Encefalitis Autoinmune Anti receptor de NMDA (NMDAR): Reporte de caso

Autores

Edwin Fabian Forero Sanchez

Hernan Castro Vargas

Director:

Juan Carlos Gonzalez

Trabajo presentado como requisito para optar por el titulo de especialista en Neurofisiologia clinica con enfasis en Epilepsia
Escuela de Medicina
Universidad del Rosario
Bogota 2019

Encefalitis Autoinmune Anti receptor de NMDA (NMDAR): Reporte de caso

Edwin Forero*
Hernan Castro Vargas**

**Neurólogo Pediatra. Fellowship Neurofisiología con énfasis en Epilepsia. Universidad del Rosario Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.*
***Neurólogo. Fellowship Neurofisiología con énfasis en Epilepsia. Universidad del Rosario Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.*

RESUMEN

La encefalitis anti receptor NMDA (NMDAR), en un desorden severo, tratable y potencialmente reversible el cual se caracteriza por la presencia de alteraciones en el comportamiento, convulsiones y trastornos del movimiento. La presencia de anticuerpos contra el receptor del glutamato (anti NMDA) en plasma o líquido cefalorraquídeo es específico para el diagnóstico de la enfermedad. El reconocimiento temprano de la enfermedad es vital para el pronóstico del paciente, dado que el manejo precoz facilita la recuperación y reducción de la morbimortalidad. El tratamiento consiste en la utilizaciónn de corticoides, inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis como primera línea de terapia, y otros inmuno moduladores como (ciclofosfamida o rituximab) como segunda línea. La recuperación es lenta presentando una mejoría en la medida en que los títulos de anticuerpos disminuyen llegándose a una recuperación completa hasta en un 75% de los pacientes.

ABSTRACT:

Anti-NMDA receptor encephalitis (NMDAR), is a severe, treatable and potentially reversible disorder characterized by the presence of behavior alterations, seizures and movement disorders. The presence of antibodies against the glutamate receptor (anti-NMDA) in plasma or cerebrospinal fluid is specific for the diagnosis of the disease. The early recognition of the disease is vital for the prognosis of the patient, given that early management facilitates the recovery and reduction of morbidity and mortality. The first line therapy includes the use of corticosteroids, intravenous immunoglobulin or plasmapheresis, and other immuno-modulators such as (cyclophosphamide or rituximab) as a second line.
The recovery is slow, presenting an improvement in the degree to which the antibody titers decrease reaching a complete recovery in up to 75% of the patients.

INTRODUCCIÓN:

Inicialmente se describió en 2005 en 4 mujeres jóvenes que presentaban sintomatología psiquiátrica aguda, convulsiones, pérdida de memoria, encefalopatía e hipoventilación asociado con la presencia de teratoma ovárico. Se encontró que estas mujeres presentaban anticuerpos que eran reactivos a los antígenos de superficie neuronales (1). En 2008, Dalmau y cols, describen en una serie de pacientes de sexo femenino con síntomas neuro-psiquiátricos similares asociados a teratoma ovárico, encontrándose que los anticuerpos encontrados estaban dirigidos hacia los receptores de glutamato NMDA, NR1 y NR2 (2). En la actualidad se sabe que el síndrome no está restringido a mujeres adultas con teratoma ovárico, dado que también el síndrome se presenta en hombres y niños en ausencia de patología neoplásica (3).
Este desorden se ha convertido en la principal causa de encefalitis autoinmune en niños y adolescentes siendo el 40% de los pacientes menores de 18 años (4). La enfermedad se presenta en adultos y adolescentes con un curso predecible describiéndose incluso estadios que incluyen una fase prodrómica caracterizada por síntomas inespecíficos como fiebre, síntomas de infección viral. Posteriormente en el término de días a semanas aparecen las alteraciones comportamentales y síntomas psiquiátricos , alteración del estado de conciencia, movimientos anormales hasta finalmente presentar inestabilidad autonómica y respiratoria (2,5). En niños la sintomatología tiene una presentación diferente, con aparición de forma temprana de alteraciones en el comportamiento, que incluyen aparición de novo de rabietas, agitación, agresividad y cambios frecuentes en el humor o en la personalidad. La presencia de convulsiones usualmente de difícil manejo y trastornos del movimiento como disquinesias y movimientos coreicos y atetoides (5,6). Este artículo se enfoca en la encefalitis anti NMDAR en la edad pediátrica.

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Paciente de sexo femenino de 11 años de edad, quien ingresa al servicio de urgencias, por cuadro clínico de 7 días de evolución que inicia con dos episodios de 4 a 5 minutos de duración, de versión de la mirada, rigidez de extremidades superiores e inferiores, sin relajación de esfínteres, con posterior recuperación del tono, durante estudio intrahospitalario en otra institución es diagnosticada con epilepsia mioclónica juvenil, e inicia tratamiento con ácido valproico a dosis de 250 mg cada 12 horas; durante manejo intrahospitalario presenta labilidad emocional, ansiedad sobre estado de salud y familia, que recibe manejo no farmacológico por psiquiatría infantil. Posterior a egreso hospitalario, presenta episodio de agitación psicomotora, coprolalia, agresión física y verbal a miembros de la familia, pensamientos de muerte.

La paciente no registra otros antecedentes adicionales, el padre manifiesta dos meses de episodios de cefalea frontal, intensidad 8/10, no irradiada, tinnitus y sensación de mareo asociada, que resolvía con acetaminofén.

Hallazgos clínicos

Al examen físico, se encuentra alerta, parcialmente orientada, llanto fácil e inmotivado, poca colaboración con el examinador sin alteraciones motoras y con resto de examen neurológico dentro de límites normales.
A las 48 horas de ingreso inicia con crisis de características focales, conformando estatus epiléptico súper refractario, requiriendo manejo en UCI, con IOT, manejo con gastrostomía, trasqueostomia y con múltiples anticonvulsivantes y anestésicos.

En resonancia nuclear magnética cerebral se evidencia signos de hipertensión endocraneana, con alteración en la intensidad de la señal de hipocampo bilateral, así como cuerpo de hipocampo derecho que se comportan hiperintensos en T2 y FLAIR (discreto realce tipo paquimeningitis bilateral. (Figura1).

En video electro encefalograma se reporta hallazgo anormal compatible con lesión estructural izquierda y actividad epileptiforme en la presencia de crisis clínica.
Se realiza estudio no reactivo para anticuerpos contra citomegalovirus y virus de Epstein Barr, Herpes virus tipo I y II no detectados en LCR, complemento C3 1.56, C4 0.18. Anticuerpos DNA negativos, ENAS negativo, Cardiolipinas IgG e IgM negativos, anticoagulante lúpico positivo radio1.49, IgA e IgG dentro de límites normales, estudio de P-ANCA y C-ANCA negativos, y estudio para anticuerpos anti NMDA en suero y líquido cefalorraquídeo positivos.
En video electro encefalograma de se reporta hallazgo anormal por encefalopatía moderada en paciente en uso de medicación sedante, comparando con estudio previo se evidencia disminución del grado de epileptogénesis.
En cariotipo sin alteración cromosómica.

Durante estancia en UCI, recibe tratamiento médico con plasmaferesis y corticoides en bolo durante 5 días, al permanecer encefalopática, se inicia manejo con inmunoglobulina asociada a ciclofosfamida, posteriormente al descartar foco infeccioso se da inicio a manejo con rituximab con lo cual mostro mejoría.

Actualmente se encuentra en manejo con monoterapia con Levetiracetam con adecuada evolución, sin presencia de crisis desde hace mas de 3 años, con evidencia de un deficit cognitivo leve, sin embargo en manejo con educacion regular con apoyo escolar, En resonancia nuclear magnética de cerebro se evidencia leve acentuación de los surcos corticales de ambos hemisferios cerebrales, mayor de lo esperado para la edad, (Figura 2) y trazado electroencefalografico normal para la edad.

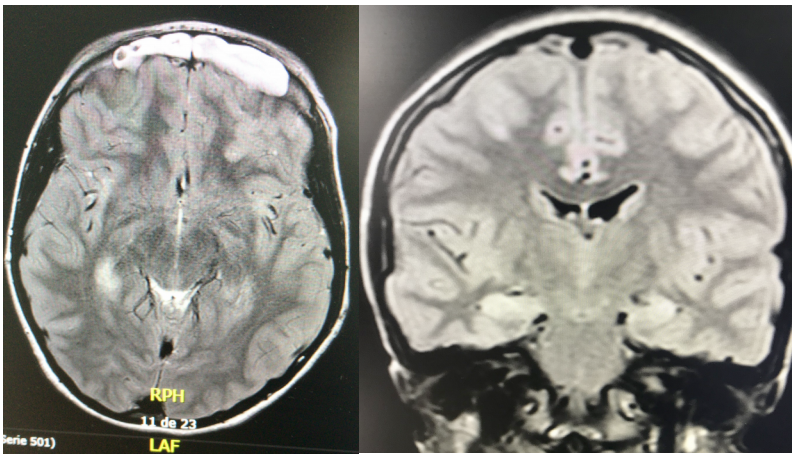

Figura 1. RNM cortes coronales y axiales con hiperintensidad en FLAIR en hipocampo bilateral con predominio derecho

Figura 2. RNM cerebral en corte axial con evidencia de acentuacion de surcos corticales mayor a los esperado para la edad

REVISIÓN DE LA LITERATURA

ENCEFALITIS AUTOINMUNE ANTI NMDA

Definición

Es una condición autoinmune mediada por anticuerpos antineuronales que se caracteriza por presentar manifestaciones severas predominantemente de la esfera mental como alteraciones de la conducta, del afecto, estados de catatonia y psicosis, además de trastornos del movimiento y convulsiones (7–9).

Epidemiologia

Es una de las principales causas de encefalitis en la población pediátrica (8), es más frecuente en pacientes jóvenes y en mujeres (9). En un estudio en reino unido, se determinó que el 4% de las encefalitis tanto de adultos como niños correspondían a una encefalitis anti NMDAR, siendo la causa inmune más común, la encefalomielitis aguda diseminada (ADEM) (5,10).
En una serie de casos realizada en 2009 en donde se incluyeron tanto niños como adultos, se encontró que el 40% de los casos correspondían a pacientes menores de 18 años, siendo un niño de 23 meses de edad el paciente más joven. En la serie de Dalmau y cols, se encontró que de los 100 pacientes revisados, 22 eran niños, los cuales tenían un tumor diagnosticado en el 55% de los casos (2,3,9).
En el California Encephalitis Project (CEP), la mitad de los niños con encefalitis idiopática y con presencia de sintomatología psiquiátrica, presentaban anticuerpos anti NMDAR, siendo su frecuencia cuatro veces más que las encefalitis causadas por Herpes simple, Varicela zoster y virus del Nilo occidental (9,11).
Existe una importante asociación entre la presencia de tumores y el desarrollo de encefalitis anti NMDAR. En mujeres la frecuencia entre teratoma ovárico y encefalitis es cerca al 62%, mientras en hombres solo el 22% de los pacientes tienen tumores asociados (teratoma testicular, tumor pulmonar de células pequeñas). En mujeres adolescentes menores de 18 y 14 años se encontró asociación con tumores en un 31% y 9% respectivamente (3,12).

Fisiopatología

Los receptores NMDA, son complejos tetraméricos compuestas por 2 subunidades NR1, con unión de glicina y NR2 con unión de glutamato. Están localizados en la membrana post sináptica y funcionan como canales catiónicos activados por ligando, teniendo una gran importancia en la plasticidad y transmisión sináptica (figura 1). Los auto anticuerpos en plasma y líquido cefalorraquídeo se ajustan a un epítope localizado en el dominio extracelular de las subunidades NR1 (13).
En la fase aguda la producción intratecal de anticuerpos anti NMDAR, inducen la internalización del receptor, la disminución en la expresión del receptor en la superficie neuronal, resulta en hipo actividad neuronal. En el estadio crónico, una vez disminuyen los niveles de auto anticuerpos producidos por las células plasmáticas se empieza a restaurar la barrera hematoencefálica, disminuyendo así los niveles de anticuerpos en líquidos cefalorraquídeo, expresándose nuevamente el receptor, y restableciéndose las funciones neuronales (14).

Manifestaciones clínicas

La encefalitis anti NMDAR se presenta como un síndrome con diferentes estadios que van desde un cuadro prodrómico inespecífico que puede incluir cefalea o fiebre, que evoluciona después de un periodo de días a la presentación de la sintomatología hasta la recuperación. El fenotipo tanto en adultos como en niños

es similar, a excepción de la disfunción autonómica y la hipoventilación que son más frecuentes en adultos (3,9,15).

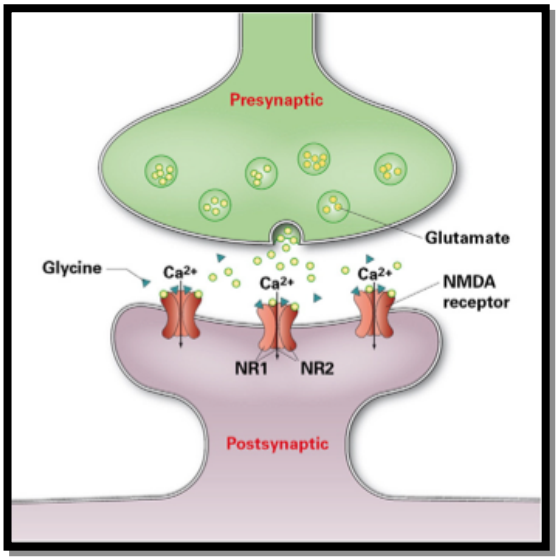

Figura 1. Receptores de glutamato tipo NMDA. Los receptores de glutamato compuestos de las unidades NR1 y NR2 , se encuentran en la membrana postsinaptica. Tomado de Wandinger K-P, Saschenbrecker S, Stoecker W, Dalmau J. Anti-NMDA-receptor encephalitis: a severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. J Neuroimmunol [Internet]. Elsevier B.V.; 2011

Síntomas Prodrómicos

Los principales síntomas en el momento de presentación de la enfermedad incluyen fiebre, cefalea, rinitis, vómito y diarrea, observándose en cerca de un 48-86% de los casos hasta 2 semanas antes del ingreso al hospital (3,9).

Los pacientes desarrollan al menos 3 de los siguientes síntomas hasta un mes después del inicio de la enfermedad: síntomas psiquiátricos, alteraciones del lenguaje, alteraciones de memoria, convulsiones, movimientos anormales, alteración del estado de conciencia, inestabilidad autonómica e hipoventilación tal como se muestra en la figura 2 (2).

Síntomas Psiquiátricos

Estos síntomas que involucran la esfera mental iincluyen la presencia de ansiedad, paranoia, miedo, psicosis, manía e insomnio. Las alteraciones en el comportamiento incluyen la aparición de rabietas, irritabilidad e hiperactividad y en ocasiones se observa agresividad, episodios de agitación, psicosis e incluso hipersexualidad. Síntomas psicóticos, manía e incluso catatonia han sido

reportados en adolescentes con encefalitis anti NMDAR. Con frecuencia la sintomatología psiquiátrica es inicialmente manejada como un síndrome neuroléptico maligno, por la presencia de rigidez, alteración autonómica y elevación de las enzimas musculares, diferenciándose por el no tener antecedentes del uso de neurolépticos (12,16). Se ha descrito además la presencia de insomnio, conducta aberrante, alucinaciones, pensamiento de contenido paranoide; el lenguaje se puede ver comprometido, aunque inicialmente puede evidenciar episodios de taquilalia, este presenta una reducción progresiva que puede llegar a manifestarse con mutismo (9).

Síntomas Neurológicos

Los principales síntomas neurológicos incluyen trastornos del movimiento, convulsiones y alteraciones cognitivas. La inestabilidad autonómica y los trastornos del sueño son más frecuentes en adultos y vistos con muy poca frecuencia en niños.
En cuanto a los trastornos del movimiento, se ha reportado en cerca del 85% de los casos de niños con la enfermedad, encontrándose disquinesias orales, coreo atetosis y distonías entre los más frecuentes seguidos por opistótonos y rigidez. Se han descrito pocos casos de mujeres con encefalitis por anti NMDAR con presencia de opsoclonus-mioclonus (9,17).

La presencia de disautonomias son síntomas infrecuentes en niños al igual que de severidad menor que las observadas en adultos. Otros síntomas como hipertemia, hipersalivación e incontinencia urinaria son frecuentemente reportados en pacientes con encefalitis anti NMDAR. La presencia de convulsiones tanto focales como generalizadas ha sido descrita hasta en un 77% de los casos, se puede presentar desde las etapas iniciales de la enfermedad (9). El estatus epiléptico no es infrecuente en estos pacientes llegándose a considerar el cuadro clínico inicialmente como un síndrome de Rasmussen (15).

Diagnostico

Neuroimagenes

La realización de neuroimagenes, sigue siendo después de las características clínicas la herramienta de mayor utilidad en el diagnóstico de la encefalitis anti NMDAR a pesar de su baja especificidad.
Las imágenes por tomografía axial computarizada (TAC) son de poca utilidad en el estudio de la patología debido a su poca sensibilidad. Por otro lado, la RNM cerebral puede ser normal en un 50% de los casos, observándose en el restante 50% imágenes no específicas de hiperintensidades en hipocampos, corteza frontal basal, ganglios basales, tallo cerebral y cordón espinal en las secuencias T2 y FLAIR. Estos cambios pueden ser transitorios y usualmente requieren de la utilización de medios de contraste para su detección. Las imágenes por espectroscopia por resonancia y las neuroimagenes funcionales (PET, SPECT) no

muestran anormalidades características de la enfermedad, existiendo escasa información al respecto (9,15,18).

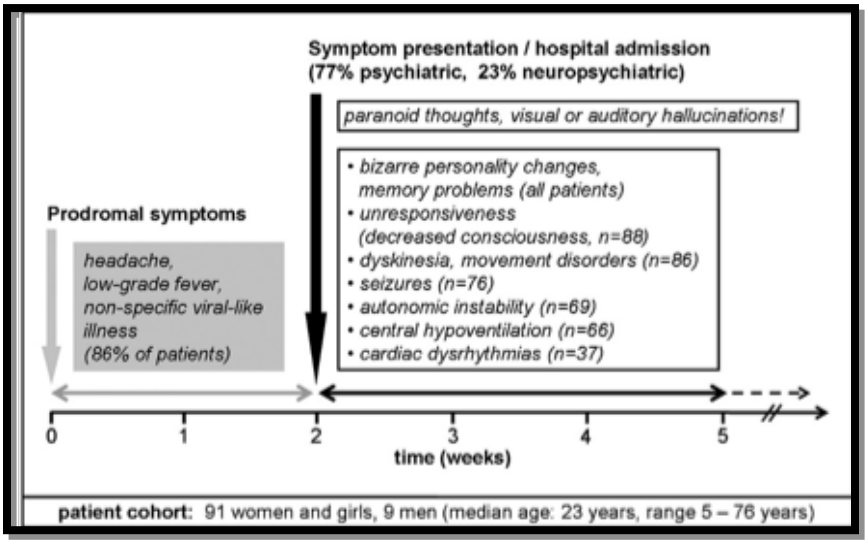

Figura 2. Características clínicas de los pacientes con encefalitis anti NMDAR. Tomado de Dalmau J, Gleichman AJ HE. Anti- NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. Lancet Neurol. 2008;7:1091–8.

Electroencefalograma

Se encuentra anormal en la mayoría de los pacientes presentando lentificación difusa y desorganización de los ritmos de fondo. Es posible encontrar actividad epileptiforme e incluso crisis durante el episodio agudo. La presencia de actividad delta y theta continuas son más frecuentes en los estadios subagudos y crónicos (9,15).

Liquido cefalorraquídeo

El diagnóstico definitivo de la encefalitis anti NMDAR, está definido por la obtención y confirmación de la presencia de anticuerpos en suero o LCR, contra la subunidad NR1del receptor NMDA. Se ha encontrado que los pacientes con teratoma poseen títulos de anticuerpos en LCR más altos que aquellos pacientes sin teratoma. En el citoquímico es frecuente encontrar un aumento de los glóbulos blancos, llegando a niveles hasta de 200/$mm^{3,}$ con pleocitosis hasta en el 87% de los niños. Las proteínas se encuentran dentro de lo normal o ligeramente aumentadas, y la presencia de bandas oligoclonales las cuales se encuentran positivas hasta en el 60% de los casos (3,5).

Diagnóstico diferencial

Teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas mencionadas, se debe establecer un diagnóstico diferencial con trastornos psiquiátricos primarios como los episodios psicóticos agudos, con cuadros de encefalitis de causa viral, intoxicación por medicamentos psicotrópicos, síndrome neuroléptico maligno (9).

Tratamiento y pronostico

El manejo de la encefalitis por anticuerpos anti NMDAR, está enfocado a la detección del teratoma y su posterior remoción y al manejo con inmunoterapia. Se ha demostrado que el inicio de esta en periodos tempranos contribuye a una recuperación más rápida y a una reducción en la morbilidad (9,15).

En la actualidad la inmunoterapia incluye el manejo con corticoides, plasmaferesis, inmunoglobulina intravenosa y anticuerpos monoclonales (rituximab). La mayoría de pacientes requieren hospitalizaciones prolongadas y monitoreo en unidad de cuidado intensivo durante el manejo agudo (15,19).

Se recomienda el inicio precoz de pulsos intravenosos de corticoide asociado a IgG intravenosa durante cinco días, o plasmaferesis asociado a resección del tumor (en caso de presentarse (9).

La ciclofosfamida y el Rituximab se consideran parte del esquema de segunda línea, su uso solos o en combinación han arrojado buenos resultados en el manejo de encefalitis en adultos, sin embargo, en niños se prefiere evitar el uso de ciclofosfamida debido a los potenciales efectos adversos (malignidad, infertilidad, falla gonadal prematura) y solo se reserva para el manejo en niños que no han respondido a los otros manejos (6).

Dado que el manejo falla aproximadamente en el 30 a 40% de los pacientes y con los crecientes reportes de efectividad del rituximab, y su efecto benéfico en las tasas de recurrencia, este medicamento de segunda línea se ha venido usando en combinación con los corticoides e inmunoglobulina en la terapia de primera línea (9,20).

El pronóstico depende del inicio temprano del manejo con la terapia inmunomoduladora, y la remoción del tumor en el caso de que curse como un síndrome paraneoplásico. Sin embargo a pesar de la severidad de la sintomatología y las hospitalizaciones prolongadas el pronóstico es frecuentemente positivo, estabilizándose la sintomatología en el término de semanas a meses, lográndose una recuperación completa hasta en un 80% de los casos (15).

Los síntomas que mejoran primero son la inestabilidad autonómica, las disquinesias, el estado de conciencia y las convulsiones. La presencia de síntomas residuales como disfunción frontal y límbica y la presencia de impulsividad, desinhibición y déficits de memoria, así como un deterioro en las funciones ejecutivas no son infrecuentes (13).

BIBLIOGRAFÍA

1. Vitaliani, Roberta. Mason, Warren. Ances, Beau. Zwerdling, Theodore. Jian, Zhilong. Dalmau J. Paraneoplastic Encephalitis, Psychiatric Symptoms, and Hypoventilation in Ovarian Teratoma. Ann Neurol. 2005;58(4):594–604.
2. 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. Lancet Neurol. 2008;7(12):1091–8.
3. 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(1):11–8.
4. Dalmau, Josep. Lancaster, Eric. Martinez-Hernandez, Eugenia. Rosenfeld, Myrna. Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol. 2011;10(1):63–74.
5. Armangue, Thaís. Petit-Pedrol, Mar. Dalmau J. Autoimmune Encephalitis in Children. J Child Neurol. 2012;27(11):1460–9.
6. Glaser C, Iizuka T, Honig LS, Aguilar E, Gresa-arribas N, Ryan-florance N. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study. Lancet Neurol. 2014;12(2):157–65.
7. Warren N, Grote V, Gorman CO, Siskind D. Electroconvulsive therapy for anti-N-methyl- D -aspartate (NMDA) receptor encephalitis : A systematic review of cases. Brain Stimul [Internet]. 2018;(Article in press). Available from: https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.11.016
8. Khundakji Y, Masri A, Khuri-bulos N. Anti-NMDA receptor encephalitis in a toddler : A diagnostic challenge. Int J Pediatr Adolesc Med [Internet]. 2018;5(2):75–7. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2018.03.001
9. Guasp M, Dalmau J. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA. Med Clin (Barc) [Internet]. 2018;151(2):71–9. Available from: https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.10.015
10. Granerod J, Ambrose HE, Davies NWS, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and diff erences in their clinical presentations in England : a multicentre , population-based prospective study. Lancet Infect Dis [Internet]. 2010;10(12):835–44. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70222-X
11. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The Frequency of Autoimmune N -Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Surpasses That of Individual Viral Etiologies in Young Individuals Enrolled in the California Encephalitis Project. Clin Infect Dis. 2012;54:899–904.
12. Florance-ryan N, Dalmau J. Update on anti- N -methyl- D -aspartate receptor

encephalitis in children and adolescents. Curr Opin Pediatr. 2010;22:739–44.
13. Wandinger K, Saschenbrecker S, Stoecker W, Dalmau J. Anti-NMDA-receptor encephalitis : A severe , multistage , treatable disorder presenting with psychosis. J Neuroimmunol [Internet]. 2011;231(1–2):86–91. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.09.012
14. Miya K, Takahashi Y, Mori H. Anti-NMDAR autoimmune encephalitis. Brain Dev [Internet]. 2014;36(8):645–52. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2013.10.005
15. Jones KC, Benseler SM. Anti - NMDA Receptor Encephalitis. Neuroimaging Clin N Am [Internet]. 2005;23(2):309–20. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2012.12.009
16. Consoli A, Ronen K, An-gourfinkel I, Barbeau M, Marra D, Costedoat-chalumeau N, et al. Malignant catatonia due to anti-NMDA-receptor encephalitis in a 17-year-old girl : case report. Child Adoescent Psychiatry Ment Heal. 2011;5(15):2–7.
17. Kurian, Mary. Lalive, Patrice. Dalmau, Josep. Horvath J. Opsoclonus-Myoclonus Syndrome in Anti–N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. Arch Neurol. 2010;67(1):1–5.
18. Agundez M, Mendibe M, Carlos J, Ciordia R, Saiz A, Zarranz JJ. Abnormal multifocal cerebral blood flow on Tc-99m HMPAO SPECT in a patient with anti-NMDA-receptor encephalitis. J Neurol. 2010;257:1568–9.
19. Peery HE, Day GS, Dunn S, Fritzler MJ, Prüss H, Souza C De, et al. Autoimmunity Reviews Anti-NMDA receptor encephalitis . The disorder , the diagnosis and the immunobiology. Autoimmun Rev [Internet]. 2012;11(12):863–72. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.03.001
20. Ji T, Renaud DL, Kotagal S, Patterson MC, Dalmau J, Mack KJ. Response to immunotherapy in a 20-month-old boy with anti.NMDA receptor encephalitis. Neurology. 2010;74:1550–1.