

Christian M. Korff¹ and Fabienne Picard²

¹ Pediatric Neurology Unit, Child and Adolescent Department, University Hospitals, Geneva

² Epileptology Unit, Clinical Neurosciences Department, University Hospitals, Geneva

Epileptologie 2018; 35: 15 – 16

Key words: Ion channels, neurotransmitters, immunity, genetics

Introduction

The study of genetic and immune aspects in epilepsy has been increasing exponentially over the past decade. Both components have helped to better understand the pathophysiological mechanisms at the basis of seizure genesis. Hundreds of mutations in genes coding for ion channels, neurotransmitter receptors or synaptic proteins have been reported as causing variable types of epilepsies. During the same period, auto-antibodies targeting the very same molecules have been discovered and recognized as causing acute encephalitides with seizures. These parallel mechanisms at the basis of multiple situations in which seizures can be observed have been the object of an article we published in a recent issue of Molecular Syndromology [1]. We here summarize and update the illustrative examples described in this paper in order to draw attention of the readers on this fascinating topic.

NMDA-receptor, NR1 subunit

The NMDA receptor is an ion channel permeable to sodium, potassium, and calcium. It is found at excitatory synapses throughout the brain, and is composed of four subunits. Two of them are of the NR1 glycine-binding subtype and are ubiquitous. The two other subunits are glutamate-binding and of variable subtypes (NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, NR3A or NR3B). The gene that encodes NR1 is *GRIN1* (OMIM : 138249); it is located at 9q34.3. *GRIN1* mutations that generate protein loss-of-function have been recently related to an encephalopathy characterized by profound and early-onset developmental delay, seizures of variable types (including infantile spasms, tonic and atonic seizures, hypermotor seizures, focal dyscognitive seizures, febrile seizures,

generalized seizures, and status epilepticus), abnormal movements, autistic features and sleep difficulties [2].

This phenotype is very similar to that reported earlier in association with auto-antibodies directed against the same subunit. After an initial report published in 2007, 100 patients aged 5 to 76 years were reported as having a homogeneous association of symptoms related to the presence of circulating anti-NMDA receptor antibodies [3]. Symptoms included in the majority of patients acute- or subacute-onset psychiatric troubles, seizures, abnormal movements and dysautonomic features. Severe sleep disorders have also been reported later. Immunohistochemical analyses from all patients' sera and cerebrospinal fluid samples showed that NR1 was the precise target against which these antibodies reacted. Up to now, the pathophysiology of these antibodies is explained by internalization and reduction of the number of synaptic NMDA receptors. The prognosis of this encephalitis is considered as rather favorable, as most patients will respond to promptly initiated immunomodulatory or immunosuppressive therapies. A certain number of women present an underlying ovarian tumor at the basis of the auto-immune reaction, whose removal usually allows complete recovery.

LGI

Leucin-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) is a synaptic protein dimer that binds to the presynaptic and postsynaptic metalloproteinases ADAM22 and 23. This complex regulates the function of AMPA glutamatergic receptors and voltage-gated potassium channels [4]. *LGI1* (OMIM : 604619), also called epitempin, is the gene that encodes LGI1. It is located at 10q23.33.

LGI1 mutations have been associated with autosomal dominant partial epilepsy with auditory features (ADPEAF) (or autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy (ADLTLE)). This epilepsy is characterized by variable ictal auditory symptoms, which include unformed simple sounds, including humming, buzzing, or ringing, distortions, such as volume changes,

or complex sounds, such as specific songs or voices, or a receptive aphasia [5]. Convulsions may follow these initial features. The course of the epilepsy is usually favorable with excellent response to antiepileptic drugs. Sporadic cases have been described, but inherited mutations represent the vast majority of all those reported. All known mutations seem to induce a loss of function of LGI1, be it by loss of expression, loss of synaptic secretion, or loss of interaction with its main receptor, ADAM22.

Auto-antibodies against LGI1 have been reported in 2010 as being responsible for a form of limbic encephalitis previously attributed to potassium channels [6]. This encephalitis is characterized by acute onset of seizures (often, but not exclusively, facio-brachial and dystonic), cognitive decline involving memory and behavior, and sleep disturbance. Abnormal MRI signals are often noted in the mesiotemporal regions, and hyponatremia is frequently diagnosed.

In presence of these antibodies, the interaction between LGI1 and ADAM22/ADAM23 is inhibited (i.e., the ligand-receptor interaction is blocked). It is thought that consequently, the reduced AMPA receptor function on inhibitory interneurons could cause disinhibition of excitatory neurons, at the basis of seizures and cognitive symptoms observed in these patients. A loss of maturation of synapses through dysfunctional NMDA receptors and AMPA receptors is also suspected [7]. The course of the disease is usually favorable with a rapid response to immunomodulatory or immunosuppressive therapies. Cognitive sequelae may persist.

Conclusion

Genetic or dysimmune causes are at the basis of certain epilepsies involving ion channels, neurotransmitters, or their receptors. For unknown reasons, the clinical presentation associated with certain mutations or circulating auto-antibodies targeting their product may either be similar, or very different. Thus, the basic mechanisms at the basis of such diseases remain to be fully understood.

Acknowledgements

This summary of the original article by Lascano AM, Korff CM, Picard F. Seizures and epilepsies due to channelopathies and neurotransmitter receptor dysfunction: A parallel between genetic and immune aspects. *Mol Syndromol* 2016; 7: 197-209 (DOI:10.1159/000447707), is published with kind permission granted by S. Karger AG, Basel, publisher of *Molecular Syndromology*.

References

1. Lascano AM, Korff CM, Picard F. Seizures and epilepsies due to channelopathies and neurotransmitter receptor dysfunction: A parallel between genetic and immune aspects. *Mol Syndromol* 2016; 7: 197-209
2. Lemke JR, Geides K, Helbig KL et al. Delineating the GRIN1 phenotypic spectrum: A distinct genetic NMDA receptor encephalopathy. *Neurology* 2016; 86: 2171-2178
3. 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: 1091-1098
4. van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J, Tilulaer MJ. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 290-301
5. Ottman R. Autosomal Dominant Partial Epilepsy with Auditory Features, in *GeneReviews*® [Internet]. Seattle: University of Washington, 2015
6. Lai M, Huijbers MG, Lancater E et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010; 9: 776-785
7. Fukata Y, Yokoi N, Miyazaki Y, Fukata M. The LGI1-ADAM22 protein complex in synaptic transmission and synaptic disorders. *Neurosci Res* 2017; 116: 39-45

Address for correspondence:

PD Dr Christian M. Korff
Pediatric Neurology Unit
Children's Hospital
6 Rue Willy-Donzé
CH 1211 Geneva 14
Tel. 0041 22 372 45 72
Fax 0041 22 372 54 89
christian.korff@hcuge.ch

Christian M. Korff¹ and Fabienne Picard²

¹ Pediatric Neurology Unit, Child and Adolescent Department University Hospitals, Geneva

² Epileptology Unit, Clinical Neurosciences Department, University Hospitals, Geneva

Epileptologie 2018; 35: 17 – 18

Schlüsselwörter: Ionenkanäle, Neurotransmitter, Immunität, Genetik

Einleitung

Das Forschungsaufkommen zu genetischen und immunologischen Aspekten der Epilepsie ist innerhalb der letzten zehn Jahre exponentiell gestiegen. Beide Komponenten haben zu einem besseren Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen der Anfallsgenese beigetragen. Für Hunderte von Mutationen in Genen, die für Ionenkanäle, Neurotransmitter-Rezeptoren oder synaptische Proteine kodieren, wurde eine ursächliche Beteiligung an unterschiedlichen Epilepsieformen beschrieben. Im selben Zeitraum wurden Autoantikörper gegen ebendiese Moleküle entdeckt und als Ursache für akute Enzephalitiden mit Anfällen identifiziert. Diese parallelen ursächlichen Mechanismen der vielfältigen Anfallssituationen waren Gegenstand eines Artikels, den wir in einer der letzten Ausgaben von *Molecular Syndromology* veröffentlicht haben [1]. Im Vorliegenden werden die zur Veranschaulichung dienenden Beispiele aus diesem Fachartikel zusammengefasst und aktualisiert, um dem Leser diese faszinierende Thematik nahezubringen.

NMDA-Rezeptor, NR1-Untereinheit

Der NMDA-Rezeptor ist ein für Natrium, Kalium und Kalzium durchlässiger Ionenkanal. Er kommt an erregenden Synapsen im gesamten Gehirn vor und besteht aus vier Untereinheiten. Zwei dieser Untereinheiten gehören zum Glycin-bindenden NR1-Subtyp und sind ubiquitär. Zwei weitere Untereinheiten binden Glutamat und gehören unterschiedlichen Subtypen an (NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, NR3A oder NR3B). Für NR1 kodiert das auf 9q34.3 lokalisierte Gen *GRIN1* (OMIM: 138249). *GRIN1*-Mutationen, die mit einem Protein-Funktionsverlust einhergehen, wurden in jüngerer Zeit mit einer Enzephalopathie in Zusammenhang gebracht,

die durch eine tiefgreifende und früh einsetzende Entwicklungsverzögerung, Anfälle unterschiedlicher Art (zum Beispiel infantile Spamen, tonische und atonische Anfälle, hypermotorische Anfälle, fokale dyskognitive Anfälle, febrile Anfälle, generalisierte Anfälle und Status epilepticus), abnorme Bewegungen, autistische Merkmale und Schlafprobleme gekennzeichnet ist [2].

Dieser Phänotyp weist grosse Ähnlichkeit auf mit dem Phänotyp, der bereits im Zusammenhang mit gegen dieselbe Untereinheit gerichteten Autoantikörpern beschrieben wurde. Nach einem ersten, 2007 veröffentlichten Bericht wiesen 100 Patienten im Alter zwischen 5 und 76 Jahren einen einheitlichen Symptomenkomplex auf, der durch zirkulierende Antikörper gegen den NMDA-Rezeptor bedingt war [3]. Zu den Symptomen gehörten bei der Mehrzahl dieser Patienten akute oder subakute psychiatrische Störungen, Anfälle, abnorme Bewegungen und Merkmale einer dysautonomen Störung. Später wurde ausserdem über schwere Schlafstörungen berichtet. Immunhistochemische Serum- und Liquoranalysen aller Patienten zeigten, dass sich diese Antikörper gezielt gegen NR1 richteten. Bislang erklärt man sich die Pathophysiologie dieser Antikörper durch die Internalisierung und zahlenmässige Verminderung der synaptischen NMDA-Rezeptoren. Die Prognose gilt bei dieser Enzephalitis als relativ günstig, da die meisten Patienten auf zeitnah eingeleitete immunmodulatorische oder immunsuppressive Therapien ansprechen. Bei manchen Frauen bildet ein zugrundeliegendes Ovarialkarzinom den Ausgangspunkt der Autoimmunreaktion; nach dessen Entfernung ist in der Regel eine vollständige Genesung möglich.

LGI

Das Leucin-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) ist ein dimeres synaptisches Protein, das an die prä- und postsynaptischen Metalloproteasen ADAM22 und 23 bindet. Dieser Komplex reguliert die Funktion von glutamatergen AMPA-Rezeptoren und spannungsabhängigen Kaliumkanälen [4]. Für LGI1 kodiert das Gen *LGI1* (OMIM: 604619), das auch als Epitempin bezeichnet wird. Genort ist 10q23.33.

LGI1-Mutationen sind mit autosomal-dominanter partieller Epilepsie mit auditorischen Auren (ADPE-AF, auch autosomal-dominante laterale Temporallappen-Epilepsie (ADLTLE) assoziiert. Diese Epilepsie ist gekennzeichnet durch unterschiedliche iktale auditive Symptome, darunter einfache ungeformte Geräusche (z. B. Summen, Brummen oder Klingeln), Verzerrungen (z. B. Lautstärkenänderungen), komplexe Geräusche (z. B. bestimmte Lieder oder Stimmen) oder rezeptive Aphasie [5]. An diese anfänglichen Störungen können sich Konvulsionen schliessen. Die Epilepsie zeigt in der Regel einen günstigen Verlauf und spricht hervorragend auf Antiepileptika an. Zwar wurden sporadische Fälle beschrieben, doch beruhen die weitaus meisten berichteten Fälle auf vererbten Mutationen. Alle bekannten Mutationen scheinen einen Funktionsverlust von LGI1 zu induzieren – sei es durch einen Expressionsausfall, einen Verlust der synaptischen Sekretion oder den Interaktionsverlust mit seinem wichtigsten Rezeptor, ADAM22.

Autoantikörper gegen LGI1 sind laut einem Bericht aus dem Jahr 2010 verantwortlich für eine Form der limbischen Enzephalitis, die bis dahin auf Kaliumkanäle zurückgeführt worden war [6]. Diese Enzephalitis ist charakterisiert durch das akute Einsetzen von Anfällen (häufig, aber nicht ausschliesslich faziobrachial und dystonisch), eine Verschlechterung der gedächtnis- und verhaltensbezogenen kognitiven Funktionen sowie Schlafstörungen. Oft werden abnorme MRT-Signale in den mesiotemporalen Regionen beobachtet, und häufig wird eine Hyponatriämie diagnostiziert.

In Gegenwart dieser Antikörper ist die Wechselwirkung zwischen LGI1 und ADAM22/ADAM23 gehemmt (d. h., die Ligand-Rezeptor-Interaktion ist blockiert). Man geht davon aus, dass die infolgedessen verminderte Funktion der AMPA-Rezeptoren auf inhibitorischen Interneuronen eine Disinhibition exzitatorischer Neuronen hervorruft, die wiederum für die bei diesen Patienten beobachteten Anfälle und kognitiven Ausfälle verantwortlich ist. Eine Beeinträchtigung der Synapsenreifung durch dysfunktionelle NMDA- und AMPA-Rezeptoren wird ebenfalls vermutet [7]. Die Erkrankung zeigt in der Regel einen günstigen Verlauf und spricht rasch auf immunmodulatorische oder immunsuppressive Therapien an. Die kognitiven Folgeerscheinungen können fortbestehen.

Schlussfolgerung

Bestimmte Epilepsien mit Beteiligung von Ionenkanälen, Neurotransmittern oder deren Rezeptoren haben genetische oder immunologische Ursachen. Aus unbekanntem Gründen kann das jeweilige klinische Bild, das mit bestimmten Mutationen oder zirkulierenden Autoantikörpern gegen deren Produkte einhergeht, entweder einheitlich oder sehr unterschiedlich sein. Zur vollständigen Aufklärung der Mechanismen, die derar-

tigen Erkrankungen zugrunde liegen, sind daher weitere Untersuchungen erforderlich.

Danksagungen

Die Veröffentlichung dieser Zusammenfassung der Originalarbeit von Lascano AM, Korff CM, Picard F, «Seizures and epilepsies due to channelopathies and neurotransmitter receptor dysfunction: A parallel between genetic and immune aspects.» *Mol Syndromol* 2016; 7: 197-209 (DOI:10.1159/000447707), erfolgt mit freundlicher Genehmigung der S. Karger AG, Basel, der Herausgeberin von *Molecular Syndromology*.

References

1. Lascano AM, Korff CM, Picard F. Seizures and epilepsies due to channelopathies and neurotransmitter receptor dysfunction: A parallel between genetic and immune aspects. *Mol Syndromol* 2016; 7: 197-209
2. Lemke JR, Geides K, Helbig KL et al. Delineating the GRIN1 phenotypic spectrum: A distinct genetic NMDA receptor encephalopathy. *Neurology* 2016; 86: 2171-2178
3. 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: 1091-1098
4. van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J, Tilulaer MJ. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 290-301
5. Ottman R. Autosomal Dominant Partial Epilepsy with Auditory Features, in *GeneReviews*® [Internet]. Seattle: University of Washington, 2015
6. Lai M, Huijbers MG, Lancater E et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010; 9: 776-785
7. Fukata Y, Yokoi N, Miyazaki Y, Fukata M. The LGI1-ADAM22 protein complex in synaptic transmission and synaptic disorders. *Neurosci Res* 2017; 116: 39-45

Address for correspondence:

PD Dr Christian M. Korff
Pediatric Neurology Unit
Children's Hospital
6 Rue Willy-Donzé
CH 1211 Geneva 14
Tel. 0041 22 372 45 72
Fax 0041 22 372 54 89
christian.korff@hcuge.ch

Christian M. Korff¹ and Fabienne Picard²

¹ Pediatric Neurology Unit, Child and Adolescent Department, University Hospitals, Geneva

² Epileptology Unit, Clinical Neurosciences Department, University Hospitals, Geneva

Epileptologie 2018; 35: 19 – 20

Mots clés : Canaux ioniques, neurotransmitter, immunité, génétique

Introduction

L'étude des aspects génétiques et immunologiques de l'épilepsie a connu un développement exponentiel ces dix dernières années. Ces deux composantes ont permis de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine des crises. Des centaines de mutations observées dans des gènes codant des canaux ioniques, des récepteurs de neurotransmetteurs ou des protéines synaptiques ont été recensées pour leur rôle dans des formes variables d'épilepsie. Durant la même période, des auto-anticorps dirigés contre ces mêmes molécules ont été découverts et identifiés comme la cause d'encéphalites aiguës accompagnées de crises. Ces mécanismes parallèles à l'origine de diverses situations de crises ont fait l'objet d'un article que nous avons publié dans un récent numéro de *Molecular Syndromology* [1]. Nous résumons et actualisons ici les exemples illustratifs décrits dans cet article afin d'attirer l'attention du lecteur sur cette thématique fascinante.

Récepteur NMDA, sous-unité NR1

Le récepteur NMDA est un canal ionique perméable au sodium, au potassium et au calcium. Localisé sur les synapses excitatrices dans tout le cerveau, il est composé de quatre sous-unités. Deux d'entre elles font partie du sous-type NR1 liant la glycine et sont obligatoires. Les deux autres sous-unités lient le glutamate et sont de sous-types variables (NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, NR3A ou NR3B). Le gène qui code NR1 est *GRIN1* (OMIM : 138249) localisé sur le chromosome 9q34.3. Les mutations du gène *GRIN1* qui génèrent une perte de fonction des protéines ont été récemment mises en lien avec une encéphalopathie caractérisée par un retard de développement profond et précoce, des crises

de différents types (notamment des spasmes infantiles, des crises toniques et atoniques, des crises hypermotrices, des crises dyscognitives focales, des convulsions fébriles, des crises généralisées et un état de mal épileptique), des mouvements anormaux, des caractéristiques autistiques et des troubles du sommeil [2].

Ce phénotype est très similaire à celui déjà rapporté en lien avec des auto-anticorps dirigés contre la même sous-unité. Après un premier rapport publié en 2007, les cas de 100 patients âgés de 5 à 76 ans ont été rapportés comme présentant un ensemble homogène de symptômes lié à la présence d'anticorps circulants dirigés contre le récepteur NMDA [3]. Chez la majorité des patients, les symptômes incluaient des troubles psychiatriques d'apparition aiguë ou subaiguë, des crises, des mouvements anormaux et des caractéristiques dysautonomiques. Des troubles sévères du sommeil ont également été rapportés ultérieurement. Les analyses immunohistochimiques des échantillons de liquide céphalorachidien et de sérum de tous les patients ont montré que ces anticorps étaient précisément dirigés contre le gène NR1. Jusqu'à présent, la physiopathologie de ces anticorps s'explique par l'internalisation et la réduction du nombre de récepteurs NMDA synaptiques. Le pronostic de cette encéphalite est considéré comme plutôt favorable, car la plupart des patients répondent aux thérapies immunomodulatrices ou immunosuppressives initiées rapidement. Un certain nombre de femmes présentent une tumeur ovarienne sous-jacente à l'origine de la réaction auto-immune. L'ablation de cette tumeur permet généralement une guérison complète.

LGI

LGI1 (Leucin-rich glioma-inactivated 1) est une protéine synaptique dimère qui se lie aux métalloprotéines présynaptiques et postsynaptiques ADAM22 et 23. Ce complexe régule la fonction des récepteurs glutamatergiques AMPA et des canaux potassiques voltage-dépendants [4]. LGI1 (OMIM : 604619), également appelé épitempine, est le gène qui code LGI1. Il est localisé sur le chromosome 10q23.33.

Les mutations de *LG11* sont associées à une épilepsie partielle autosomique dominante avec des signes auditifs (ADPEAF) (ou épilepsie du lobe temporal latéral autosomique dominante (ADLTLE)). Cette épilepsie est caractérisée par des symptômes auditifs ictaux variables, parmi lesquels des sons simples informes (notamment des fredonnements, bourdonnements, tintements), des distorsions (telles que des changements de volume), des sons complexes (tels que des chansons ou voix spécifiques) ou une aphasia réceptive [5]. Ces caractéristiques initiales peuvent être suivies de convulsions. L'évolution de cette épilepsie est généralement favorable, avec une excellente réponse aux médicaments antiépileptiques. Si des cas sporadiques ont été décrits, la très grande majorité des cas rapportés repose néanmoins sur des mutations héréditaires. Toutes les mutations connues semblent induire une perte de fonction de *LG11*, que ce soit par perte d'expression, perte de sécrétion synaptique ou perte d'interaction avec son récepteur principal, *ADAM22*.

Selon un rapport de 2010, des auto-anticorps dirigés contre *LG11* sont responsables d'une forme d'encéphalite limbique jusque-là attribuée aux canaux potassiques. [6]. Cette encéphalite se caractérise par une apparition aiguë des crises (souvent, mais pas exclusivement, faciobrachiales et dystoniques), un déclin cognitif touchant la mémoire et le comportement, et des troubles du sommeil. Des signaux anormaux sont souvent observés à l'IRM dans les régions mésiotemporales et une hyponatrémie est fréquemment diagnostiquée.

En présence de ces anticorps, l'interaction entre *LG11* et *ADAM22/ADAM23* est inhibée (l'interaction ligand/récepteur est bloquée). On suppose qu'en conséquence, la réduction de la fonction des récepteurs AMPA sur les interneurons inhibiteurs provoque une désinhibition de neurones excitateurs à son tour responsable des crises et des symptômes cognitifs observés chez ces patients. On suspecte également une perte de maturation des synapses due à un dysfonctionnement des récepteurs NMDA et AMPA [7]. Cette maladie connaît généralement une évolution favorable avec une réponse rapide aux thérapies immunomodulatrices ou immunosuppressives. Des séquelles cognitives peuvent subsister.

Conclusion

Certaines formes d'épilepsie impliquant des canaux ioniques, des neurotransmetteurs ou leurs récepteurs ont des causes génétiques ou immunologiques. Pour des raisons inconnues, la présentation clinique associée à certaines mutations ou certains auto-anticorps circulants ciblant leurs produits peut être soit similaire, soit très différente. Par conséquent, les mécanismes fondamentaux à la base de ces maladies sont encore entièrement à élucider.

Remerciements

Ce résumé de l'article original de Lascano AM, Korff CM, Picard F, « Seizures and epilepsies due to channelopathies and neurotransmitter receptor dysfunction: A parallel between genetic and immune aspects. » *Mol Syndromol* 2016; 7: 197-209 (DOI:10.1159/000447707), est publié avec l'aimable autorisation de S. Karger AG, Bâle, éditeur de *Molecular Syndromology*.

References

1. Lascano AM, Korff CM, Picard F. Seizures and epilepsies due to channelopathies and neurotransmitter receptor dysfunction: A parallel between genetic and immune aspects. *Mol Syndromol* 2016; 7: 197-209
2. Lemke JR, Geides K, Helbig KL et al. Delineating the *GRIN1* phenotypic spectrum: A distinct genetic NMDA receptor encephalopathy. *Neurology* 2016; 86: 2171-2178
3. 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: 1091-1098
4. van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J, Tilulaer MJ. The value of *LG11*, *Caspr2* and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 290-301
5. Ottman R. Autosomal Dominant Partial Epilepsy with Auditory Features, in *GeneReviews*® [Internet]. Seattle: University of Washington, 2015
6. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E et al. Investigation of *LG11* as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010; 9: 776-785
7. Fukata Y, Yokoi N, Miyazaki Y, Fukata M. The *LG11-ADAM22* protein complex in synaptic transmission and synaptic disorders. *Neurosci Res* 2017; 116: 39-45

Address for correspondence:

PD Dr Christian M. Korff
Pediatric Neurology Unit
Children's Hospital
6 Rue Willy-Donzé
CH 1211 Geneva 14
Tel. 0041 22 372 45 72
Fax 0041 22 372 54 89
christian.korff@hcuge.ch