

Encefalite antirreceptor NMDA: a arte de montar quebra-cabeças

Anti-NMDA-receptor encephalitis: the art of solving puzzles

Encefalite antirreceptor NMDA: el arte de resolver rompecabezas

Louis Fernando Marques de Almeida¹

1. Médico, residente em Neurologia no Hospital do Servidor Público Estadual – IAMSPE, departamento de Neurologia, São Paulo- SP, Brasil. Orcid: 0000-0002-5020-4592

Resumo

Introdução. Encefalite autoimune (EAI) corresponde a um grupo de doenças em que há produção de anticorpos contra autoantígenos neuronais, estima-se uma incidência de 20% de todas as encefalites no norte da Europa. Encefalite por anticorpos antirreceptor N-metil-D-aspartato (NMDA) é a causa mais comum de EAI, classicamente afeta mulheres jovens com uma apresentação aguda ou subaguda de sintomas psiquiátricos, epilepsia, déficit cognitivo, rebaixamento do nível de consciência e disfunção autonômica. **Objetivo.** Esta revisão busca difundir o entendimento da encefalite antirreceptor NMDA além do público de neuroimunologistas. **Método.** Foi realizada uma revisão na base de dados eletrônica MEDLINE (acessada via Pubmed), EMBASE e Cochrane. A busca se deu entre os meses de abril a junho de 2020, usando os descritores em saúde de acordo com o *Medical Subject Headings* (MeSH): encefalite, encefalite antirreceptor de N-metil-D-aspartato. Foram incluídos apenas artigos completos em inglês ou português. Foram excluídos trabalhos duplicados, sem um diagnóstico definido, relatos de caso único ou com experimentos animais. **Resultados.** Foram obtidos 869 artigos completos em inglês ou português. Pela sua qualidade, originalidade e relevância para o assunto, 27 artigos foram selecionados para esta revisão. **Conclusão.** Com uma apresentação clínica variável, esta moléstia assemelha-se a um quebra-cabeça, permanecendo como um desafio diagnóstico, que facilmente pode ser conduzido como doença psiquiátrica estrita, mesmo por profissionais experientes.

Unitermos. Encefalite antirreceptor de N-metil-D-aspartato; encefalite; doenças autoimunes do sistema nervoso; autoimunidade; teratoma

Abstract

Introduction. Autoimmune encephalitis (AE) corresponds to a group of diseases in which antibodies against neuronal autoantigens are produced, the estimated incidence is 20% of all encephalitis in northern Europe. Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antibody encephalitis is the most common cause of AE, classically affects young women with an acute or subacute presentation of psychiatric symptoms, epilepsy, cognitive impairment, decreased level of consciousness and autonomic dysfunction. **Objective.** This review seeks to spread the understanding of anti-NMDAR encephalitis beyond the public of neuroimmunologists. **Method.** A review was made in the electronic database MEDLINE (accessed via Pubmed), EMBASE and cochrane. The search was carried out from April to June 2020, using the health descriptors according to the Medical Subject Headings (MeSH): Encephalitis, Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. Only complete articles in English or Portuguese were included. Duplicate articles, cases without a definite diagnostic, single case reports or with animal experiments were excluded. **Results.** Initially, 869 complete articles were obtained in English or Portuguese. For their quality, originality and relevance to the subject, 27 articles were selected for this review. **Conclusion.** With a variable clinical presentation, this condition resembles a puzzle, remaining a diagnostic challenge, that can easily be managed as a strict psychiatric disease, even by experienced professionals.

Keywords. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis; encephalitis; autoimmune diseases of the nervous system; autoimmunity; teratoma

Resumen

Introducción. La encefalitis autoinmune (EAI) corresponde a un grupo de enfermedades en las que se producen anticuerpos contra autoantígenos neuronales, la incidencia estimada es del 20% de todas las encefalitis en el norte de Europa. La encefalitis por anticuerpos anti-receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) es la causa más común de EAI, afecta clásicamente a mujeres jóvenes con una presentación aguda o subaguda de síntomas psiquiátricos, epilepsia, deterioro cognitivo, disminución del nivel de conciencia y disfunción autonómica. **Objetivo.** Esta revisión busca difundir la comprensión de la encefalitis anti NMDA más allá del público de neuroinmunólogos. **Método.** Se realizó una revisión en la base de datos electrónica MEDLINE (accesible a través de Pubmed), EMBASE y cochrane. La búsqueda se llevó a cabo de Abril a Junio de 2020, utilizando descriptores de salud de acuerdo con lo Medical Subject Headings (MeSH): encefalitis, encefalitis antirreceptor N-metil-D-aspartato. Solo se incluyeron artículos completos en inglés o portugués. Se excluyeron los trabajos duplicados, sin diagnóstico definido, informes de casos únicos o con experimentos con animales. **Resultados.** Inicialmente, se obtuvieron 869 artículos completos en inglés o portugués. Por su calidad, originalidad y relevancia para el tema, 27 artículos fueron seleccionados para esta revisión. **Conclusión.** Con una presentación clínica variable, esta condición se asemeja a un rompecabezas, sigue siendo un desafío de diagnóstico, puede manejarse fácilmente como una enfermedad psiquiátrica estricta, incluso por profesionales experimentados. **Palabras clave.** Encefalitis antirreceptor N-metil-D-aspartato; encefalitis; enfermedades autoinmunes del sistema nervioso; autoinmunidad; teratoma

Trabalho realizado no Hospital do Servidor Público Estadual – IAMSPE, São Paulo -SP, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 14/06/2020

Aceito em: 10/11/2020

Endereço de correspondência: Louis Fernando M Almeida. IAMSPE. R. Pedro de Toledo 1800, Vila Clementino, São Paulo-SP, Brasil. CEP 04039-000. Fone (11) 4573-9000. E-mail: louislz@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Encefalite autoimune (EAI) corresponde a um grupo de doenças em que há produção de anticorpos contra autoantígenos neuronais¹. Estima-se que representem 20% de todas as encefalites no norte da Europa². Encefalite por anticorpos antirreceptor N-metil-D-aspartato (NMDAR) é a causa mais comum de EAI, há uma incidência mundial de 1,5 casos por milhão de habitantes por ano³.

Encefalite anti-NMDAR é uma afecção mediada principalmente por autoanticorpos contra a subunidade GluN1 do receptor NMDA⁴. O mecanismo envolvido é pela infiltração no encéfalo de células B, plasmócitos, células T CD4 e com menor frequência T CD8, havendo pouca perda

neuronal comparado com outras encefalites^{3,5,6}. A moléstia pode ser desencadeada pela encefalite do vírus Herpes simplex prévia (HSV)⁷ ou por neoplasias, cabendo destaque ao teratoma ovariano⁸. Este tipo de tumor frequentemente apresenta componentes neurogliais e infiltrados inflamatórios, principalmente células B⁹.

Classicamente afeta mulheres jovens com uma apresentação aguda ou subaguda de sintomas psiquiátricos, epilepsia, déficit cognitivo, rebaixamento do nível de consciência e disfunção autonômica¹⁰. Com uma apresentação clínica variável, esta enfermidade assemelha-se a um quebra-cabeça, permanecendo como um desafio diagnóstico e que facilmente pode ser conduzido como distúrbio psiquiátrico estrito, mesmo por profissionais experientes.

MÉTODO

Este artigo é uma revisão descritiva, realizado através de dados obtidos nas plataformas eletrônicas MEDLINE (acessada via Pubmed), EMBASE e cochrane. A busca se deu entre os meses de abril a junho de 2020, usando os descritores em saúde em inglês e português de acordo com o *Medical Subject Headings* (MeSH): *Encephalitis*, *Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis*.

Foram incluídos apenas artigos completos em inglês ou português. Foram excluídos trabalhos duplicados, sem um

diagnóstico definido, relatos de caso único ou com experimentos animais.

A busca foi conduzida por pesquisador único, seguindo três passos: análise da correspondência do título do artigo com o tema proposto, leitura do resumo do artigo e posterior leitura integral dos trabalhos selecionados na etapa anterior.

RESULTADOS

Foram obtidos 869 artigos completos em inglês ou português. Pela sua qualidade, originalidade e relevância para o assunto foram selecionados 27 trabalhos para esta revisão. Os itens estudados dividem-se em: incidência, mecanismo fisiopatológico, quadro clínico, exames complementares, diagnóstico, diagnóstico diferencial, tratamento e prognóstico.

DISCUSSÃO

A maioria dos casos de encefalite anti-NMDAR ocorre no sexo feminino, 63-91%, com idade média de 23 anos^{8,11-13} e classicamente ligada ao teratoma ovariano (94%)³. Os sintomas iniciais mais comuns são: cefaleia, febre, diarreia, náuseas, vômitos e precedem em duas semanas os sintomas psiquiátricos e neurológicos¹⁰. Dos casos confirmados, 77% são inicialmente avaliados por psiquiatras devido a alterações do comportamento e 23% por neurologistas em consequência de manifestações neuropsiquiátricas⁸.

Estima-se um atraso de cinco semanas entre o início dos sintomas e o correto diagnóstico⁸ (Tabela 1). Após o pródromo, a apresentação clínica tende a variar de acordo com a idade e o sexo. Nas crianças (<12 anos), os sintomas mais comuns são: crise epiléptica, insônia e irritabilidade. Em adultos (≥ 18 anos) predominam distúrbios comportamentais e psicose¹¹. No sexo masculino o quadro mais frequente é de convulsões e nas mulheres desordens psiquiátricas^{11,13}, como: alterações de comportamento, agitação, paranoia, psicose, catatonia, alucinações auditivas ou visuais⁸.

Distúrbios do movimento estão presentes em 75% dos casos em adultos e 95% em crianças e servem de parâmetro para o diagnóstico¹¹, sendo os mais comuns: discinesias orofaciais ("*lip smacking*", "*grimacing*"), coreoatetose e distonia¹⁰.

Na investigação com ressonância magnética (RM), 55% dos pacientes tem achados anormais, como: hipersinal em T2/FLAIR nos lobos temporais (22%), córtex cerebral (17%), cerebelo (6%), tronco cerebral(6%)⁸. O eletrencefalograma tem achados anormais em 96% dos pacientes¹⁵, o padrão "*extreme delta brush*" tem boa especificidade, mas é presente em apenas 30% das encefalites anti- NMDAR¹⁶. O liquor encontra-se alterado em 79-83% dos casos¹¹, com pleocitose em 68%¹⁷, e bandas oligoclonais em 67%⁸. Além disso a análise do liquor tem papel fundamental com a

identificação de anticorpos IgG contra a subunidade GluN1 do receptor NMDA dada sua alta especificidade¹⁰.

Tabela 1. Critérios diagnósticos para encefalite antirreceptor NMDA.

| Provável encefalite antirreceptor NMDA¹ |
|---|
| O diagnóstico pode ser feito se preencher três dos critérios abaixo: |
| 1. Instalação rápida (menos de três meses) de pelo menos quatro dos seis grupos principais de sintomas: |
| <ul style="list-style-type: none">• Comportamento anormal (psiquiátrico) ou disfunção cognitiva• Prejuízo no discurso (pressão de fala, redução verbal, mutismo)• Crises epiléticas• Distúrbios do movimento, discinesias, rigidez/postura anormal• Rebaixamento do nível de consciência• Disfunção autonômica ou hipoventilação central |
| 2. Pelo menos um dos seguintes resultados de exames complementares: |
| <ul style="list-style-type: none">• EEG anormal (lentificação focal ou difusa, atividade desorganizada, atividade epileptiforme ou "extreme delta brush")• LCR com pleocitose ou bandas oligoclonais |
| 3. Exclusão razoável de outros distúrbios |
| O diagnóstico também pode ser definido na presença de três sintomas citados no item 1 se confirmado teratoma sistêmico. |
| Encefalite antirreceptor NMDA definida¹ |
| O diagnóstico pode ser feito na presença de um ou mais sintomas citados no item 1 e título positivo de anticorpos ² IgG contra a subunidade GluN1 do receptor NMDA no liquor ou soro, após exclusão razoável de outros distúrbios. |
| 1- Pacientes com história de encefalite por HSV ou encefalite japonesa B nas semanas anteriores podem ter recorrência de sintomas neurológicos imunomediados. |
| 2- O teste com anticorpos deve incluir LCR. Se apenas teste sérico disponível, testes confirmatórios devem ser incluídos (ex: imuno-histoquímica de tecidos). |

Fonte: Graus F et al, 2016¹².

O diagnóstico diferencial é extenso, cabendo destaque às doenças autoimunes e infecciosas. Causas autoimunes que devem ser descartadas: encefalopatia de Hashimoto, lúpus com acometimento neuropsiquiátrico, encefalomielite aguda disseminada, síndrome de Sjögren, vasculite de

sistema nervoso central, encefalite de Rasmussen. Das causas infecciosas a serem consideradas: encefalite japonesa B, Herpesvírus humano tipo 6, HSV, varicela-zoster, enterovírus, arbovírus, doença de Creutzfeldt-Jakob, HIV, sífilis^{2,7,12}.

Outras doenças podem estar associadas antes, durante ou após o curso da encefalite anti-NMDAR, em 5% dos casos os pacientes apresentam evidência clínica ou radiológica de doença desmielinizante, notadamente doença do espectro da neuromielite óptica (NMO)¹⁸. Anticorpos anti-aquaporina 4 e anti-MOG (glicoproteína da mielina do oligodendrócito) podem ser detectados^{18,19}.

O tratamento geralmente é feito de forma escalonada. Como primeira linha tem-se corticoides, imunoglobulina ou plasmaférese associado a remoção de um possível teratoma identificado. A corticoterapia atua suprimindo linfócitos ativados, reduzindo citocinas pró-inflamatórias e a diferenciação de células efectoras. A imunoglobulina otimiza a depuração de IgG patogênicas, bloqueia os receptores FC gamma e interfere na ativação de linfócitos B e T^{17,20}.

A segunda linha de tratamento é feita em casos selecionados, geralmente em pacientes com diagnóstico tardio ou naqueles sem associação com tumor. Como opções tem-se o Rituximabe, que depleta linfócitos B ao ligar-se ao antígeno CD20, ou ciclofosfamida, que age primariamente inativando linfócitos T regulatórios CD4 E CD25¹⁷.

Para os 10% de casos refratários pode ser tentado uma terceira linha de tratamento¹¹. O Bortezomibe, um inibidor

do proteassoma 26S, é uma opção, mas sua efetividade requer maior validação, considerado efetivo em poucas séries de casos^{21,22}, porém com resposta clínica limitada e desfecho semelhante ao curso natural da doença²³. No grupo de pacientes não responsivos ao Rituximabe, o uso de Tocilizumabe, um antagonista do receptor de interleucina - 6, está associado a um melhor desfecho (avaliado pela escala de Rankin modificada) após dois e 24 meses do início da medicação se comparado àqueles mantidos em uso de Rituximabe ou sem novas intervenções²⁴.

O prognóstico, com relação a disfunção neuropsicológica, é favorável em 74,3% dos pacientes, o restante permanece com déficits importantes ou evoluem a óbito²⁵. Em adultos tratados nos primeiros três meses do início dos sintomas, o comprometimento cognitivo parece ser menor do que aqueles tratados tardiamente ou os não tratados²⁶. Segundo o escore NEOS (*anti-NMDAR Encephalitis One-Year Functional Status*), são preditores independentes de pior status funcional após um ano: admissão em UTI, atraso no tratamento > quatro semanas, ausência de melhora clínica dentro de quatro semanas, RM anormal, liquor com leucócitos >20 cel/ μ L²⁷.

CONCLUSÃO

Tal qual um quebra-cabeça, o desafio é combinar peças embaralhadas para formar um todo. A apresentação clínica clássica da doença ocorre em mulheres jovens associado a

teratomas, é importante ficar atento também a formas menos comuns da doença como em crianças e homens.

A encefalite anti-NMDAR tem descrição relativamente recente, com o melhor entendimento e tratamento, passou-se de uma moléstia outrora com alta morbidade e mortalidade para uma doença em que maioria dos pacientes sobrevive, ficando muitas vezes com poucas sequelas.

Talvez pela constelação de sintomas e possivelmente por ser um tema pouco difundido ou debatido entre não neurologistas que se tem um baixo nível de suspeição. A identificação e tratamento precoce são fundamentais, já que esta é uma causa reversível de déficit cognitivo.

REFERÊNCIAS

- 1.Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens: pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 2012;8:380-90. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.99>
- 2.Granerod J, Ambrose HE, Davies NWS, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, *et al.* Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: A multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:835-44. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70222-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70222-X)
- 3.Dalmau J, Tüzün 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. <https://doi.org/10.1002/ana.21050>
- 4.Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis in psychiatry. *Curr Psychiatry Rev* 2011;7:189-93. <https://doi.org/10.2174/157340011797183184>
- 5.Martinez-Hernandez E, Horvath J, Shiloh-Malawsky Y, Sangha N, Martinez-Lage M, Dalmau J. Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurology* 2011;77:589-93. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318228c136>
- 6.Bien CG, Vincent A, Barnett MH, Becker AJ, Blümcke I, Graus F, *et al.* Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain* 2012;135:1622-38. <https://doi.org/10.1093/brain/aws082>

7. Nosadini M, Mohammad SS, Corazza F, Ruga EM, Kothur K, Perilongo G, *et al.* Herpes simplex virus induced anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases. *Dev Med Child Neurol* 2017;59:796-805. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13448>
8. 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. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2)
9. Chefdeville A, Treilleux I, Mayeur ME, Couillault C, Picard G, Bost C, *et al.* Immunopathological characterization of ovarian teratomas associated with anti-N-methyl-D aspartate receptor encephalitis. *Acta Neuropathol Commun* 2019;7:38. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0693-7>
10. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld M, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70253-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70253-2)
11. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Lizuka 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;12:157-65. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1)
12. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, *et al.* A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391-404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
13. Wang W, Li J, Hu F, Wang R, Hong Z, He L, *et al.* Anti-NMDA receptor encephalitis: Clinical characteristics, predictors of outcome and the knowledge gap in southwest china. *Eur J Neurol* 2016;23:621-9. <https://doi.org/10.1111/ene.12911>
14. Sonderen AV, Arends S, Tavy DLJ, Bastiaansen AEM, Bruijin MAAM, Schreurs MWJ, *et al.* Predictive value of electroencephalography in anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:1101-6. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2018-318376>
15. 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;79:1094-100. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182698cd8>
16. Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, *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;133:1655-67. <https://doi.org/10.1093/brain/awq113>
17. Shin YW, Lee ST, Park KI, Jung KH, Jung KY, Lee SK, *et al.* Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756285617722347. <https://doi.org/10.1177/1756285617722347>

18. Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, Leypoldt F, McCracken L, Celluci T, *et al.* Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 2014;75:411-28. <https://doi.org/10.1002/ana.24117>
19. Hachohen Y, Absoud M, Hemingway C, Jacobson L, Lin J-P, Pike M, *et al.* NMDA receptor antibodies associated with distinct white matter syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2014;1:e2. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000002>
20. Jang Y, Lee S-T, Kim T-J, Jun J-S, Moon J, Jung K-H, *et al.* High albumin level is a predictor of favorable response to immunotherapy in autoimmune encephalitis. *Sci Rep* 2018;8:1-8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19490-z>
21. Scheibe F, Prüss H, Mengel AM, Kohler S, Nümann M, Köhnlein M, *et al.* Bortezomib for treatment of therapy-refractory anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2017;88:366-70. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003536>
22. Behrendt V, Krogias C, Reinacher-Schick A, Gold R, Kleiter I. Bortezomib treatment for patients with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol* 2016;73:1251-3. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.2588>
23. Shin YW, Lee ST, Kim TJ, Jun JS, Chu K. Bortezomib treatment for severe refractory anti-NMDA receptor encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5:598-605. <https://doi.org/10.1002/acn3.557>
24. Lee WJ, Lee ST, Moon J, Sunwoo JS, Byun JI, Lim JÁ, *et al.* Tocilizumab in autoimmune encephalitis refractory to rituximab: an institutional cohort study. *Neurotherapeutics* 2016;13:824-32. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0442-6>
25. McKeon GL, Robinson GA, Ryan AE, Blum S, Gillis D, Finke C, *et al.* Cognitive outcomes following anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A systematic review. *J Clin Exp Neuropsychol* 2018;40:234-52. <https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1329408>
26. Finke C, Kopp UA, Pruss H, Dalmau J, Wandinger KP, Ploner CJ. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:195-8. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2011-300411>
27. Balu R, McCracken L, Lancaster E, Graus F, Dalmau J, Titulaer MJ. A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2019;92:e244-52. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006783>