

Mecanismos antigénicos presentes en la encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos antirreceptor N-metil-D-Aspartato

Antigenic mechanisms present in autoimmune encephalitis mediated by anti-N-methyl-D-Aspartate receptor antibodies

Leira González Ojeda¹ , Ángel Miguel Aguiar González² 

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara, Cuba.

 **González Ojeda, L**
Correo electrónico:
leiraglez.01@gmail.com

Conflicto de intereses
Los autores declaran no tener
conflicto de intereses.

Palabras clave

Encefalitis; Receptor N-metil-D-aspartato;
Encefalitis autoinmune;
Encefalitis límbica

Resumen

Introducción: la encefalitis autoinmune por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato es un desorden mediado por anticuerpos contra antígenos de superficie neuronal, cuyo diagnóstico temprano y tratamiento oportuno mejoran el pronóstico de la enfermedad. **Objetivo:** describir los principales antígenos presentes en la encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato. **Método:** se realizó una revisión bibliográfica narrativa actualizada sobre el tema en idioma español, empleando los recursos de Infomed, PubMed, SciELO y Ebsco, así como las bases de datos Medline, Lilacs y Scopus. Se emplearon los descriptores: Encefalitis Autoinmune y Encefalitis. Se consultaron 25 bibliografías. Los métodos utilizados fueron: inducción–deducción, análisis–síntesis e histórico–lógico. **Desarrollo:** la encefalitis por el anticuerpo anti R-NMDA fue la primera causa de encefalitis, superando a las causas virales según el Proyecto de encefalitis de California. Esta patología representa al menos 1 % de los pacientes jóvenes en cuidados intensivos. Los síndromes asociados a la mayoría de autoanticuerpos contra proteínas de superficie neuronal muestran una estrecha similitud con los fenotipos en los que la función de las mismas proteínas se ve alterada por modificación genética o antagonistas farmacológicos. Los anticuerpos actúan de forma selectiva contra los epítomos extracelulares del NMDA-R, en especial la subunidad GluN1. **Conclusiones:** existió polémica en base al desarrollo de la encefalitis autoinmune por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato es un tema poco abundante en la literatura. Se evidenció predominio en las respuestas de los anticuerpos de la membrana para la aceptación de los diferentes tratamientos farmacológicos.



Abstract

Introduction: N-methyl-D-aspartate receptor antibody-mediated autoimmune encephalitis is a disorder mediated by antibodies against neuronal surface antigens. Early diagnosis and timely treatment improve the prognosis. **Objective:** to describe the main antigens present in N-methyl-D-aspartate receptor antibody-mediated autoimmune encephalitis. **Method:** an updated narrative review on the topic was conducted in Spanish, using resources from Infomed, PubMed, SciELO, and EBSCO, as well as the Medline, Lilacs, and Scopus databases. The descriptors used were: autoimmune encephalitis and encephalitis. Twenty-one references were consulted. The methods used were induction–deduction, analysis–synthesis, and historical–logical. **Development:** anti-NMDA R antibody encephalitis was the leading cause of encephalitis, surpassing viral causes according to the California Encephalitis Project. This pathology represents at least 1% of young patients in intensive care. The syndromes associated with most autoantibodies against neuronal surface proteins show a close similarity to phenotypes in which the function of these same proteins is altered by genetic modification or pharmacological antagonists. The antibodies act selectively against extracellular epitopes of the NMDA-R, especially the GluN1 subunit. **Conclusions:** there has been controversy regarding the development of autoimmune encephalitis due to antibodies against the N-methyl-D-aspartate receptor; this is a topic scarce in the literature. A predominance of membrane antibody responses was evident in the acceptance of different pharmacological treatments.

Keywords

Encephalitis;
N-methyl-D-aspartate receptor;
Autoimmune encephalitis;
Limbic encephalitis

Introducción

La encefalitis autoinmune por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato (anti-NMDAR) es un desorden mediado por anticuerpos contra antígenos de superficie neuronal, cuyo diagnóstico temprano y tratamiento oportuno mejoran el pronóstico de la enfermedad.¹

La combinación de estas características permite clasificar su diagnóstico en probable y definitivo, siendo indispensable la identificación de anticuerpos IgG contra la subunidad NR1 del receptor N-metil D-Aspartato para alcanzar esta última categoría diagnóstica.²

En centros interesados en la epidemiología de

las encefalitis, cerca del 65 % de los pacientes acaba finalmente sin un diagnóstico definitivo. Se ha demostrado que algunas formas de estas encefalitis afectan tanto a adultos como a niños, pueden ocurrir con o sin cáncer, y responden a inmunoterapia.^{3,4}

La prevalencia exacta de las encefalitis autoinmunes es incierta, existiendo un aumento importante del reporte de casos en los últimos 10 años, asociado al avance en la pesquisa de los anticuerpos contra un antígeno celular específico.⁵

La prevalencia de la encefalitis por AC anti R-NMDA ha aumentado de manera exponencial; así en un estudio de las causas de encefalitis a todas las edades realizado de 2004-2006, las encefalitis autoinmunes constituyeron 21 % del





total, siendo la encefalomiелitis aguda diseminada la causa autoinmune más frecuente, seguida por la por AC anti R-NMDA, siendo las causas infecciosas 42 % del total, con la encefalitis por el virus Herpes Simplex tipo 1 (VHS-1) en el primer lugar (19 %).⁵

En el año 1960 se describieron los primeros casos de encefalitis límbica en pacientes que padecían cáncer, pero para ese entonces aún no se conocía la correlación entre el cáncer y la encefalitis límbica. En 1968 se describió por primera vez esta asociación.⁶

Existen 2 grupos de anticuerpos que afectan al sistema nervioso: el primer grupo corresponde a aquellos que actúan frente a antígenos intracelulares, relacionados a síndromes paraneoplásicos clásicos como los del tipo Hu, Ri, anfifisina, Ma2, Ri, CRMP5, se asocian a diferentes tumores como cáncer de pulmón, seminoma, cáncer de mama; éstos presentan peor pronóstico y tienen mala respuesta a la inmunoterapia y a los corticoides.

El segundo grupo incluye anticuerpos contra la superficie de las células neuronales o contra las proteínas sinápticas: anti AMPA.-GluR3, anti NMDA-NR1y anti NMDA-NR2, pueden generar síndromes encefálicos y epilépticos de evolución benigna y responden a inmunoterapia y a corticoides; o producir síndromes cerebelosos como los anticuerpos contra canales de potasio dependientes de voltaje (VGKC), entre otros.⁷

Al constituir esta entidad una patología de relevante importancia motivó la realización del presente artículo con el objetivo de describir los principales antígenos presentes en la Encefalitis Autoinmune mediada por Anticuerpos contra el Receptor NNDA.

Método

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa actualizada sobre el tema en idioma español, empleando los recursos de Infomed, PubMed, SciELO y Ebsco, así como las bases de datos Medline, Lilacs y Scopus. Se emplearon los

descriptores: Encefalitis Autoinmune y Encefalitis. Se seleccionaron un total de 25 bibliografías atendiendo a su actualización y enfoque en el tema. Los métodos utilizados fueron: inducción–deducción, análisis–síntesis e histórico–lógico.

Desarrollo

En una cohorte entre el 2007-2011 del “Proyecto de encefalitis de California”, la encefalitis por el anticuerpo anti R-NMDA fue la primera causa de encefalitis (41 % del total), superando inclusive a las causas virales individuales en los menores de 30 años (38 % enterovirus, 9 % VHS-1), estimándose que la encefalitis por anticuerpos anti R-NMDA representa al menos 1 % de los pacientes jóvenes en cuidados intensivos.⁷

Dalmau et al.,⁸ plantearon en 2018 que los síndromes asociados a la mayoría de autoanticuerpos contra proteínas de superficie neuronal muestran una estrecha similitud con los fenotipos en los que la función de las mismas proteínas se ve alterada por modificación genética o antagonistas farmacológicos.

Sin embargo, Gaig et al.⁹, sugirieron que los pacientes con enfermedad anti-IgLON5 –que presentan un perfil de síntomas diferente a las encefalitis autoinmunes rara vez responden a la inmunoterapia. El diagnóstico temprano y la inmunoterapia precoz pueden ser efectivos en algunos pacientes.

Werner et al.¹⁰, en 2016 sostuvieron que se incluyen trastornos asociados con la anfifisina porque hay evidencia de que los anticuerpos pueden interactuar directamente con esta proteína durante la endocitosis de vesículas sinápticas.

Algunos autores^{11,12}, adicionaron que los anticuerpos contra el complejo VGKC (negativos para los anticuerpos LGI1 y Caspr2) no tienen valor clínico en el diagnóstico de la encefalitis.





Lejeste et al.¹³, propusieron que aunque la recuperación es lenta y puede requerir más de 18 meses para alcanzar una recuperación funcional completa, lo cual ocurre en el 80% de los pacientes. Durante la fase de síntomas psiquiátricos, los pacientes toleran mal los antipsicóticos clásicos y parecen tener una propensión a desarrollar un síndrome neuroléptico maligno.

Anticuerpo receptor N-metil-D-aspartato (NMDA)

Los anticuerpos actúan de forma selectiva en contra de los epítomos extracelulares del NMDA-R, específicamente de la subunidad GluN1, ocasionando la internalización del receptor en neuronas tanto excitatorias como inhibitorias.¹⁴

Esto ya que alteran la interacción entre el NMDA-R y el receptor 2 de Efrina tipo B (EphB2). Este último es miembro de la familia de los receptores tirosina quinasa, es el responsable de estabilizar el NMDA-R en la membrana postsináptica y facilitar los mecanismos de potenciación a largo plazo y de plasticidad sináptica.¹⁵

La internalización del receptor se asocia a reducción de corrientes sinápticas dependientes del NMDA-R, generando así deterioro de la inhibición en los transmisores de glutamato postsinápticos y posterior aumento de la liberación de dicho neurotransmisor de la corteza prefrontal generando los síntomas psicóticos y los trastornos del movimiento que se presentan clínicamente.^{16, 17}

Anticuerpo receptor ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA)

La visión cinética de sAMPARs propuesta por Borgdorff y Choquet, fue ampliamente seguida por estudios utilizando el más refinado uso de partículas de seguimiento y técnicas superresolutivas. Estos estudios incluidos del Choquetlab, que confirman la actividad-dependiente y sináptica-específica estabilización de la difusión libre de sAMPARs,

y mostró que las acciones de estabilización sAMPARs es compartida conjuntamente con el mecanismo molecular basado de CaMKII con LTP.¹⁸

El más reciente estudio súper-resolutivo comenzó a dilucidar que el movimiento de sAMPARs es dinámico 'nanodomains' dentro del densidad postsináptica de sí mismo, sugiriendo más lejos matices al papel de lateral de la sAMPARs-tráfic. Una advertencia a este trabajo es que solo el uso de técnicas de partículas seguimiento exige un etiquetado de sAMPARs, que podría modificar la localización del receptor y su dinámica.¹⁹

Mientras todo estos sAMPARs constituyentes del plasma, se funde a la membrana sináptica y a los sitios extrasinápticos, en la proteómica reversa (utilizando ABs dirigiendo a las non-GluA hacia las subunidades de sAMPARs) identificado una población de sAMPARs es decir enteramente diferente de los receptores de superficie, excepto para el poro de la GluA tetramérica.¹⁹

Anticuerpo Receptor ácido gamma-aminobutírico B (GABA_B)

El GABA_B receptor representa un sistema receptor potencialmente poderoso porque de negativamente a positivamente regula el rendimiento cognitivo.²⁰

Desatar este tipo de potencial ha sido adusto con motivo de su naturaleza sofisticada porque este sistema receptor opera en la modulación sináptica integrada dentro de circuitos neuronales y es lejanamente incapaz de ser intervenido selectivamente con fármacos, y con la deseada direccionalidad, a diferentes poblaciones de postsináptica-receptor, autoreceptor y heteroreceptor. Mientras a diferente dosis los niveles potencialmente proporcionan la oportunidad de modificar diferentes tipos de receptor en poblaciones con algún grado de especificidad.²⁰





Los receptores metabotrópicos GABA modifican los rendimientos cognitivos en modelos animales preclínicos, ha sido adusto aún traduciendo a tratar las enfermedades humanas. En comparación a su ionotrópicos GABAA-receptor y su homólogo GABAB-receptores no sólo para regular la excitabilidad postsináptica sino también en la regulación sináptica de diversos insumos por presinápticamente inhibiendo el neurotransmisor soltar.²¹

Anticuerpo Receptor Leucina-rica glioma-inactivada 1 (LGI1)

La proteína Leucina-rica glioma-inactivada 1 (LGI1) y la proteína compactada asociado a dos como (CASPR2) fueron identificadas en 2010 como los principales antígenos dentro del voltaje-cerrado de potasio del canal-complejo (VGKC). LGI1 y CASPR2 anticuerpos han sido principalmente encontrados en pacientes adultos avanzados, en asociación con diferentes imágenes clínicas. La limbo encefalitis autoinmune es una de las más comunes presentaciones clínicas en ambos LGI1 y CASPR2.²²

El LGI1 en la encefalitis ha sido informado en acerca de 26-71 % de pacientes, y en hiponatremia en acerca de 65 %.²³

Otras imágenes clínicas asociadas con los anticuerpos LGI1 y CASPR2 incluyen aisladamente a la epilepsia (descrito ambos con anticuerpos LGI1 y CASPR2, menos frecuente en LGI1-CASPR2 doble-positivo pacientes), en el síndrome de Morvan, la Neuromyotonia (ambos más frecuente en CASPR2-positivo y en doble-positivo pacientes) y otro menos comunes síndromes.²⁴

La LGI1 está también estrechamente asociada con la LGI1-anticuerpo presente en la encefalitis autoinmune.²

Que de forma usual conduce a incautaciones durante la vida de un paciente adulto,

sugiriendo un papel de lgi1 en la función sináptica del cerebro maduro.²⁰

Sin embargo, a diferencia de adulto, la LGI1 límbica encefalitis (LE) es caracterizada por frecuentar incautaciones sin auras auditivas; esta enfermedad autoinmune principalmente implica al lóbulo medio temporal y al hipocampo en el cerebro MRI.²¹

Por eso, el papel de LGI1 durante el desarrollo neuronal mayor explica de forma parcial la patología en el adulto. Pacientes con algunas formas de epilepsia hereditaria, incluso adultos, desarrollan incautaciones antes que su sistema nervioso esté completamente maduro, sugiriendo que la patogénesis de este tipo de enfermedad de una cierta base estructural.^{18,22}

El fenotipo clínico y electrofisiológico asociado con la LGI1-positivo en la neuropatía periférica no ha sido del todo dilucidado aún, y los neurólogos no están familiarizados necesariamente con esta entidad.¹⁹

Anticuerpo Receptor CASPR2

Los autoanticuerpos contra CASPR2 (*contactin-associated protein-like 2*) han sido vinculados a, la limbo encefalitis autoinmune que se manifiesta con trastornos de memoria e incautaciones en el lóbulo temporal. Según el creciente número de datos secundarios; un papel para CASPR2 es en la excitabilidad neuronal, CASPR2 forma un complejo molecular con un axonal transitorio de glicoproteína-1 (TAG-1) y *shaker-type* voltaje-cerrada a los canales de potasio (kv1.1 y kv1.2) en compartimientos crítico para la actividad neuronal y es necesario para kv1 el correcto posicionamiento. Mientras que la perturbación de estas funciones podría explicar los síntomas observados en pacientes, el papel patogénico del anticuerpo anti-CASPR2 ha sido pobremente estudiado.²³

En el paciente al modificar la distribución de los autoanticuerpos CASPR2 en la membrana





celular en la promoción de la formación. Se pudo confirmar que en un modelo celular HEK el anticuerpo anti-CASPR2 impide CASPR2/TAG-1 su interacción e identificamos el dominio de CASPR2 y TAG-1 participando en esta interacción.²³

Además, introduciendo el caspr2 en las células HEK induce marcadamente el aumento del nivel de kv1.2 y su expresión en la superficie y en el hipocampo en cultivos de neuronas CASPR2-positivo inhibiendo a las neuronas que parecen expresar específicamente altos niveles de kv1.2. Es importante, en ambos modelos celulares, que en los pacientes el anticuerpo anti-CASPR2 aumenta la expresión de kv1.2.¹⁸

Pertenece también al bien-conocido superfamilia de neurexin, CASPR2 ha sido propuesto a ser un nodo central en las redes moleculares del control del neurodesarrollo. Distinta de otras subfamilias, la subfamilia CASPR es característico un único dominio discal o discoidin.¹⁷

Conclusiones

Existe polémica entre los autores en base al desarrollo de la encefalitis autoinmune por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato ya que es un tema poco abundante en la literatura sin embargo ha tenido un auge en los últimos 10 años. La mayoría de las revisiones mostraron un predominio en las respuestas de los anticuerpos de la membrana para la aceptación de los diferentes tratamientos farmacológicos. Así mismo existía un desconocimiento de acuerdo a la variabilidad de efectos adversos en cuanto a los receptores de la membrana.

Referencias Bibliográficas

1. Palomino Lescano H, Segura Chávez D, Quispe Orozco D, Castro Suarez SH, De la Cruz W, Zapata Luyo W, et al. Encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato: reporte de

cuatro casos en Perú. Rev. perú. med. exp. Salud pública [Internet]. 2019 [citado 22/01/2022]; 36(1): 138-144. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172646342019000100021&lng=es

2. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. Lancet Neurol [Internet]. 2013 [citado 22/01/2022]; 12(2):157-65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23290630>
3. Dalmau J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse: the 2016 Cotzias Lecture. Neurology [Internet]. 2016 [citado 22/01/2022]; 87: 2471-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27920282>
4. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol [Internet]. 2016 [citado 16/01/2022]; 15: 391-404. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26906964>
5. Collao Parra JP, Romero Urra C, Delgado Derio C. Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas. Rev. méd. Chile [Internet]. 2018 [citado 16/01/2022]; 146(3): 351-361. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018000300351&lng=es





6. Pérez Gilabert Y. Encefalitis Autoinmune Antirreceptor de NMDA: Reporte de un Caso y Revisión de la Literatura. Rev. Ecuat. Neurol. [Internet]. 2017 [citado 22/01/2022]; 26(1): 46-52. Disponible en: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812017000300046&lng=es
7. Argoty Chamorro GA, Rodríguez López LM, Rodríguez Angarita CE. Encefalitis anti-receptor NMDA: un diagnóstico a considerar. Rev. médica Risaralda [Internet]. 2022 [citado 20/01/2022]; 28(1): 114-126. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672022000100114&lng=en
8. Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. N Engl J Med 2018; 378: 840-51. DOI: 10.1056/NEJMra1708712
9. Gaig C, Graus F, Compta Y, Högl B, Bataller L, Brüggenmann N, et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. Neurology 2017; 88: 1736-1743. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003887
10. Werner C, Pauli M, Doose S, Weishaupt A, Haselmann H, et al. Human autoantibodies to amphiphysin induce defective presynaptic vesicle dynamics and composition. Brain 2016; 139: 365-79. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26582558>
11. Van Sonderen A, Schreurs MW, De Bruijn MA, Grünwald B, Sauer M, Heckmann M, et al. The relevance of VGKC positivity in the absence of LGI1 and Caspr2 antibodies. Neurology 2016; 86: 1692-9. DOI: 10.1093/brain/awv324
12. Graus F, Gorman MP. Voltage-gated potassium channel antibodies: game over. Neurology 2016; 86: 1657-8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002644
13. Lejoste F, Thomas L, Picard G, Desestret V, Ducray F, Rogemond V, et al. Neuroleptic intolerance in patients with anti-NMDAR encephalitis. NeurolNeuroimmunolNeuroinflamm 2016; 3: e280. DOI: [10.1212/NXI.0000000000000280](https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000280)
14. Cordero Moreno I, Camacho Solis AE, Sainz Mejías A, Araya Molina C. Progreso médico: encefalitis autoinmune contra el receptor de N-metil-D-aspartato asociada a teratomas. Rev. clín. esc. med. UCR-HSJD [Internet]. 2019 [citado 16/01/2022] 90(2): 89-95. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revclie/scmed/ucr-2019/ucr192m.pdf>
15. Guasp M Dalmau J. Encephalitis associated with antibodies against the NMDA receptor. Med ClinBarc. 2018; 151 (2): 71-79. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.10.015
16. Yan B, Wang Y, Zhang Y, Lou W. Teratoma-associated anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. Medicine (Baltimore) 2019; 98(21):e15765. DOI: [10.1097/MD.00000000000015765](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015765)
17. Binks SNM, Klein CJ, Waters P, Pittock SJ, Irani SR. LGI1, CASPR2 and related antibodies: a molecular evolution of the phenotypes. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2018; 89:526-534. DOI: 10.1136/jnnp-2017-315720
18. Gadoth A, Pittock SJ, Dubey D, McKeon A, Britton JW, Schmeling JE, et al. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG-positive patients. Ann. Neurol. 2017; 82:79-92. DOI: 10.1002/ana.24979





19. Nosadini M, Toldo I, Tascini B, Bien CG, Parmeggiani, De Gaspari P, et al. LGI1 and CASPR2 autoimmunity in children: Systematic literature review and report of a young girl with Morvan syndrome. *J. Neuroimmunol* 2019; 15:335:577008. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.577008
20. Aurangzeb S, Symmonds M, Knight RK, Kennett R, Wehner T, Irani SR. LGI1-antibody encephalitis is characterised by frequent, multifocal clinical and subclinical seizures. *Seizure* 2017; 50: 14–17. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.05.017
21. Van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J, Titulaer MJ. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. *Nat. Rev. Neurol.* 2017; 13:290–301. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.43
22. Finke C, Pruss H, Heine J, Reuter S, Kopp UA, Wegner F, et al. Evaluation of cognitive deficits and structural hippocampal damage in encephalitis with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibodies. *JAMA Neurol.* 2017; 74: 50–59. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.4226
23. Liu F, Du C, Tian X, Ma Y, Zhao B, Yan Y, et al. A novel LGI1 missense mutation causes dysfunction in cortical neuronal migration and seizures. *Brain Res* 2019; 15: 1721:146332. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146332.
24. Saint-Martin M, Pieters A, Déchelotte B, Malleval C, Pinatel D, Pascual O, et al. Impact of anti-CASPR2 autoantibodies from patients with autoimmune encephalitis on CASPR2/TAG-1 interaction and Kv1 expression. *J Autoimmun* 2019; 103:102284. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.05.012.
25. Liang W, Zhang J, Saint-Martin M, Xu F, Noraz N, Liu J, et al. Structural mapping of hot spots within human CASPR2 discoidin domain for autoantibody recognition. *J Autoimmun* 2019; 96:168-177. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.09.012

Contribución de autores

LGO: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, visualización, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

ÁMAG: Conceptualización, análisis formal, investigación, redacción-borrador original.

Fuentes de financiación

No se recibió financiamiento externo.



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento No Comercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

