

Rev Mex Neuroci ahora en CONACyT

Vol. 19, núm. 1 (enero-febrero de 2018)

# Revista Mexicana de Neurociencia

Publicación oficial de la Academia Mexicana de Neurología A.C.



Revista Mexicana de Neurociencia; 19,1 (2018):94-103

Órgano Oficial de Difusión de la AMN



[www.revmexneuroci.com](http://www.revmexneuroci.com) / ISSN 1665-5044

## Revisión

Diana Karla García-Nuño,<sup>1</sup>  
Luis Hayram de Jesús Ramírez  
Vega,<sup>1</sup> José Alberto Soto  
Escageda,<sup>1</sup> Carlos Zúñiga  
Ramírez.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Movimientos Anormales y Enfermedades Neurodegenerativas, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”.

### Keywords

*Neurodegeneration, IgLON5, tauopathy, sleep disorders, parasomnia, autoantibodies.*

## Taupatía asociada a anticuerpos anti-IgLON5

*Tauopathy associated to anti-IgLON5 antibodies*

## Resumen

Los anticuerpos contra IgLON5 se han encontrado en sujetos con un cuadro caracterizado por alteraciones del sueño acompañadas de inestabilidad para la marcha y alteración de movimientos oculares, síntomas bulbares, movimientos anormales, disautonomía y deterioro cognitivo. Estos pacientes poseen alelos HLA DRB1\*1001 y DQB1\*0501 y hallazgos histopatológicos de neurodegeneración con acúmulo intracelular de proteína Tau hiperfosforilada sobre todo en hipotálamo y tallo cerebral, sin cambios inflamatorios. Aunque las enfermedades neurológicas asociadas a anticuerpos contra antígenos de superficie suelen responder bien a la inmunoterapia, en esta enfermedad muestran pobre respuesta y un pronóstico generalmente fatal, por lo que representa un cruce entre los mecanismos inmunológicos y de neurodegeneración.

### Palabras clave

*Neurodegeneración, IgLON5, taupatía, trastornos del sueño, autoanticuerpos.*

## Abstract

Antibodies against IgLON5 have been found in subjects who develop sleep disorders with gait instability, abnormal ocular movements, bulbar symptoms, movement disorders, dysautonomia and cognitive decline. These patients share the HLA DRB1\*1001 and DqB1\*0501 alleles and histopathological features of neurodegeneration with neuronal hyperphosphorylated Tau deposits mostly in hypothalamus and brainstem without inflammatory changes. Even though antibody-associated neurological diseases usually improve after immunotherapy, this entity shows poor response and a fatal prognosis, representing a mixture of immunological and neurodegenerative mechanisms.

# Introducción

En 2014, Sabater *et al*<sup>1</sup> reportaron un grupo de ocho sujetos que presentaban un cuadro caracterizado por parasomnias presentes tanto del sueño con movimientos oculares rápidos (MOR) como del sueño sin movimientos oculares rápidos (NMOR), apnea obstructiva del sueño, hipoventilación central y un síndrome similar a la Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP) con un pronóstico desfavorable. Todos los sujetos analizados presentaron anticuerpos (Acs) contra IgLON5; una proteína de superficie neuronal, además de compartir el haplotipo HLA-DRB1\*1001 y HLA-DQB1\*0501. En el análisis neuropatológico se encontró un proceso neurodegenerativo con presencia de proteína Tau hiperfosforilada (pTau) y pérdida neuronal, correspondiendo a una entidad que no había sido descrita hasta el momento.

En menos de 4 años desde su publicación se han reportado más casos en diferentes partes del mundo con características semejantes y se le ha denominado por sus características clínicas y patológicas como “Encefalopatía por IgLON5”<sup>2</sup> “Parasomnia con anticuerpos contra IgLON5”<sup>3</sup> “Taupatía asociada a anti-IgLON5”<sup>4</sup> “Síndrome anti-IgLON5”<sup>5</sup> y “Enfermedad por anti-IgLON5”<sup>6</sup>.

Las enfermedades neurológicas asociadas a autoinmunidad son entidades muy heterogéneas en las que se encuentran Acs contra distintos componentes de las células nerviosas y suelen producir un cuadro clínico agudo,<sup>7</sup> en tanto que, las enfermedades neurodegenerativas generalmente tienen una evolución lenta e insidiosa; se han propuesto mecanismos inmunológicos que expliquen el origen de enfermedades

neurodegenerativas, aunque el rol de los Acs en estos procesos no es del todo claro.<sup>8</sup> Conocer esta nueva patología que contiene características de ambos podría ayudar a comprender mejor la manera en que se relaciona el proceso neurodegenerativo con los mecanismos inmunológicos de diversas entidades.

El objetivo de este artículo consiste en una revisión actualizada de la literatura sobre esta entidad, ya que representa un reto diagnóstico y terapéutico para el clínico, y su reconocimiento temprano pudiera conllevar a un mejor pronóstico al instaurar un manejo oportuno en los sujetos afectados.

## Epidemiología

Se han reportado 51 sujetos con Acs anti-IgLON5 en diferentes países de Europa (22 casos), así como Estados Unidos (26 casos), Brasil, Australia y China (1 caso en cada uno), 27 de estos sujetos (53%) ocurrieron en mujeres, por lo que no existe una clara preferencia de presentación por sexo. De los 51 sujetos reportados en la literatura, se cuenta con la información clínica de 45 (Tabla 1) donde se puede observar que el inicio de la enfermedad ocurre cerca de los 63 años, con rangos de edad de aparición que van de los 46 a 83 años. La duración de la enfermedad suele ser de 2 meses hasta 19 años, teniendo una media entre el inicio de los síntomas y el desenlace fatal de 32 meses, por lo general con una escasa respuesta al tratamiento inmunomodulador y pronóstico sombrío.<sup>1,6,9</sup>

### Correspondencia:

Dr. Carlos Zúñiga-Ramírez.  
Av. Rubén Darío 1208 piso 2 interior 1, Col. Italia Providencia.  
Guadalajara, Jalisco; México. C.P. 44648  
correo electrónico: c.zuniga.ramirez@gmail.com

Tabla 1. Perfil clínico y polisomnográfico de los sujetos con diagnóstico de taupatía por IgLON5.

Reporte (Número de casos)	Sexo (H/M)	Edad de inicio en años (Media, rango)	Duración (Media, rango)	Parasomnias	Apnea del sueño
Sabater, 2014. España (6), Alemania (1), Italia (1)	3/5	59, 52 a 76	4.5 años, 2 a 144 meses	8/8	8/8
Bahtz, 2014. Alemania (2)	1/1	71 y 62	4 y 1 años	N/A	N/A
Högl, 2015. Austria (1)	Mujer	53	13.5 años	+	+
Simaburuko, 2015. Brasil (1)	Mujer	65	6 años	+	+
Montejo, 2015. España (1)	Mujer	62	8 años	N/A	N/A
Brügemann, 2016. Alemania (1)	Hombre	62	2 años	+	+
Haitao, 2016. China (1)	Mujer	63	1 año	+	+
Gelpi, 2016. Inglaterra (1)	Hombre	48	12 años	+	N/A
Schröder, 2017. Alemania (1)	Mujer	75	2 años	+	-**
Gaig, 2017. Europa (7), Australia (1)	4/4	64, 46 a 83	2.8 años, 2 a 228 meses	6/8	8/8
Honorat, 2017. EEUU (20)*	9/11	62, 46 a 75	2.5 años, 2 a 156 meses	3/20	11/20
<b>Total (45)</b>	<b>25/21</b>	<b>63, 46 a 83</b>	<b>32 meses</b>	<b>23/42</b>	<b>31/41</b>

\*Se cuenta con la información clínica de sólo 20 sujetos de los 26 encontrados en este estudio.

\*\*La polisomnografía se realizó con el paciente bajo ventilación mecánica asistida.

## Fisiopatología

Los Acs neuronales se clasifican de acuerdo a la localización del antígeno al que están dirigidos: antígenos de superficie (implicados en la transmisión sináptica, plasticidad y excitabilidad neuronal), como la encefalitis por Acs anti-receptor de NMDA para glutamato, cuyo curso de la enfermedad se asocia a los títulos de Acs y presentan buena respuesta a la inmunoterapia; o antígenos intracelulares como las encefalitis por Acs anti-Hu, anti-Yo y anti-Ri, cuya respuesta al tratamiento es pobre y donde el curso de la enfermedad no se correlaciona con los títulos de Acs.<sup>10,11</sup> En el caso de esta enfermedad se han encontrado Acs dirigidos a la molécula IgLON5: la función de IgLON5 no es del todo clara pero se sabe que la familia IgLON son moléculas de adhesión celular (CAM) de la superfamilia de las inmunoglobulinas<sup>12</sup> que se unen a la membrana plasmática neuronal a través de un anclaje con el glucosilfosfatidilinositol (GPI) y

son importantes para el proceso de formación de sinapsis, desarrollo neuronal, plasticidad sináptica y aprendizaje.<sup>13</sup> Esta molécula se encuentra distribuida sobre todo en la superficie de células cerebrales, aunque también se encuentra en intestino y riñón, y al parecer es importante para la formación de trayectorias axonales y producción de sinapsis durante el neurodesarrollo.<sup>9,12</sup> Se han encontrado Acs del tipo IgG contra IgLON5 en sus cuatro subclases en el suero de los sujetos afectados, siendo predominantemente IgG1 e IgG45,9. De 45 casos con esta patología en los que se analizaron los subtipos IgG, se encontraron Acs IgG1 en 44 sujetos e IgG4 en 42 de ellos.<sup>6,9</sup> Aunque los Acs del subtipo Ig4 suelen ser más abundantes que los Ig1 (relación 2:1), ambos parecen tener un rol preponderante en el desarrollo de esta enfermedad.<sup>5</sup>

Se describió que los Acs anti-IgLON5 de la subclase IgG1 producen internalización del IgLON5 que no revierte al eliminar los Acs del medio, este efecto no es producido por Acs IgG45. En otras

Estridor laríngeo	Hipersomnia	Índice Apnea-Hipopnea	Nadir de Sat O <sub>2</sub>	HLA DQB1*0501 o DRB1*1001	Mejoría con inmunoterapia
6/6	5/8	20-84	75-88%	4/4	1/8
N/A	1/2	N/A	N/A	N/A	1/2
+	+	14.6	66%	+	-
+	+	43	N/A	+	-
+	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
-	-	61	86	+	+
-	+	17.5	72	+(DQB1)	+
N/A	+	N/A	N/A	N/A	-
+	-	0.9**	91%**	N/A	+
0/8	5/8	N/A	N/A	6/8	0/8
1/20	N/A	N/A	N/A	N/A	7/9
11/40	15/43			14/16	12/33

enfermedades mediadas por Acs como la encefalitis por anti-NMDAR se ha encontrado este mismo efecto de internalización del antígeno en presencia del anticuerpo, pero la pérdida de NMDAR sí es reversible al eliminar los mismos.<sup>14</sup> Esta diferencia entre ambas enfermedades puede explicar la escasa respuesta a la inmunoterapia que se ha visto en la taupatía por anti-IgLON5, aunque se cree que en etapas tempranas del proceso patológico podría ser parcialmente responsiva a tratamiento.<sup>10</sup>

Se acepta que los Acs de la subclase Ig4 tengan una función inmunoreguladora en procesos alérgicos, por lo que el cambio de IgG1/IgE a IgG4 produce inhibición de la respuesta inflamatoria con mejoría de los síntomas alérgicos, por esto su papel en la fisiopatología de esta enfermedad es poco claro.<sup>3</sup> Se cree que los Acs IgG4 actúan interfiriendo con las interacciones normales proteína-proteína del antígeno diana alterando la estabilidad de la adhesión celular.<sup>3</sup>

Se ha propuesto que la presencia de estos Acs puede

ser secundaria a un proceso neurodegenerativo primario, jugando un papel menos importante en la fisiopatología de esta enfermedad. Esta teoría es apoyada por el hecho de que el cuadro suele progresar incluso cuando la concentración de Acs disminuye en respuesta al tratamiento, el curso crónico que se ha encontrado en algunos sujetos y los agregados de proteína pTau en ausencia de procesos inflamatorios en los sujetos estudiados.<sup>14</sup> Por otro lado, la mayoría de los afectados con esta enfermedad presentan los alelos HLA DRB1\*1001 y HLA DQB1\*0501 que se asocian a mayor susceptibilidad a enfermedades autoinmunes. Los Acs anti-IgLON5 sí interactúan con el antígeno y producen efectos específicos (internalización y alteración de su función de adherencia) por lo que se cree que la disfunción de IgLON5 inducida por Acs puede entorpecer la interacción de esta proteína con el citoesqueleto y desestabilizar el sistema de microtúbulos neuronales, inducir hiperfosforilación y acúmulo de microtúbulos asociados a proteína Tau, llevando a una disfunción neuronal y neurodegeneración subsecuente.<sup>4</sup>

## Histopatología

Los principales hallazgos histopatológicos consisten en el cúmulo subcortical simétrico de proteína pTau en sus isoformas de 3 repeticiones y 4 repeticiones (3R y 4R), exclusivamente intracelular, en forma de ovillos neurofibrilares (ONF), pre-ONF e hilos del neurópilo; principalmente en el hipotálamo y el tegmento del tallo cerebral.<sup>1</sup> Se han encontrado además, datos de taupatía desde la neocorteza, el hipocampo (acentuado en CA2) y los ganglios basales hasta el cerebelo y astas posteriores de la médula cervical; mostrando un gradiente de severidad rostrocaudal.<sup>4</sup> Existe pérdida neuronal con astrogliosis y activación microglial de intensidad variable en tálamo, hipotálamo, materia gris periacueductal, tegmento pontino y mesencefálico, formación reticular, núcleo magnocelular y núcleo ambiguo.<sup>1</sup> Dicha pérdida neuronal se correlaciona con la presencia de ONF, sin encontrar depósitos de  $\beta$ -amiloide,  $\alpha$ -sinucleína, IgG4 o datos de patología tipo Tau en astrocitos u oligodendrocitos.<sup>1</sup> En un sujeto se encontró histopatología propia de TDP-43 en microglías, tálamos, estriado, tallo cerebral, hipocampo y núcleo basal de Meynert.<sup>15</sup> La disfunción de las estructuras diencefálicas y del tallo cerebral afectadas se relaciona con manifestaciones tales como los trastornos del sueño, la inestabilidad de la marcha, los síntomas bulbares y disautonomía.<sup>4</sup>

## Manifestaciones clínicas

Se trata de un padecimiento de inicio tardío, generalmente se observa a partir de la sexta década de la vida, con una presentación subaguda que puede durar de 2 meses a varios años.<sup>6</sup> Los síntomas ocurren con severidad variable y pueden aparecer en diferentes combinaciones y períodos de tiempo, dando a lugar a distintos subtipos clínicos de la enfermedad, entre los que predominan 4 presentaciones:

- (1) Un desorden del sueño con parasomnia y dificultad respiratoria
- (2) Un síndrome bulbar

- (3) Síndrome similar a PSP
- (4) Deterioro cognitivo con o sin corea<sup>6</sup>

El trastorno del sueño es el síndrome característico de esta enfermedad: casi todos los sujetos se afectan en mayor o menor grado. Este se caracteriza por parasomnias o comportamientos anormales durante el sueño como movimientos o sacudidas de las extremidades, vocalizaciones, succión de labios, gestos y fenómenos ventilatorios como estridor, roncopatía, períodos de apnea, entre otros. Es muy común que los sujetos afectados se presenten por un insomnio severo de varios años de evolución, lo que genera fatiga y somnolencia diurna grave.<sup>15,16</sup>

De los 45 sujetos cuya información clínica está reportada en la literatura (Tabla 2),<sup>34</sup> presentaron síntomas bulbares como disfagia, disartria episódica, estridor diurno, disnea y parálisis de cuerdas vocales.<sup>17,18</sup> Estos pueden complicarse con neumonía por aspiración, hipoventilación central con insuficiencia respiratoria y acidosis respiratoria.<sup>15,16</sup>

Se puede presentar con parálisis supranuclear de la mirada y otras anomalías oculomotoras (intrusiones sacádicas, nistagmus, parálisis horizontal de la mirada, restricción en la mirada vertical, sacadas hipométricas), éstas se han visto en 44% de los afectados.<sup>1,4,9,18</sup> Estos sujetos suelen mostrar importante inestabilidad en la marcha y desequilibrio por parkinsonismo, rigidez y distonía de miembros inferiores o por ataxia, que condiciona caídas frecuentes, llegando al confinamiento a silla de ruedas.<sup>1,19,20</sup> En la mitad de los sujetos reportados, la anomalía en la marcha ha sido severa, acompañada de desequilibrio, caídas y reflejos posturales anormales que sugieren más una degeneración de origen subcortical.<sup>21</sup> La presentación de parálisis supranuclear de la mirada con alteraciones posturales obliga a pensar en una presentación tipo síndrome similar a PSP.<sup>6</sup>

El deterioro cognitivo se presentó en 37% de los

sujetos reportados, uno de ellos con demencia severa.<sup>20</sup> Aquellos que recibieron una evaluación neuropsicológica mostraron alteraciones de atención, funciones ejecutivas, memoria episódica, velocidad de procesamiento, funciones visuoespaciales y apraxia<sup>1,2,19,22</sup> sugiriendo deterioro de tipo subcortical. El deterioro cognitivo puede ir acompañado o no de movimientos anormales como corea,<sup>2,22</sup> distonía orofacial, cervical y de extremidades,<sup>1</sup> mioclonías,<sup>9,20</sup> parkinsonismo con bradicinesia, camptocormia, pleurotónus, arrastre de la marcha, temblor e hipomimia.<sup>19,22</sup> Un sujeto debutó como un síndrome de la persona rígida.<sup>9</sup>

En la mitad de los casos se encontraron datos de disfunción autonómica como urgencia urinaria, incontinencia, enuresis, hiperhidrosis, sialorrea, hipotensión ortostática, taquicardia y bradicardia acompañados de síncope y muerte súbita<sup>1,4,19</sup> y un caso con miocardiopatía de Tako-Tsubo.<sup>18</sup>

Algunos sujetos han mostrado también manifestaciones neuropsiquiátricas como depresión,<sup>2,20</sup> alucinaciones, delirio,<sup>9,20</sup> ansiedad, pensamientos obsesivos y compulsiones.<sup>15</sup> Además, se han reportado dos casos con ptosis palpebral y uno con parálisis facial periférica.<sup>16,17</sup>

## Diagnóstico

Basado en las similitudes de los casos reportados, Gelpi y colaboradores<sup>4</sup> proponen criterios diagnósticos para la taupatía asociada a anti-IgLON5 con tres niveles de probabilidad: definitivo, probable y posible. Esto con base en los hallazgos de estudios neuropatológicos, la presencia de anticuerpos contra IgLON5 en suero y Líquido Cefalorraquídeo (LCR), características clínicas y la presencia de los alelos HLA asociados (Tabla 3).<sup>4</sup>

La polisomnografía es considerada una de las principales herramientas diagnósticas a realizar, debido a que los trastornos del sueño forman parte de las características cardinales de este trastorno. Casi todos los sujetos reportados presentaron trastornos del sueño, encontrando disminución

del tiempo de sueño total y la eficiencia del sueño, parasomnia compleja con comportamientos anormales más frecuentes al inicio de la noche, movimientos rápidos en piernas durante la vigilia y después del comienzo del sueño, presencia de vocalizaciones, gestos, movimientos repetitivos estereotipados de miembros superiores y comportamientos dirigidos en la etapa N2, trastorno de conducta del sueño REM, estridor y apnea obstructiva del sueño (Tabla 1).<sup>1,6</sup> En un sujeto se encontró epilepsia nocturna del lóbulo frontal.<sup>9</sup>

La búsqueda de Acs anti-IgLON5 puede ser realizada con muestras de suero y LCR, ya sea de sujetos vivos o de muestras previas de sujetos finados.<sup>4</sup> La especificidad del anticuerpo para el diagnóstico de esta enfermedad es muy alta, en un estudio con 298 controles de patologías neurológicas distintas, sólo 1 presentó positividad en suero (más no en LCR) para Acs anti-IgLON5, este sujeto de 81 años presentaba un cuadro de PSP de más de 20 años de evolución sin trastornos del sueño y negativo para HLA DRB1\*1001 y DQB1\*0501.<sup>1,23</sup> De 22 sujetos reportados por Gaig *et al* con análisis de Acs anti-IgLON5, todos han tenido resultado positivo en suero y dos negativos en LCR (ambos con un síndrome similar a PSP), por lo que la sensibilidad es mayor en muestras de suero.<sup>6</sup> En la mayoría de los casos en que se ha realizado búsqueda de Acs contra otros antígenos neuronales (NMDAR, GABABR, AMPAR, mGluR1, mGluR5, DPPX, LGI1, Caspr2, AChR, MuSK, titina, gangliósidos) han resultado negativos,<sup>1,17,22</sup> excepto en un caso en que coexistían con anticuerpos anti-GAD65 y en otro con anti-LGI19.

La tipificación de los genes HLA consiste en determinar cuáles de todas las variantes conocidas para un locus están presentes en un individuo. En el caso particular del trastorno por anti-IgLON5 es importante realizar la tipificación, ya que se encontró que la relación de riesgo de HLA DRB1\*1001 es 36 veces más frecuente en sujetos que desarrollan el trastorno por anti-IgLON5 que en la población general, mientras que HLA-DQB1\*0501 es 3.5 veces más frecuente.<sup>6</sup> De los 16 casos en los cuales se realizó la tipificación,

**Tabla 2.** Manifestaciones neurológicas reportadas en sujetos con diagnóstico de Taupatía por IgLON5.

Reporte (No. de casos)	Inestabilidad de la marcha	Parkinsonismo	Corea	Ataxia	Alteración de los movimientos oculares
Sabater, 2014. (8)	5/8	0/8	4/8	3/8	5/8
Bahtz, 2014. (2)	2/2	0/2	0/2	1/2	0/2
Högl, 2015. (1)	+	-	-	-	-
Simaburuko, 2015. (1)	+	-	+	+	-
Montejo, 2015. (1)	+	-	-	-	+
Brügemann, 2016. (1)	+	+	-	-	+
Haitao, 2016. (1)	+	+	+	+	-
Gelpi, 2016. (1)	+	-	+	+	+
Schröder, 2016. (1)	-	-	-	-	-
Gaig, 2017. (8)	6/8	4/8	1/8	N/A	5/8
Honorat, 2017. (20)	14/20	5/20	2/20	5/20	7/20
<b>Total (45)</b>	<b>33/45 (73%)</b>	<b>11/45 (24%)</b>	<b>10/45 (22%)</b>	<b>12/37 (32%)</b>	<b>20/45 (44%)</b>

**Tabla 3.** Criterios neuropatológicos para definir la taupatía subyacente al síndrome anti-IgLON5. Extraído de Gelpi, 2016.

<b>Posible</b>	Todos los requisitos siguientes <ul style="list-style-type: none"> <li>- Características neurodegenerativas con pérdida neuronal y gliosis en áreas del cerebro demostrando patología tau hiperfosforilada sin la presencia de infiltrado inflamatorio.</li> <li>- Compromiso neuronal selectivo por depósito de proteína Taup en la forma de ovillos neurofibrilares, preovillos e hilos del neuropilo con ambas isoformas de tau (3R y 4R) en las inclusiones.</li> <li>- La patología Taup predominantemente afecta estructuras subcorticales, incluyendo hipotálamo, tegmentum del tronco encefálico y medula espinal superior.</li> </ul>
<b>Probable</b>	- Criterios para posible y al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Historia clínica sugestiva de un trastorno del sueño (Parasomnia del sueño REM y No-REM con apnea del sueño) o del tronco encefálico, principalmente disfunción bulbar (disartria, disfagia, estridor, hipoventilación central).</li> <li>- Presencia de los alelos HLA-DRB1*1001 y HLA-DQB1*0501</li> </ul>
<b>Definitivo</b>	- Criterios para posible y la presencia de anticuerpos contra IgLON5 en suero o LCR.

13 tuvieron ambos alelos presentes y en un caso fue positivo para DQB1\*0501 y negativo para DRB1\*1001 (Tabla 1). Se debe tener en cuenta que se puede tipificar el alelo HLA en análisis post-mortem de muestras de ADN.<sup>4</sup>

En la mayoría de los sujetos el estudio de resonancia magnética se reporta como normal. Gaig *et al* encontraron 3 sujetos con leve atrofia

en tronco encefálico y cerebelo y uno con atrofia hipocampal bilateral de un grupo de 226. Diez de 20 sujetos reportados por Honorat *et al* tuvieron hallazgos inespecíficos (seis con leucoaraiosis, seis con atrofia cerebral leve-moderada y dos con atrofia cerebelosa, ambos con ataxia)<sup>9</sup> mientras que en un sujeto con un síndrome similar a PSP se encontró signo del colibrí y atrofia mesencefálica.<sup>18</sup>



Signos bulbares	Disautonomía	Deterioro cognitivo	Síntomas neuropsiquiátricos
8/8	7/8	2/8	1/8
2/2	0/2	1/2	2/2
+	-	-	-
-	-	+	+
+	+	-	-
-	+	+	-
-	-	+	-
+	+	-	-
+	-	-	-
8/8	4/8	5/8	N/A
12/20	9/20	6/20	6/20
34/45 (75%)	23/45 (51%)	17/45 (37%)	10/45 (22%)

No se considera al PET/CT un estudio rutinario, su realización solo se ha reportado en un caso, en el cual se observó un hipermetabolismo en la corteza sensoriomotora primaria, ganglios basales y cerebelo; así como hipometabolismo en otras zonas de la corteza cerebral. Estos hallazgos revirtieron posterior al tratamiento, por lo que podría servir como un indicador pronóstico de la enfermedad.<sup>24</sup>

Es importante llevar a cabo pruebas complementarias para descartar otros diagnósticos que expliquen la sintomatología de este trastorno. En el análisis de LCR ha mostrado leve disminución del cociente de glucosa en suero/LCR e incremento de la concentración de proteínas, niveles de hipocretina adecuados y otros parámetros normales.<sup>1,17,22</sup> Estudios como electroencefalograma y electromiografía son reportados como normales en todos los sujetos afectados.<sup>1,6</sup>

## Tratamiento

La terapia dirigida contra los anticuerpos anti-IgON5 sigue siendo ineficaz, la gran mayoría de los sujetos no responden a la inmunoterapia a diferencia de otras encefalitis autoinmunes. Aunque al final del

tratamiento disminuyan los títulos de anticuerpos en el LCR, esto no se relaciona a una mejoría clínica en los sujetos afectados.<sup>1</sup> A pesar de esto, la mayoría de los síndromes neurológicos asociados a Acs contra proteínas de superficie celular responden a inmunoterapia, por lo que es razonable aplicar la misma antes de que las pruebas concluyentes del tratamiento estén disponibles.<sup>22</sup>

Diferentes tratamientos inmunomoduladores han sido administrados: inmunoglobulina intravenosa (IgIV), plasmaféresis, ciclofosfamida, rituximab, glucocorticoides y micofenolato de mofetilo. No existe a la fecha una respuesta rotunda al tratamiento, en algunos, la mejoría suele ser leve; principalmente de los síntomas motores (Tabla 1). Sólo uno de los ocho sujetos originales reportados por Sabater *et al* tuvo mejoría al tratamiento con IgIV, esteroides y rituximab, pero presentó una muerte súbita pocos días más tarde, sin lograr determinar la causa de la defunción.<sup>1</sup> Un sujeto en China mostró mejoría importante con tratamiento inmunomodulador (IgIV y micofenolato mofetilo), en ella desapareció el trastorno del sueño, movimientos involuntarios y trastorno de la marcha, los títulos del Acs anti-IgON5 en suero disminuyeron a 1:32 y fueron negativos en LCR22. En su estudio de PET/CT de seguimiento después de 2 meses

también disminuyeron las alteraciones metabólicas encontradas antes del tratamiento.<sup>24</sup> Otro sujeto en Alemania mejoró sus síntomas posterior a plasmaféresis y metilprednisolona IV, seguido de prednisolona VO, pero falleció 5 semanas más tarde después de agravarse el cuadro de estridor.<sup>17</sup> En una serie de 20 sujetos positivos para anti-IgLON5, 10 de ellos recibieron alguna inmunoterapia y ésta tuvo resultados favorables (mejoría parcial o completa sostenida) en 7 de ellos.<sup>9</sup>

Los tratamientos sintomáticos para el estridor y la apnea del sueño con BiPAP y CPAP han mostrado resultados favorables aunque transitorios.<sup>2,16,19</sup> Manifestaciones como la rigidez, bradicinesia, trastornos posturales y distonía han mostrado respuesta moderada o nula a levodopa, baclofeno, trihexifenidilo y benzodiazepinas, mismo fracaso que se ha visto con los antiepilépticos dirigidos a tratar las mioclonías,<sup>19,20,22</sup> aunque se registró un caso que, al ser diagnosticado como enfermedad de Huntington, disminuyó los movimientos anormales con haloperidol.<sup>2</sup>

En caso de presentar complicaciones que ponen en riesgo la vida como la hipoventilación central, insuficiencia respiratoria asociada al estridor, parálisis de cuerdas vocales y disfagia puede ser necesario someter al paciente a ventilación mecánica, traqueostomía y gastrostomía.<sup>1,16-18</sup>

## Conclusiones

La taupatía asociada a anti-IgLON5 muestra una presentación variable, algunas características como los trastornos del sueño, los acúmulos de pTau, los alelos HLA y la presencia de Acs previamente desconocidos. La sospecha de esta enfermedad ayudará a acelerar el diagnóstico certero, que haría la diferencia en el tratamiento pues se sugiere que en etapas tempranas podría ser responsivo a inmunoterapia, de modo contrario el pronóstico es sombrío. Entender el nexo entre los Acs anti-IgLON5 y las acumulaciones de pTau puede desvelar el punto en común entre las enfermedades neurodegenerativas y los mecanismos inmunológicos y modificar su manejo.

## Pronóstico

La taupatía asociada a Acs IgLON5 cursa con un mal pronóstico a corto y mediano plazo.<sup>1,6</sup> El manejo con diversos inmunomoduladores muestra si acaso, alguna mejoría en los síntomas, sin que esta prevalezca en el tiempo. De todos los sujetos reportados solamente 12 presentaron mejoría en la sintomatología con el tratamiento inmunomodulador (Tabla 1) pero no mejoró el curso de la enfermedad, esto habla del pobre pronóstico con que cuentan los sujetos que la padecen, pero no existe un factor asociado al buen o mal pronóstico debido a la heterogeneidad del curso de la enfermedad.

La presentación clínica de cada sujeto determinará el grado de discapacidad que presente, así como el aumento en el riesgo de mortalidad a corto plazo: es más posible que un cuadro de estridor laríngeo o de parálisis de cuerdas vocales culmine rápidamente con la vida de una persona afectada, que aquellos que manifiestan un cuadro demencial o con corea.<sup>6,17,20</sup>

### Conflicto de intereses

Se aclara que no existen conflictos de interés por parte de ninguno de los autores, para este informe científico.

### Fuentes de financiamiento

Los autores declaran ninguna fuente de financiamiento para este informe científico.

# Referencias

1. Sabater L, Gaig C, Gelpi E, Bataller L, Lewerenz J, Torres-Vega E, *et al.* A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: A case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):575–86.
2. Simabukuro MM, Sabater L, Adoni T, Cury RG, Haddad MS, Moreira CH, *et al.* Sleep disorder, chorea, and dementia associated with IgLON5 antibodies. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation.* 2015;2(4):1–2.
3. Huijbers MG, Querol LA, Niks EH, Plomp JJ, van der Maarel SM, Graus F, *et al.* The expanding field of IgG4-mediated neurological autoimmune disorders. *Eur J Neurol.* 2015;22(8):1151–61.
4. Gelpi E, Höftberger R, Graus F, Ling H, Holton JL, Dawson T, *et al.* Neuropathological criteria of anti-IgLON5-related tauopathy. *Acta Neuropathol.* 2016;132(4):531–43.
5. Sabater L, Planagumà J, Dalmau J, Graus F. Cellular investigations with human antibodies associated with the anti-IgLON5 syndrome. *J Neuroinflammation.* 2016;13(1):226.
6. Gaig C, Graus F, Compta Y, Högl B, Bataller L, Brüggemann N, *et al.* Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology.* 2017;88(18):1736–43.
7. Archelos JJ, Hartung HP. Pathogenetic role of autoantibodies in neurological diseases. *Trends Neurosci.* 2000;23(7):317–27.
8. Gold M, Pul R, Bach JP, Stangel M, Dodel R. Pathogenic and physiological autoantibodies in the central nervous system. *Immunol Rev.* 2012;248(1):68–86.
9. Honorat JA, Komorowski L, Josephs KA, Fechner K, St Louis EK, Hinson SR, *et al.* IgLON5 antibody: Neurological accompaniments and outcomes in 20 patients. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2017;4(5):1–8.
10. Dale RC, Ramanathan S. Cell surface antibody-associated neurodegeneration: The case of anti-IgLON5 antibodies. *Neurology.* 2017;88(18):1688–90.
11. Balint B, Bhatia KP. Stiff person syndrome and other immune-mediated movement disorders – new insights. *Curr Opin Neurol.* 2016;29(4):1.
12. Hashimoto T, Maekawa S, Miyata S. IgLON cell adhesion molecules regulate synaptogenesis in hippocampal neurons. *Cell Biochem Funct.* 2008;27:496–8.
13. Tan, R.P., Leshchyns'ka, I, Sytnyk, V. Glucosylphosphatidylinositol-Anchored Immunoglobulin Superfamily Cell Adhesion Molecules and Their Role in Neuronal Development and Synapse Regulation. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:378.
14. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhou L, Parsons TD, *et al.* Cellular and Synaptic Mechanisms of Anti-NMDAR Encephalitis. *J Neurosci.* 2010;30(17):5866–75.
15. Cagnin A, Mariotto S, Fiorini M, Gaule M, Bonetto N, Tagliapietra M, *et al.* Microglial and Neuronal TDP-43 Pathology in Anti-IgLON5-Related Tauopathy. *J Alzheimer's Dis.* 2017;59:1–8.
16. Högl B, Heidebreder A, Santamaria J, Graus F, Poewe W. IgLON5 autoimmunity and abnormal behaviours during sleep. *Lancet.* 2015;385(9977):1590.
17. Schröder JB, Melzer N, Ruck T, Heidebreder A, Kleffner I, Dittrich R, *et al.* Isolated dysphagia as initial sign of anti-IgLON5 syndrome. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation.* 2017;4(1):1–6.
18. Montojo MT, Piren V, Benkhadra F, Codreanu A, Wirt G, Kerschen P, *et al.* Mimicking Progressive Supranuclear Palsy And Causing Tako-Tsubo Syndrome: A Case Report On IgLON5-Encephalopathy. *Mov Disord.* 2015;30(suppl 1):710.
19. Brüggemann N, Wandinger KP, Gaig C, Sprenger A, Junghanns K, Helmchen C, *et al.* Dystonia, lower limb stiffness, and upward gaze palsy in a patient with IgLON5 antibodies. *Mov Disord.* 2016;31(5):762–4.
20. Bahtz R, Teegen B, Borowski K, Probst C, Brücker I-M, Fechner K, *et al.* Autoantibodies against IgLON5: Two new cases. *J Neuroimmunol.* 2014;275(1–2):8.
21. Salmon DP, Filoteo JV. Neuropsychology of cortical versus subcortical dementia syndromes. *Semin Neurol.* 2007;27(1):7–21.
22. Haitao R, Yingmai Y, Yan H, Fei H, Xia L, Honglin H, *et al.* Choreia and parkinsonism associated with autoantibodies to IgLON5 and responsive to immunotherapy. *J Neuroimmunol.* 2016;300:9–10.
23. Lang K, Prüss H. Frequencies of neuronal autoantibodies in healthy controls. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2017;4(5):1–8.
24. Zhang W, Niu N, Cui R. Serial 18 F-FDG PET/CT Findings in a Patient With IgLON5 Encephalopathy. *Clin Nucl Med.* 2016;41(10):787–8.



Revista Mexicana de Neurociencia, 2018; 19(1): 94-103  
[www.revmexneuroci.com](http://www.revmexneuroci.com)

Diseño por:



**Design  
Cortex**  
designcortex.mx