

Encefalitis Autoinmune Antirreceptor de NMDA: Reporte de un Caso y Revisión de la Literatura.

Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Case Report And Review Of Literature

Yanira Pérez-Gilabert, MD

Resumen

La encefalitis por anticuerpos contra los receptores de N- Metil de aspartato (NMDA) está asociada con autoanticuerpos contra los heterómeros NR1/NR2 de los receptores de NMDA. Se presenta sobre todo en adultos jóvenes, con predominio en el sexo femenino, y buena respuesta al tratamiento. Su presentación clínica tiene manifestaciones neuropsiquiátricas, pasando por varias etapas hasta una recuperación gradual. Puede asociarse o no con la presencia de lesión tumoral. Puede ser confundida fácilmente con encefalitis de tipo infecciosa por lo que es importante conocer su presentación clínica para un diagnóstico y tratamiento oportunos y así evitar mayor morbilidad y mortalidad. En este artículo se describe el caso de encefalitis autoinmune por anticuerpos contra los receptores NMDA en un hombre joven de 22 años de edad, ingresado en el Hospital Enrique Garcés de la ciudad de Quito- Ecuador y se hace una revisión de esta patología.

Palabras clave: Encefalitis autoinmune, anticuerpos contra receptores N-metil-D-aspartato, paraneoplásico, no paraneoplásico.

Abstract

Encephalitis caused by N-methyl-D-aspartate receptor antibodies is associated with auto antibodies against the heteromeric NR1/NR2 units of NMDA receptors. This type of encephalitis occurs more commonly in young adults, most of them women, and shows a good response to known treatments. Clinical features include neuropsychiatric manifestations, advancing through a series of stages up to a gradual recovery. This type of encephalitis can be associated with the presence, or lack thereof, lesions caused by tumors. It can easily be mistaken with infectious encephalitis, therefore is important to recognize its clinical features for an appropriate diagnosis and treatment in order to prevent higher morbidity and mortality. In this article, I describe a case study of autoimmune encephalitis caused by NMDA receptor antibodies in a twenty-two year old man, admitted to the Enrique Garcés Hospital in Quito-Ecuador, and I make a literature review on this pathology.

Keywords: Autoimmune encephalitis, N-methyl-D-aspartate receptor antibodies, paraneoplastic, non-paraneoplastic.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 26, N° 1, 2017

Background

El glutamato es el mayor neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central. Su exceso produce muerte neuronal masiva y daño cerebral por excitotoxicidad, siendo el responsable de muchos tipos de enfermedades agudas y crónicas tanto del sistema nervioso central como del periférico.¹ En años recientes se ha descubierto que la disminución de glutamato por la presencia de anticuerpos contra sus receptores induce potentes efectos adversos patológicos del sistema nervioso.² Estos anticuerpos están relacionados con varias enfermedades psiquiátricas, trastornos conductuales, trastornos cognitivos,

trastornos motores y posiblemente en asociación con algunos organismos infecciosos. Los anticuerpos contra receptores de glutamato están presentes en 25 a 30% de pacientes con diferentes tipos de epilepsia (epilepsia autoinmune) que podrían mejorar con inmunomoduladores.³ La encefalitis límbica es otra de las enfermedades relacionadas con la presencia de anticuerpos asociada o no a procesos oncológicos,⁴ enfermedad de presentación subaguda descubierta en los últimos diez años, cuyo diagnóstico diferencial etiológico es muy amplio.⁴ En pacientes con síntomas de disfunción de las estructuras límbicas,

Neuróloga Clínica
Hospital General Doctor Enrique Garcés
Quito, Ecuador

Correspondencia
Yanira Pérez-Gilabert
Gonzalo Salazar Oe3-172
Quito-Ecuador
yanirapg22@hotmail.com

la etiología infecciosa y la autoinmune son los primeros diagnósticos a considerar.⁵ Tradicionalmente se pensó que el cerebro estaba protegido contra las enfermedades del sistema inmunológico, pero en los últimos 10 años se ha comprobado el aumento de casos no infecciosos, siendo la mayoría de ellos de etiología autoinmune.⁶ En el año 1960 se describieron los primeros casos de encefalitis límbica en pacientes que padecían cáncer, pero para ese entonces aún no se conocía la correlación entre el cáncer y la encefalitis límbica. En 1968 se describió por primera vez esta asociación.⁷ Existen 2 grupos de anticuerpos que afectan al sistema nervioso: el primer grupo corresponde a aquellos que actúan frente a antígenos intracelulares, relacionados a síndromes paraneoplásicos clásicos como los del tipo Hu, Ri, anfifisina, Ma2, Ri, CRMP5^{8,9,10} se asocian a diferentes tumores como cáncer de pulmón, seminoma, cáncer de mama; éstos presentan peor pronóstico y tienen mala respuesta a la inmunoterapia y a los corticoides.⁹ El segundo grupo incluye anticuerpos contra la superficie de las células neuronales o contra las proteínas sinápticas: anti AMPA.-GluR3, anti NMDA-NR1y anti NMDA-NR2, pueden generar síndromes encefálicos y epilépticos de evolución benigna¹¹⁻¹⁴ y responden a inmunoterapia y a corticoides^{15,16}; o producir síndromes cerebelosos como los anticuerpos contra canales de potasio dependientes de voltaje (VGKC),^{17,19} entre otros.

En el año 2007 Dalmau⁹ describió por primera vez la encefalitis autoinmune por anticuerpos contra receptores de NMDA, ampliando el abanico etiopatogénico de la encefalitis límbica reversible, severa forma de encefalitis autoinmune asociada a tumores en el 50% de los casos, siendo el 90% teratomas ováricos.¹² Sin embargo simultáneamente se describían encefalitis autoinmune reversible que no cursaban con tumores.¹⁸ El diagnóstico diferencial entre las encefalitis límbicas paraneoplásicas y no paraneoplásicas es difícil, ya que los síntomas neurológicos pueden preceder al diagnóstico de cáncer hasta en 60 a 70% de los casos y los anticuerpos en caso de cáncer pueden ser negativos hasta en 40% de casos.⁷

Caso

Paciente varón de 22 años de edad, con antecedentes de crisis de ausencias desde los 6 años hasta los 8 años de edad, controladas con antiepilépticos que familiares no recuerdan. No tiene antecedentes de consumo de drogas ni alcohol. Desarrolla su enfermedad en varias semanas, iniciando con infección aguda de vías respiratorias. Varios días después presenta un episodio de crisis convulsiva tónico clónica generalizada que se repite en 48 horas; para entonces se reporta trastornos conductuales, con agresividad (intenta agredir a su madre), sus familiares lo notan además en estado confusional, retraído y desorientado. Varios días después se asocian alucinaciones visuales, por lo que es ingresado en centro

médico donde es diagnosticado de epilepsia y se inicia tratamiento antiepiléptico. Se realiza tomografía cerebral simple y resonancia magnética cerebral, reportadas como normales. El electroencefalograma reporta paroxismos generalizados. Fue remitido a su domicilio con antimicrobianos, sin embargo persisten crisis convulsivas, con períodos de agitación psicomotriz y alucinaciones, por lo que es remitido a hospital psiquiátrico con diagnóstico de esquizofrenia vs trastorno por consumo de sustancias. En el hospital psiquiátrico desarrolla síndrome febril con deterioro de conciencia y persistencia de crisis convulsivas. Con este cuadro es transferido al Hospital Enrique Garcés con diagnóstico de Infección del sistema nervioso central y Status Epiléptico. Por su mala condición ingresa a la unidad de terapia intensiva, donde es diagnosticado de encefalitis por herpes virus, por lo que se inicia Aciclovir intravenoso. Por la falta de respuesta se interconsulta a Neurología clínica. Luego de revisar el caso, su evolución, los estudios de imagen y de líquido céfalo-raquídeo (LCR) se sospecha Encefalitis Autoinmune por anticuerpos contra los receptores de NMDA. Se solicitan estos anticuerpos tanto en sangre como en LCR. Se solicitan además otros exámenes, que se describen más adelante. Se inicia inmunomoduladores de primera línea, con bolos intravenosos de metilprednisolona, seguido de inmunoglobulina intravenosa.

Se realizaron los siguientes estudios:

- TAC cerebral simple : normal
- Imagen por resonancia cerebral simple y contrastada: normal
- Electroencefalograma (EEG) lentificación generalizada, sin focos paroxísticos epileptiformes.
- LCR: Patológico por aumento de proteínas con aumento de celularidad (100% mononucleares)
- Herpes virus tipo I,II,6 negativos
- Citomegalovirus, Epstein Barr, VIH: negativos
- ANA, ANCA, ANTI-DNA, ANTI AMPA: negativos.
- Rastreo tumoral con tomografía de tórax, abdomen, pelvis: negativos
- Anti NMDA en LCR y suero: positivos.

El paciente tiene mala evolución, se añade sintomatología neurológica extrapiramidal con distonía de miembros superiores e inferiores, inestabilidad autonómica, con importantes taquicardias y luego con depresión cardíaca que requirió el uso de dopamina, vasoactivos e inotrópicos. Se mantiene ingresado en terapia intensiva por 81 días, presentando múltiples infecciones nosocomiales que no permitieron el uso de inmunomoduladores de segunda línea. Fue sometido a traqueostomía y gastrostomía y dada su mala evolución neurológica es transferido a unidad de cuidados intermedios en otra casa de salud.

Fue revalorado por Neurología clínica 6 meses más tarde, encontrándose, paciente en muy mal estado nutricional con severas atrofas y deformidades articulares, sin respuestas motoras ni verbales, apertura ocular espontánea, ciclos de vigilia sueño normales, posición distónica cervical y de miembros. Para ese entonces se inició terapia inmunomoduladora de segunda línea con Rituximab por varias semanas, la misma que tuvo que suspenderse por pruebas positivas para tuberculosis, por lo que no fue posible continuar con este medicamento. Sin embargo, desde el uso de este medicamento el paciente presentó mejoría neurológica en forma lenta y progresiva, inició lenguaje, llegó a comunicarse con sus familiares, inició la marcha. Fue dado de alta a su domicilio con indicación de continuar rehabilitación. El paciente no tuvo más valoraciones neurológicas.

Discusión

La encefalitis anti receptor de N- metil de aspartato (NMDA) fue descrita por primera vez el año 2007 por Dalmau y colaboradores^{13,19} y fue asociada con anticuerpos contra la subunidad GluN1 del receptor de NMDA.¹³ Afecta a personas de cualquier edad, sin embargo el 95% de los pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune son menores de 45 años. De estos, el 37% son menores de 18 años, predomina en el sexo femenino, en relación 4:1, esta predominancia es menos evidente en menores de 12 años y en mayores de 45 años.²⁰ La encefalitis por NMDA produce básicamente un síndrome neuropsiquiátrico,²¹ por lo que estos pacientes, en principio suelen ser evaluados por médicos psiquiatras; dada la presentación de alteraciones psicóticas, suele sugerir otra etiología, como trastorno relacionado con sustancias, síndrome neuroléptico maligno o esquizofrenia, lo que retardaría el diagnóstico y el tratamiento, si la enfermedad no es sospechada.^{22,43} La incidencia exacta de esta enfermedad no está bien establecida, pero es más frecuente que cualquier otra encefalitis paraneoplásica conocida y cuatro veces más frecuente que la encefalitis por herpes simple o por varicela zoster y sin embargo es una entidad que aún permanece subdiagnosticada.^{23,41}

Características clínicas

La presentación de la encefalitis contra receptores NMDA incluye algunas de las siguientes características:

- Etapa prodrómica de síntomas inespecíficos. En una serie de 100 pacientes con encefalitis, el 86% presentaron cefalea, fiebre de bajo grado o síntomas de enfermedad viral, gastrointestinal, o respiratoria. Puede presentarse pobre concentración, anorexia, insomnio, dificultad en el lenguaje y síntomas que hacen pensar en etiología infecciosa.⁸

- Síntomas psiquiátricos prominentes como agitación, conducta desinhibida, delusiones, alucinaciones visuales y auditivas.^{24,25}
- Trastornos cognitivos con pérdida de memoria a corto plazo, dificultad en la concentración, inclusive regresión autista.²⁶
- Crisis convulsivas que se presentan con mayor frecuencia en niños y hombres adultos. La presentación clínica varía entre hombres y mujeres seguramente por la influencia hormonal.²⁷ Puede presentarse con status epiléptico refractario o con epilepsia parcial continua.²⁸
- Trastornos extrapiramidales, con disquinesias orofaciales y oromandibulares, distonía mandibular,²⁹ distonía bulbar y de miembros superiores e inferiores,^{30,31} que pueden ser confundidas con crisis convulsivas,³² síntomas que pueden estar presentes desde etapas tempranas de la enfermedad, se describe además catatonía.
- Inestabilidad autonómica con hipoventilación,³³ disrritmias cardíacas con severa bradiarritmia intermitente que puede evolucionar a la asistolia,³⁴ requiriendo marcapasos permanente,³⁵ incontinencia urinaria y alteraciones del sueño con insomnio total.³⁶
- Aproximadamente el 60% de los casos se asocia con teratoma ovárico. La detección de tumores es poco frecuente en pacientes del sexo masculino. Otros tumores incluyen teratoma del mediastino, cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), linfoma de hodking, neuroblastoma, cáncer de mama y tumor de células germinales de testículos.
- Se debe considerar como disparadores de anticuerpos contra receptores NMDA a infecciones precedentes como micoplasma, varicela zoster, herpes simple.^{37,42}
- Pueden existir síndromes sobrepuestos con otras enfermedades desmielinizantes como neuromielitis óptica.^{38,56,39}

Diagnóstico

El diagnóstico de encefalitis autoinmune se basa en la presencia de anticuerpos y en la respuesta a la inmunoterapia, pero esto no es tan acertado porque el análisis de los anticuerpos no es accesible en muchas instituciones y los resultados pueden tardar varias semanas. Además la ausencia de autoanticuerpos no excluye la posibilidad de este diagnóstico. La sensibilidad de los anticuerpos en LCR es mayor que su determinación en suero; si sólo se realizan en suero puede haber hasta 15% de falsos negativos o falsos positivos.⁴⁰ La persistencia de anticuerpos en LCR está en relación directa con la evolución clínica,

con recaídas y en general con mal pronóstico; podría, en ocasiones considerarse como marcador de teratoma.^{45,47} La respuesta a la inmunoterapia como criterio diagnóstico tampoco es válida, porque muchos pacientes no responden a ésta, y existen otras patologías que responden a la inmunoterapia como el linfoma primario del SNC.⁴ El LCR presenta anormalidades en cerca del 80% , incluye pleocitosis linfocitaria, con proteínas normales o discretamente aumentadas, bandas oligoclonales positivas hasta en el 60%.¹⁵ Todos los pacientes tienen anticuerpos en LCR al momento del diagnóstico, pero está ausente en el suero del 13% de pacientes, por lo que se demuestra la importancia de realizar el estudio en el LCR. La resonancia magnética es usualmente normal hasta en 70% de los casos, pero puede encontrarse hiperintensidades en lóbulos temporales, corteza cerebral y cerebelosa, cuerpo calloso y tronco cerebral,⁴¹ discreto reforzamiento meníngeo y anormalidades similares a las de la encefalitis límbica clásica.¹³ El electroencefalograma muestra actividad generalizada lenta, sin descargas ictales o superponerse descargas ictales.⁴² En pocos casos se puede observar actividad delta rítmica con brotes de actividad beta; se ha descrito el patrón delta en cepillo, hallazgo asociado a mayor prolongación de la enfermedad.⁴³ El patrón eléctrico puede presentarse o confundirse con status epiléptico parcial complejo.^{44,45}

Diagnóstico Diferencial

Incluye desórdenes psiquiátricos primarios como psicosis aguda o esquizofrenia,⁴⁶ catatonía, síndrome neuroléptico maligno, encefalitis viral,⁴⁷ encefalitis letárgica o status epiléptico.⁴⁸ El 60% de las encefalitis no tienen diagnóstico etiológico.^{8,49} En casos de encefalitis límbica autoinmune, sobre todo la asociada a anticuerpos contra células neuronales de superficie o proteínas sinápticas, debe realizarse el diagnóstico diferencial con encefalitis infecciosas.

Clínicamente, la encefalitis autoinmune puede presentarse con trastornos psiquiátricos, disfunción del lenguaje, crisis convulsivas, status epiléptico, inestabilidad autonómica y trastornos del movimiento,⁸ con una etapa de pródromos que se presenta hasta en el 70% de los casos con cefalea o síndrome gripal.¹⁹ La fiebre se presenta solo en el 50% de los casos. Es importante tomar en cuenta que en esta encefalitis pueden encontrarse anticuerpos para micoplasma, influenza H1N1, herpes zoster, herpes virus simple, clamidia o legionella,²⁰ por lo que se plantean infecciones previas como disparadores de activación de la respuesta inmune y la aparición de anticuerpos contra receptores de superficie.⁵⁰ El LCR en las encefalitis autoinmunes presenta pleocitosis linfocitaria más discreta que en la de etiología viral; en las dos se encuentra glucosa normal y discreto aumento de proteínas, mientras

que en las bacterianas hay consumo de glucosa. La resonancia magnética suele ser normal hasta en 60% de casos de autoinmune. Las encefalitis autoinmunes suelen aparecer en personas inmunocompetentes más que en inmunocomprometidos (22% versus 3%).⁸

Tratamiento

Se inicia con inmunoterapia de primera línea: corticoides, metilprednisolona (1 gramo diario por 5 días), inmunoglobulina G intravenosa (0.4mg/Kg diarios por 5 días) o plasmaféresis,⁵¹ asociado a resección tumoral en forma temprana.⁹ El 53% de los pacientes tratados con inmunoterapia de primera línea mejoran en las primeras 4 semanas, el 47% restante debe recibir inmunoterapia de segunda línea con rituximab (375 mg/m² cada semana por 4 semanas), ciclofosfamida (750 mg/m²) junto a rituximab seguido de ciclos de ciclofosfamida o ambos en forma mensual.⁵² La mejoría con este segundo grupo se observa en aproximadamente 80% de los pacientes. El tratamiento continúa hasta la recuperación, que podría tomar hasta 18 meses. La ausencia de tratamiento provoca deterioro neurológico progresivo y muerte, pero se han descrito pocos casos de recuperación espontánea luego de meses de síntomas severos.¹⁹ Existen recaídas en el 15 al 24% de pacientes inclusive algunos años después⁵³ asociado con teratoma oculto o aún en ausencia del mismo, por lo que se recomienda terapia inmunosupresora por lo menos un año.

Pronóstico

Las claves para un buen pronóstico son el diagnóstico y el tratamiento temprano, que podrían resultar en una recuperación completa.⁵⁴ Otros predictores de buen pronóstico son: la menor severidad de los síntomas, no requerir admisión en la UCI⁵⁵ y, de asociarse, remoción del tumor. Aproximadamente el 75% de casos se recuperan con secuelas leves, el otro 25% tienen déficits severos o mueren.¹⁵ Más del 75% de los pacientes presentan recuperación del cuadro, mejorando los síntomas en forma reversa a la presentación de los síntomas, hecho relacionado con la disminución de los niveles de anticuerpos⁵⁶ como lo describe Susannah Cahalan en su autobiografía como paciente con encefalitis autoinmune por anticuerpos contra receptores de NMDA.⁵⁷

Conclusiones

La encefalitis por NMDAR representa una nueva categoría de enfermedad mediada inmunológicamente, descrita en el año 2007 por Dalmau, se presenta a cualquier edad, predominantemente en personas jóvenes y sobre todo mujeres, que puede o no ser paraneoplásica, con presentación clínica muy variable, lo que puede hacer confundir con etiología infecciosa o con trastornos psi-

quiátricos. Su diagnóstico se lo realiza por la detección de los anticuerpos anti NMDA sobre todo en LCR. Es importante recordar que es potencialmente tratable siempre y cuando se la diagnostique con prontitud, caso contrario se producen daños severos en el hipocampo. Debe ser altamente sospechada en pacientes con síntomas neurológicos y psiquiátricos.⁵⁸ En el caso descrito en este artículo, cabe destacar mejoría del cuadro aún con el uso de inmunomoduladores de segunda línea en forma tardía ya que éstos se administraron 9 meses luego del inicio de la enfermedad, o ¿probablemente el caso correspondió a aquellos que mejoran en forma espontánea luego de meses de grave enfermedad? No se ha encontrado en la literatura la relación entre el uso tardío de inmunomoduladores de segunda línea y la buena evolución de la enfermedad, como es en el caso descrito en este artículo.

Referencias

1. Levite M. Glutamate receptor antibodies in neurological diseases. *J Neural Transm* [Internet]. 2014;121(8):1029–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25081016>
2. Zuliani L, Graus F, Giometto B, Bien C, Vincent a. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(6):638–45.
3. Dropcho EJ. Neurologic paraneoplastic syndromes. Vol. 153, *Journal of the Neurological Sciences*. 1998. p. 264–78.
4. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Vol. 15, *The Lancet Neurology*. 2016. p. 391–404.
5. Dropcho EJ. Update on paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2005;18(3):331–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15891421>
6. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes: diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2007;20(6):732–7.
7. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000;123:1481–1494.
8. Armangue T, Leypoldt F, Dalmau J. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2014;27(3):361–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24792345>
9. Dalmau J. Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2008;79(3):324–6. Available from: <papers3://publication/doi/10.1136/jnnp.2007.136473>
10. Revilla FJ, McMasters MD, Kobet CA, Espay AJ. Encefalitis asociada a anticuerpos contra los receptores NMDA: Reconocimiento de un nuevo síndrome neuropsiquiátrico. *Rev Neuropsiquiatr*. 2013;73(1):20–5.
11. Bataller L, Kleopa K a, Wu GF, Rossi JE, Rosenfeld MR, Dalmau J. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(4):381–5.
12. Dalmau J. Limbic encephalitis and variants related to neuronal cell membrane autoantigens. *Clin Neurol*. 2008;48(11):871–4.
13. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1091–8.
14. Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, Dale RC. Autoimmune encephalitis: Recent updates and emerging challenges. Vol. 21, *Journal of Clinical Neuroscience*. 2014. p. 722–30.
15. Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update. *Neuro Oncol*. 2014;16(6):771–8.
16. Malter MP, Elger CE, Surges R. Diagnostic value of CSF findings in antibody-associated limbic and anti-NMDAR-encephalitis. *Seizure*. 2013;22(2):136–40.
17. Desai J, Langille M. Encephalitis due to antibodies to voltage gated potassium channel (VGKC) with cerebellar involvement in a teenager. *Ann Indian Acad Neurol* [Internet]. 2015;0(0):0. Available from: <http://www.annalsofian.org/preprintarticle.asp?id=150623>
18. Bien CG, Vincent A, Barnett MH, Becker AJ, Blümcke I, Graus F, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: Clues for pathogenesis. *Brain*. 2012;135(5):1622–38.
19. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Vol. 10, *The Lancet Neurology*. 2011. p. 63–74.
20. 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.
21. Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol* [Internet]. 2013;70(9):1133–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3809325&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
22. Huang C, Kang Y, Zhang B, Li B, Qiu C, Liu S, et al. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in a patient with a 7-year history of being diag-

- nosed as schizophrenia: Complexities in diagnosis and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1437–42.
23. Castillo-Gomez E, Kästner A, Steiner J, Schneider A, Hettling B, Poggi G, et al. The brain as immunoprecipitator of serum autoantibodies against N-Methyl-D-aspartate receptor subunit NR1. *Ann Neurol* [Internet]. 2016 Jan;79(1):144–51. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.24545>
 24. Barry H, Byrne S, Barrett E, Murphy KC, Cotter DR. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull* [Internet]. 2015;39(1):19–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26191419> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4495821>
 25. Barry H, Hardiman O, Healy DG, Keogan M, Moroney J, Molnar PP, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: An important differential diagnosis in psychosis. *Br J Psychiatry*. 2011;199(6):508–9.
 26. Scott O, Richer L, Forbes K, Sonnenberg L, Currie A, Eliyashevskaya M, et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor Encephalitis: An Unusual Cause of Autistic Regression in a Toddler. *J Child Neurol* [Internet]. 2013;0(0):1–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24092894>
 27. Viacoz A, Desestret V, Ducray F, Picard G, Cavillon G, Rogemond V, et al. Clinical specificities of adult male patients with NMDA receptor antibodies encephalitis. *Neurology*. 2014;82(7):556–63.
 28. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: A case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):276–86.
 29. Ferioli S, Dalmau J, Kobet C a, Zhai QJ, Broderick JP, Espay AJ. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: characteristic behavioral and movement disorder. *Arch Neurol*. 2010;67(2):250–1.
 30. Kleinig TJ, Thompson PD, Matar W, Duggins A, Kimber TE, Morris JG, et al. The distinctive movement disorder of ovarian teratoma-associated encephalitis. *Mov Disord*. 2008;23(9):1256–61.
 31. Mohammad SS, Fung VSC, Grattan-Smith P, Gill D, Pillai S, Ramanathan S, et al. Movement disorders in children with anti-NMDAR encephalitis and other autoimmune encephalopathies. *Mov Disord*. 2014;29(12):1539–42.
 32. Bayreuther C, Bourg V, Dellamonica J, Borg M, Bernardin G, Thomas P. Complex partial status epilepticus revealing anti-NMDA receptor encephalitis. Vol. 11, *Epileptic Disorders*. 2009. p. 261–5.
 33. Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2005;58(4):594–604.
 34. Lee M, Lawn N, Prentice D, Chan J. Anti-NMDA receptor encephalitis associated with ictal asystole. *J Clin Neurosci*. 2011;18(12):1716–8.
 35. S.R. M, M.A. W, R.C. N. Anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis (NMDARE) induced autonomic instability necessitating pacemaker placement: A case study. *Neurocrit Care* [Internet]. 2014;21(1):S42. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71908983> <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-014-0034-4> <http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=15416933&id=doi:10.1007/s12028-014-0034-4&atitle=Anti-n-methyl-d-aspartate+>
 36. Marques IB, Teotónio R, Cunha C, Bento C, Sales F. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting with total insomnia - A case report. *J Neurol Sci*. 2014;336(1–2):276–80.
 37. Gable MS, Gavali S, Radner A, Tilley DH, Lee B, Dwyer L, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: Report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(12):1421–9.
 38. Moussawi K, Lin DJ, Matiello M, Chew S, Morganstern D, Vaitkevicius H. Brainstem and limbic encephalitis with paraneoplastic neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci*. 2016;23:159–61.
 39. Desena A, Graves D, Warnack W, Greenberg BM. Herpes simplex encephalitis as a potential cause of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: report of 2 cases. *JAMA Neurol* [Internet]. 2014;71(3):344–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24473671>
 40. Titulaer MJ, Dalmau J. Seizures as first symptom of anti-NMDA receptor encephalitis are more common in men. *Neurology*. 2014 Feb 18;82(7):550–1.
 41. Wang R-J, Chen B-D, Qi D, Dalmau J, Rosenfeld M. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis concomitant with multifocal subcortical white matter lesions on magnetic resonance imaging: a case report and review of the literature. *BMC Neurol* [Internet]. 2015;15(1):107. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/15/107>
 42. Chanson E, Bicilli É, Lauxerois M, Kauffmann S, Chabanne R, Ducray F, et al. Anti-NMDA-R encephalitis: Should we consider extreme delta brush as electrical status epilepticus? *Neurophysiologie Clinique*. 2015;
 43. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush; A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012;79(11):1094–100.
 44. Kaplan PW, Rossetti AO, Kaplan EH, Wieser HG. Proposition: Limbic encephalitis may represent limbic status epilepticus. A review of clinical and EEG characteristics. Vol. 24, *Epilepsy and Behavior*. 2012. p. 1–6.

45. Nath U, Warren NM, Ali H. NMDA receptor encephalitis - Expanding the clinical spectrum. *BMJ Case Rep*. 2011;
46. van de Riet EHCW, Schievelde JNM. First-onset psychosis, anti-NMDAR encephalitis, schizophrenia and Consultation-Liaison psychiatry. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35(4):442–3.
47. Bseikri MR, Barton JR, Kulhanjian J a, Dalmau J, Cohen R a, Glaser C a, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis mimics viral encephalitis. *Pediatr Infect Dis J [Internet]*. 2012;31(2):202–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22094630>
48. Nolan B, Plenk K, Carr D. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis presenting to the emergency department with status epilepticus. *CJEM*. 2014;16(5):425–8.
49. Thomas L, Mailles A, Desestret V, Ducray F, Mathias E, Rogemond V, et al. Autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis is a differential diagnosis of infectious encephalitis. *J Infect [Internet]*. 2014;68(5):419–25. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445313003770>
50. Morris NA, Kaplan TB, Linnoila J, Cho T. HSV encephalitis-induced anti-NMDAR encephalitis in a 67-year-old woman: report of a case and review of the literature. Vol. 22, *Journal of NeuroVirology*. 2016. p. 33–7.
51. Núñez-Enamorado N, Camacho-Salas A, Belda-Hofeinz S, Cordero-Castro C, Simón-de las Heras R, Saiz-Díaz R, et al. Respuesta clínica rápida y espectacular a plasmaféresis en un caso pediátrico de encefalitis anti-NMDA. *Rev Neurol*. 2012;54(7):420–4.
52. Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. *Expert Rev Neurother [Internet]*. 2015;7175(January 2016):14737175.2015.1115720. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14737175.2015.1115720>
53. Gabilondo I, Saiz A, Galán L, González V, Jadraque R, Sabater L, et al. Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*. 2011;77(10):996–9.
54. Breese EH, Dalmau J, Lennon VA, Apiwattanakul M, Sokol DK. Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis: Early Treatment is Beneficial. *Pediatr Neurol*. 2010;42(3):213–4.
55. 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.
56. Jones KC, Benseler SM, Moharir M. Anti-NMDA Receptor Encephalitis. Vol. 23, *Neuroimaging Clinics of North America*. 2013. p. 309–20.
57. Cahalan S. Brain on fire: My month of madness. [Internet]. *Brain on fire: My month of madness*. 2012. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=psyc9&NEWS=N&AN=2012-30066-000>
58. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: Classification, diagnosis and treatment. *Neurologist*. 2007;13(5):261–71.