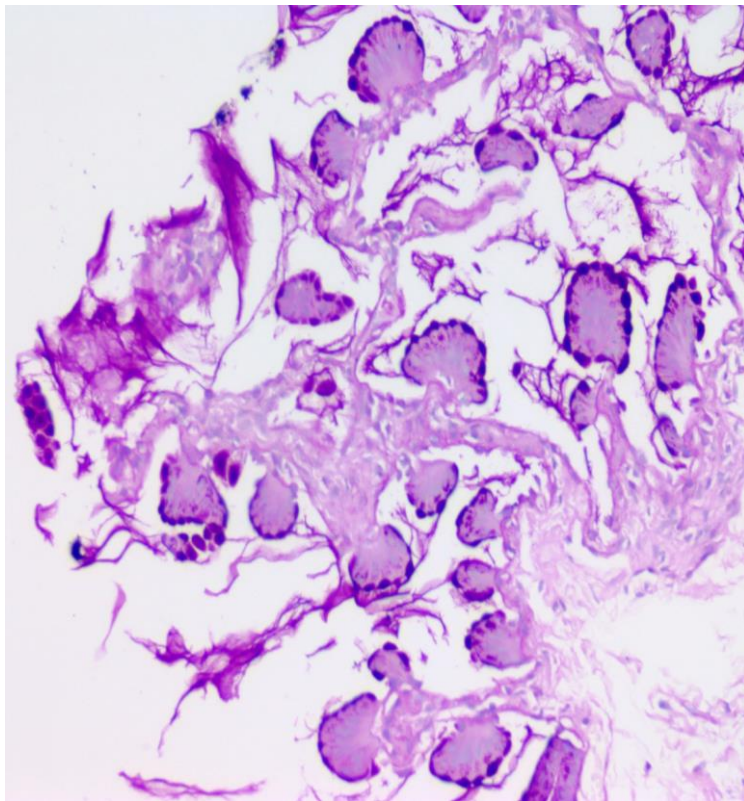


Figura 3. Fragmento de tecido obtido com biópsia por agulha, coloração PAS.

Jorge Matos (nefrologista): A pesquisa desse antígeno só dá positiva quando o tecido é de origem pulmonar?

Patrícia Freitas (residente em pneumologia): Está presente também em tecido tireoidiano.

Leandro Marins (patologista): É um fator de transcrição presente nas células da tireoide, mas também está presente nos pneumócitos.

Patrícia Freitas (residente em pneumologia): Veio como resultado da biópsia: neoplasia. Mas e agora? É benigno, maligno? Como pegamos apenas um fragmento da lesão com a agulha, pode ser que a amostra não seja representativa do todo. O resultado indica um tumor não agressivo, mas podemos confiar nisso? Passamos à etapa do estadiamento da neoplasia. No estadiamento, usamos uma classificação que leva em consideração T (que representa o tamanho do tumor), o N (que é a presença de linfonodos) e o M (que representa as metástases). Ela não tinha linfonodos afetados - que a gente rastreou pela tomografia computadorizada tanto de abdome quanto de tórax - e não tinha metástases.

Portanto, ela ficou com a classificação T2a, uma vez que o tamanho da lesão estava entre 3 e 4 cm) N0M0 - caracterizando um estadiamento IB. Essa informação é preditora da sobrevivência que essa paciente tem, se tem chance de fazer cirurgia ou não e é decisiva para definir seu tratamento. Definimos que o ideal para ela seria uma lobectomia inferior esquerda com linfadenectomia, ou seja, retirada completa da lesão com esvaziamento de linfonodos para estadiamento definitivo e estudo patológico. E, claro, com uma intenção curativa também. Preparamos a paciente para cirurgia. Em fevereiro, foi realizada uma toracotomia com lobectomia inferior e linfadenectomia com drenagem pleural fechada, e a paciente teve boa evolução após o procedimento, sem complicações.

Ana Brandão (residente em patologia): O que eu recebi na patologia: à macroscopia, lobo inferior esquerdo do pulmão com lesão irregular, medindo 3,1 cm no seu maior eixo. É uma lesão de

limites mal definidos, um pouco mais clara, com áreas de necrose, e um pouco de hemorragia.

Na microscopia da peça cirúrgica, há o padrão de atapetamento dos septos interalveolares e presença de mucina (mais rosada). É perceptível que ainda há áreas com células um pouco mais homogêneas com núcleo menos atípico. Porém, existem regiões com núcleos mais claros, mais mucinosos, cromatina grosseira e alguns com nucléolos mais evidentes. Nosso laudo foi: adenocarcinoma mucinoso invasivo bem diferenciado, com tamanho de 3,1 cm, sem invasão de vasos linfáticos, sanguíneos ou espaço subpleural (fatores de bom prognóstico) com margem de ressecção livre.

Leandro Marins (patologista): Percebo que existe dificuldade da classificação [das neoplasias pulmonares] e também uma confusão com o termo lepidico - que sofreu bastante variação durante a história e que não é tão intuitivo, portanto pretendo fazer um aprofundamento maior.

Como definimos adenocarcinoma? É aquela neoplasia epitelial maligna, que demonstra diferenciação glandular. Na coloração hematoxilina-eosina (HE) - nossa coloração de rotina, vemos a formação de estruturas com lúmen e células voltadas para esse espaço, podendo ser de vários formatos. Se não conseguirmos visualizar por essa forma, podemos contar com coloração especial - PAS. Uma terceira forma para comprovar a diferenciação glandular é a imuno-histoquímica, em que o núcleo fica acastanhado por conter o fator de transcrição TTF1, e usamos hematoxilina para fazer o contraste sem atrapalhar a reação. Dessa forma, conseguimos diferenciar um tecido pulmonar glandular, uma vez que células escamosas não expressam normalmente o fator de transcrição. Essas estruturas glandulares, principalmente no pulmão, têm vários padrões morfológicos, como o acinar (mais arredondado), papilífero (projeção digitiforme com eixo fibrovascular, revestido por epitélio neoplásico), micropapilífero (menores, sem eixo fibrovascular), padrão sólido (mais difícil de

reconhecer como glandular pelo HE, pois pode confundir com outras neoplasias) e o lepidico - que vou aprofundar um pouco mais. No padrão lepidico, a estrutura do alvéolo e a arquitetura pulmonar estão preservadas, mas o revestimento do alvéolo não é o revestimento de pneumócito normal, e sim, células atípicas mais cúbicas ou colunares. Esse nome lepidico vem do grego que significa "escama" e dá ideia de revestimento. Depois, isso se confundiu na literatura, quando alguém também achou parecido com uma borboleta e fez essa interpretação do termo, já mencionada anteriormente.

Até 2011 dávamos o nome de adenocarcinoma misto para essas neoplasias. Quando tinha o padrão lepidico, muitas vezes se chamava de carcinoma bronquioloalveolar, porque se associou a células que estão no bronquíolo e no alvéolo. Muitas neoplasias que tinham padrões diferentes ficavam nessa mesma classificação de carcinoma bronquioloalveolar.

Em 2011, entretanto, houve uma importante revisão da nomenclatura, pois se percebeu que isso não estava coincidindo com o comportamento clínico da neoplasia. Já faz tempo que não se divide o carcinoma em pequenas células e grandes células, mas ainda se percebeu a necessidade de continuar subdividindo, ou seja, de evoluir a classificação e torná-la mais específica. Então, depois da OMS - que lança livros fazendo a oficialização da classificação - incorporar essa nomenclatura para os adenocarcinomas, começamos a incorporar esse termo [lepidico] no nosso dia a dia. As principais recomendações eram: descontinuar o uso do termo bronquíolo-alveolar, porque estava englobando neoplasias com comportamento diferentes no mesmo grupo e passar a classificar os adenocarcinomas com base no subtipo morfológico predominante (não simplesmente chamá-lo de misto) e quantificar os demais subtipos presentes na amostra. Se for lepidico, por exemplo, classificar como adenocarcinoma invasivo predominantemente lepidico. Se o componente lepidico não for um ente predominante, daí ele vai ganhar um nome predominante, mas a gente vai citar e vai dar porcentagem de quanto tem de lepidico naquela neoplasia.

Para definir o conceito de invasão, vejamos primeiramente este exemplo. Um epitélio escamoso com atipias, número de células aumentado, despolarização, ocupando toda sua espessura, mas não chegando a atingir a lâmina própria, é o que chamamos de carcinoma in situ, um carcinoma não invasivo. A lesão respeita a membrana basal. Já em uma neoplasia francamente invasiva, vemos blocos irregulares de células epiteliais malignas, com esse comportamento infiltrativo e o estroma responde a isso, ele fica mais denso, mais fibroso, que é o que se chama de desmoplasia. Para o diagnóstico de adenocarcinoma in situ no pulmão, tem que ser um carcinoma puramente formado pelo padrão de crescimento lepidico, solitário, com menos de 3 cm e que não pode ter nenhum outro padrão associado a ele, porque todos os outros padrões, por si só, são invasivos. Além disso, se for puramente lepidico, mas tiver uma área de resposta estromal desmoplásica, com até 0,5 cm, a gente pode chamá-lo de adenocarcinoma minimamente invasivo. Se houver invasão angiolinfática ou necrose, disseminação para espaços aéreos adjacentes ou tamanho maior que 3 cm, chamaríamos de adenocarcinoma invasivo predominantemente lepidico.

Naquela classificação nova, que veio do artigo em 2011, também se optou por separar os adenocarcinomas mucinosos dos não mucinosos. De alguma forma os mucinosos são diferentes, têm características moleculares e clínicas que justificam eles serem tratados e chamados de maneira diferente. Na macroscopia, eles têm esse aspecto de preenchimento do alvéolo, uma coisa mais mal definida, como a gente mostrou também no nosso caso, e isso se correlaciona com a imagem, que confunde muito com processos infecciosos. A biópsia por agulha já traz uma dificuldade maior para

a gente, porque, primeiro, não tem as atipias, dificultando dizer que aquilo é maligno. Segundo, precisamos avaliar uma série de parâmetros para dizer se a neoplasia é invasiva ou não, que numa biópsia por agulha são difíceis de serem adequadamente representados para nossa análise.

É importante lembrarmos que existem diferenças entre as duas neoplasias (mucinosas e não mucinosas). Quando o padrão for lepidico, com critério de invasão, mas a neoplasia for mucinosa, entrará numa classificação diferente, chamado de adenocarcinoma mucinoso invasivo. É conhecido que a maioria dos adenocarcinomas mucinosos é, na verdade, invasiva, mesmo que os critérios não estejam presentes na biópsia. Então, no caso desta paciente, na análise da biópsia por agulha, havia uma grande chance de que fosse invasivo, embora a gente não pudesse provar naquele momento.

Mariangela Pincelli (pneumologista): Uma coisa que a gente vê nesses tumores, como eles "atapetam" os alvéolos, parece uma pneumonia à imagem, que fica uma consolidação, com broncograma no meio. Chega uma hora eles começam a invadir as estruturas, quando começa a ter o comportamento mais invasivo.

Jorge Matos (nefrologista): Essas classificações são baseadas também em estudos epidemiológicos e de prognóstico? Porque a diferença de procedimento para o tumor de 3,0 cm para o de 3,1 cm mudaria o prognóstico. Isso pode ser a diferença entre salvar e não salvar uma pessoa. A paciente se salvou porque recebeu atenção, e isso vale também para outras situações clínicas (infarto, acidente vascular encefálico), em que o "timing" do diagnóstico precoce é importante para o bom desfecho.

Leila Steidle (pneumologista): O que o Dr. Leandro falou é extremamente atual e importante. A mudança de nomenclatura vem sendo apresentada pelos *guidelines* e não se utiliza mais o termo carcinoma bronquioloalveolar. Quanto ao caso clínico, na verdade pensamos que uma virose a trouxe ao hospital. Mas depois as coisas foram se encaminhando para o diagnóstico definitivo.

Mariangela Pincelli (pneumologista): E tinha um anjo da guarda ali porque ela tinha tosse e desconforto. E ela é não tabagista. Pode ser que ela tenha feito uma oclusão e uma pneumonia obstrutiva. Sempre que um tabagista apresenta alguma instabilidade clínica, devemos pensar em neoplasia de pulmão. Sempre tentar fazer o diagnóstico precocemente, o que é uma raridade no nosso dia a dia. Neste caso, em não-tabagista, acabou sendo feito o diagnóstico precoce - e é raridade encontrarmos um caso de neoplasia de pulmão que possa ser submetido a cirurgia, com estadiamento precoce. Ela tem vários anjos da guarda.

Patrícia Freitas (residente em pneumologia): A análise pós-cirúrgica confirmou o estadiamento inicial. Algum tempo depois, tivemos o resultado de uma pesquisa genética de mutações associadas ao câncer e encontramos nesta paciente uma mutação no gene KRAS, que se associa ao risco de adenocarcinoma.

Falando sobre o câncer de pulmão que ocorre em indivíduos não-fumantes: Quem é o não fumante? Aquele que nunca fumou ou que fumou menos do que 100 cigarros em toda a sua vida. O que a epidemiologia traz para nós: há um aumento de não-fumantes no mundo, e com isso o câncer nesta população se torna proporcionalmente importante. Cerca de 25% dos casos de câncer de pulmão no mundo são em não-fumantes, sendo mais frequente em mulheres, principalmente em asiáticas. Em não-fumantes em geral, o adenocarcinoma é mais comum do que o carcinoma, ao contrário do que ocorre em fumantes.¹ Existem inúmeros estudos tentando correlacionar o câncer de pulmão em não-fumantes a vários fatores de risco. Entre eles: tabagismo passivo, radônio, poluição do ar, fatores genéticos, estilos de vida.

Patrícia Freitas (residente em pneumologia): Em um estudo, analisando mulheres não-fumantes, que tinham maridos fumantes ou que também não fumavam, encontraram 20% de incidência em

maior em esposas de maridos tabagistas.² Não esquecer dos fatores ocupacionais. Exposição aos asbestos aumenta as chances de câncer de pulmão. O radônio também aumenta esse risco: ele é um gás inodoro, incolor e liberado do solo, onde haja reservas de minerais radioativos. Há suspeitas levantadas por pesquisas conduzida em Poços de Caldas de uma relação entre o radônio e o câncer de pulmão na região.²

Dentre os fatores genéticos, EGFR que um receptor do fator de crescimento epidermal, ele vai regular a proliferação tecidual, apoptose e angiogênese. E o KRAS é o fator que regula a modificação de proteínas e a decodificação dos sinais das citocinas. A mutação do EGRF está mais presente nos tumores daqueles pacientes que nunca fumaram, e seu achado permite a indicação de terapia específica com inibidores de sua atividade, com boa resposta terapêutica.

Mariangela Pincelli (pneumologista): O câncer de pulmão é silencioso. Quando ele vai dar sintomas, provavelmente já invadiu a parede ou fechou um brônquio. Essa paciente teve a chance de

um tratamento efetivo com a doença diagnosticada em fase inicial, mas esse tipo de caso ainda é uma exceção. Mas o rastreamento generalizado ainda não tem indicação em assintomáticos ou não-fumantes. Recentemente foi publicado um trabalho que mostrou que para tabagista com carga tabágica acima de 30 maços-ano pode-se realizar uma tomografia ao ano com baixa intensidade, e foi a primeira pesquisa que mostrou benefícios no rastreamento. Na prática, ainda se recomenda que em tabagista acima de 40 anos, qualquer sintoma constitucional deve ser valorizado para se pensar na possibilidade de câncer de pulmão.

Leila Steidle (pneumologista): O tabagista tem que parar de fumar. Não faço radiografia de tórax a pedido dos pacientes fumantes. Eles saem pensando que os pulmões estão limpinhos, e este é um pensamento muito errado. Depois uma surpresa pode acontecer. Vale lembrar e destacar neste caso apresentado que, mesmo sem ser tabagista, o diagnóstico de câncer de pulmão pode ocorrer.

REFERÊNCIAS

1. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 778-90.
2. Oliveira WHA. Exposição ao radônio em ambiente residencial e câncer de pulmão: uma revisão de literatura. Monografia(Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.
3. Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation. *Ann Intern Me* 2013; 159: 411-420. doi: 10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00690.

Cartas

Florianópolis, abril de 2019.

Ao editor do Boletim do curso de medicina da UFSC

Sobre o boletim de março de 2019, solicito corrigir transcrição da discussão do caso clínico, página 10: onde se lê "intervalo PQ" trocar por "intervalo QT".

Intervalo QT é o correto.

Intervalo QT prolongado, por uso de alguns fármacos, está associado com a ocorrência de arritmias ventriculares importantes.

Referências bibliográficas:

1)GOLDMAN, Lee.; SCHAFER, Andrew. Goldman´s Cecil medicine. 23th edition. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2008. p 2913-4.

2)MOREIRA, D.A.R. Arritmias cardíacas: clínica, diagnóstico e terapêutica. São Paulo: Artes Médicas, 1995. página 459.

Prof. Roberto Henrique Heinisch

Departamento de Clínica Médica

Médico, cardiologista, Hospital Universitário da UFSC.

Notícias da capa

Evento marcou aposentadoria do Prof. Marcelino Vieira em maio.



Acima, Prof. Marcelino e colegas: Edelton Morato, Emerson Marques, Fabricio Neves, Simone Lee, Leonardo Staub, Leonardo Schiavon, Katia Lin, Vanir Cardoso, Ana Stamm, Marisa Coral, Marcelino Vieira, Marcos Lopes, Bruno Wong, Li Shi Min, Degilson Silva, Rachel Moritz, Roberto Heinisch, Fernando Machado, Juliane Paupitz, Roger Walz, Rafael Watanabe e Jane da Silva.

Ao lado, Professores Ana Stamm e Marcelino, amigos de longa data.

Fotos: André Guedes Vieira



Acima, com colegas de mais tempo; ao lado, com os colegas mais novos; e abaixo, com os colegas futuros – alunos do Curso de Medicina da UFSC.

Fotos: André Guedes Vieira



Sobre o “Boletim do Curso de Medicina da UFSC”

Submissões para publicação:

Preferencialmente online através do sistema Open Journals System. Acesso em: <http://ojs.sites.ufsc.br/index.php/medicina> (crie seu login e senha para acesso à revista através da página de cadastro, clicando em “Sobre” e em “Submissões”), ou por e-mail direto ao editor, com os arquivos em anexo.

Diretrizes para Autores

Trabalhos enviados para publicação devem ser montados em arquivo .doc ou .docx, em língua portuguesa, com a seguinte estrutura:

Página de rosto: indicando a sessão em que pretende publicar o trabalho (veja detalhes das sessões em "Políticas de Sessão"), título, identificação dos autores em ordem de citação (nome completo, setor de trabalho, titulação e email de contato), endereço para correspondência do autor responsável pelos contatos.

A declaração de conflitos de interesse dos autores deve aparecer na folha de rosto e será publicada junto ao trabalho. Incluir fontes de apoio financeiro ao trabalho e citar se os autores possuem vinculação a empresas/coletivos/partidos que tenham interesse na divulgação das informações do trabalho.

Deve ser anexado um documento .pdf contendo o seguinte texto: "Declaração de concordância - os autores abaixo assinados declaram que concordam com a publicação do trabalho intitulado (escrever o título do trabalho) em "Boletim do Curso de Medicina da UFSC" e que aceitam as normas de publicação neste periódico. Os autores declaram os seguintes conflitos de interesse: (declarar ligação a empresas/coletivos/partidos/movimentos com interesse na divulgação das informações do trabalho). Cidade, data - Nome completo, e-mail e assinatura de todos os autores"

Segunda página (esta, em português e em inglês): Resumo com até 250 palavras (estruturado da mesma forma que o artigo), seguido de três a seis palavras-chave, separadas por ponto-e-vírgula, para indexação (baseadas no DECS - descritores em ciências da saúde)

Em seguida, o artigo (com o máximo de 3000 palavras). Se artigo original, estruturado em seções (Introdução, Objetivos, Método, Resultados, Discussão e Conclusões). Artigos de revisão narrativa podem ter estrutura Introdução, Método, Revisão e Conclusões. As sessões "Artigos", "o que o residente lê" e "Cartas" tem estrutura livre e não exigem resumo.

Trabalhos envolvendo pesquisa com seres humanos ou animais devem mencionar a aprovação no respectivo Comitê de Ética em Pesquisa. Ensaios clínicos devem mencionar o registro em órgão competente.

O artigo deve ser escrito em fonte Times New Roman, tamanho 12, espaço simples. As referências devem seguir a norma de Vancouver, conforme divulgadas nas orientações para o Trabalho de Conclusão de Curso da Medicina (<http://www.medicina.ufsc.br/files/2011/11/NORMAS-TCC-MEDUFSC-2011.pdf>) e nas orientações de normatização de trabalhos acadêmicos da Biblioteca Universitária (<http://portal.bu.ufsc.br/normalizacao/>), sendo numeradas ao longo do texto em algarismos arábicos sobrescritos.

Figuras e tabelas devem seguir as mesmas normas do TCC da medicina (<http://www.medicina.ufsc.br/files/2011/11/NORMAS-TCC-MEDUFSC-2011.pdf>). Tabelas podem ser incorporadas no mesmo arquivo do texto; figuras podem ser incorporadas no texto, mas também devem ser encaminhadas como "arquivo suplementar".