

Encefalitis sinápticas autoinmunes

Santiesteban-Velázquez Norge de Jesús,* Merayo-Llanes Regla Yudit

* Especialista en Neurología. Profesor Instructor Principal. Grupo de Enfermedades Neuromusculares. Instituto de Neurología y Neurocirugía. Ciudad Habana. ** Residente de tercer año de Neurología. Instituto de Neurología y Neurocirugía. Ciudad Habana.

Revista Mexicana de Neurociencia

Julio-Agosto, 2011; 12(4): 204-209

INTRODUCCIÓN

Muchos casos de encefalitis que una vez fueron considerados como idiopáticos ahora se conocen que son procesos inmuno-mediados. Uno de estos trastornos afecta principalmente a las estructuras del sistema límbico, incluidos los lóbulos temporales mediales, la amígdala, el hipocampo y la corteza orbitofrontal. Como resultado, estos pacientes desarrollan déficit de memoria a corto plazo, trastornos emocionales y de la conducta, tales como confusión, irritabilidad, depresión y trastornos del sueño, así como convulsiones y en ocasiones demencia. Durante muchos años la encefalitis límbica se acuñó siempre como una manifestación paraneoplásica de aquellos cánceres que expresan un antígeno que constituye un blanco neuronal. Estas opiniones han cambiado con el descubrimiento de un grupo de encefalitis que se producen con o sin asociación de cáncer, responden a la inmunoterapia y van desde la disfunción límbica hasta una encefalopatía

multifocal o difusa. En contraste con la clásica encefalitis paraneoplásica en la que los antígenos diana son intracelulares y parecen estar mediados por mecanismos citotóxicos de las células T, este nuevo grupo de trastornos se asocia con autoantígenos que se encuentran en la superficie de la célula o en la porción sináptica y parecen estar directamente mediados por anticuerpos.¹⁻³

El papel patogénico de los anticuerpos se pueden establecer utilizando varios criterios *in vitro* e *in vivo*: (I) los antígenos son proteínas de membrana, por lo que los anticuerpos deberían tener acceso de unión a epítopos antigénicos en las células vivas y/o tejidos; (II) los anticuerpos reconocen un antígeno en particular, el cual a su vez es presentado por las células presentadoras de antígenos, este proceso puede ser determinado por inmunotinción o inmunoprecipitación seguida por Western Blot; (III) los anticuerpos producen alteraciones estructurales y/o funcionales en el antígeno diana que se puede establecer *in vitro* a través de cultivos de neuronas,

RESUMEN

Recientemente han sido descritos síndromes con respuesta al tratamiento inmunomodulador que afectan la función del hipocampo y de la corteza, demostrándose su asociación con auto-anticuerpos contra antígenos sinápticos, particularmente para los receptores del glutamato y receptores GABA-B. Estos trastornos sinápticos pueden dar lugar a una amplia variedad de síntomas, incluyendo psicosis, trastornos del movimiento, déficit de memoria a corto plazo, y convulsiones refractarias. En algunos casos, estos trastornos se producen como una manifestación paraneoplásica de un cáncer asociado. Estos síntomas a menudo mejoran dramáticamente después de la resección del tumor o la inmunoterapia. Además, para algunos síndromes, la presencia de un tumor no necesariamente indica un mal pronóstico. En todos los síndromes, el déficit puede ser reversible a pesar de la duración o gravedad de los síntomas.

Palabras clave: Autoinmunidad, alteraciones de la conducta, alteraciones de la memoria, antígenos sinápticos, encefalitis, paraneoplásico.

Synaptic autoimmune encephalitis

ABSTRACT

Recently, treatment-responsive syndromes that affect hippocampal and cortical function have been shown to be associated with auto-antibodies against synaptic antigens, particularly glutamate or GABA-B receptors. Synaptic autoimmunity may result in a wide variety of symptoms including psychosis, movement disorders, short-term memory deficits, and refractory seizures. In some cases, these disorders occur as a paraneoplastic manifestation of an associated cancer. These symptoms often improve dramatically after immunotherapy or tumor resection. Additionally, for some syndromes the presence of a tumor does not necessarily indicate a poor prognosis. In all these conditions deficits may be reversible despite the duration or severity of symptoms.

Key words: Autoimmunity, behavioral disturbances, encephalitis, memory deficits, paraneoplastic, synaptic antigens.

así como *in vivo* después de la infusión de anticuerpos; (IV) el síndrome clínico debe reflejar todos o algunos de los fenotipos de la manipulación genética o farmacológica del antígeno; (V) la transferencia pasiva de anticuerpos específicos de la enfermedad en animales reproducen estos efectos, así como las características clínicas del trastorno; (VI) las alteraciones sinápticas y celulares, así como los síntomas clínicos, deben mejorar cuando el título de anticuerpos se reduce. Para algunas enfermedades autoinmunes como la *Miastenia gravis* o el síndrome de Lambert-Eaton estos criterios se cumplen; sin embargo, para muchas de estas encefalitis sólo un subconjunto de estos criterios se cumple.

Los antígenos diana que juegan un papel crítico en la transmisión neuronal y en la plasticidad incluyen el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), el ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), el inhibidor del receptor del ácido gamma-aminobutírico (GABA); la proteína rica en leucina inactivadora de gliomas (LGI1) y la proteína asociada a contactina 2 (CASPR2), una proteína que juega un papel fundamental para la función normal de los canales de potasio dependientes de voltaje.⁵⁻⁶

Encefalitis anti-receptor NMDA

Este trastorno fue descrito por primera vez como una entidad clínica en 2005 en una de cada cuatro mujeres jóvenes que desarrollaron síntomas agudos psiquiátricos, convulsiones, déficit de memoria, disminución del nivel de conciencia, inestabilidad autonómica e hipoventilación en asociación con la presencia de un teratoma ovárico. Todas tenían anticuerpos que reaccionan contra una proteína de la superficie celular neuronal que se demostró que era la subunidad NR1 del receptor NMDA. En un estudio de 100 pacientes se demostró que aunque la mayoría son mujeres jóvenes (edad media 23 años), el trastorno puede ocurrir en hombres y en niños. Este hecho ha permitido que el número de casos pediátricos haya crecido de forma constante y parece que representan aproximadamente 40% de todos los casos.⁷⁻⁹

Los síntomas de la encefalitis anti-receptor NMDA se desarrollan y resuelven en un proceso de varias etapas, la mayoría de los pacientes experimentan un pródromo similar a un cuadro viral, el cual se sigue de un cuadro de alteraciones de la memoria, de la conducta y la cognición, desarrollándose cuadros psicóticos, convulsiones, discinesias (orofacial, de tronco y de miembro) e inestabilidad autonómi-

ca respiratoria. La mayoría de los adultos son vistos inicialmente por los servicios de psiquiatría y puede confundirse con una alteración psicótica aguda o de uso indebido de drogas. La mayoría de los niños son llevados a atención médica debido a los cambios en el estado de ánimo, conducta y/o personalidad, convulsiones o por alteración del lenguaje.^{8,10,11}

La inestabilidad autonómica es una manifestación común en los adultos. Aproximadamente la mitad de los pacientes desarrollan hipoventilación central que generalmente requiere semanas de soporte mecánico ventilatorio. Algunos pacientes desarrollan arritmias cardíacas graves que requieren el uso de marcapasos. Los signos de disfunción autonómica de más frecuencia en los niños incluyen la incontinencia urinaria y alteraciones del sueño.⁸ La mayoría de los pacientes presenta alguna anomalía en los estudios de LCR como pleocitosis linfocítica. Alrededor de un tercio tiene aumentada las proteínas y en 60% se encuentran bandas oligoclonales. Al momento de la presentación, alrededor de la mitad de los pacientes tienen hallazgos anormales en la resonancia magnética nuclear (RMN) como pueden ser hiperintensidades en FLAIR o en secuencias T2 en la corteza cerebral, cerebelosa o lóbulos temporales mediales. Estas anomalías han sido reportadas en otras áreas como son el cuerpo calloso y el tronco cerebral. En algunos casos se ha visto aumento transitorio del contraste de la corteza cerebral, cerebelo, ganglios basales y meninges.

Los trastornos del movimiento son comunes y pueden ser mal interpretados como actividad convulsiva, los más frecuentes son las discinesias, por lo general orofaciales, movimientos coreoatetoides de las extremidades, distonía, rigidez, opistótonos o una combinación de estos. En la mayoría de los pacientes el EEG muestra una actividad generalizada lenta, desorganizada sin descargas ictales. Estos hallazgos pueden superponerse con descargas ictales en el EEG.¹²

El diagnóstico de la encefalitis anti-receptor NMDA es confirmado por la detección en suero o en LCR de anticuerpos contra la subunidad NR1 del receptor NMDA. Después del tratamiento o en las etapas avanzadas de la enfermedad los anticuerpos por lo general siguen siendo elevados si no hay mejoría clínica, mientras que los anticuerpos del suero pueden estar disminuidos sustancialmente por la acción de los tratamientos. El título de anticuerpos en el LCR parece correlacionarse más estrechamente con la

evolución clínica.⁹ Más de la mitad de los pacientes tienen un tumor asociado, más comúnmente un teratoma ovárico que puede confundirse con un quiste benigno. La detección de un teratoma ovárico es dependiente de la edad: aproximadamente la mitad de las pacientes mayores de 18 años presentan teratomas ováricos unilateral o bilateral, ocurriendo en menos del 9% en las niñas menores de 14 años. La detección de un tumor es poco frecuente en pacientes del sexo masculino. Otros tipos de tumores en casos aislados incluyen teratoma del mediastino, el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), el linfoma de Hodgkin, el neuroblastoma, el cáncer de mama y el tumor de células germinales de los testículos.⁸

Encefalitis anti-receptor GABA_B

La encefalitis asociada con anticuerpos contra el receptor GABA_B se presenta generalmente como encefalitis límbica. En una serie de 15 pacientes, la edad media de presentación fue de 62 años (rango de 24-75) y ambos sexos se vieron afectados por igual. Alrededor de la mitad de los pacientes tenían un tumor asociado, ya sea un carcinoma de células pequeñas de pulmón o un tumor neuroendocrino de pulmón. Estos pacientes suelen tener anticuerpos adicionales hacia la descarboxilasa de ácido glutámico (anti-GAD, por sus siglas en inglés) y hacia varias proteínas no neuronales de significado incierto, lo que sugiere una susceptibilidad a la autoinmunidad. La RMN y los hallazgos del LCR son similares a los de otros tipos de encefalitis límbica con una hiperintensidad uni o bilateral en FLAIR en la porción medial del lóbulo temporal o incremento de la señal en T2 compatible con encefalitis límbica.^{13,14}

En los ratones *knock-out* al receptor GABA_{B1} se encuentran una variedad de alteraciones neurológicas y del comportamiento incluyendo convulsiones espontáneas, incremento de la ansiedad, de la hiperactividad, la hiperalgesia y del deterioro de la memoria, lo que sugiere una disfunción del sistema límbico.^{15,16} De acuerdo con estos datos experimentales, los pacientes con anticuerpos anti-receptor de GABA_{B1} se presentan con una encefalitis que se asocia con convulsiones precoces y prominente confusión, agitación, problemas de comportamiento y déficit severo de la memoria a corto plazo, junto con anomalías en la RMN predominantemente en los hipocampos. En combinación con los estudios en animales, estos pacientes pueden proporcionar una información

rica sobre el papel del receptor GABA_{B1} en la memoria, la conducta y la cognición.^{17,18}

Encefalitis anti-receptor AMPA

Los pacientes con anticuerpos contra los receptores AMPA desarrollan una disfunción límbica que puede estar asociada con importantes síntomas psiquiátricos. El trastorno más comúnmente afecta a las mujeres de mediana edad. La mayoría de los pacientes se presentan con una aparición subaguda de confusión, desorientación y pérdida de memoria, las convulsiones también pueden formar parte del cuadro clínico. Alrededor de 70% de los pacientes presentan un tumor subyacente en el pulmón, mama, o timo.¹⁹

Las consecuencias de la pérdida de expresión de los receptores AMPA también se han estudiado en modelos murinos. El aprendizaje espacial y la memoria no se encuentran afectados en ratones *knock-out* al gen *GluR1* a pesar del hecho de que la potenciación a largo plazo se encuentra reducida en los sectores CA1 y CA3 y la memoria de trabajo se encuentra disminuida. Los ratones *knock-out* al gen *GluR2* muestran una reducción de la exploración y la coordinación motora. En estos animales la transmisión sináptica mediada por receptores AMPA se reduce pero es mejor la potenciación a largo plazo. Los ratones *knock-out* al gen *GluR2* también presentan un incremento de la muerte celular, posiblemente debido a la excitotoxicidad relacionada con la inserción incrementada de la proteína GluR1 homoméricos compensadora en los receptores AMPA. Aunque los ratones *knock-out* de receptores AMPA no han proporcionado una explicación satisfactoria para el papel que juegan estos receptores en la plasticidad sináptica (relacionados con el aprendizaje y la memoria), el hecho es que los pacientes con los anticuerpos del receptor AMPA presentan problemas de aprendizaje a corto plazo y déficit de memoria, hechos que deberán ser estudiados en próximas investigaciones.^{15,16, 20,21}

Los hallazgos en el LCR son similares a los de la encefalitis contra los receptores NMDA. La RMN cerebral suele mostrar señal en FLAIR anormal que afecta a los lóbulos temporales mediales y rara vez muestra cambios de señal transitorios en otras áreas. En una serie sólo se informó que cinco de nueve pacientes tenían antecedentes o datos concurrentes de enfermedad autoinmune sistémica (síndrome de la persona rígida, diabetes insulino-dependiente, presencia de anticuerpos anti-GAD, hipotiroidismo y síndrome de Raynaud).⁵

Encefalitis límbica anti-LGI1

La LGI1 es una proteína secretada por las neuronas que interactúa con los receptores presinápticos y postsinápticos, las mutaciones de la LGI1 se han asociado con el síndrome de epilepsia del lóbulo temporal lateral autosómico dominante.²²⁻²⁵ Los pacientes con anticuerpos contra LGI1 desarrollan alteraciones de la memoria, confusión y convulsiones. Los resultados de la RMN suelen ser los típicos de una encefalitis límbica. La memoria y los déficits cognitivos pueden ser precedidos por breves convulsiones tónicas que pueden confundirse e imitar movimientos mioclónicos. Los estudios del LCR en estos pacientes suelen ser normales o mostrar sólo bandas oligoclonales con incremento de las proteínas totales. Este trastorno fue incluido previamente dentro del espectro de los anticuerpos contra los canales de potasio dependientes de voltaje. Algunos pacientes desarrollan hiponatremia y trastornos del comportamiento o del sueño REM. Sólo 20% de los casos está asociado con una neoplasia, por lo general timoma o carcinoma de células pequeñas de pulmón.²²⁻²⁵

Encefalitis asociada a anti-CASPR2

Esta enfermedad representa otro síndrome atribuido previamente a los anticuerpos contra los canales de potasio dependiente de voltaje. Los pacientes generalmente desarrollan síntomas de encefalitis, hiperexcitabilidad nerviosa periférica o ambos (síndrome de Morvan). Síntomas del SNC incluyen deterioro cognitivo, pérdida de memoria, alucinaciones y convulsiones. Algunos pacientes presentan otros trastornos autoinmunes como *Myasthenia gravis* asociada a anticuerpos contra el receptor de acetilcolina o contra la proteínasa específica del músculo esquelético. Los síntomas variados sugieren que otras proteínas del complejo CASPR2 o asociados a ella pudiesen ser en realidad los antígenos diana.

En algunos pacientes la participación de este cuadro de hiperexcitabilidad nerviosa periférica ha llevado a un diagnóstico inicial de una forma inusual de enfermedad de la motoneurona. Puesto que la encefalitis asociada a anti-CASPR2 responde a la inmunoterapia, la distinción entre estos dos cuadros es fundamental. Los síndromes relacionados con anticuerpos CASPR2 pueden ocurrir con o sin tumor asociado.⁶

Tratamiento

Las recomendaciones para aplicar el tratamiento están basadas en el estudio de series de pacientes

con encefalitis anti-receptor NMDA. A pesar de la gravedad de los síntomas, la mayoría de los pacientes responden al tratamiento pero la recuperación puede ser lenta, pudiendo aparecer recaídas. La recuperación espontánea también se ha descrito en algunos pacientes después de varios meses de síntomas severos.¹⁰

Enfoque general del tratamiento:

- Buscar y eliminar el tumor (por ejemplo, el teratoma en la encefalitis anti-receptor NMDA, el cáncer sistémico en la encefalitis anti-receptor AMPA).
- Después de la extirpación del tumor o si no se encuentra tumor, proceder con un curso concurrente de cinco días con IgIV o metilprednisolona.
- Si se produce clara mejoría dentro de los diez días siguientes al tratamiento continuar con el manejo de soporte.
- Si no hay respuesta o la respuesta es limitada después de un ciclo de inmunosupresión iniciar con ciclofosfamida (mensual) y rituximab (semanal durante cuatro semanas a partir de la primera dosis de ciclofosfamida).
- Para los pacientes con respuesta limitada o no a los tratamientos anteriores considerar otras formas de inmunosupresión (Metotrexato).
- Para los pacientes en los que no se encuentre tumor continuar la inmunosupresión con micofenolato de mofetilo o azatioprina, por lo menos un año después de la interrupción de los tratamientos iniciales (para reducir la alta tasa de recaídas después de la recuperación).

Tratamiento de soporte

Los pacientes pueden requerir estancias prolongadas con ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos. A medida que se recuperan muchos de ellos tendrán síntomas de disfunción del lóbulo frontal (mala atención y planificación, impulsividad, desinhibición, déficit de memoria), que mejoran a lo largo de meses. Durante este tiempo los pacientes necesitarán un enfoque multidisciplinario, incluyendo la rehabilitación física y el tratamiento psiquiátrico.

Recaídas de los síndromes de encefalitis sinápticas autoinmunes

La encefalitis anti-receptor NMDA, la encefalitis anti-receptor AMPA y la encefalitis asociada a anti-

LGI1 pueden presentar recaídas. Las recaídas probablemente ocurran con los otros trastornos también, pero las series disponibles son demasiado pequeñas para llegar a una conclusión firme. Las recaídas de la encefalitis contra los receptores NMDA se producen en 20 a 25%. Los pacientes con tumores que recibieron tratamiento para el tumor subyacente dentro de los cuatro meses siguientes a la aparición de los síntomas neurológicos, a menudo en combinación con la inmunoterapia, tuvieron menos recaídas neurológicas y mejores resultados en general que los pacientes sin tumores o que aquellos pacientes con tumores que fueron tratados más tardíamente o que no recibieron tratamiento. Las recaídas pueden significar la presencia de tumores recurrentes, pero pueden ser independientes de la actividad tumoral.^{8,26} Del mismo modo las recaídas en pacientes con encefalitis anti-receptor AMPA pueden producirse incluso después del tratamiento exitoso del tumor y en ausencia de recidiva tumoral.

Dada la gravedad de los síntomas y las hospitalizaciones prolongadas requeridas por algunos pacientes, los resultados son positivos y con frecuencia gratificantes cuando se realiza un diagnóstico y tratamiento precoz. En una serie de 100 pacientes con encefalitis contra los receptores NMDA, con una mediana de seguimiento de 17 meses, 47 tenían una recuperación completa, 28 tenían deficiencias leves, 18 tenían deficiencias graves y siete pacientes fallecieron a causa de la enfermedad. Los síntomas residuales son a menudo trastornos del comportamiento aunque el seguimiento a largo plazo muestra que estos síntomas tienden a seguir mejorando.

CONCLUSIONES

En los últimos años se ha obtenido una mejor comprensión celular y sináptica de un nuevo grupo de trastornos del comportamiento y la memoria mediados inmunológicamente. En la parte clínica nos gustaría conocer la frecuencia de estos anticuerpos en pacientes con formas leves frustradas de estos síndromes (por ejemplo, predominante psicóticos, convulsiones refractarias aisladas), y si los efectos de estos anticuerpos en los receptores a nivel sináptico varían en función de los diferentes subgrupos de pacientes, así como la eficacia en las estrategias de diagnóstico y tratamiento. Es probable que los efectos de los anticuerpos en niños (o los efectos de anticuerpos en las sinapsis del hipocampo inmaduro) son diferentes a los de los adultos y esto pudiera explicar algunas de las diferencias del comportamiento entre adultos y

niños. Otro tema crítico es el tratamiento óptimo con la inmunoterapia en las diferentes etapas de la enfermedad así como la duración del tratamiento. En la práctica clínica actual la mayoría de los pacientes reciben inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis y corticoides como primera línea de terapia, cuando éstos fallan el rituximab (un anticuerpo monoclonal) y la ciclofosfamida se utilizan cada vez más en un intento de modificar los niveles de estos anticuerpos, sin embargo no está claro como estos tratamientos pueden modificar los resultados de estos anticuerpos a nivel de la sinapsis.

Constituye un objetivo fundamental desarrollar y probar en modelos biológicos con el objetivo de comenzar a relacionar los efectos tanto celulares como sinápticos de estos anticuerpos de pacientes con anomalías del comportamiento, el aprendizaje, la memoria, y de otras manifestaciones cognitivas y motoras.

REFERENCIAS

1. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481-94.
2. Posner JB, Dalmau JO. Paraneoplastic syndromes of the nervous system. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 117-22.
3. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes: diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 732-7.
4. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25-36.
5. Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, Matà S, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009; 65: 424-34.
6. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010; 9: 776-85.
7. Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005; 58: 594-604.
8. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091-8.
9. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, Campen CJ, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009; 66: 11-8.
10. Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, Suzuki K, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008; 70: 504-11.
11. Wandinger KP, Saschenbrecker S, Stoeker W, Dalmau J. Anti-NMDA-receptor encephalitis: a severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *J Neuroimmunol* 2011; 231: 86-91.
12. Ferioli S, Dalmau J, Kobet CA, Zhai QJ, Broderick JP, Espay AJ. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: characteristic behavioral and movement disorder. *Arch Neurol* 2010; 67: 250-1.
13. Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, Friedman D, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic

- encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 2010; 9: 67-76.
14. Boronat A, Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology* 2011; 76: 795-800.
 15. Sanderson DJ, Gray A, Simon A, Taylor AM, Deacon RM, Seeburg PH, Sprengel R, et al. Deletion of glutamate receptor-A (GluR-A) AMPA receptor subunits impairs one-trial spatial memory. *Behav Neurosci* 2007; 121: 559-69.
 16. Reisel D, Bannerman DM, Schmitt WB, Deacon RM, Flint J, Borchardt T, Seeburg PH, et al. Spatial memory dissociations in mice lacking GluR1. *Nat Neurosci* 2002; 5: 868-73.
 17. Schuler V, Lüscher C, Blanchet C, Klix N, Sansig G, Klebs K, Schmutz M, et al. Epilepsy, hyperalgesia, impaired memory, and loss of pre- and postsynaptic GABA(B) responses in mice lacking GABA(B1). *Neuron* 2001; 31: 47-58.
 18. Mombereau C, Kaupmann K, Froestl W, Sansig G, van der Putten H, Cryan JF. Genetic and pharmacological evidence of a role for GABA(B) receptors in the modulation of anxiety- and antidepressant-like behavior. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1050-62.
 19. Bataller L, Galiano R, García-Escrig M, Martínez B, Sevilla T, Blasco R, Vilchez JJ, et al. Reversible paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to the AMPA receptor. *Neurology* 2010; 74: 265-7.
 20. Oguro K, Oguro N, Kojima T, Grooms SY, Calderone A, Zheng X, Bennett MV, et al. Knockdown of AMPA receptor GluR2 expression causes delayed neurodegeneration and increases damage by sublethal ischemia in hippocampal CA1 and CA3 neurons. *J Neurosci* 1999; 19: 9218-27.
 21. Feldmeyer D, Kask K, Brusa R, Kornau HC, Kolhekar R, Rozov A, Burnashev N, et al. Neurological dysfunctions in mice expressing different levels of the Q/R site-unedited AMPAR subunit GluR-B. *Nat Neurosci* 1999; 2: 57-64.
 22. Andrade DM, Tai P, Dalmau J, Wennberg R. Tonic seizures: a diagnostic clue of anti-LGI1 encephalitis? *Neurology* 2011; 76: 1355-7.
 23. Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, Peles E, Buckley C, Lang B, Vincent A. 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.
 24. Gu W, Brodtkorb E, Steinlein OK. LGI1 is mutated in familial temporal lobe epilepsy characterized by aphasic seizures. *Ann Neurol* 2002; 52: 364-7.
 25. Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, Winawer M, Barker-Cummings C, Martinelli Boneschi F, Choi C, et al. Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet* 2002; 30: 335-41.
 26. Breese EH, Dalmau J, Lennon VA, Apiwattanakul M, Sokol DK. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: early treatment is beneficial. *Pediatr Neurol* 2010; 42: 213-4.
- 
- Correspondencia:** Dr. MsC. Norge de Jesús Santiesteban Velázquez.
Grupo de Enfermedades Neuromusculares. Instituto de Neurología y Neurocirugía. Ciudad Habana.
Correo electrónico: norge@inn.sld.cu