



ORIGINAL

Diagnóstico diferencial en la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA

J. González-Valcárcel, M.R. Rosenfeld y J. Dalmau*

Departamento de Neurología, Hospital de la Universidad de Pensilvania, Filadelfia, Estados Unidos

Recibido el 26 de marzo de 2010; aceptado el 29 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Encefalitis;
Anticuerpos;
Receptor NMDA;
Diagnóstico
diferencial

KEYWORDS

Encephalitis;
Antibodies;
NMDA receptor;
Differential diagnosis

Resumen

Introducción: La encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA (NMDAR) suele desarrollarse como un síndrome característico de evolución multifásica y diagnóstico diferencial amplio.

Pacientes: Presentamos a 2 pacientes diagnosticadas de encefalitis por anticuerpos NMDAR con un cuadro clínico típico, pero que inicialmente señaló otras etiologías.

Discusión: La afectación frecuente de pacientes jóvenes con manifestaciones psiquiátricas prominentes indica frecuentemente otras consideraciones diagnósticas; las más frecuentes son las encefalitis virales, los procesos psiquiátricos y el síndrome neuroléptico maligno. Varios síndromes previamente definidos de manera parcial o descriptiva en adultos y pacientes pediátricos probablemente eran casos de encefalitis anti-NMDAR.

Conclusiones: La encefalitis anti-NMDAR debe considerarse en pacientes jóvenes con manifestaciones psiquiátricas subagudas, movimientos anormales y alteraciones autonómicas. La caracterización clínica e inmunológica de esta enfermedad ha llevado a la identificación de nuevos anticuerpos que afectan a procesos de memoria, aprendizaje, conducta y psicosis.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Differential diagnosis of encephalitis due to anti-NMDA receptor antibodies

Abstract

Introduction: Anti-NMDA receptor (NMDAR) encephalitis usually develops as a multistage syndrome with a broad differential diagnosis.

Patients: We report 2 patients with anti-NMDAR encephalitis and a clinical picture typical of this disorder but whose initial evaluation suggested other aetiologies.

Discussion: The frequent development of this disorder in young individuals presenting with psychiatric manifestations often suggests other diagnostic possibilities, most commonly viral encephalitis, psychiatric disorders, and neuroleptic malignant syndrome. In addition, several less clearly defined syndromes or descriptively reported disorders in adult and paediatric patients were likely cases of anti-NMDAR encephalitis.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josep.dalmau@uphs.upenn.edu (J. Dalmau).

Conclusions: Anti-NMDAR encephalitis should be considered in young individuals with subacute presentation of psychiatric symptoms, abnormal movements, and autonomic dysfunction. The clinical and immunological characterization of this disorder has lead to the identification of new antibodies that affect memory, learning, behaviour and psychosis.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En 2007 se descubrió un tipo de encefalitis relacionada con los anticuerpos contra el receptor NMDA (NMDAR)¹. Éste es un receptor de membrana celular con funciones críticas en la transmisión sináptica y la plasticidad neuronal². El ataque inmunológico a este receptor produce un cuadro clínico característico con síntomas que afectan a varios sistemas y se desarrollan en fases de una manera predecible. Después de un cuadro prodrómico que puede incluir cefalea, fiebre y síntomas del tracto respiratorio o digestivo, los pacientes desarrollan síntomas psiquiátricos prominentes (agitación, manía, alucinaciones, paranoia) que generalmente preceden a crisis convulsivas, y progresan hacia un rápido deterioro del nivel de conciencia, mutismo, catatonía, movimientos anormales faciales, de tronco o extremidades y alteraciones autonómicas³. El síndrome suele afectar a pacientes jóvenes. La asociación con tumores depende de la edad y el sexo, con más frecuencia en mujeres mayores de 18 años, que en el 56% de los casos presentan teratoma de ovario⁴. El cuadro, a pesar de la situación de gravedad y el importante deterioro neurológico, es potencialmente reversible, con una mejoría de los síntomas en cronología inversa a las fases de presentación. Los síntomas responden tanto al tratamiento del tumor, en caso de haberlo, como a la inmunoterapia³. Sin embargo, el diagnóstico todavía suele retrasarse en la mayoría de los casos. El desconocimiento relativo de la enfermedad es sólo una de las causas. Las características clínicas de su forma de presentación, así como la poca especificidad de las pruebas analíticas y radiológicas habituales, suelen llevar a confusión. Diversas enfermedades infecciosas, toxicometabólicas, psiquiátricas o autoinmunes suelen plantearse al inicio y a medida que se desarrollan los síntomas⁵. En este artículo revisamos el diagnóstico diferencial de esta enfermedad en 2 casos de pacientes con encefalitis anti-NMDAR.

Pacientes

Caso 1

Mujer de 34 años, con síndrome de ovario poliquístico, encontrada en su domicilio con un cuadro de confusión. A su llegada al hospital presentó una crisis tónico-clónica generalizada que cedió tras la administración de 4 mg de lorazepam y 1 g de difenilhidantoína. Precisó intubación orotraqueal, y se mantuvo la sedación hasta su ingreso en planta. Refería un cuadro de una semana de evolución de malestar general, febrícula y cefalea. Al ingreso, tenía fiebre de 38,7°C, sin

otras alteraciones en la exploración. No tenía sintomatología que orientase a otro foco infeccioso, rigidez de nuca ni signos de irritación meníngea. Se realizó una punción lumbar que evidenció una pleocitosis de 26 células/ml, de predominio linfocítico, con proteínas de 0,55 g/l y glucosa de 77 mg/dl. La analítica sanguínea, los tóxicos en orina y una tomografía computarizada (TC) craneal no mostraron hallazgos relevantes. Se inició tratamiento empírico con 10 mg/kg de peso de aciclovir intravenoso (i.v.) cada 8 h. Se retiró la sedación sin complicaciones. La resonancia magnética (RM) craneal mostró un aumento de señal bilateral en la región temporal medial y frontobasal en secuencias de atenuación de fluidos (FLAIR). El electroencefalograma (EEG) no presentó actividad epiléptica. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el virus herpes simple (VHS) fue negativa, por lo que se retiró el tratamiento con aciclovir. La paciente tuvo una buena evolución, y fue dada de alta asintomática con 500 mg de levetiracetam cada 12 h como único tratamiento.

El día siguiente al alta, la paciente solicitó de nuevo el ingreso en el hospital. Había sufrido episodios de agitación con importante agresividad hacia familiares cercanos. Refería haber tenido visiones en las que agredía a su hijo. Estaba afebril y no presentaba ningún otro tipo de síntomas. Fue reingresada con el diagnóstico de episodio psicótico. Se sustituyó el levetiracetam por ácido valproico, con una carga i.v. de 1.500 mg, y una dosis de mantenimiento de 500 mg/8 h y se reinició el tratamiento con aciclovir. Una nueva punción lumbar mostró un líquido cefalorraquídeo (LCR) con 30 células/ml, proteínas de 0,58 g/l y glucosa normal. Se detectaron bandas oligoclonales en líquido, con patrón de síntesis intratecal de inmunoglobulinas. Los cultivos para bacterias y hongos, las serologías para Lyme, virus de Epstein-Barr y arbovirus y una nueva PCR para VHS fueron negativos. En esta ocasión, se decidió mantener el aciclovir. La serología para el virus de la inmunodeficiencia humana y la búsqueda de anticuerpos antinucleares, anticitoplasma de neutrófilos, antiperoxidasa, anti-LGI1 (previamente atribuidos a canales de potasio), así como los anticuerpos relacionados con síndromes paraneoplásicos clásicos, fueron negativas. El EEG mostraba ahora una actividad polimórfica entrecidada de manera general. Una segunda RM reveló, además de los hallazgos de la prueba anterior, un realce meníngeo con gadolinio. Durante su estancia en planta, la paciente presentó un empeoramiento progresivo de su situación neurológica. Comenzó mostrándose muy agitada y agresiva, por lo que se inició tratamiento con lorazepam y olanzapina. Su nivel de conciencia fue progresando de una fase de confusión, agresividad y retraimiento hasta una situación de respuesta disociada a estímulos, con ausencia de respuesta al dolor, pero oposición energética a la apertura

ocular pasiva. Durante este periodo, la paciente presentaba rigidez muscular generalizada con reflejos normales, constantes muecas faciales, movimientos de pataleo de las piernas y postura distónica del brazo derecho. Tuvo un pico febril de 39 °C, episodios de bradicardia con pausas sistólicas de hasta 15 s, hipotensión arterial e hipoventilación, por lo que precisó una nueva intubación. Las cifras de creatinina (CPK) siempre fueron normales. La monitorización con EEG no mostró correlación electrofisiológica con los movimientos anormales. Se detectaron anticuerpos anti-NMDAR tanto en suero como en LCR. Una TC pelviana mostró un teratoma ovárico. La paciente recibió 10 bolos i.v. de 1 g de metilprednisolona y 5 sesiones de plasmaféresis en 10 días, seguidas de 5 días de inmunoglobulinas (Ig) i.v., y finalmente un bolo de ciclofosfamida de 750 mg/m² de superficie corporal. Se realizó una salpingo-ooforectomía. En primer lugar, mejoraron los movimientos anormales, después los fenómenos autonómicos y, por último, el nivel de alerta. La paciente fue dada de alta con afectación de funciones frontales de iniciativa, planificación y de memoria, que recuperó por completo en 3 meses.

Caso 2

Mujer de 15 años de edad diagnosticada de encefalopatía no filiada en 2005. Presentó en aquel episodio alucinaciones visuales, ideación paranoide, agresividad, taquicardia e hipertensión arterial. Se achacó la clínica a crisis epilépticas por un EEG con actividad punta-onda en la región temporal izquierda, pero los síntomas no mejoraron tras el tratamiento con oxcarbamazepina y normalización del EEG. Tras recibir haloperidol por sus episodios de agresividad, presentó una disminución del nivel de conciencia asociada a posiciones distónicas de las extremidades superiores. Se pautó benzotropina y se sustituyó el haloperidol por quetiapina, con mejora parcial de los síntomas. El LCR y la RM fueron normales. Tras recibir 5 bolos de 1 g de metilprednisolona, la paciente se recuperó por completo de sus síntomas. Volvió a su vida normal, con un buen rendimiento escolar.

En junio de 2008 fue ingresada de nuevo por un cuadro de agresividad, conductas impulsivas con amenazas de suicidio, coprolalia, insomnio y alucinaciones visuales complejas. Veía "hombres de barba blanca a cuatro patas". Diversos antipsicóticos fracasaron en el control de los síntomas. Fue diagnosticada de episodio psicótico; se la derivó a un centro psiquiátrico y recibió tratamiento con litio y olanzapina. Una semana más tarde, por un episodio de convulsiones, se le realizó una punción lumbar; se obtuvo un LCR con 7 células/ml, proteínas de 0,65 g/l y glucosa normal. Se pautó oxcarbamazepina y tratamiento antibiótico. Durante este nuevo ingreso, presentó un cuadro de fiebre de 38 °C, rigidez muscular y episodios de confusión, agitación y alucinaciones auditivas. Las cifras de CPK llegaron a 18.000 UI/l. Requirió tratamiento con altas dosis de labetalol para el control de la presión arterial. Los tóxicos en orina fueron negativos, a la vez que la búsqueda de agentes infecciosos y alteraciones metabólicas, incluyendo porfirinas. La monitorización con EEG no reveló actividad epiléptica coincidente con los episodios de agitación, autonómicos ni con los movimientos anormales. La RM fue normal. Un cribado de tumores con TC toracoabdominopelviana fue negativo. La

paciente regresó al centro psiquiátrico con diagnóstico de psicosis refractaria. Recibió 12 sesiones de terapia electroconvulsiva. Semanas más tarde, se descubrieron anticuerpos anti-NMDAR en una muestra de LCR archivada del episodio de 2005. El cuadro clínico remitió de manera sustancial al disminuir la medicación antipsicótica, y se decidió no pautar inmunosupresores.

En diciembre de 2008, la paciente sufrió una nueva recaída, con episodios de agitación y agresividad. Se pautó tratamiento con 5 bolos de 1 g de metilprednisolona y 5 sesiones de Ig i.v., con mejora limitada de la sintomatología. La paciente fue dada de alta con importantes secuelas. Persistía el trastorno de la personalidad con comportamientos extraños, déficit de atención, impulsividad y ocasionales episodios de agitación y agresividad. Presentaba también dificultades mnésicas, alucinaciones, insomnio y escaso control de esfínteres. Recibió de manera ambulatoria tratamiento con rituximab que no resultó efectivo. Desde hace 3 meses, se encuentra en tratamiento con ciclofosfamida a dosis de 50 mg al día. Los familiares refieren que desde entonces la paciente ha presentado una mejora progresiva. Se encuentra orientada, ha recuperado el control de esfínteres, logrado una normalización del sueño y han disminuido las alucinaciones y los episodios de agresividad.

Discusión

Estos 2 casos ilustran las principales enfermedades con las que suelen confundirse inicialmente los casos de encefalitis anti-NMDAR. La presentación del primer caso con fiebre, cefalea y alteración del nivel de conciencia, acompañadas de una crisis tónico-clónica generalizada y un LCR de características inflamatorias, obliga en primer lugar a descartar un proceso viral. Resultan de especial relevancia entre éstos la meningoencefalitis herpética (EH) y, en algunos casos, la rabia, dado que su amplio espectro clínico puede solaparse con la encefalitis anti-NMDAR⁵. El VHS tiene elevada morbilidad y un tratamiento antiviral curativo. Se caracteriza por una rápida presentación con síntomas focales y disminución del nivel de conciencia. Debido a la afinidad del virus por el sistema límbico, se acompaña de alteraciones de la memoria y del comportamiento⁶. El diagnóstico se apoya en los hallazgos neurorradiológicos y del LCR que señalan una encefalitis hemorrágica, y se confirma mediante la PCR del virus, una prueba con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 98%⁷. La rabia produce prominentes alteraciones psiquiátricas, alteración del nivel de conciencia, movimientos anormales, hipersalivación y otras alteraciones autonómicas que recuerdan a la fase aguda del síndrome por anticuerpos contra NMDAR. No tiene tratamiento, y su mortalidad es del 100%. El diagnóstico se confirma por cultivo celular o PCR del virus. La encefalitis anti-NMDAR puede presentar una fase prodrómica similar a una infección viral. Sin embargo, existen diferencias clínicas que pueden orientar hacia el diagnóstico. Las manifestaciones psiquiátricas son mucho más frecuentes, aparecen en casi todos los pacientes, y representan a menudo la primera manifestación^{4,5}. Los trastornos del movimiento típicos, como muecas orofaciales, movimientos coreiformes, de pataleo o distonías de extremidades señalan el diagnóstico de encefalitis anti-NMDAR.

Los 2 casos presentados tenían síntomas psiquiátricos prominentes. En el segundo, los episodios de agresividad e impulsividad, así como la manifestación de ideación suicida y las alucinaciones, señalaron inicialmente un cuadro psicótico. La psicosis es una alteración de la percepción de la realidad con alucinaciones, desorganización del pensamiento y un trastorno del comportamiento marcado por la impulsividad y la agresividad. Forma parte de numerosos trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia, el trastorno bipolar o la depresión. El consumo de drogas recreacionales o con fines terapéuticos, así como diversas enfermedades de origen neurológico, puede producir síntomas psicóticos. Descartar el origen orgánico de un cuadro psicótico típico es un tema de conflicto entre psiquiatras y neurólogos. Algunos aspectos pueden ayudar a diferenciarlos. Las alucinaciones auditivas se consideran tradicionalmente características de los cuadros psiquiátricos. Sin embargo, ni su presencia resulta patognomónica ni otro tipo de alucinaciones descarta las causas puramente psiquiátricas. Resulta importante definir posibles rasgos psicóticos en la personalidad previa del paciente. La presencia de otros síntomas o signos focales señala el origen orgánico. El 77% de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR comienzan con síntomas psiquiátricos, y éstos aparecen en el transcurso de la enfermedad en todos los pacientes³. Los familiares suelen referir cambios en el comportamiento o la personalidad, agresividad, alucinaciones visuales o auditivas, e ideas delirantes, a veces con contenido místico-religioso. En la fase de recuperación, muchos pacientes manifiestan abulia y retracción, con tendencia a la ecolalia y ecopraxia. Por lo general, estos síntomas responden poco a tratamientos antipsicóticos habituales.

La presencia de crisis epilépticas puede llevar a confusión. Algunos antiepilépticos, como el levetiracetam, utilizado en la primera paciente, tienen conocidos efectos secundarios psiquiátricos. El desarrollo de un cuadro psicótico tras una crisis epiléptica se ha catalogado como psicosis postictal⁸. En estos casos el hecho de que la psicosis pueda suceder a las crisis tras un periodo lúcido de hasta una semana, que pueda prolongarse hasta 3 meses y que se haya relacionado con antecedentes de encefalitis, indica que algunos pacientes diagnosticados de psicosis postictal podrían haber tenido una encefalitis anti-NMDAR. Sin embargo, las manifestaciones psiquiátricas de la encefalitis anti-NMDAR suelen preceder al desarrollo de crisis epilépticas.

Otro diagnóstico a tener en cuenta es el de síndrome neuroléptico maligno (SNM). Las 2 pacientes presentadas desarrollaron, en algún momento de la enfermedad, fiebre, alteración del nivel de conciencia, rigidez muscular y disautonomía, y ambas habían recibido neurolépticos. El SNM puede aparecer desde la primera dosis de medicación, se relaciona con más frecuencia con la escalada rápida de las dosis, dosis altas y neurolépticos clásicos. Suele presentar la tetrada sintomática de manera secuencial y rápida⁹. Estos síntomas son muy frecuentes en la encefalitis anti-NMDAR con o sin medicación neuroléptica previa¹⁰. Puede producirse también rabdomiólisis, con elevación de la CPK y daño renal agudo. Sin embargo, en la encefalitis anti-NMDAR los síntomas similares al SNM ocurren en el contexto de un cuadro clínico más amplio que generalmente incluye rasgos catatónicos y movimientos anormales. En los pacientes

Tabla 1 Diagnóstico diferencial de la encefalitis por anti-NMDA

Diagnósticos más frecuentes

Psicosis, esquizofrenia, catatonía, catatonía maligna

Infecciones o síndromes postinfecciosos (virales, *Mycoplasma*, PANDAS)

Drogas de abuso

Síndrome neuroléptico maligno

Encefalitis letárgica

Encefalopatía de Hashimoto

Entidades descriptivas que recuerdan a la encefalitis por anti-NMDA

Posesión demoníaca¹⁵

Síndrome autístico adquirido reversible en encefalitis aguda en niños¹⁶

Coma asociado con movimientos anormales y alteraciones cognitivas y del comportamiento de larga duración¹⁷

Encefalopatía coreica inmunomediada en la infancia¹⁸

Meningoencefalitis linfocítica aguda difusa*

Encefalitis límbica aguda reversible*

Encefalitis juvenil no herpética aguda en mujeres*

Encefalitis juvenil no herpética aguda*

Encefalitis aguda con crisis parciales refractarias*

PANDAS: enfermedad neuropsiquiátrica autoinmunitaria asociada con infección por *Streptococcus*.

* Algunos de estos pacientes inicialmente diagnosticados con estos términos descriptivos demostraron más tarde tener anticuerpos frente al receptor de NMDA¹⁹.

tratados con neurolépticos, la principal duda es si los síntomas comunes al SNM sólo se deben a la encefalitis, a un verdadero SNM o a la coexistencia de ambos procesos.

La encefalitis anti-NMDAR se ha confundido históricamente con diferentes enfermedades toxicometabólicas, infecciosas y autoinmunitarias, y múltiples procesos definidos con términos puramente descriptivos (tabla 1)¹⁵⁻¹⁹. Por ejemplo, la encefalitis letárgica está compuesta por un espectro sintomático que abarca desde el mutismo acinético hasta un cuadro hipercinético, o desde el insomnio hasta la hipersomnia. Esta variedad sintomática es difícilmente explicable por un mismo mecanismo etiopatogénico. Lo más probable es que dentro de cada variedad se escondan varias enfermedades, con mecanismos patogénicos diferentes. Así pues, no fue sorprendente que, al estudiar de manera retrospectiva el suero o el LCR de los pacientes con procesos definidos como "encefalitis y discinesias" o "encefalitis letárgica discinética", aproximadamente el 50% de los casos tuvieran anticuerpos anti-NMDAR^{5,11}. El descubrimiento de esta autoinmunidad no sólo redefine y unifica patogénicamente algunos de estos procesos, sino que señala la búsqueda de mecanismos similares para otras enfermedades cuya etiología no está establecida. Por ejemplo, algunos procesos con manifestaciones puramente psiquiátricas, alteraciones de memoria o síndromes de afectación límbica se deben a anticuerpos contra los receptores AMPA o GABAB^{12,13}.

La importancia de estas inmunidades sinápticas es que el curso clínico se correlaciona con la concentración de anticuerpos, particularmente en el LCR, y que, a pesar de la duración o gravedad de los síntomas, suelen responder

a la inmunoterapia. En cuanto al estudio básico, los anticuerpos alteran directamente a los antígenos sinápticos, y los cuadros clínicos son similares a los modelos animales en que los receptores han sido alterados genética o farmacológicamente¹⁴. Todo ello revela una nueva categoría de procesos del sistema nervioso central directamente mediados por anticuerpos contra receptores con funciones críticas en los procesos de memoria, aprendizaje, conducta y psicosis.

Aclaración

El presente trabajo se realizó durante la estancia del Dr. Jaime González-Valcárcel en la División de Neuro-Oncología de la Universidad de Pensilvania. Su dirección actual es Servicio de Neurología del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Financiación

Fuente de financiación: 2R01CA89054 (J. Dalmau).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61:25–36.
2. Lau CG, Zukin RS. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8:413–26.
3. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008;7:1091–8.
4. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*. 2009;66:11–8.
5. Gable MS, Gavali S, Radner A, Tilley DH, Lee B, Dyner L, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28:1421–9.
6. Tuzun E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist*. 2007;13:261–71.
7. Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Res*. 2006;71:141–8.
8. Alper K, Kuzniecky R, Carlson C, Barr WB, Vorkas CK, Patel JG, et al. Postictal psychosis in partial epilepsy: a case-control study. *Ann Neurol*. 2008;63:602–10.
9. Velamoor VR, Norman RM, Caroff SN, Mann SC, Sullivan KA, Antelo RE. Progression of symptoms in neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis*. 1994;182:168–73.
10. Sansing LH, Tuzun E, Ko MW, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3:291–6.
11. Dale RC, Irani SR, Brilot F, Pillai S, Webster R, Gill D, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in pediatric dyskinetic encephalitis lethargica. *Ann Neurol*. 2009;66:704–9.
12. Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol*. 2009;65:424–34.
13. Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol*. 2010;9:67–76.
14. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhou L, Tsou R, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci*. 2010;30:5866–75.
15. Sebire G. In search of lost time from "Demonic Possession" to anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol*. 2010;67:141–2.
16. DeLong GR, Bean SC, Brown III FR. Acquired reversible autistic syndrome in acute encephalopathic illness in children. *Arch Neurol*. 1981;38:191–4.
17. Sebire G, Devictor D, Huault G, Aicardi J, Landrieu P, Tardieu M. Coma associated with intense bursts of abnormal movements and long-lasting cognitive disturbances: an acute encephalopathy of obscure origin. *J Pediatr*. 1992;121:845–51.
18. Hartley LM, Ng SY, Dale RC, Church AJ, Martinez A, De Sousa C. Immune mediated chorea encephalopathy syndrome in childhood. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44:273–7.
19. Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology*. 2008;70:504–11.