

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V01210018

Autoimmun encefalitis

Anna Christine Nilsson^{1, 2}, Mette Scheller Nissen^{2, 3}, Matias Ryding⁴ & Morten Blaabjerg^{2, 3, 4}

1) Klinisk Immunologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 2) Klinisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet, 3) Neurologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 4) Neurobiologisk Forskning, Institut for Medicinsk Biologi, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger 2021;183:V01210018

HOVEDBUDSKABER

- Autoimmun encefalitis (AE) dækker over en gruppe autoimmune neurologiske sygdomme med antistoffer rettet mod intra- eller ekstracellulære antigener.
- AE er ofte under- og fejldiagnosticeret, hvilket påvirker behandling og prognose.
- Undersøgelse for autoantistof i cerebrospinalvæske/serum er centralt, men kan være behæftet med usikkerhed og skal altid tolkes som led i det samlede kliniske billede.

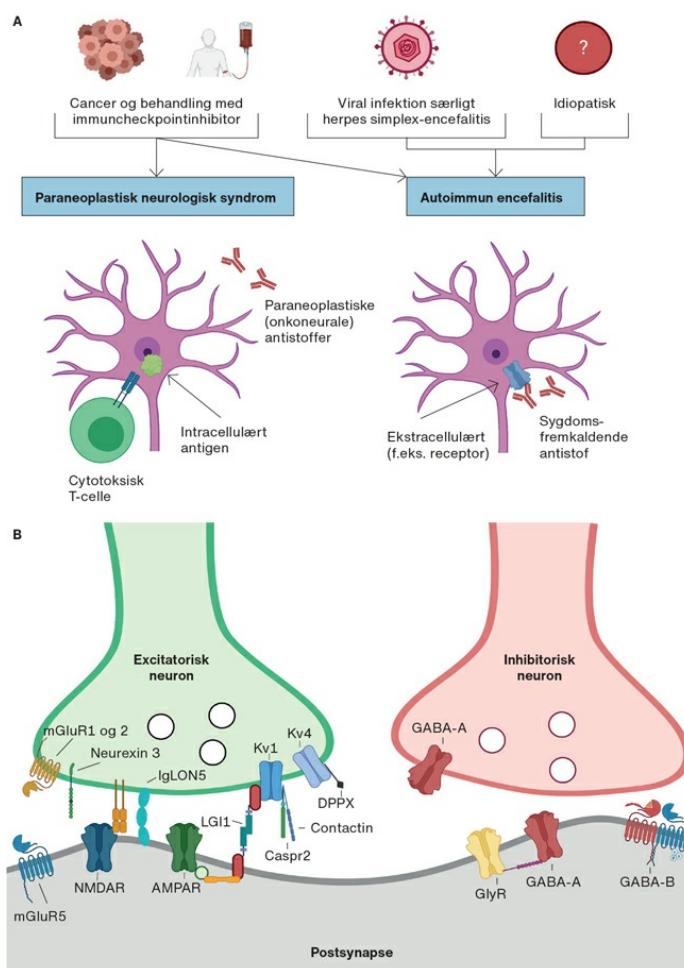
Siden beskrivelsen af anti-N-methyl-D-aspartat-receptor (NMDAR)-encefalitis i 2007 er der påvist en række autoantistoffer, som kan forårsage autoimmun encefalitis (AE) [1-3]. Selvom AE adskiller sig fra de klassiske paraneoplastiske syndromer, er der et betydeligt ætiologisk og klinisk overlap, som gør den hidtil anvendte opdeling upræcis og medfører forvirring om diagnose og behandling. På den baggrund har man for nylig ændret klassifikationen, som nu baseres på anatomisk lokalisation, patologiske mekanismer (antigenets placering) og ætiologi [4].

Sygdomme med autoantistoffer rettet mod intracellulære antigener er associeret med cancer, og antigener er til stede i både tumor og nervevæv. Dette medfører, at immunresponset mod tumor aktiverer cytotoxiske T-cell, der angriber både tumor og nerveceller. Aktivering af B-celler fører til produktion af paraneoplastiske (onkoneurale) autoantistoffer. Autoantistofferne er ikke sygdomsfremkaldende, men vigtige sygdomsmarkører (Figur1A) [5]. Behandlingen af disse syndromer er vanskelig, og prognosen er dårlig.

Ved syndromer med autoantistoffer rettet mod ekstracellulære antigener er autoantistofferne sygdomsfremkaldende [2]. Antigenerne er normalt en receptor eller et synaptisk protein og binding medfører oftest en internalisering og forstyrret antigenfunktion (Figur1B) [6].

Årsagen til AE er hos mange idiopatisk, men kan være paraneoplastisk eller udløst af virale infektioner [7-9]. I sjældne tilfælde er sygdommen iatrogen, f.eks. efter behandling med immuncheckpointinhibitorer [10].

FIGUR 1 A. Paraneoplastisk neurologisk syndrom udløses af underliggende cancersygdom eller behandling af denne (særligt immuncheckpointinhibitorer). De paraneoplastiske autoantistoffer er markører for underliggende cancersygdom, og antigenet er lokaliseret intracellulært. Cellerne destrueres via et cytotoxisch T-cellerespons, og symptomerne er derfor ofte irreversible. Autoimmun encefalitis (AE) kan være et paraneoplastisk fænomen, men kan også udløses af virale infektioner eller være idiopatisk. Ved disse sygdomme er antigenet lokaliseret ekstracellulært og er ofte en receptor eller et ionkanalassocieret protein. Antistoffet er direkte sygdomsfremkaldende, og fjernelse af autoantistoffet vil medføre remission. Prognosen er derfor favorabel. **B.** Den excitatoriske og inhibitoriske synapse med indtegning af nuværende kendte antigener ved AE (sort skrift). De hyppigst forekommende AE-syndromer har autoantistoffer mod NMDAR eller LGI1.



AMPA = alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid; Caspr2 = contactin-associated protein-like-2; DPPX = dipeptidyl-peptidase-like protein-6; GABA = gammaaminosmørsyre; GlyR = glycine receptor; LGI1 = leucine-rich glioma inactivated 1; mGluR = metabotropic glutamaterceptor; NMDAR = anti-N-methyl-D-aspartate receptor.

SUBTYPER MED SYGDOMSFREMKALDENDE AUTOANTISTOFFER

Der er igennem de seneste ca. 15 år beskrevet > 13 forskellige AE-syndromer med hver deres specifikke autoantistof rettet mod ekstracellulære antigener (Figur 1B og **Tabel 1**) [3]. Hertil kommer en række tilfælde med klinisk AE, men endnu ukendte autoantistoffer (seronegative) [11]. Det kliniske billede adskiller sig her ikke væsentligt fra de velkarakteriserede syndromer, og behandling og prognose er ens [11]. Selvom de individuelle syndromer er sjældne, er den samlede incidens estimeret til 1,2/100.000 pr. år, hvilket nærmer sig forekomsten af infektiøse encefalitter [12]. De hyppigste former er NMDAR-AE eller leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI1)-

AE, som sammen udgør ca. 70%. Begge typer bør kendes af læger særligt inden for pädiatri, infektionsmedicin, psykiatri og neurologi og beskrives mere detaljeret nedenfor. De resterende velkarakteriserede syndromer er summeret i Tabel 1.

TABEL 1 Subtyper af autoimmun encefalitis, demografi, kliniske og parakliniske karakteristika.

Autoantistof	Demografi	Klinisk billede	Paraklinik	Tumorassosiation
NMDAR	Medianalder 21 år Fortrinsvis kvinder Oftes hos børn Ses hyppigt efter HSE	Prodromale symptomer, psykiatriske symptomer, adfærdsændring, hukommelsesbesvær, bevægeførstyrrelser, kramper, nedsat verbalt output, insomni, påvirket bevidsthed, autonom dysfunktion, central hypoventilation	CSV oftest med pleocytose og OCBs MR-skanning normal hos 60% EEG lavfrekvent abnormt eller paroksystisk og kan have extreme delta brushes	38% teratom Oftest hos yngre kvinder og piger Adenokarcinomer i lunge og bryst kan ses i patienter > 45 år
LGI1	Midaldrende Medianalder 60 år Oftere mænd	Limbisk encefalitis Oft faciobrakiale dystone anfall som kan ses prodromalt	CSV ofte normal MR-skanning med hyperintensiteter i mesiale temporallapper: T2/FLAIR	Sjældent: < 5% Kan have tymom
Caspr2	Oftet mænd omkring 60 år	Morvans syndrom, neuromyotoni Limbisk encefalitis kan ses Oftt neuropatisk smerte	Hvis limbisk encefalitis ses ofte hyperintensiteter i mesiale temporallapper: T2/FLAIR	10-15% Oftt tymom
AMPAR1/2	Oftet kvinder omkring 60 år.	Limbisk encefalitis, diffus encefalopati, psykose	CSV ofte med pleocytose MR-skanning kan være med hyperintensiteter i mesiale temporallapper: T2/FLAIR	Hyppigt Oftt tymom, adenokarcinom
GABA _A R	Midaldrende Patienter med tumor Oftet ældre Overvejende mænd	Limbisk encefalitis, ofte med mange epileptiske anfall og status epilepticus	CSV ofte med pleocytose MR-skanning kan være med hyperintensiteter i mesiale temporallapper: T2/FLAIR	Hyppigt Oftt småcellet lungecancer
GABA _A R	Børn og voksne Ingen kønsforskelse	Encefalopati med hyppige epileptiske anfall og status epilepticus	CSV ofte med pleocytose MR-skanning med kortikale hyperintensiteter: T2/FLAIR	Hyppigt: 40% Tymom og småcellet lungecancer
GlyR	Børn og voksne	PERM eller stiff-person spectrum disorder	CSV og MR-skanning ofte normal EMG med kontinuerlig motorisk aktivitet	Hos nogle Tymom, leukæmi og småcellet lungecancer
DPPX	Ældre	Prodromal diarré, encefalopati og PERM	CSV ofte med pleocytose og OCBs	Sjældent Kan have B-cellemalignitet
Neurexin 3 _a	Midaldrende, oftere kvinder	Prodromal feber, hovedpine og gastrointestinale symptomer Oft konfusion, epileptiske anfall, nedsat bevidsthed	CSV ofte med pleocytose	Ingen
IgLON5	Medianalder 62 år Ingen kønsforskelse	Parasomni med stridor og obstruktiv søvnnapne Oft ændret adfærd og bevægelser under søvn Bulbære symptomer, balanceproblemer Symptomer ofte langsomt indsættende over år	CSV og MR-skanning af cerebrum ofte normal	Sjældent: 10%
mGluR5	Børn og voksne	Limbisk encefalitis og psykose: Ophelias syndrom	Oftet CSV pleocytose og OCBs	Hodgkins lymfom hos nogle
mGluR1, 2	Børn og voksne	Subakut cerebellar ataksi	CSV kan have pleocytose	Hodgkins lymfom, adenokarcinom og rhabdomyosarkom er set

AMPA = α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionsyre; Caspr = contactin-associated protein-like; CSV = cerebrospinalvæske; DPPX = dipeptidyl-peptidase-like protein-6; EEG = elektroencefalografi; EMG = elektromyografi; FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery; GABA = gammaaminosørsyre; GABA_AR = GABA type A-receptor; GABA_BR = GABA type B-receptor; GlyR = glycine-receptor; HSE = herpes simplex-encefalitis; LGI = leucine-rich glioma inactivated; mGluR = metabotrop glutamaterecepter; NMDAR = anti-N-methyl-D-aspartaterecepter; OCBs = oligoklonale bånd; PERM = progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus.

Anti-N-Methyl-D-aspartatereceptord-encefalitis

Anti-NMDAR er den hyppigste type AE, og blandt yngre personer (< 30 år) er den hyppigere end infektiøs encefalitis [13]. Sygdommen har et karakteristisk forløb og rammer alle aldersgrupper, dog oftest børn og yngre voksne (medianalder 21 år) [14]. Symptomerne kan være forudgået af prodromale influenzalignende symptomer, hvorefter de fleste patienter udvikler psykiatriske symptomer med hallucinationer, vrangforestillinger, adfærdsændring og hukommelsesbesvær. Efterfølgende tilkommer der neurologiske symptomer, særligt epileptiske anfall og bevægeførstyrrelser som dystoni og dyskinesi. Omkring halvdelen udvikler nedsat verbalt respons og nogle endda mutisme. Kataton træk og insomni beskrives ligeledes ofte inden for de første uger. Senere i forløbet kan sygdommen være ledsaget af massiv autonom dysfunktion og central hypoventilation og kan kræve langvarig intensiv terapi [14, 15]. Ved behandling vil symptomerne i reglen forsvinde i modsat rækkefølge af deres fremkomst, hvilket er væsentligt, da man kan risikere at fejtolke f.eks. tilbagevendende psykose efter en kataton tilstand som forværring [16].

Ætiologien bag NMDAR-AE er ukendt hos majoriteten, mens nogle får påvist underliggende ovarieteratom og sjældnere andre tumorformer [14]. Forekomsten afhænger af alder og køn, idet teratomer hyppigst ses hos piger

og yngre kvinder, og andre tumorformer, oftest adenokarcinomer, findes hos både mænd og kvinder > 45 år [14]. Det er desuden blevet klart, at op til 27% af patienter i efterforløbet af herpes simplex type 1-encefalitis kan udvikle AE, hyppigst NMDAR-AE [17]. Disse patienter kan have et klassisk NMDAR-AE-forløb, mens andre blot har stagnerende remission [18]. Et atypisk herpes simplex-encefalitisforløb bør således foranledige undersøgelse for autoantistoffer.

Hos patienter med NMDAR-AE vil MR-skanning af hjernen ofte vise normale forhold (det gælder for > 60%), mens der i cerebrospinalvæsken (CSV) er tegn på inflammation (pleocytose fra > 5-200 mononukleære celler, let forhøjet proteinniveau og forekomst af oligoklonale bånd). Elektroencefalografi (EEG) er som reglen abnormt med lavfrekvent eller paroksystisk aktivitet.

Prognosen ved NMDAR-AE er relativt god og afhænger af alder og udløsende årsag. Mere end 80% kommer sig til et niveau, hvor de er uafhængige af hjælp. I nyere data har man dog påvist vedvarende kognitive følger i efterforløbet selv hos yngre patienter [19,20]. Recidivrisikoen er ca. 15% [14].

Anti-leucine-rich glioma inactivated-encefalitis

LGI1 er et protein, som er associeret til den spændingsafhængige kaliumkanal (VGKC) Kv1 [21]. Autoantistoffer rettet mod selve Kv1-kanalen (anti-VGKC) har tidligere været anvendt, men er uspecifikke og bør ikke anvendes diagnostisk [22].

LGI1-AE giver limbisk encefalitis med ændret adfærd, hukommelsesbesvær og epileptiske anfall [23]. Tilstanden adskiller sig ikke betydeligt fra tilstanden ved andre sygdomme med påvirkning af mesiale temporallapper. Hyppigt ses dog en speciel type anfallsfænomener kaldet faciobrakiale dystone anfall (FBDS) i form af en kortvarig stereotyp kontraktion af ansigtet og den ipsilaterale overekstremitet. FBDS kan forekomme prodromalt til encefalitten [24]. Mange patienter har desuden hyponatriæmi i blod (60%).

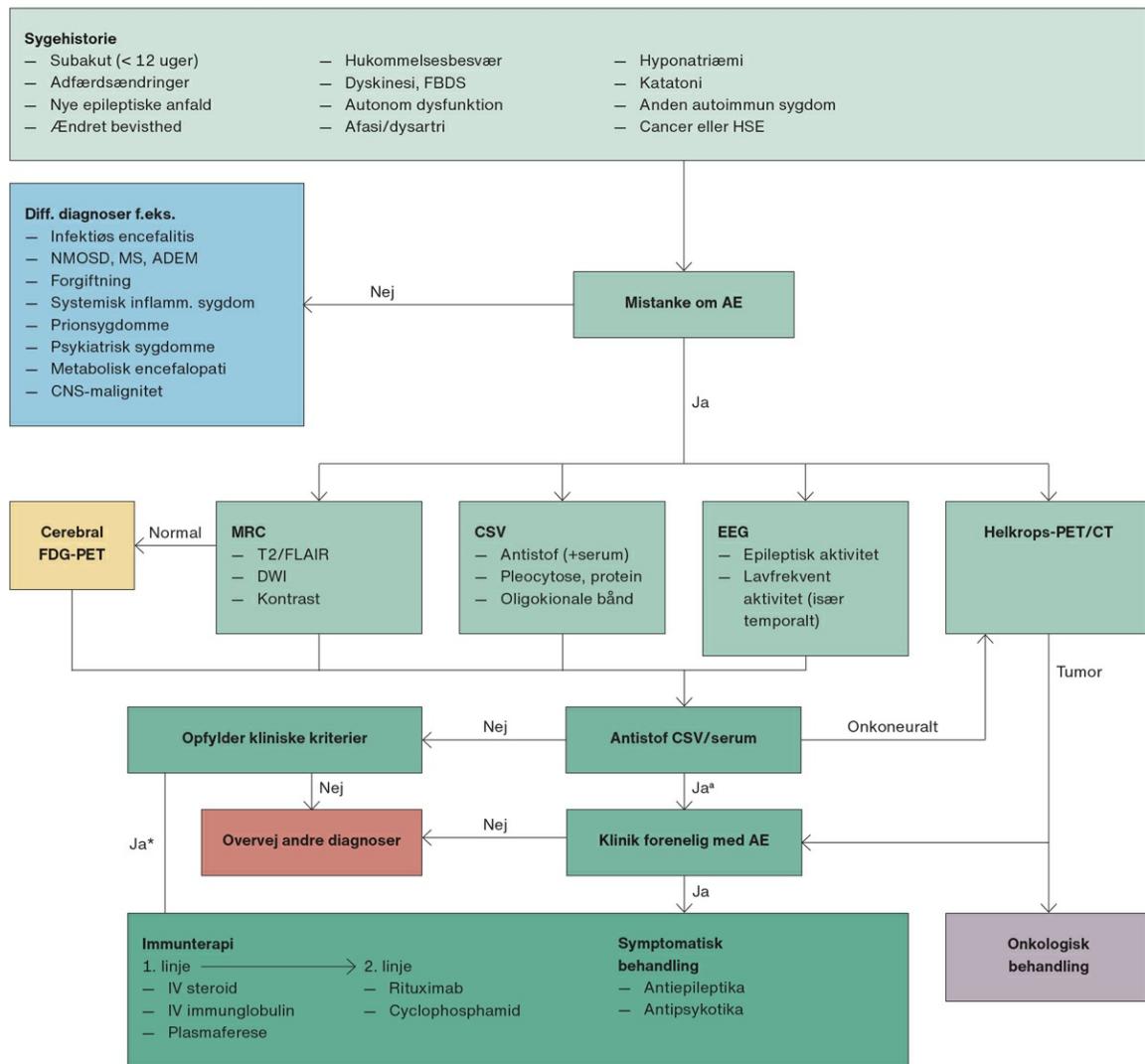
Ved LGI1-AE ses i reglen abnorme resultater af MR-skanning af cerebrum med hyperintense T2/fluid-attenuated inversion recovery-forandringer i de mesiale temporallapper, mens CSV er normal og uden oligoklonale bånd. EEG er ofte abnormt med lavfrekvent eller paroksystisk aktivitet. FBDS har sjeldent et elektroencefalografisk korrelat, og der er sjældent effekt af antiepileptika [25].

DIAGNOSE

Udredning af patienter, hos hvem man har mistanke om AE, er kompleks, idet der er mange differentialdiagnoser. Diagnosen er baseret på en kombination af karakteristiske kliniske symptomer og understøttende parakliniske fund (**Figur 2**). Trods megen viden om variable kliniske fænotyper er der fortsat betydelig diagnostisk forsinkelse og underdiagnosticering. Tidlig diagnose og behandling er imidlertid afgørende for prognosen.

FIGUR 2 Diagnosen AE er baseret på påvisning af autoantistoffer og/eller kliniske symptomer. Alle patienter, hos hvem der er mistanke om AE, bør udredes med MRC af cerebrum, EEG, CSV og serumanalyse samt helkrops FDG-PET/CT. Hvis MRC er normal, bør FDG-PET af cerebrum overvejes. Hvis der påvises autoantistoffer i CSV/serum skal dette sammenholdes med det kliniske billede for at sikre korrekt diagnose. Hvis der ikke påvises autoantistoffer, kan patienterne fortsat opfylde de

kliniske kriterier for sandsynlig seronegativ AE, og udredningen kan suppleres med IIF på levende neuroner og/eller væv (cerebellum/hippocampus fra abe og rotte). Tvivlsomme CBA-autoantistoffund kan også verificeres med IIF på levende celler og/eller væv. Udredning og behandling bør foretages på højtspecialiserede centre og behandling omfatter immunterapi, symptomatisk og eventuel onkologisk behandling.



ADEM = akut demyeliniseringende encefalomyelitis; AE = autoimmune encephalitis; CBA = cellebaseret assay; CNS = centralnervesystemet; CSV = cerebrospinalvæske; EEG = elektroencefalografi; DWI = diffusion-weighted imaging; FBDS = faciobrakiale dystone anfall; FDG = fluorodeoxyglukose; FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery; HSE = herpes simplex-encefalitis; IIF = indirekte immunfluorescens; IV = intravenes; MRC = MR-skanning af cerebrum; MS = multipel sklerose; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum-disorder.

a) Overvej altid IIF på neuroner eller væv hos patienter, som klinisk har AE, grundet en falsk positiv/negativ rate på 2-14% på kommercielt CBA.

På den baggrund er der i 2016 lavet konsensuskriterier for den kliniske AE-diagnose [26]. Diagnosen sandsynlig AE kan stilles hos patienter med subakut (< 12 uger) hastigt progredierende hukommelsestab, bevidsthedsændring (tabændring af bevidsthedsniveau eller personlighed), eller psykiatriske symptomer og mindst to af følgende: 1) nye fokale symptomer i centralnervesystemet, 2) epileptiske anfall uden kendt epilepsi, 3) CSV-pleocytose (> 5 leukocytter) og 4) MR-skanning af cerebrum, hvor resultaterne er forenelige med encefalitis (mesiale temporale hyperintensiteter, uni- eller bilateralt). Kriterierne kræver desuden udelukkelse af anden sandsynlig årsag [26].

Ved mistanke om AE skal CSV altid undersøges for rutineparametre som celler, protein og oligoklonale bånd

(Tabel 1). CSV og serum undersøges med et panel af autoantistoffer, som initialt typisk omfatter NMDAR, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionsyre (AMPAR), gammaaminosmørsyre (GABA β R), LGI1, contactin-associated protein-like-2 (CASPR2) og glutaminsyre dekarboxylase 65 (GAD65). Udredningen kan ved specifik mistanke udvides med øvrige autoantistoffer. Ikke alle analyser er dog kommersielt tilgængelige, men kan rekvireres som forsknings- og udviklingsanalyser.

Autoantistofferne kan primært påvises i CSV, og ved f.eks. NMDAR-AE er serum negativ hos 14-30% af patienterne. For andre AE-syndromer (f.eks. LGI1 og CASPR2) kan serumantistoffer findes alene.

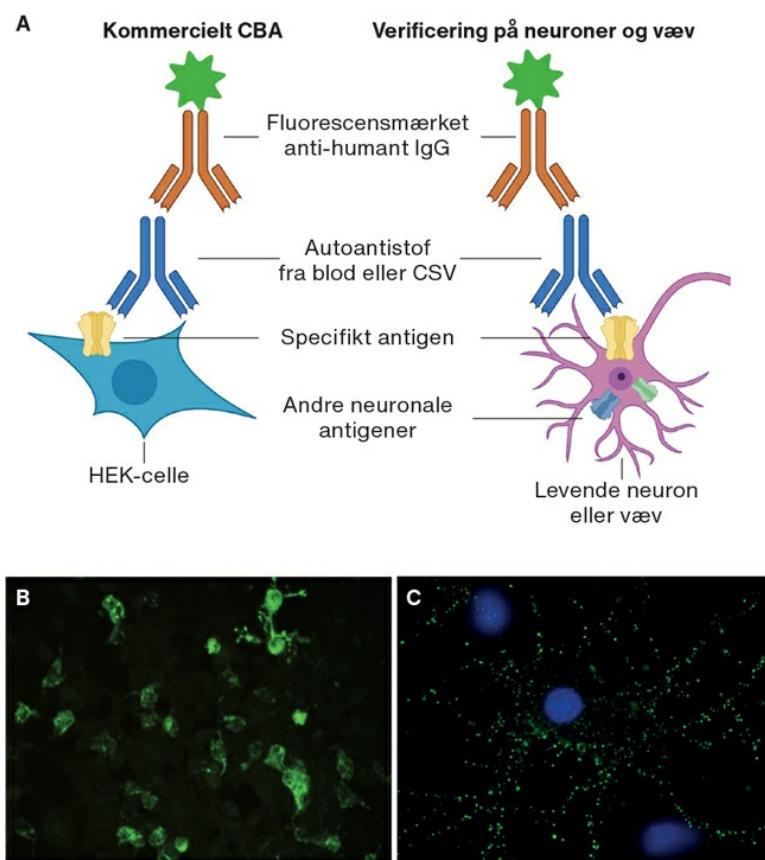
Serumantistoffer skal dog altid tolkes med forsigtighed, da de kan være uspecifikke, uden sygdomskorrelation og typisk kun er relevante i høje titre [27].

Standardmetoden til påvisning af autoantistoffer rettet mod overfladiske antigener er cellebaserede assays (CBA) (Figur 3), med human embryonic kidney (HEK)-celler transfekteret med rekombinantere antigener. Metoden er veletableret og anvendes internationalt, men er falsk positiv eller negativ hos 2-14% [28-30]. Resultatet skal derfor altid sammenholdes med det kliniske billede, da man ellers kan risikere både overbehandling og underdiagnosticering. Ved tilsætning af CSV/serum bindes evt. autoantistoffer til antigenet og visualiseres mikroskopisk med et fluorescensmærket sekundært antistof. Reaktionen aflæses, og fluorescensintensiteten vurderes (negativ, tvivlsom, svag/middelstærk/stærk positiv). Analysen giver kun svar på forekomst af autoantistoffer rettet mod det antigen som HEK-cellene er transfekteret med. Hos patienter, som har AE med et autoantistof rettet mod et andet antigen (såvel kendt som ukendt), vil resultatet være negativt.

Ved bestyrket klinisk mistanke om AE, men negativ CBA, eller i tvivlstilfælde, bør der foretages undersøgelse på enten levende nerveceller eller hjernevæv (Figur 3). Da begge disse indeholder alle relevante antigener, vil analysen kunne konfirmere en positiv CBA-test (på væv) eller påvise binding til neurale antigener (væv og celler), hos en CBA-negativ patient.

Her tilsettes CSV/serum vævet, hvorved patientens evt. autoantistoffer binder til antigenet og visualiseres med fluorescensmærket sekundært antistof. Ved tilsætning til levende celler vil kun autoantistof rettet mod overfladiske antigener bindes, hvilket kan bestyrke mistanke om AE (ekstracellulært antigen/overfladeantigen). Undersøgelse på væv udføres ikke rutinemæssigt og skal bestilles separat ved specifik mistanke. En positiv reaktion indikerer tilstedeværelsen af et antineuralt antistof, men den præcise specificitet kan ikke altid bestemmes.

FIGUR 3 A. Principper for påvisning af patologiske autoantistoffer ved AE. Ved indirekte immunfluorescens på hhv. fikserede CBA (venstre) og levende CBA (højre), inkuberes med patientens serum eller CSV. Bundne autoantistoffer visualiseres med et sekundært fluorescerende human IgG. **B.** Det fikserede cellebaserede assay med bundet NMDAR-autoantistof. Dette assay vil kun være positivt, hvis prøven indeholder det specifikke autoantistof mod det antigen, som HEK-cellen er transfekteret med. **C.** Levende hippocampalt rotteneuron bundet med autoantistof mod et overfladisk antigen (anti-IgLON5). Med denne metode kan man påvise antistoffer mod alle overfladiske antigener, men ikke specifiteten af antistoffet.



AE = autoimmun encefalitis; CBA = cellebaseret assay; CSV = cerebro-spinalvæske; HEK = human embryonic kidney; IgG = immunglobulin G; NMDAR = anti-N-methyl-D-aspartat-receptor.

Elementer, der bør indgå i udredning for alle autoimmun encefalitis-syndromer

Udredning af alle AE-syndromer bør som minimum indeholde en komplet neurologisk undersøgelse, et perifert blodbillede, en MR-skanning af cerebrum, EEG, lumbalpunktur og helkrops fluorodeoxyglukose (FDG)-PET/CT. Undersøgelse af serum og CSV anvendes primært differentialdiagnostisk og til antistofundersøgelser. MR-skanningsbillederne kan være normale selv hos svært syge patienter og her kan FDG-PET af cerebrum være et vigtigt supplement, hvormed man ofte vil kunne påvise metaboliske abnormiteter. FDG-PET kan derfor erstatte MR-skanningskriteriet i de diagnostiske kriterier [26]. EEG vil i reglen være abnormt ved alle typer AE og skal foretages i både diagnostisk øjemed og for at detekttere subklinisk epileptisk aktivitet. Bedside kognitive tests

(f.eks. Montreal Cognitive Assessment) og neuropsykologisk vurdering anbefales i behandlingsforløbet for at objektivisere kognitive problemstillinger og bedring.

I tillæg bør ovenstående undersøgelser udvides afhængigt af differentialdiagnostiske overvejelser, som naturligt vil variere mellem de forskellige AE-syndromer (Figur 2). Udredning og behandling skal udføres på højtspecialiserede afdelinger.

BEHANDLING

Der findes ikke randomiserede kontrollerede studier af behandling af AE, og den nuværende konsensus er baseret på erfaring og best practice guidelines [4]. Ved klinisk mistanke vil man ved milde symptomer påbegynde førstelinjebehandling med højdosissteroid (f.eks. intravenøst indgivet methylprednisolon 1 g/dag i fem dage). Dette kan ved svære symptomer kombineres med enten terapeutisk plasmaferese (5-7 behandlinger over 10-14 dage) eller intravenøst indgivet immunglobulin (2 g/kg fordelt på fem dage).

Hvis der ikke er klinisk effekt inden for ca. to uger, eskaleres behandlingen med B-celledepleterende anti-CD20 (rituximab) og ved manglende effekt heraf med cyclophosphamid. Der er for tiden ikke international konsensus om anvendelse af steroidbesparende behandlinger (f.eks. azathioprin), og det er uklart, hvor længe den immunsupprimerende behandling skal pågå.

Symptomatisk behandling med antiepileptika og antipsykotika er ofte vigtige i det akutte forløb, men ikke nødvendige i efterforløbet. Størstedelen af patienterne med AE har symptomatiske epileptiske anfal, men udvikler ikke epilepsi.

PROGNOSÉ

Prognosen ved AE er generelt god, men afhænger af alder, ætiologi (f.eks. underliggende cancer) og tidspunkt for behandling. Da man i de fleste studier kun anvender grove skalaer til vurdering af outcome, er der behov for yderligere studier af behandling og forekomst af kognitive senfølger.

Korrespondance Morten Blaabjerg. E-mail: morten.blaabjerg1@rsyd.dk

Antaget 21. april 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 21. juni 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V01210018

SUMMARY

Autoimmune encephalitis

Anna Christine Nilsson, Mette Scheller Nissen, Matias Ryding & Morten Blaabjerg

Ugeskr Læger 2021;183:V01210018

Autoimmune encephalitis is an important, treatable subtype of acute encephalitis where autoantibodies target intra- or extracellular neural antigens. Despite research advances, diagnosis is often delayed or incorrect, which affects outcome negatively. We summarise clinical features of the most common autoantibody-mediated

autoimmune encephalitis subtypes and focus on classification, current diagnostic challenges using commercially available diagnostic assays, in an attempt to increase awareness.

REFERENCER

1. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.
2. Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med* 2018;378:840-51.
3. Nissen MS, Ryding M, Meyer M, Blaabjerg M. Autoimmune encephalitis: current knowledge on subtypes, disease mechanisms and treatment. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2020;19:584-98.
4. Abboud H, Probasco J, Irani SR et al. Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and long-term management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (online 1. mar 2021).
5. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:22.
6. Moscato EH, Jain A, Peng X et al. Mechanisms underlying autoimmune synaptic encephalitis leading to disorders of memory, behavior and cognition: insights from molecular, cellular and synaptic studies. *Eur J Neurosci* 2010;32:298-309.
7. Kobayashi Y, Sato M, Kinoshita M et al. An elderly case of paraneoplastic anti-NMDA receptor encephalitis associated with small-cell lung cancer expressing NR1 subunits. *Intern Med* 2020;59:2307-9.
8. Bektas O, Tanyel T, Kocabas BA et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis that developed after herpes encephalitis: a case report and literature review. *Neuropediatrics* 2014;45:396-401.
9. Wang CJ, Zeng ZL, Zhang FS, Guo SG. Clinical features of adult anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis after Japanese encephalitis. *J Neurol Sci* 2020;417:117080.
10. Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Desestret V et al. Pathophysiology of paraneoplastic and autoimmune encephalitis: genes, infections, and checkpoint inhibitors. *Ther Adv Neurol Disord* 2020;13:1756286420932797.
11. Graus F, Escudero D, Oleaga L et al. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. *Eur J Neurol* 2018;25:1011-6.
12. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol* 2018;83:166-77.
13. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J et al. 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.
14. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157-65.
15. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091-8.
16. Dalmau J, Armangue T, Planaguma J et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol* 2019;18:1045-57.
17. Armangue T, Spatola M, Vlagea A et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol* 2018;17:760-72.
18. Westman G, Studahl M, Ahlm C et al. N-methyl-d-aspartate receptor autoimmunity affects cognitive performance in herpes simplex encephalitis. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:934-40.
19. Shim Y, Kim SY, Kim H et al. Clinical outcomes of pediatric Anti-NMDA receptor encephalitis. *Eur J Paediatr Neurol* 2020;29:87-91.
20. McKeon G, Parker S, Warren N, Scott JG. The patient experience of recovery following anti-NMDA receptor encephalitis: a qualitative content analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2021;33:57-63.
21. Irani SR, Alexander S, Waters P et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010;133:2734-48.
22. Michael S, Waters P, Irani SR. Stop testing for autoantibodies to the VGKC-complex: only request LGI1 and CASPR2. *Pract*

- Neurol 2020;20:377-84.
- 23. Binks SNM, Klein CJ, Waters P et al. LGI1, CASPR2 and related antibodies: a molecular evolution of the phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:526-34.
 - 24. Irani SR, Michell AW, Lang B et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011;69:892-900.
 - 25. Thompson J, Bi M, Murchison AG et al. The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures. *Brain* 2018;141:348-56.
 - 26. Graus F, Titulaer MJ, Balu R et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391-404.
 - 27. Bien CG. Overinterpretation and overtreatment of low-titer antibodies against contactin-associated protein-2. *Front Immunol* 2018;9:703.
 - 28. Zandi MS, Paterson RW, Ellul MA et al. Clinical relevance of serum antibodies to extracellular N-methyl-D-aspartate receptor epitopes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:708-13.
 - 29. Hara M, Martinez-Hernandez E, Arino H et al. Clinical and pathogenic significance of IgG, IgA, and IgM antibodies against the NMDA receptor. *Neurology* 2018;90:e1386-e1394.
 - 30. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2014;13:167-77.