

# Przypadek seronegatywnej ostrej fazy autoimmunologicznego zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciwko receptorom NMDA (*anti-NMDAR encephalitis*), z obecnością przeciwciał dla HSV

Adam Sebastian Hirschfeld, Daniel Lubiński, Łukasz Szumerowicz

Oddział Neurologiczny Centrum Medycznego HCP im św. Jana Pawła II w Poznaniu

## STRESZCZENIE

Od 2007 roku, czyli momentu opisanego przeciwciał przeciwko receptorom N-metylo-D-asparaginianowym (NMDA, *N-methyl-D-aspartate*) obecnym w jednym z autoimmunologicznych zapaleń mózgu (*anti-NMDAR encephalitis*), rozpoznawalność tego zespołu systematycznie się zwiększa. Nadal jednak nie ma wystandaryzowanych kryteriów diagnostycznych ani schematu leczenia. Kolejne przypadki tej choroby pozwalają uzyskiwać coraz więcej informacji niezbędnych do jej lepszego zrozumienia.

W artykule opisano przypadek 19-letniej chorej z rozpoznaniem *anti-NMDAR encephalitis*. Rozpoznanie dokonano po wykryciu przeciwciał przeciwko receptorom NMDA w płynie mózgowo-rdzeniowym, przy ich jednoczesnym braku w surowicy krwi — zarówno w fazie ostrej choroby, jak i w jej późniejszym etapie. Ponadto u chorej nie zidentyfikowano potencjalnej zmiany nowotworowej. Jest to zgodne z opinią niektórych badaczy, zgodnie z którą u młodych osób manifestacja choroby często nie jest połączona ze zmianą nowotworową lub odnajduje się ją dopiero w późniejszych badaniach obrazowych. Zwiększa się również liczba doniesień o związku zachorowań na tę chorobę z obecnością przeciwciał dla wirusa opryszczki pospolitej — stwierdzono je także u opisanego pacjenta. W artykule dokonano też przeglądu aktualnego piśmiennictwa dotyczącego diagnostyki i leczenia *anti-NMDAR encephalitis*.

*Polski Przegląd Neurologiczny 2019; 15 (2), 111–117*

**Słowa kluczowe:** autoimmunologiczne zapalenie mózgu, seronegatywne, NMDA, przeciwciała, HSV, wirus opryszczki, nowotwór, objawy, leczenie, diagnostyka

## WPROWADZENIE

Autoimmunologiczne zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciwko receptorom N-metylo-D-asparaginianowym (NMDA, *N-methyl-D-aspartate*) to charakterystyczny zespół objawów neuropsychiatrycznych, powiązany z tymi przeciwciałami w 2007 roku przez Dalmau i wsp. [1]. Studia epidemiologiczne z Wielkiej Brytanii wskazują, że choroba ta jest obecnie drugą najczęściej rozpoznawaną

przyczyną autoimmunologicznego zapalenia mózgu, zaraz po ostrym rozsianym zapaleniu mózgu i rdzenia [2]. Do głównych objawów należą: nagłe zaburzenia psychiatryczne, zaburzenia wyższych funkcji poznawczych, napady padaczkowe, zaburzenia świadomości, dyskinezy (w szczególności ustno-twarzowe), dysfunkcja autonomicznego układu nerwowego (m.in. wahania wartości ciśnienia tętniczego i tętna) oraz hipowentylacja [3–6].

## ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Adam Sebastian Hirschfeld, Oddział Neurologiczny, Centrum Medyczne HCP, im. św. Jana Pawła II, ul. 28 Czerwca 1956 nr 194, 61-485 Poznań, tel. +48 61 2274171, e-mail: adamhirschfeldmd@gmail.com

Copyright © 2019 Via Medica | ISSN 1734-5251 | DOI: 10.5603/PPN.2019.0020

U 25–82% osób [3, 4, 7, 8] występują objawy prodromalne, o charakterze infekcji wirusowej [5]. W badaniu [9], w którym oceniano typ objawów prodromalnych, najczęściej występowały ból głowy (71%), gorączka (50%), nudności i wymioty (21%), ogólne osłabienie (18%). U 4% pacjentów w przebiegu choroby stwierdza się jedynie objawy psychiatryczne [10]. Nasilenie i występowanie określonych grup objawów może się różnić u dorosłych i dzieci, w szczególności w początkowej fazie choroby (częstsze zaburzenia neurologiczne u dzieci, a zaburzenia psychiatryczne u dorosłych) [4, 10, 11]. Chorobę częściej stwierdza się u kobiet (66–80% zgłaszanych przypadków) [4, 12], z najwyższą średnią częstością występowania około 21. roku życia, przy czym zachorowania odnotowano między 8. miesiącem życia a 85. rokiem życia [3, 13, 14]. Mimo że od opisanie pierwszych potwierdzonych laboratoryjnie zachorowań minęło już ponad 10 lat, nadal nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia tej choroby — obecnie większość ma IV klasę zaleceń.

W pracy opisano 19-letnią chorą z rozpoznaniem autoimmunologicznego zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciwko receptorom receptorem NMDA, obecnymi jedynie w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF, *cerebrospinal fluid*) w ostrej fazie choroby, bez obecności uchwytnych zmian nowotworowej. Omówiono również aktualne doniesienia na temat sugerowanej diagnostyki i leczenia tej choroby.

### OPIS PRZYPADKU

U 19-letniej, dotychczas zdrowej córki rodzice zaobserwowali narastające zaburzenia zachowania, które pojawiły się nagle, z okresowym pobudzeniem psychomotorycznym psychomotorycznym i objawami wytwórczymi w postaci omamów słuchowych, ponadto wypowiedzi chorej zawierały liczne perseweracje, neologizmy, występowała także echolalia. Wywiad psychiatryczny, dotyczący chorej i jej rodziny, nie był obciążony. Początek objawów poprzedziła trwająca tydzień infekcja górnych dróg oddechowych, z towarzyszącą gorączką i epizodem utraty świadomości z bezwiednym oddaniem moczu. Ze względu na nasilone objawy

psychozy, pobudzenie psychoruchowe i brak logicznego kontaktu chorą przyjęto na oddział psychiatryczny. W wykonanym badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) głowy i w badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych odchyień. Mimo stosowanego leczenia obserwowano progresję zaburzeń psychiatrycznych, pojawiły się okresowe epizody bezdechu. Po 5 dniach chorą przekazano na oddział intensywnej terapii z powodu ostrej niewydolności oddechowej. Konsultujący neurolog wysunął podejrzenie zapalenia mózgu. W badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) głowy z podaniem środka kontrastowego nie uwidoczono uchwytnych zmian. W badaniu ogólnym CSF nie stwierdzono istotnych odchyień (tab. 1) [5–7, 12, 13, 15–22]. Wykluczono neuroinfekcję. Oznaczono przeciwciała przeciwko receptorom NMDA. Oczekując na wynik, włączono empiryczną steroidoterapię dożylną i uzyskano poprawę stanu klinicznego. W konsultacji ginekologicznej oraz w ultrasonografii (USG) miednicy nie uwidoczono zmian. Po tygodniu, w stanie stabilnym, chorą przekazano na oddział psychiatryczny w celu prowadzenia dalszej diagnostyki i leczenia zaburzeń psychotycznych. Wynik ponownego badania CT z podaniem środka kontrastowego nie ujawniał odchyień. Ze względu na występowanie epizodów padaczkowych i nieprawidłowy zapis elektroencefalograficzny (EEG) po kilku dniach chorą przekazano na oddział neurologiczny. Włączono leczenie przeciwpadaczkowe, uzyskując częściowe ograniczenie napadów. Otrzymano dodatni wynik na obecność przeciwciał przeciwko receptorom NMDA w CSF, przy seronegatywnej surowicy krwi. Niezwłocznie włączono dożylny wlew immunoglobulin. Wykonano również CT jamy brzusznej i miednicy z podaniem środka kontrastowego, która nie wykazała patologii. Wynik oznaczenia markerów nowotworowych w surowicy był ujemny. W wyniku leczenia immunoglobulinami ustąpiły napady padaczkowe i nastąpiła stopniowa poprawa stanu psychicznego. Już kilka dni po pierwszym wlewie immunoglobulin chora zaczęła nawiązywać częściowo logiczny kontakt, ustąpiło pobudzenie psychoruchowe. Chora nie pamiętała

Tabela 1.

## Płyn mózgowo-rdzeniowy (CSF, cerebrospinal fluid)/surowica — wyniki opisanej pacjentki oraz chorych z innych doniesień

Parametr	Opisany przypadek	Wartość referencyjna laboratorium	Wartości u chorych z innych doniesień
<b>Oznaczenia CSF</b>			
Liczba leukocytów (komórek/ $\mu$ l)	5* 8**	0–5	0–480 [5, 15–17]
Stężenie białka [mg/dl]	42,9* 36,8**	< 40	21–213 [5, 6, 13, 18]
Stężenie glukozy [mg/dl]	62,0* 54,0**	45–75	62–97 [6, 18, 19]
Stężenie chlorków [mmol/l]	134,0* 129,0**	120–129	Nie odnaleziono danych
Miano przeciwciał anti-NMDAR	1:64* 1:4**	< 1:1	1:1–1280 [5, 7, 12, 17, 20]
<b>Oznaczenia surowicy krwi</b>			
Miano przeciwciał anti-NMDAR	< 1:10	< 1:10	1:1–12 800 [5, 7, 12, 17, 20, 21]
Stężenie kinazy kreatyninowej [j/l]	85–3888	< 170	123–18 000 [13, 18, 22]

\*6. dnia hospitalizacji; \*\*40. dnia hospitalizacji; NMDAR (*N-methyl-D-aspartate receptor*) receptor N-metylo-D-asparaginianowy

Tabela 2.

## Inne oznaczenia przeprowadzone u opisywanej chorej

Inne oznaczenia	Wyniki
<b>Płyn mózgowo-rdzeniowy</b>	
<i>Lyme borreliosis</i> IgG/IgM, <i>Toxoplasmosis</i> IgG/IgM, HSV IgM, CMV DNA, EBV DNA, VZV DNA, HSV-1 DNA, HSV-2 DNA, HHV-6 DNA, HHV-7 DNA, adenowirus DNA, enterowirus RNA, parechowirus RNA, <i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>L. monocytogenes</i>	Negatywne
HSV IgG	Pozytywny
<b>Surowica krwi</b>	
CA 15-3, CA 19-9, CA 125, titina, SOX1, rekoweryna, Hu, Yo, Ri, PNMA2, CV2, amfifizyna, HSV IgM	Negatywne
Stężenie kinazy kreatyninowej [j/l]	Pozytywny

IgG — immunoglobina G; IgM — immunoglobina M; HSV (*herpes simplex virus*) — wirus opryszczki pospolitej; CMV DNA (*cytomegalovirus DNA*) — DNA cytomegalowirusa; EBV DNA (*Epstein-Barr virus DNA*) — DNA wirusa Epstein-Barr; VZV DNA (*Varicella-Zoster virus DNA*) — DNA wirusa półpaśca; HSV-1 DNA (*herpes simplex virus 1 DNA*) — DNA wirusa opryszczki pospolitej typu 1; HSV-2 DNA (*herpes simplex virus 2 DNA*) — DNA wirusa opryszczki pospolitej typu 2; HSV-6 DNA (*human herpes virus 6 DNA*) — DNA ludzkiego wirusa *herpes* typu 6; HSV-7 DNA (*human herpes virus 7 DNA*) — DNA ludzkiego wirusa *herpes* typu 7

wcześniejszego okresu choroby ani tego, jak znalazła się w szpitalu. Ze względu na brak uchwytnej zmiany nowotworowej kontynuowano leczenie immunosupresyjne, podając doustnie steroidy, aby zapobiec nawrotowi choroby. W MRI miednicy z podaniem środka kontrastowego nie uwidoczono zmian nowotworowych. Ponownie oznaczono przeciwciała przeciwko NMDA w surowicy,

uzyskując ujemny wynik, a ich miano w CSF było wyraźnie niższe (tab. 1). W poszukiwaniu innego, potencjalnego czynnika wyzwalającego produkcję przeciwciał wykonano liczne badania uzupełniające (tab. 2). Po 41 dniach hospitalizacji pacjentka samodzielnie opuściła oddział. Utrzymywały się łagodne zaburzenia zachowania, głównie pod postacią nadmiernej lęklivości i rozkojarzenia.

W ciągu 6 miesięcy od wypisania ze szpitala chora powróciła do pełni zdrowia. Nie obserwowano nawrotu dolegliwości, kontrolne badania MRI również nie wykazały zmian.

## DYSKUSJA

Autorzy niektórych doniesień sugerują, że ujemny wynik oznaczenia przeciwciał anti-NMDAR w surowicy krwi prawdopodobnie jest rezultatem faktu, że badanie wykonuje się poza ostrą fazą choroby [22–24]. Inni badacze [7] sugerują fazowy model przebiegu choroby, w którym przeciwciała powstają pierwotnie w surowicy, a następnie dyfundują do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), uruchamiając wtórną odpowiedź układu immunologicznego. W przypadku opisywanej choroby oznaczenia dokonano w ciągu 2 tygodni od pierwszych objawów zapalenia mózgu, a zatem jeszcze w fazie ostrej, nie stwierdzając przeciwciał anti-NMDAR w surowicy. Podobne spostrzeżenia opublikowali także inni badacze [25]. Znane są również sytuacje późnych rozpoznań, w przypadku których przeciwciała stwierdzono tylko w CSF [12, 22]. Szacuje się, że jeśli badana jest wyłącznie surowica krwi, to choroba może pozostać nierozpoznana nawet u 13–15% pacjentów [14, 26]. Zdaniem autorów niniejszej pracy niezbędne jest oznaczenie przeciwciał anti-NMDAR zarówno w surowicy, jak i w CSF w każdym przypadku podejrzenia autoimmunologicznego zapalenia mózgu. Wydłużenie procesu diagnostycznego opóźnia wdrożenie odpowiedniego leczenia, co może być niekorzystne dla dalszego rokowania i przebiegu choroby [7, 15, 27]. Jednym z sugerowanych mechanizmów schorzenia jest trwałe uszkodzenie hipokampu [28]. W opisaną przez Florance i wsp. [13] grupie 577 pacjentów z rozpoznaniem schorzenia 77% chorych, ze względu na ciężkość przebiegu choroby, wymagało pobytu na oddziale intensywnej terapii. Dotychczasowe badania wskazują również, że wysokość miana przeciwciał w CSF może korelować z ciężkością przebiegu choroby [7, 26]. Wyższe miano przeciwciał, zarówno w surowicy, jak i w CSF, stwierdza się także w przypadkach współwystępującego procesu nowotworowego [5, 7]. Nieprawidłowości

w badaniu ogólnym CSF występują u 70–91% chorych; należą do nich pleocytoza, podwyższone stężenie białka i prążki oligoklonalne (60–70%) [5, 7, 16, 20]. Autorzy dotychczasowych doniesień określają czułość oznaczeń CSF jako stuprocentową, przy 85,6-procentowej dla surowicy krwi w wykrywaniu przeciwciał anti-NMDAR [5, 26]. Obecnie badanie CSF na obecność przeciwciał anti-NMDAR pozostaje jedynym testem służącym potwierdzeniu omawianej choroby. Badanie MRI mózgu pozostaje prawidłowe u 50–77% chorych [4, 7, 29, 30]. W niektórych przypadkach pomocne może być badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*), jednak wymaga to dalszych analiz [30]. Mimo że zaburzenia w EEG stwierdza się u 90% chorych, to pozostają one niespecyficzne; zwykle są to okresowe spowolnienie rytmu podstawowego z występowaniem polimorficznych fal delta [9, 29]. Autorzy niektórych doniesień sugerują, że zapis o charakterze *extreme delta brush* może być charakterystyczny dla progresji choroby [31]. Epizody napadowe w przypadku nieobecności gorączki mogą być wskazówką w diagnostyce różnicowej, przemawiając za zapaleniem mózgu anti-NMDAR [2]. Choroba nowotworowa występuje u 20–59% chorych; jest to głównie potworniak (91–94%), a wykrywalność nowotworu zależy od wieku zachorowania — większość rozpoznaje się średnio w 20.–24. roku życia [3, 7, 10, 13, 29]. Poniżej 18. roku życia nowotwór jest wykrywany rzadziej — u 9–25% [3, 13, 32]. Duża część zachorowań u dzieci może się nie wiązać z nowotworem [7, 9, 13, 17]. Zaleca się, by chorych bez wykrytej zmiany nowotworowej poddawać obserwacji, powtarzając MRI miednicy co 6 miesięcy przez 4 lata od rozpoznania zapalenia mózgu [11, 14, 33]. Według niektórych badaczy infekcja wirusem opryszczki pospolitej typu 1 (HSV-1, *herpes simplex virus 1*) może się przyczynić do indukcji produkcji przeciwciał anti-NMDAR. W grupie dzieci z przebytą *anti-NMDAR encephalitis* wykazano obecność przeciwciał HSV-1 IgG u 49% chorych, a w grupie kontrolnej u 21% osób [34]. Przeciwciała te były obecne również u opisywanej pacjentki (tab. 2). Opisywano przypadki, w których po zapaleniu

mózgu o etiologii HSV-1 rozwinęło się zapalenie mózgu *anti-NMDAR* [20, 32, 35]. W doniesieniu, w którym śledzono losy chorych po przebytych zapaleniu mózgu o etiologii HSV, wykazano, że u 27% z nich zapalenie mózgu *anti-NMDAR* rozwinęło się w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia acyklowirem [21]. Ostatnio opisano również przypadek *anti-NMDAR encephalitis* z jednoczesnymi objawami ostrej toksoplazmozy [36]. W diagnostyce różnicowej szczególną uwagę powinno się zwrócić na złośliwy zespół neuroleptyczny, ponieważ podwyższone stężenie kinazy kreatynowej występuje w 50% przypadków zapalenia mózgu *anti-NMDAR* [22]. Dotyczyło to również opisywanej pacjentki (tab. 1).

Obecnie stosowanym leczeniem I rzutu są steroidy podawane dożylnie (1 g/d.), immunoglobuliny (0,4 g/kg mc./d.), plazmaferezy oraz jak najszybsze usunięcie zmiany nowotworowej, jeśli taka zostanie wykryta [4, 5, 29]. Obserwowano lepszą odpowiedź na jednoczesne zastosowanie wlewu steroidów i immunoglobulin przez 5 dni niż na podanie samych steroidów oraz w przypadku szybkiego rozpoczęcia leczenia (< 40 dni od początku choroby) [7]. Podobną zależność stwierdzono w przypadku zastosowania steroidów i plazmaferez w grupie dzieci [32]. Sugeruje się 10-dniowy okres obserwacji stanu klinicznego po zastosowaniu I linii leczenia [5, 14]. W przypadku niepowodzenia korzystne może się okazać leczenie II linii — rytuksymabem lub/i cyklofosfamidem, po zastosowaniu których obserwowano lepsze wyniki i mniejszą częstość nawrotów choroby [29]. Ze względu na mniej toksyczny profil działania u dzieci częściej stosuje się rytuksymab [4, 11]. Nie ma obecnie danych wskazujących na ewentualną możliwość stosowania leczenia III rzutu, jakkolwiek podejmowano próby z zastosowaniem alemtuzumabu [37], metotreksatu [22] i bortezomibu [38, 39], z dobrym skutkiem. W przypadku konieczności stosowania leków przeciwpsychotycznych sugeruje się zastosowanie kwetiapiny i unikanie silnych antagonistów receptora D2 [3, 14]. Średni okres hospitalizacji szacuje się na 2–4 miesiące [3, 5]. Po zastosowanym leczeniu znaczącą lub całkowitą poprawę obserwowano u 81% pa-

cientów w okresie 2 lat [29]. Ryzyko nawrotu choroby w tym czasie szacuje się na 12–25% [4, 13, 29] i dotyczy w szczególności osób bez zidentyfikowanego nowotworu lub niepoddanych leczeniu [18, 40]. U chorych bez stwierdzonej zmiany nowotworowej niektórzy autorzy sugerują utrzymanie immunosupresji (mykofenolanem mofetylu lub azatiopryną) przez rok [4].

## PODSUMOWANIE

W celu potwierdzenia rozpoznania autoimmunologicznego zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciwko receptorom NMDA słuszne wydaje się jednocześnie oznaczanie przeciwciał w surowicy i CSF, niezależnie od fazy choroby. Pozostałe wyniki badań, choć niespecyficzne, są przydatne w diagnostyce różnicowej. Być może, w celu uzyskania lepszych wyników leczenia należałoby dostosować je do danej grupy wiekowej. Zastanawiająca jest zwiększająca się liczba doniesień o zachorowaniach w młodej populacji, bez uchwytnej zmiany nowotworowej. Sugeruje to istnienie innych, istotnych czynników prowokujących produkcję przeciwciał *anti-NMDAR*. Niejasna pozostaje kwestia stosowania przedłużonej immunoterapii u tych osób [13]. Doniesienia o obecności przeciwciał *anti-NMDAR* w ostrej fazie choroby jedynie w CSF sugerują, że przynajmniej w niektórych przypadkach (zależnie od czynnika sprawczego) ich produkcja może być pierwotnie intratekalna. W celu wyjaśnienia tych wątpliwości wskazane są dalsze obserwacje i badania.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają żadnego konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Dalmau J, Bataller L. [Limbic encephalitis: the new cell membrane antigens and a proposal of clinical-immunological classification with therapeutic implications]. *Neurologia*. 2007; 22(8): 526–537, indexed in Pubmed: [18000762](#).
2. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. UK Health Protection Agency (HPA) Aetiology of Encephalitis Study Group. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10(12): 835–844, doi: [10.1016/S1473-3099\(10\)70222-X](#), indexed in Pubmed: [20952256](#).
3. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis in psychiatry. *Curr Psychiatry Rev*. 2011; 7(3): 189–193, doi: [10.2174/157340011797183184](#), indexed in Pubmed: [24729779](#).

4. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011; 10(1): 63–74. doi: [10.1016/S1474-4422\(10\)70253-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70253-2), indexed in Pubmed: 21163445.
5. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008; 7(12): 1091–1098. doi: [10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2), indexed in Pubmed: 18851928.
6. Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology.* 2008; 70(7): 504–511. doi: [10.1212/01.wnl.0000278388.90370.c3](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000278388.90370.c3), indexed in Pubmed: 17898324.
7. Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain.* 2010; 133(Pt 6): 1655–1667. doi: [10.1093/brain/awq113](https://doi.org/10.1093/brain/awq113), indexed in Pubmed: 20511282.
8. Tominaga N, Kanazawa N, Kaneko A, et al. Prodromal headache in anti-NMDAR encephalitis: An epiphenomenon of NMDAR autoimmunity. *Brain Behav.* 2018; 8(7): e01012. doi: [10.1002/brb3.1012](https://doi.org/10.1002/brb3.1012), indexed in Pubmed: 29856136.
9. Barry H, Byrne S, Barrett E, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull.* 2015; 39(1): 19–23. doi: [10.1192/pb.bp.113.045518](https://doi.org/10.1192/pb.bp.113.045518), indexed in Pubmed: 26191419.
10. Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, et al. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol.* 2013; 70(9): 1133–1139. doi: [10.1001/jamaneurol.2013.3216](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3216), indexed in Pubmed: 23877059.
11. Patterson KR, Dalmau J, Lancaster E, et al. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol.* 2016; 12(1): 1–13. doi: [10.3988/jcn.2016.12.1.1](https://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.1.1), indexed in Pubmed: 26754777.
12. Suh-Lailam BB, Haven TR, Copple SS, et al. Anti-NMDA-receptor antibody encephalitis: performance evaluation and laboratory experience with the anti-NMDA-receptor IgG assay. *Clin Chim Acta.* 2013; 421: 1–6. doi: [10.1016/j.cca.2013.02.010](https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.02.010), indexed in Pubmed: 23454475.
13. Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol.* 2009; 66(1): 11–18. doi: [10.1002/ana.21756](https://doi.org/10.1002/ana.21756), indexed in Pubmed: 19670433.
14. Mann AP, Grebenciuova E, Lukas RV. Anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis: diagnosis, optimal management, and challenges. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 517–525. doi: [10.2147/TCRM.S61967](https://doi.org/10.2147/TCRM.S61967), indexed in Pubmed: 25061311.
15. Byrne S, McCoy B, Lynch B, et al. Does early treatment improve outcomes in N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis? *Dev Med Child Neurol.* 2014; 56(8): 794–796. doi: [10.1111/dmcn.12411](https://doi.org/10.1111/dmcn.12411), indexed in Pubmed: 24641688.
16. Barry H, Hardiman O, Healy DG, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: an important differential diagnosis in psychosis. *Br J Psychiatry.* 2011; 199(6): 508–509. doi: [10.1192/bjp.bp.111.092197](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.092197), indexed in Pubmed: 21984802.
17. Dale RC, Irani SR, Brilot F, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in pediatric dyskinetic encephalitis lethargica. *Ann Neurol.* 2009; 66(5): 704–709. doi: [10.1002/ana.21807](https://doi.org/10.1002/ana.21807), indexed in Pubmed: 19938173.
18. Chapman MR, Vause HE. Anti-NMDA receptor encephalitis: diagnosis, psychiatric presentation, and treatment. *Am J Psychiatry.* 2011; 168(3): 245–251. doi: [10.1176/appi.ajp.2010.10020181](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10020181), indexed in Pubmed: 21368306.
19. Kim E, Park EuG, Lee J, et al. Anti-NMDAR encephalitis in a 13-year-old female: a 24-month clinical follow-up. *J Epilepsy Res.* 2018; 8(1): 41–48. doi: [10.14581/je.r.18007](https://doi.org/10.14581/je.r.18007), indexed in Pubmed: 30090761.
20. Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I, et al. Spanish Anti-N-methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis Work Group. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr.* 2013; 162(4): 850–856.e2. doi: [10.1016/j.jpeds.2012.10.011](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.10.011), indexed in Pubmed: 23164315.
21. Armangue T, Spatola M, Vlagea A, et al. Spanish Herpes Simplex Encephalitis Study Group. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 2018; 17(9): 760–772. doi: [10.1016/S1474-4422\(18\)30244-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30244-8), indexed in Pubmed: 30049614.
22. Prüss H, Dalmau J, Harms L, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology.* 2010; 75(19): 1735–1739. doi: [10.1212/WNL.0b013e3181fc2a06](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181fc2a06), indexed in Pubmed: 21060097.
23. Beck K, Lally J, Shergill SS, et al. Prevalence of serum N-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies in refractory psychosis. *Br J Psychiatry.* 2015; 206(2): 164–165. doi: [10.1192/bjp.bp.113.142216](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.142216), indexed in Pubmed: 25431428.
24. Steiner J, Walter M, Glanz W, et al. Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA Psychiatry.* 2013; 70(3): 271–278. doi: [10.1001/2013.jamapsychiatry.86](https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.86), indexed in Pubmed: 23344076.
25. Murdie D, Cooney G, Ferguson J. Seronegative Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Biol Psychiatry.* 2016; 79(9): e67–e68. doi: [10.1016/j.biopsych.2015.05.024](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.024), indexed in Pubmed: 26188601.
26. Gresa-Arribas N, Titulaer M, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2014; 13(2): 167–177. doi: [10.1016/s1474-4422\(13\)70282-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70282-5).
27. Sulentic V, Petelin Gadze Z, Derke F, et al. The effect of delayed anti-NMDAR encephalitis recognition on disease outcome. *J Neurovirol.* 2018; 24(5): 638–641. doi: [10.1007/s13365-018-0648-y](https://doi.org/10.1007/s13365-018-0648-y), indexed in Pubmed: 29785583.
28. Finke C, Kopp UA, Prüss H, et al. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012; 83(2): 195–198. doi: [10.1136/jnnp-2011-300411](https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300411), indexed in Pubmed: 21933952.
29. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, 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): 157–165. doi: [10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1), indexed in Pubmed: 23290630.
30. Bacchi S, Franke K, Wewegama D, et al. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in anti-NMDA receptor encephalitis: a systematic review. *J Clin Neurosci.* 2018; 52: 54–59. doi: [10.1016/j.jocn.2018.03.026](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.03.026), indexed in Pubmed: 29605275.
31. Steriade C, Hantus S, Moosa ANV, et al. Extreme delta — with or without brushes: a potential surrogate marker of disease activity in anti-NMDA-receptor encephalitis. *Clin Neurophysiol.* 2018; 129(10): 2197–2204. doi: [10.1016/j.clinph.2018.02.130](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.02.130), indexed in Pubmed: 29580710.

32. Suppiej A, Nosadini M, Zuliani L, et al. Plasma exchange in pediatric anti-NMDAR encephalitis: a systematic review. *Brain Dev.* 2016; 38(7): 613–622, doi: [10.1016/j.braindev.2016.01.009](https://doi.org/10.1016/j.braindev.2016.01.009), indexed in Pubmed: [26926399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26926399/).
33. Tzang RF, Hsu K, Chang YC, et al. Immunotherapy for anti-NMDAR encephalitis: a review of paraneoplastic, autoimmune encephalopathy. *J Can Res and Prac.* 2017; 4(1): 1–4, doi: [10.1016/j.jcrpr.2016.08.003](https://doi.org/10.1016/j.jcrpr.2016.08.003).
34. Salovin A, Glanzman J, Roslin K, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis and nonencephalitic HSV-1 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018; 5(4): e458, doi: [10.1212/NXI.0000000000000458](https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000458), indexed in Pubmed: [29629396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29629396/).
35. Leypoldt F, Titulaer MJ, Aguilar E, et al. Herpes simplex virus-1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: case report. *Neurology.* 2013; 81(18): 1637–1639, doi: [10.1212/WNL.0b013e3182a9f531](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a9f531), indexed in Pubmed: [24089390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24089390/).
36. Cai X, Zhou H, Xie Y, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with acute *Toxoplasma gondii* infection: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(7): e9924, doi: [10.1097/MD.00000000000009924](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009924), indexed in Pubmed: [29443773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29443773/).
37. Liba Z, Sebronova V, Komarek V, et al. Prevalence and treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. *Lancet Neurol.* 2013; 12(5): 424–425, doi: [10.1016/S1474-4422\(13\)70070-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70070-X), indexed in Pubmed: [23602156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23602156/).
38. Schroeder C, Back C, Koc Ü, et al. Breakthrough treatment with bortezomib for a patient with anti-NMDAR encephalitis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018; 172: 24–26, doi: [10.1016/j.clineuro.2018.06.005](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.06.005), indexed in Pubmed: [29960102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29960102/).
39. Keddie S, Crisp SJ, Blackaby J, et al. Plasma cell depletion with bortezomib in the treatment of refractory N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor antibody encephalitis. *Rational developments in neuroimmunological treatment.* *Eur J Neurol.* 2018; 25(11): 1384–1388, doi: [10.1111/ene.13759](https://doi.org/10.1111/ene.13759), indexed in Pubmed: [30035842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30035842/).
40. Zandi MS, Irani SR, Lang B, et al. Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *J Neurol.* 2011; 258(4): 686–688, doi: [10.1007/s00415-010-5788-9](https://doi.org/10.1007/s00415-010-5788-9), indexed in Pubmed: [20972895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20972895/).