

## Encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA en tres pacientes pediátricos no asociados a tumor

Anti-NMDA receptor encephalitis in three pediatric patients without associated tumor

Yesyka Sibila Jaramillo Orrego (1), Lina María López Ospina (1), Dagoberto Nicanor Cabrera Hemer (2)

### RESUMEN

La encefalitis asociada a anticuerpos contra el receptor N metil D aspartato (anti-R NMDA) fue descrita por primera vez en 2005. Hoy en día es la segunda causa de encefalitis autoinmune en la población pediátrica. A diferencia de la presentación en adultos, en niños la encefalitis anti-R NMDA se asocia en menor escala a tumores y los trastornos de movimiento son más comunes. Aquí presentamos tres casos en niños, con un rango de edad entre 3 y 7 años. Las discinesias fueron el síntoma de presentación en el primer caso, y no se evidenciaron síntomas psiquiátricos. La paciente posteriormente desarrolló un estatus convulsivo y deterioro de conciencia, con alteraciones del lenguaje. El segundo caso, luego de un periodo prodrómico, desarrolló cambios comportamentales, discinesias, disautonomía, estatus convulsivo y deterioro de conciencia. En ambos casos el desenlace fue favorable con el tratamiento y en el seguimiento ambos pacientes se encontraron con buena clase funcional. Se concluye que una alta sospecha diagnóstica que permita la instauración de un tratamiento adecuado y oportuno lleva a una recuperación funcional en el tiempo, y requiere el apoyo de un equipo multidisciplinario.

**PALABRAS CLAVE:** Anticuerpos anti-R NMDA, disautonomía, discinesias, encefalitis anti-R NMDA, estatus convulsivo, síntomas psiquiátricos (DECS).

### SUMMARY

The encephalitis associated with antibodies against N-methyl-D-aspartate Receptor (anti-R NMDA) was first described in 2005. Today it is the second leading cause of autoimmune encephalitis in the pediatric population. Unlike the presentation in adults, in children, it is less frequently associated with tumors but, movement disorders are more common. Here, we present two cases of children with anti-R NMDA encephalitis. The first one was three and a half years old at the time of diagnosis and the second was seven years old. Dyskinesias were the presenting symptom in the first case, and this patient showed no psychiatric symptoms. She subsequently developed a convulsive status and impaired consciousness with language disorders. The second case, after a prodromal period, developed behavioral changes, dyskinesias, dysautonomia, convulsive status and impaired consciousness. In both cases a good outcome was achieved with treatment and patients were found in good functional class status during the follow up. We conclude that reaching the appropriated diagnosis early on during the course of the disease allowed the establishment of the proper and timely treatment which leads to a good functional recovery over time. This usually requires the support of a multidisciplinary team.

**KEY WORDS.** Anti Encephalitis R NMDA, convulsive status, dysautonomia, dyskinesias, NMDA Antibodies R, psychiatric symptoms (MeSH).

(1) Residente de Neurología, Universidad de Antioquia, Medellín.

(2) Neurólogo, Neuropediatra, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Docente, Universidad de Antioquia, Medellín.

## INTRODUCCIÓN

La encefalitis por anticuerpos contra el receptor N Metil D Aspartato (anti-R NMDA) es un desorden neurológico agudo autoinmune reportado por Vitalianien en el 2005 en mujeres que cursaban con síntomas psiquiátricos, convulsiones, alteración de la memoria e hipoventilación central y se asoció a teratoma de ovario (1). El número de reportes con este tipo de compromiso neurológico asociado a autoinmunidad continuó en el tiempo, pero fue en el 2007 cuando Dalmau acuñó el término de encefalitis autoinmune contra el receptor NMDA (2, 3). El grupo de Dalmau describió una cohorte de mujeres que en su mayoría tenían teratoma de ovario; sin embargo, posteriormente se encontró evidencia de dicha entidad en pacientes de género masculino y en niños, no solo asociada a teratomas ováricos, sino a otros tipos de tumores como neoplasias pulmonares, y además se describió en pacientes sin neoplasias (4). Hasta ahora se han reportado incidencias variables desde 1-4% (5, 6). En niños se considera la segunda causa de encefalitis autoinmune después de la encefalomiелitis aguda desmielinizante ADEM (7). Por lo expuesto, esta entidad debe tenerse en cuenta siempre como un diagnóstico diferencial en pacientes con encefalitis, puesto que requiere un alto índice de sospecha y tiene posibilidades terapéuticas reales con buen pronóstico a largo plazo, pese a la gravedad de la presentación inicial.

### Presentación de los casos

Se describe el caso de tres niños con encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA, ninguno de ellos asociado a neoplasia.

El primer caso es el de una niña de 3,5 años que inició con un cuadro de alteración de la marcha, con cojera y discinesias, y posterior a esto presentó crisis epiléptica focal. Se realizó EEG, el cual fue normal, y una resonancia que mostró hiperintensidades en áreas corticales, hallazgo que se interpretó como edema posconvulsivo; se inició manejo con ácido valproico ambulatorio. Una semana más tarde reingresó por crisis convulsivas generalizadas de difícil manejo, persistencia de trastorno de la marcha, impersistencia motora, disartria, que posteriormente evolucionaron a afasia mixta y trastorno deglutorio, progresivamente deterioro del estado de conciencia, requiriendo manejo en UCI; para este entonces los paraclínicos TSH, ANAS, ENAS, C3, C4, factor reumatoideo, pruebas de función hepática y renal, vitamina B12, ácido fólico, ácidos orgánicos en orina, cromatografía de aminoácidos, amonio, estudios en líquido cefalorraquídeo, fueron negativos. Un segundo EEG mostró un ritmo de fondo desorganizado, actividad irritativa escasa central izquierda y frontal derecha, sin

lateralización ictal clara, que sugirió encefalopatía epiléptica secundaria a epilepsia focal. Se adicionaron nuevos anticonvulsivantes (levetiracetam, oxcarbamazepina y clobazam) y se realizó resonancia control, ya sin hiperintensidad, pero con tendencia a la atrofia cortical. Con ello se consideró un diagnóstico presuntivo de encefalitis autoinmune y se comenzó ciclo de metilprednisolona; al no haber mejoría se escaló a inmunoglobulina (400 mg/kg/día por cinco días). Se realizó búsqueda activa de neoplasia, la cual fue negativa, tanto en tórax como abdomen. Finalmente, los anticuerpos antirreceptor NMDA fueron positivos. Luego de ocho semanas de estancia hospitalaria, la paciente tuvo recuperación parcial, en el momento del alta tenía marcha con apoyo, pero severo compromiso del lenguaje y de la deglución, se continuó manejo multidisciplinario extrahospitalario y a los cuatro meses se documentó que el único déficit era una alteración leve para la articulación del lenguaje.

El segundo caso es el de una niña de 6 años con cuadro de rinorrea y síntomas respiratorios altos, fiebre intermitente y dolores oligoarticulares, quien posteriormente inició cambios de comportamiento y alteración de habilidades motrices y cognitivas tales como escribir y dibujar; además, trastornos del sueño. Quince días más tarde inició con movimientos coreoatetósicos en cuatro extremidades, pero de predominio en hemicuerpo izquierdo, impersistencia motora y disartria. Se inició estudio etiológico, descartándose endocrinopatías, autoinmunidad, causas carenciales y metabólicas entre ellas Wilson; en cuanto a la punción lumbar solo se encontró leve pleocitosis a expensas de mononucleares sin consumo de glucosa, con látex, cultivos negativos en LCR y enterovirus. La resonancia cerebral y el EEG fueron normales. Se decidió instaurar manejo con dexametasona IV con posterior mantenimiento de prednisolona oral y ácido valproico, con poca respuesta de los síntomas; ante este cuadro se decidió descartar encefalitis autoinmune, por lo que se solicitaron anticuerpos contra R NMDA y se inició tetrabenazina 2 mg/k/d y se inició búsqueda activa de neoplasia, la cual fue negativa, en vista de la mejoría parcial de los síntomas motores se dio de alta con seguimiento ambulatorio y en revisión posterior se evidenció empeoramiento de su cuadro con síndrome de ataxia, opsoclono mioclonos, por lo que se reingresa y en esta oportunidad se adicionó gammagrafía con MIBG, que fue negativa; de nuevo se instauró esteroide IV, al segundo día del inicio del esteroide llegó el reporte de Ac anti-R NMDA, el cual fue positivo, y se adicionó inmunoglobulina IV y se inició rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> cada semana por un mes, la evolución posterior fue favorable en cuanto a mejoría de la marcha y los síntomas motores.

El tercer caso es el de un niño de 7 años con cuadro de quince días de evolución de fiebre, cefalea, náuseas y vómito, recibió tratamiento sintomático y a los dos días inició con

habla incoherente y posterior trastorno de conducta, con agresividad y automatismos; una semana más tarde inició alucinaciones visuales y posteriormente discinecia oral; durante la hospitalización presentó disfunción autonómica consistente en alzas térmicas y taquicardias, además de alteración del ciclo sueño-vigilia, y requirió manejo en UCI. Se pensó en encefalitis, por lo cual se realizó punción lumbar, la cual fue normal; una resonancia también fue normal; en el EEG se evidenció estatus no convulsivo focal frontal. Se inició inmunoglobulina IV y se manejó con anticonvulsivantes endovenosos, con lo que se logró control del estatus convulsivo, pero persistió con alteración del estado de conciencia y discinesias, llegando a requerir gastrostomía. Los anticuerpos anti NMDA fueron positivos con títulos de 1:320, y se inició rituximab a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> cada semana por cuatro dosis, con buena respuesta, mejorando el mecanismo deglutatorio y del lenguaje, aunque persistió trastorno comportamental. Se hizo rastreo para neoplasias, siendo este negativo. En el seguimiento dos meses después, además del trastorno comportamental, continuaba con episodios ocasionales ictales, por lo que se inicia terapia de mantenimiento con micofenolato mofetil 1.000 mg/m<sup>2</sup> por un año y se suspende, persiste con dificultades en el ámbito familiar y con bajo rendimiento escolar, lo cual se asoció a TDAH previo a su encefalitis, se continúa con neuropsicología y se comienza desmonte gradual del ácido valproico, con buena tolerancia (Tablas 1-3).

## DISCUSIÓN

En general las encefalitis tienen una amplia gama de diagnósticos diferenciales tales como vasculitis del SNC, neuroinfecciones, desórdenes desmielinizantes, enfermedades psiquiátricas, sobredosis de medicamentos, síndrome neuroléptico maligno, síndrome de Rasmussen, entre otros. En cuanto al grupo de encefalitis autoinmunes, los signos y síntomas neurológicos y sistémicos no son específicos, por tanto se debe tener un alto índice de sospecha en pacientes con movimientos anormales, encefalopatía, convulsiones y alteraciones psiquiátricas, para poder iniciar un tratamiento temprano como en el caso de nuestros pacientes, reducir la mortalidad y mejorar el pronóstico a largo plazo (8-13).

La presentación de la encefalitis anti-R NMDA por lo general comienza con pródromos consistentes en síntomas similares a un cuadro viral con fiebre, cefalea, rinorrea, diarrea y/o vómito; dichos síntomas se encuentran hasta en el 48% de los niños, en las dos semanas siguientes estos pacientes inician síntomas psiquiátricos tales como cambios del comportamiento y personalidad, lo cual se ve hasta en el 87% de la población infantil, además de otras manifestaciones como ansiedad, delirio, paranoia y catatonía, por ello es común que su ingreso inicial sea a unidades psiquiátricas (7, 14); además se ven manifestaciones neurológicas, siendo común cuadros de movimientos anormales como discinesias orofaciales en el 84%, distonías en un 32%, crisis oculogiras, rigidez, e incluso se ha reportado opsoclonos mioclonos (4,

**Tabla 1. Descripción clínica de los casos.**

Caso	Edad años	Tiempo evolución pródromo - alta hospitalaria	Pródromos	Síntomas psiquiátricos	Movimientos anormales	Alteración ciclo circadiano	Convulsiones	Alteración de conciencia	Alteración de lenguaje	Alteración deglutatoria
1	3	76 días	Alteración marcha por cojera, fiebre, convulsión	No	Impersistencia motora, discinesias	No	Focal inicialmente, estatus posterior	Si	Disartria	Si
2	6	120 días	Síntomas respiratorios altos, dolores articulares	Alteración cognitiva	Coreoatetosis, impersistencia motora Ataxia, opsoclonos mioclonos	Si	Mioclonos	Si	Disartria	No
3	7	55 días	Fiebre, cefalea, náuseas, vómito	Agresividad, Alucinaciones visuales	Automatismos Discinesias orales	Si	Focal motor inicialmente luego estatus frontal	Si	Disartria	Si

**Tabla 2. Paraclínicos.**

Caso	Anticuerpos anti R NMDA	Resonancia	Punción Lumbar	Tamizaje en busca de neoplasia
1	Positivos	Inicial Hiperintensidad cortical Control atrofia cortical difusa	Dos normales	Fue negativo
2	Positivos	Normal	Pleocitosis mononuclear	Fue negativo
3	Positivos	Normal	Normal	Fue negativo

**Tabla 3. Tratamientos.**

Caso	Peso	Esteroides	Inmunoglobulina	Rituximab	Ciclofosfamida	Micofenolato	Antiepilépticos
1	15K	Metilprednisolona 30 mg/K /d IV por 3 días (1)	400mg/K/d IV por 5 días (2)	No	No	375 mg/d VO (3) al alta	Ácido valpróico Levetiracetam Oxcarbacepina
2	24K	Dexametasona 20 mg/m2/d IV (1)	25g /d por 2 días (2)	375mg/m2 semanal por un mes (3)	No	No	Ácido valpróico
3	23K	Dexametasona 60 mg/d IV por 2 días	(2) 400 mg/K/d IV por 5 días (1)	375mg/m2 semanal por un mes (3)	No	1g/m2 VO (4)	Fenitoína Ácido valpróico

Orden de administración de inmunosupresor en paréntesis, IV intravenoso, VO vía oral, K kilogramo

15). Las convulsiones se encuentran en el 77% de los niños y pueden presentarse crisis parciales, generalizadas, y aun desarrollar estatus convulsivos (4, 16). Nuestros pacientes concuerdan con la literatura en cuanto a la presentación de pródromos, discinesias, opsoclon mioclono en uno de los pacientes, estatus convulsivo, alteración del estado de conciencia, alteración deglutoria y del lenguaje.

En cuanto a los problemas cognitivos, puede existir alteraciones de memoria predominantemente a corto plazo; sin embargo, dicho síntoma se subestima, puesto que la evaluación de los pacientes se hace difícil por los síntomas psiquiátricos, la alteración del lenguaje y de la conciencia; también se ha reportado amnesia en estos pacientes (9, 17).

La presentación en niños y adultos es similar, excepto que la disfunción autonómica y la hipoventilación central es menos frecuente y menos grave en los niños. No obstante, se ha visto hasta en el 86% de población infantil (9).

La asociación con algún tipo de tumor varía en función de la edad, sexo y etnia; Dalmau, en su cohorte de pacientes, encontró que mientras el 56% de mujeres mayores de 18 años tenían teratoma de ovario, en menores de 14 años la frecuencia era de 9%. En los varones la identificación de tumores es muy infrecuente. En general los tumores con mayor relación son teratoma de ovario, teratoma testicular y carcinoma de pulmón de células pequeñas (9, 17). Por ello, en los tres casos se realizó un completo tamizaje en busca de neoplasias y concorda-

mos con la literatura en cuanto a la poca frecuencia de tumores en niños.

En cuanto al diagnóstico definitivo, se establece mediante un cuadro sugestivo y la demostración de anticuerpos contra la subunidad NR1 del receptor NMDA en suero o LCR. En estudios de LCR se ha encontrado pleocitosis linfocítica en el 87% de los pacientes, en general menos de 200 células/mm<sup>3</sup>, con concentración de proteínas normal o ligeramente aumentada (4, 17). En cuanto al electroencefalograma, es muy frecuente en estadios iniciales encontrar ritmos de fondo lentos y desorganizados (9); se ha descrito además un patrón altamente sugestivo de este tipo de encefalitis como es el delta brush (18).

La resonancia es normal en el 50% de los casos. En el otro 50% se pueden encontrar hiperintensidades no específicas en Flair, en áreas de hipocampo, cerebelo, corteza frontobasal, corteza insular, tallo cerebral y, de forma ocasional, en médula espinal (9).

En pacientes con trastorno de movimiento hiperkinético las imágenes de PET muestran hipermetabolismo en los ganglios basales contralateral a las extremidades afectadas (19), aunque hay un reporte de la literatura con hipometabolismo, y sugieren que esto depende del estadio de la enfermedad (20).

El tratamiento debe centrarse en la inmunoterapia temprana y en la detección y extirpación del tumor en caso de existir, puesto que ello se ha asociado a una recuperación más rápida y reducción de la morbilidad (21).

La inmunoterapia actual incluye en primera línea corticosteroides metilprednisolona 1g/d por cinco días, plasmaféresis e inmunoglobulina 0,4g/k por día durante cinco días, y como segunda línea rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> cada semana por un mes, combinado con ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup>, dada con la primera dosis de rituximab (8, 22). La segunda

línea de manejo estaría indicada para los pacientes en quienes no se documente tumor, a quienes por algún motivo se les retrasó el diagnóstico, o pacientes con enfermedad refractaria severa (4).

Durante la fase aguda de la enfermedad muchos pacientes requieren manejo hospitalario prolongado incluso durante tres a cuatro meses, y al egreso deberían continuar con manejo interdisciplinario (8).

En cuanto al pronóstico cabe resaltar que, a pesar de la gravedad de la presentación inicial, el 75% de los pacientes se recupera por completo o presentan un déficit residual leve; el 25% fallece o tiene secuelas graves (17). Nuestros pacientes, no obstante la severidad de sus cuadros, presentaron desenlaces favorables. Los síntomas residuales por lo general se relacionan con disfunción límbica y frontal; sin embargo, a largo plazo, en seguimientos de cohortes se ha reportado mejoría de estos síntomas, al igual que de los síntomas conductuales y los problemas de lenguaje (4).

Para finalizar, las encefalitis autoinmunes representan un reto, por lo cual se necesita un alto índice de sospecha, pues habría que descartar múltiples diagnósticos diferenciales como patologías que impliquen cambios agudos del comportamiento, convulsiones y movimientos anormales; dicho sea de paso, el espectro es amplio, de ahí que es fundamental hacer el ejercicio diagnóstico ágilmente pues el cuadro requiere la instauración de una terapia pronta y apropiada para mejorar el pronóstico, la que de no instaurarse podría llevar al deceso del paciente. Ha de recordarse que la recuperación toma meses y requiere un enfoque multidisciplinario que incluye rehabilitación física, terapia ocupacional, terapia de lenguaje con seguimiento psiquiátrico y neurológico (9, 19).

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

- VITALIANI R, MASON W, ANCES B, JIANG Z, DALMAU J. Paraneoplastic Encephalitis, Psychiatric Symptoms, and Hypoventilation in Ovarian Teratoma. *Ann Neurol*. 2005;58(4):594-604.
- DALMAU J, TÜZÜN E, WU H, MASJUAN J, ROSSI JE, VOLOSCHIN A, ET AL. Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61(1):25-36.
- DALMAU J, GLEICHMAN AJ, HUGHES EG, ROSSI JE, PENG X, DESSAIN SK, ET AL. Effects of antibodies 2009;7(12):1091-8.
- 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 Jul;66(1):11-8.
- 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*. Elsevier Ltd; 10(12):835-44.
- PRÜSS H, DALMAU J, HARMS L, HÖLTJE M, AHNERT-HILGER G, BOROWSKI K, ET AL. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology* 2010 Nov;75(19):1735-9.
- ARMANGUE T, TITULAER MJ, MÁLAGA I, BATALLER I, GABILONDO I, GRAUS F, ET AL. Pediatric anti-N-

- methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr*. 2013 Apr;162(4):850-6.e2.
8. DALMAU J, LANCASTER E, MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ E, ROSENFELD MR, BALICE-GORDON R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. Elsevier Ltd; 2011 Jan;10(1):63-74.
  9. JONES KC, BENSELER SM, MOHARIR M. Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Neuroimaging Clin N Am*. Elsevier Inc; 2013 May;23(2):309-20.
  10. GONZÁLEZ-VALCÁRCEL J, ROSENFELD MR, DALMAU J. Differential Diagnosis of Encephalitis due to Anti-NMDA Receptor Antibodies. *Neurol*. (English Ed.). Elsevier; 2010 Jan;25(7):409-13.
  11. PEERY HE, DAY GS, DUNN S, FRITZLER MJ, PRÜSS H, DE SOUZA C, ET AL. Anti-NMDA receptor encephalitis. The disorder, the diagnosis and the immunobiology. *Autoimmun Rev*. Elsevier B.V.; 2012 Oct;11(12):863-72.
  12. KURIAN M, FLUSS J, KORFF C. Anti-NMDA receptor encephalitis: The importance of early diagnosis and aggressive immunotherapy in tumor negative pediatric patients. *Eur J Paediatr Neurol*. European Paediatric Neurology Society 2012 Nov;16(6):764-5.
  13. GREINER H, LEACH JL, LEE K-H, KRUEGER DA. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting with imaging findings and clinical features mimicking Rasmussen syndrome. *Seizure*. BEA Trading Ltd; 2011 Apr;20(3):266-70.
  14. KUNG DH, QIU C, KASS JS, REPORT C. Case Reports Psychiatric Manifestations of Anti-NMDA Receptor Encephalitis in a Man without Tumor. *PSYM* [Internet]. Elsevier Inc; 2011;52(1):82-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psym.2010.11.010>
  15. KURIAN M, LALIVE PH, DALMAU JO, HORVATH J. Opsoclonus-Myoclonus Syndrome in Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Arch Neurol*. 2009;67(1):1-5.
  16. LEE M, LAWN N, PRENTICE D, CHAN J. Anti-NMDA receptor encephalitis associated with ictal asystole. *J Clin Neurosci*. Elsevier Ltd; 2011 Dec;18(12):1716-8.
  17. DALMAU J, GLEICHMAN AJ, HUGHES EG, ROSSI JE, PENG X, DESSAIN SK, ET AL. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies 2008;7(12):1091-8.
  18. SCHMITT SE, PARGEON K, FRECHETTE ES, HIRSCH IJ. Extreme delta brush receptor encephalitis; 2012.
  19. SALVUCCI A, DEVINE IM, HAMMOND D, SHE'ETH RD. Pediatric anti-NMDA (N-methyl D-aspartate) receptor encephalitis. *Pediatr Neurol*. Elsevier Inc; 2014 May;50(5):507-10.
  20. ZHANG H-L, WU J. Cortical metabolism detected by PET in NMDA receptor encephalitis. *Pediatr Neurol*. Elsevier Inc.; 2011 Jan;44(1):78; author reply 78-9.
  21. BREESE EH, DALMAU J, LENNON VA, APIWAT-TANAKUL M, SOKOL DK. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: early treatment is beneficial. *Pediatr Neurol*. Elsevier Inc.; 2010 Mar;42(3):213-4.
  22. TITULAER MJ, MCCracken L, GABILONDO I, ARMANGUÉ T, GLASER C, HIZUKA T, ET AL. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. Elsevier Ltd; 2013 Feb;12(2):157-65.