

Traballo de  
fin de grao

**Cuándo sospechar la  
enfermedad anti-IgLON5 en trastornos del  
movimiento**

Cándo sospeitar a enfermidade  
anti-IgLON5 nos trastornos do movemento

When anti-IgLON5 disease  
should be suspected in movement disorders?

**Autora:** Manuela Almará González

**Titor:** Rogelio Leira Muiño

**Cotitor:** Ángel Sesar Ignacio

**Departamento:** Servizo de Neuroloxía do  
Complexo Hospitalario Universitario de  
Santiago de Compostela

Xuño 2023

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de  
Compostela para a obtención do Grao en Medicina



<b>1. Índice de abreviaturas</b>	
<b>2. Resumen</b>	
<b>3. Introducción</b>	<b>1</b>
3.1 Trastornos neurológicas autoinmunes	1
3.1.1 Mecanismo fisiopatológico	1
3.2 Definiendo los trastornos del movimiento	6
3.3 Enfermedad Anti-IgLON5	7
3.3.1 Epidemiología	8
3.3.2 Fisiopatología	8
3.3.3 Manifestaciones clínicas	10
3.3.3.1 Trastornos del sueño	11
3.3.3.2 Alteración de la marcha	11
3.3.3.3 Síndrome bulbar	12
3.3.3.4 Síndrome tipo parálisis supranuclear progresiva	12
3.3.3.5 Disfunción cognitiva con/sin corea	12
3.3.4 Diagnóstico	12
3.3.5 Tratamiento	13
<b>4. Objetivos</b>	<b>14</b>
<b>5. Material y métodos</b>	<b>15</b>
5.1 Estrategia de búsqueda	15
5.2 Criterios de inclusión	15
5.3 Extracción de datos	15
5.4 Calidad de los estudios incluidos	15
<b>6. Resultados</b>	<b>17</b>
6.1 Estudios incluidos	17
6.2 Descripción de los estudios incluidos	17
<b>7. Discusión</b>	<b>29</b>
7.1 Características clínicas	29
7.2 Diagnóstico	31
7.3 Tratamiento	33
7.4 Diagnóstico diferencial con la PSP	35
7.5 Diagnóstico diferencial con otras enfermedades	36
7.6 Limitaciones de los estudios	36
7.7 Futuras líneas de investigación	37
<b>8. Conclusiones</b>	<b>38</b>
<b>9. Bibliografía</b>	<b>39</b>

## 1. Índice de abreviaturas

Abreviatura	Significado
LCR	Líquido cefalorraquídeo
PSP	Parálisis supranuclear progresiva
RM	Resonancia magnética
EEG	Electroencefalografía
EMG	Electromiografía
HLA	Del inglés: <i>Human leukocyte antigen</i>
TC	Tomografía computarizada
V-PSG	Vídeo-Polisomnografía
VOG	Videoculografía
RBD	Del inglés: <i>REM behavior disorder</i>
ECJ	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
AOS	Apnea obstructiva del sueño
ELA	Esclerosis Lateral Amiotrófica
SNP	Sistema nervioso periférico
AK	Anticuerpo

## 2. Resumen

**Introducción:** La enfermedad por anticuerpos anti-IgLON5 es un trastorno autoinmune que afecta al sistema nervioso central y se caracteriza por trastornos del sueño, alteraciones bulbares, corea y trastorno cognitivo. Se ha descrito un fenotipo muy similar al de la parálisis supranuclear progresiva. Dado que se trata de una enfermedad con tratamiento es importante que no se deje de diagnosticar.

**Objetivos:** Identificar los signos y síntomas que deberían guiar hacia el diagnóstico de la enfermedad anti-IgLON5 dentro de los trastornos del movimiento.

**Material y métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática en la siguiente base de datos: MEDLINE (vía PubMed). Los componentes de la búsqueda fueron: (*anti-IgLON5 disease*). Dado que la cantidad de estudios es escasa, no se aplicó la escala PEDro.

**Resultados:** De los 84 estudios identificados, se incluyeron 32 en el análisis cualitativo. Se tabularon los síntomas clínicos reportados, los resultados de las pruebas complementarias y los tratamientos recibidos. Destacan los síntomas más frecuentes y algunos síntomas excepcionales con desarrollo de casos menos habituales. Así como el método diagnóstico más eficiente.

**Conclusiones:** Los síntomas más característicos son: trastorno del sueño, trastornos del movimiento y síntomas bulbares en un amplio abanico de combinaciones, por eso debería preguntarse por ellos, principalmente por el sueño. Cuadros de otras enfermedades, como la PSP, deberían revalorarse ante síntomas que no encajen plenamente. El método diagnóstico más eficiente son los anticuerpos, algunas pruebas complementarias dan resultados inespecíficos (RM, TC, EEG). El tratamiento inmunomodulador precoz puede cambiar el rumbo de la enfermedad.

**Palabras clave:** Enfermedad anti-IgLON5, trastornos del movimiento, enfermedades neurológicas autoinmunes, PSP.

## 2. Abstract

**Introduction:** Anti-IgLON5 antibody disease is an autoimmune disorder that affects the central nervous system and is characterized by sleep disorders, bulbar disorders, chorea, and cognitive impairment. A phenotype very similar to that of progressive supranuclear palsy has been described. Since it is a disease with treatment, it is important that it is not left undiagnosed.

**Objectives:** To identify the signs and symptoms that should guide towards the diagnosis of anti-IgLON5 disease within movement disorders.

**Material and methods:** A systematic search was carried out in the following database: MEDLINE (via PubMed). The search components were: (anti-IgLON5 disease). Since the number of studies is small, the PEDro scale was not applied.

**Results:** Of the 84 studies identified, 32 were included in the qualitative analysis. The clinical symptoms reported, the results of the complementary tests and the treatments received were tabulated. The most frequent symptoms and some exceptional symptoms with the development of less common cases stand out, as well as the most efficient diagnostic method.

**Conclusions:** The most characteristic symptoms are: sleep disorders, movement disorders and bulbar symptoms in a wide range of combinations, which is why one should ask about them, mainly about sleep. Diagnosis of other diseases, such as PSP, should be reassessed in the event of symptoms that do not fully match. The most efficient diagnostic method are antibodies, some complementary tests give non-specific results (MRI, CT, EEG). Early immunomodulatory treatment can change the course of the disease.

**Keywords:** Anti-IgLON5 disease, movement disorders, autoimmune neurological diseases, PSP.

## 3. Introducción

### 3.1 TRASTORNOS NEUROLÓGICOS AUTOINMUNES

El campo de la neurología autoinmune está creciendo rápidamente y cada vez son más los artículos que se publican sobre este tema. Aun así sigue habiendo muchas preguntas sin respuesta con respecto a los tratamientos, la identificación de los anticuerpos específicos, posibles causas y desencadenantes. No obstante, su desarrollo ha supuesto un gran avance, puesto que encontrar un origen autoinmune a algunas enfermedades neurológicas cambia su enfoque, con tratamientos dirigidos específicamente al sistema inmune.

La autoinmunidad se define como “una respuesta inmune equivocada a los propios órganos del cuerpo. La autoinmunidad neurológica puede apuntar virtualmente cualquier estructura en el sistema nervioso central o periférico y usualmente de una forma altamente específica, dirigiéndose a una población celular concreta.”[1]

La causa que desencadena estas enfermedades todavía no está clara. En un principio se pensaba que la mayoría de estas enfermedades eran síndromes paraneoplásicos, aunque tras el tratamiento autoinmune, eran pocos los pacientes en los que se conseguía estabilizar la enfermedad neurológica, por lo que eran tratamientos muy poco efectivos. Actualmente se están publicando un número creciente de estudios que apoyan la idea de que estas enfermedades comienzan en un contexto de infección. Hoy en día hay algunas relaciones muy claras como el síndrome de Guillain Barré en el contexto de una infección por *Campylobacter* o la parálisis post enterovirus D68 en niños. [1]

A mayores, la investigación implica a otras ramas, pues hay relación entre problemas autoinmunes de otros órganos y sistemas que coexisten con clínica neurológica, como enfermedades endocrinológicas (la tiroiditis autoinmune) o reumatológicas. Entre estas últimas, se habla también de pacientes que tienen antecedentes familiares o personales de enfermedades reumatológicas autoinmunes que desarrollan síndromes neurológicos autoinmunes. Esta afectación multiorgánica también puede ayudar en la colaboración con otras especialidades, puesto que los reumatólogos tienen más experiencia en el uso de una amplia gama de tratamientos inmunosupresores.[1]

#### 3.1.1 Mecanismo fisiopatológico

El sistema nervioso central se ha considerado por muchos años un sitio inmunológicamente privilegiado. Sin embargo hay estructuras neuronales en el sistema nervioso central (neuronas, microglía y astrocitos) que regulan la respuesta inmune. Una desregulación del equilibrio de estas funciones, por un estresor desencadenante, puede generar

una activación de la microglía, la población de macrófagos que supone el 20% de la población glial y activa la respuesta inmune tanto humoral como adaptativa. [2]

La idea del privilegio inmunológico ha ido cambiando con el progresivo descubrimiento de los mecanismos patológicos de algunas enfermedades del sistema nervioso central, como las encefalitis autoinmunes asociadas a anticuerpos. Estas son un creciente grupo de enfermedades cerebrales en las que los autoanticuerpos contra antígenos neuronales pueden identificarse en el suero o el líquido cefalorraquídeo (LCR). [3]

Más adelante se encontraron estas enfermedades sin encontrar un tumor inicial que pudiera ser el origen. De modo que ahora mismo se postulan 3 orígenes de los autoanticuerpos neuronales, estos pueden aparecer como resultado de una infección viral o bacteriana, de una neoplasia o sin que se identifique un factor desencadenante (idiopáticos): [2]

Los auto anticuerpos idiopáticos surgen como resultados de rupturas en los puntos de control inmunitario (checkpoints) de tolerancia centrales o periféricos, que se encuentran a lo largo de la maduración de los linfocitos B. Estos mecanismos en la última fase de maduración limitan la autorreactividad de los linfocitos B, pero su relajación o pérdida puede generar linfocitos B de memoria autorreactivos, de alta afinidad. [2]

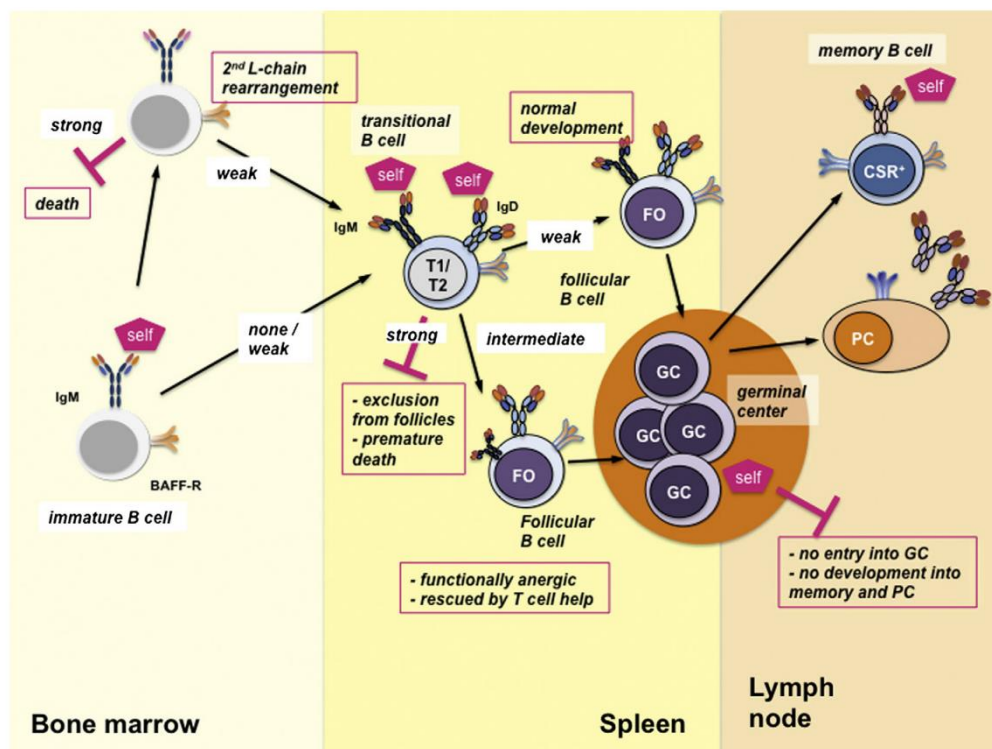
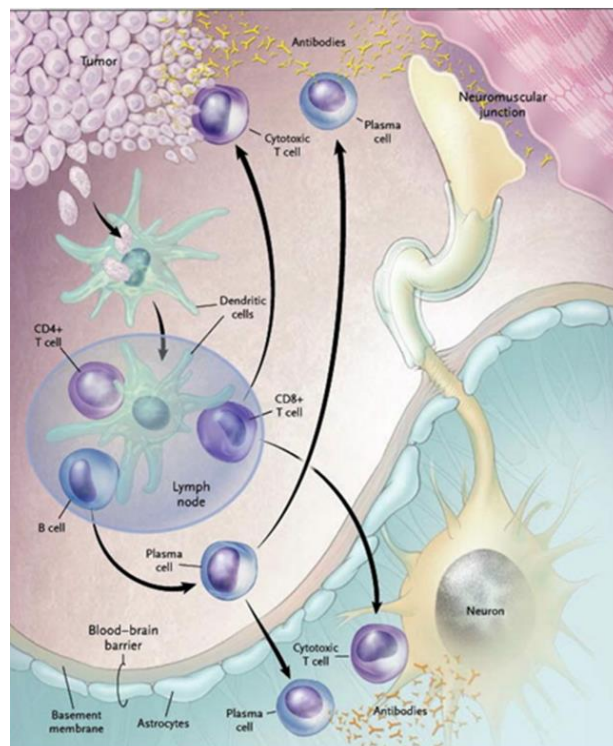


Figura 1: Modelos de tolerancia de células B

En este cuadro se observan los diferentes pasos de maduración de los linfocitos B. Si los linfocitos B inmaduros se unen a antígenos propios, pasan por un reajuste secundario de las cadenas para generar nuevas especificidades de menor afinidad a los auto-antígenos. Las células que se unen con mucha afinidad mueren en la médula ósea; todas las demás células emigran al bazo, donde los receptores de los linfocitos B se unen a auto antígenos con diferentes afinidades. La unión fuerte puede llevar a la exclusión de los folículos de linfocitos B, y la unión intermedia puede dar una anergia funcional. La unión de antígenos extraños con IgD combinada con células T helper rescata a los linfocitos B de la anergia y permite la activación y entrada a la reacción del centro germinal. Las células expuestas a auto antígenos en el centro germinal no se seleccionan para el grupo de los linfocitos B y células plasmáticas de larga duración. Los linfocitos B autorreactivos que escapan los mecanismos de selección del centro germinal pueden diferenciarse en células presentadoras que dirijan la autoinmunidad produciendo auto anticuerpos, presentación de auto antígenos a los linfocitos T y su coestimulación, y la producción de citoquinas. Este mecanismo es el que se considera para la generación de linfocitos B autorreactivos en pacientes con enfermedades autoinmunes. [2] *Imagen extraída de Medina KL, Chapter 4 – Overview of the immune system. Handbook of Clinical Neurology 2016; 133: 61-76.*

El origen paraneoplásico constituye una respuesta inmune a los tumores iniciada por los antígenos derivados de un tumor. Los autoanticuerpos surgen cuando los antígenos del tumor sufren una reacción cruzada con las proteínas neurales propias. Estos autoanticuerpos contra antígenos onconeurales se detectan en el suero o LCR de los pacientes con enfermedades neurológicas paraneoplásicas, pero no en sujetos sanos o con enfermedades neurodegenerativas o neurológicas inflamatorias. Por lo tanto esta primera hipótesis no daba respuesta a muchas otras enfermedades sin cáncer concurrente. [2]

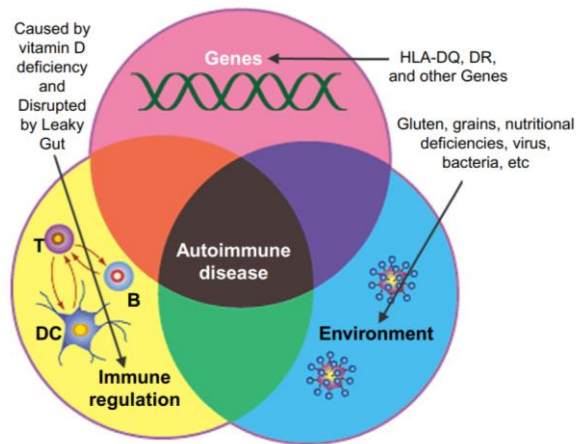


**Figura 2: Hipotético mecanismo de los síndromes neurológicos paraneoplásicos:**

Las células cancerígenas comparten el antígeno con las neuronas o los miocitos; los antígenos son expuestos al sistema inmunitario y sensibilizan las células B y T. Los linfocitos T citotóxicos sensibilizados atacan directamente las células neuronales, o los linfocitos T helper y los linfocitos B pueden inducir los autoanticuerpos que causen la disfunción den las neuronas o miocitos. [2]  
 Imagen extraída de Medina KL, Chapter 4 – Overview of the immune system. Handbook of Clinical Neurology 2016; 133: 61-76.

Las infecciones virales se han visto implicadas en síndromes autoinmunes, por ejemplo en el Síndrome de Guillain-Barré. Para explicar cómo surgen anticuerpos contra proteínas neurales propias se ha propuesto que normalmente las células B de memoria viajan activamente entre el tejido linfoide periférico y el sistema nervioso central. Se sugiere que los linfocitos B que están madurando sufren un cambio por la experiencia inmune de estar entre la periferia y el sistema nervioso central, y que los tejidos intratecales tienen la capacidad de

soportar la maduración de afinidad de los linfocitos B antígeno- específicos. También los linfocitos B pueden contribuir al presentar antígenos y proveer coestimulación a los linfocitos T. [2]



[2]

**Figura 3: Factores que intervienen en el desarrollo de una enfermedad neurológica autoinmune.**

Sin esclarecer por completo el desarrollo de la autoinmunidad, se tiene claro que los requerimientos para el desarrollo de una enfermedad autoinmune serían: la respuesta inmune a una predisposición genética individual a un ambiente patógeno, en asociación con los defectos de los mecanismos de regulación inmunes. La relevancia de cada componente representado en este diagrama de Venn varía entre individuos y enfermedades, sin embargo para la aparición de enfermedades autoinmunes hacen falta los 3 componentes. [2] *Imagen extraída de Medina KL, Chapter 4 – Overview of the immune system. Handbook of Clinical Neurology 2016; 133: 61-76.*

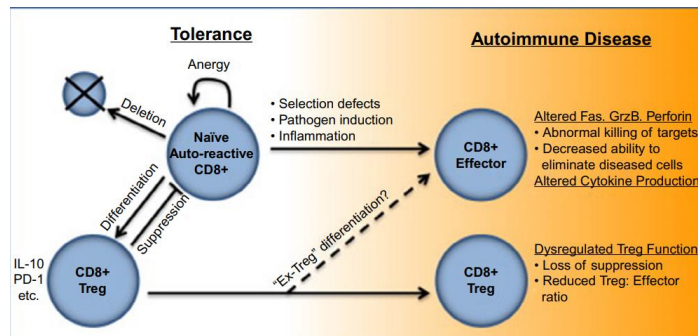
Hablando propiamente de las encefalitis, estas se dividen entre las que tienen anticuerpos con antígenos intracelulares y aquellas que los tienen contra antígenos de superficie. El descubrimiento de nuevas dianas contra los antígenos de superficie en las neuronas es de mucho más interés puesto que pueden tratarse inmunológicamente con éxito. [3]

Las limitaciones en estas investigaciones derivan en parte de la falta de material para investigar. Por fortuna, el uso diagnóstico de los anticuerpos y la mejora de los tratamientos hace que haya relativamente pocas biopsias *postmortem*, lo que limita la investigación neuropatológica y las posibles conclusiones. [3]

Con respecto a los anticuerpos contra antígenos intracelulares, el estudio de Bauer J y Bien C [3] no reconoce haber encontrado ningún estudio *in vivo* que revele de forma clara la muerte neuronal debido a la infiltración de anticuerpos contra los antígenos intracelulares pasando todas las barreras necesarias y consiguiendo hacer el daño necesario. [3]

Lo más relacionado con la neurodegeneración en pacientes con anticuerpos intracelulares es la inflamación de las células. Similar al papel que desempeñan los linfocitos T, demostrado en estudios paraneoplásicos, donde la mayoría de las células infiltrantes eran linfocitos CD8+ citotóxicos. [3]

Las células CD8+ están muy asociadas a los trastornos autoinmunes, por ejemplo en la diabetes tipo 1 son la población más grande en el páncreas y es que tienen efectos inmunitarios en diferentes localizaciones.



**Figura 4: Influencia potencial de las células T CD8+ en enfermedades autoinmunes**

Los linfocitos T CD8+ autorreactivos son controlados por mecanismos de tolerancia central y periférica. Cuando se desregulan, estas células promueven las enfermedades autoinmunes. Cambios en receptores de señales citolíticas o su muerte, errónea diferenciación de sus efectores o la pérdida de la función regulatoria de la población de linfocitos T CD8+ puede promover la patogénesis autoinmune. [2] *Imagen extraída de Medina KL, Chapter 4 – Overview of the immune system. Handbook of Clinical Neurology 2016; 133: 61-76.*

Con respecto a los anticuerpos contra los antígenos de superficie, se sabe muy poco. En condiciones paraneoplásicas, parece claro que los anticuerpos se generan por el sistema inmunitario contra antígenos del tumor, pero se ignora cómo y por qué se crean fuera de estas condiciones, así como la forma en la que consiguen entrar en el sistema nervioso central. [3]

Algunos experimentos han demostrado la apertura de la barrera hematoencefálica por epinefrina o lipopolisacáridos,[2] lo que enfatiza la posibilidad de que las infecciones o las circunstancias estresantes puedan llevar a una filtración a través de la barrera hematoencefálica. A esto se suma el hecho de que la inflamación con los linfocitos T en sí mismo pueda facilitar el camino para que los anticuerpos lleguen al sistema nervioso central. Esto se ha demostrado en varios estudios de encefalitis autoinmunes experimentales (modelos animales), donde los anticuerpos administrados secundariamente alcanzan el sistema nervioso central y aumentan la patología solo después de la primera lesión formada por los linfocitos T. [3]

El interés de diferenciar el objetivo de los anticuerpos reside en que el tratamiento de las encefalitis por autoanticuerpos contra antígenos de superficie con corticoesteroides, inmunoglobulinas intravenosas o plasmaféresis como terapias de primera línea ha dado muy buenas respuestas. [3]

### 3.2 DEFINIENDO LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO:

Los trastornos del movimiento son enfermedades motoras caracterizadas por uno o más movimientos hipocinéticos (bradicinesia, movimientos lentos), hipercinesia (movimientos rápidos), incoordinación (ataxia), o trastornos complejos en la ejecución del movimiento. [4] no asociados a debilidad o espasticidad. [5]

En la tabla a continuación se resumen los principales fenómenos del movimiento, algunos presentes en la enfermedad anti-IgLON5:

Fenómenos del movimiento	Descripción
Ataxia	Incoordinación de uno o más: discurso, movimientos oculares, miembros y marcha.
Parkinsonismo	Dos o más: bradicinesia, rigidez, temblor de reposo e inestabilidad postural.
Rigidez	Hipertonía que afecta a miembros o región axial, acompañada de espasmos y caídas.
Corea	Movimientos irregulares, breves, impredecibles y erráticos. Pueden ser tipo baile.
Atetosis	Similar a corea, excepto que los movimientos son lentos y retorcidos.
Pseudoatetosis	Movimientos atetósicos en el escenario de pérdida sensorial (deafferentación)
Mioclónías	Movimientos breves, erráticos y súbitos.
Distonía	Contracciones musculares mantenidas que causan retorcimiento, movimientos repetidos y posturas anormales.
Discinesias	Término que abarca los movimientos hipercinéticos que incluyen corea, atetosis y otros movimientos hipercinéticos difícilmente clasificables.
Tics	Movimientos (motores o fónicos) repentinos, abruptos, repetitivos que pueden imitar comportamientos normales.
Hiperekplexia	Reacción excesivamente sobresaltada ante estímulos sonoros, táctiles u otros sin habituación.

[4]

En un contexto neurológico autoinmune, los trastornos pueden ser multifocales y los pacientes pueden presentar más de un trastorno del movimiento. [4]

Frecuentemente, aunque no siempre, los trastornos del movimiento se asocian a un funcionamiento anormal de los ganglios basales o de los circuitos cerebelosos. Estos son nodos en los circuitos del control motor, junto con la corteza motora y el tálamo, que facilitan o inhiben movimientos concretos. Generalmente, el circuito de los ganglios basales provee una señal de inhibición tónica, mientras que el circuito cerebeloso da una señal tónica excitatoria a la corteza. [6]

La importancia del reconocimiento precoz del origen autoinmune de estos trastornos ofrece la oportunidad de dar inmunoterapia, y obtener una mejora. [6]

Los perfiles de anticuerpos incluyen marcadores de IgG neurales y no neurales. De modo que la seropositividad de auto anticuerpos no neuronales no confirma el diagnóstico de un trastorno del sistema nervioso central autoinmune, aunque apoya la tesis de un origen patogénico autoinmune, y puede motivar más pruebas e intentos de tratamiento inmune. La detección de un anticuerpo específicamente neural en el suero o LCR ayuda al diagnóstico y aumenta la sospecha de un trastorno neurológico autoinmune. Igualmente, los resultados tienen que valorarse con cautela, porque valores positivos bajos pueden encontrarse en la población general, o en paciente con enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes mellitus tipo 1 o anemia perniciosa sin enfermedad neurológica. [4]

La importancia de identificar con precisión el anticuerpo se basa en que el tipo de anticuerpo puede predecir la respuesta a la inmunoterapia. La detección de anticuerpos contra antígenos intracelulares tienen mal pronóstico porque el proceso inmune está mediado por linfocitos T citotóxicos, que desarrollan la degeneración neuronal. Mientras que la detección de antígenos de superficie predice un mejor pronóstico, puesto que el acceso de la inmunoterapia es más sencillo. [4]

Los problemas con respecto al tratamiento de estos trastornos radican en que no hay disponibles estudios de control aleatorizados sobre el tratamiento de enfermedades autoinmunes del sistema nervioso central, y los datos al respecto se derivan de opiniones de expertos, series largas de casos y reportajes anecdóticos. [4] Actualmente para estas enfermedades los protocolos de tratamiento deben individualizarse para cada paciente y guiados por la gravedad, el tipo de anticuerpo detectado, coexistencia con un cáncer, y la respuesta al tratamiento. Al introducir la inmunoterapia se suele necesitar el apoyo de tratamiento sintomático, sobre todo cuando la respuesta a la inmunoterapia es inefectiva, parcialmente efectiva o mal tolerada, y a veces dentro de estos trastornos, solo se puede conseguir que la respuesta al tratamiento sea sintomática. [4]

La importancia de aplicar los tratamientos de forma precoz se ha demostrado en estudios de series de casos en pacientes con enfermedades autoinmunes del sistema nervioso central, obteniendo mejores resultados comparado a cuando se retrasa el tratamiento. De modo que no debería retrasarse la inmunoterapia esperando los resultados de los test de anticuerpos. [4] Por esto resulta importante por parte del clínico sospechar la posibilidad de estar ante este tipo de enfermedades como la enfermedad Anti-IgLON5.

### **3.3 ENFERMEDAD ANTI-IGLON5**

La enfermedad Anti-IgLON5 se publicó por primera vez en 2014, cuando se comunicaron los primeros casos. Puesto que es una enfermedad de reciente aparición, hay muchas preguntas sin responder con respecto a su fisiopatología, clínica y tratamientos. Por lo

que resulta un campo completamente abierto para la investigación, en el que se está avanzando, aunque todavía queda mucho por hacer.

### **3.3.1 Epidemiología:**

Por ahora, no se ha comunicado una predominancia significativa de ningún sexo.

La edad de inicio de la enfermedad se establece entre los 45 y los 70 años [7], [8], [9]. Aunque el estudio de Gaig C et al. [9] sitúa el tiempo medio de diagnóstico superior a un año (30 meses), varios autores plantean la posibilidad de que la enfermedad lleve desarrollándose largo tiempo.

Está en discusión cuánto se va a poder revertir gran parte de la clínica y los cambios patológicos de la enfermedad con los tratamientos actuales. Los estudios no son claros sobre la efectividad de los tratamientos, donde se sigue investigando. En parte, acusan de la variabilidad de resultados a los diferentes patrones de síntomas en los que se expresa la enfermedad, así como las variables inmunológicas entre pacientes y el desconocimiento del mecanismo fisiopatológico con exactitud. Por todo ello, la mayoría de autores están de acuerdo en la importancia de un diagnóstico precoz para comenzar cuanto antes un tratamiento. [7], [8], [9]

### **1.3.2 Fisiopatología**

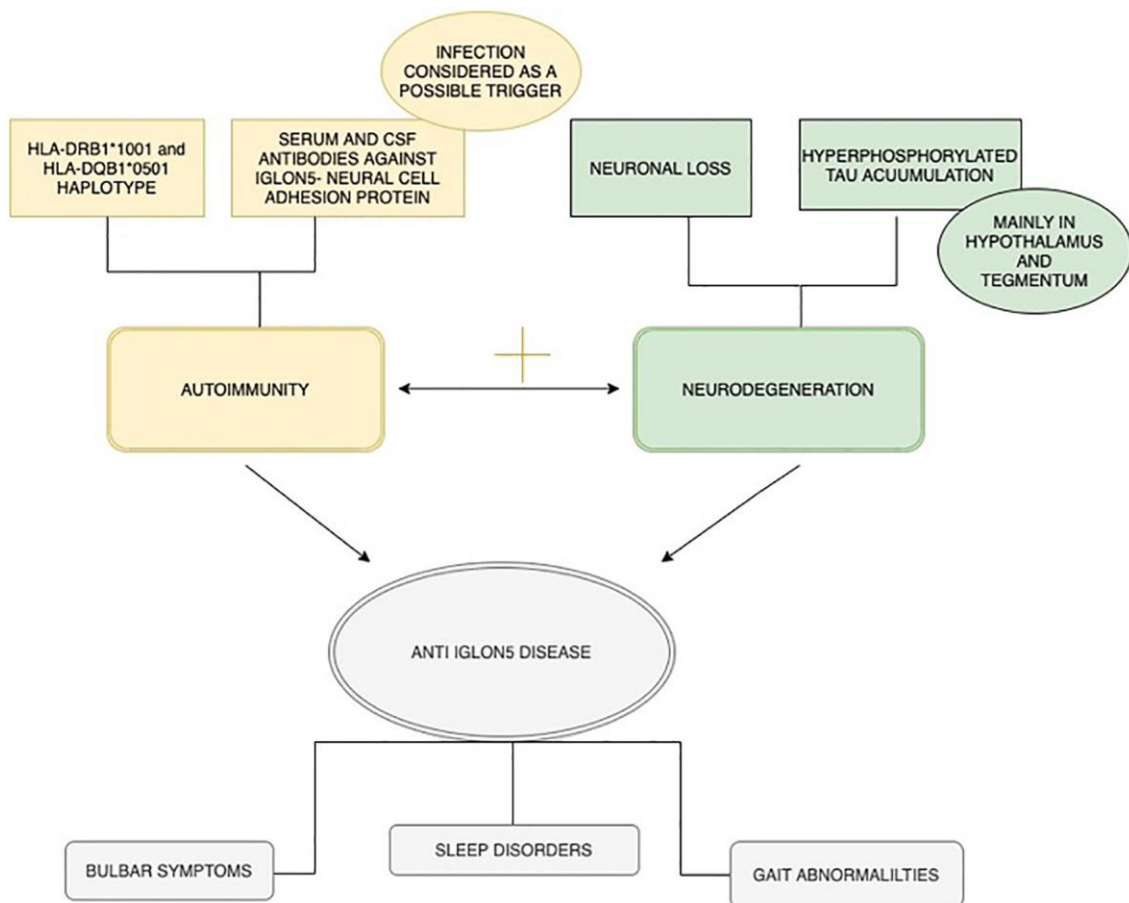
La familia de genes IgLON5 está conformada por: Lsamp, Ntm, Opcml, Negr1, and IgLon5. Se conocen por formar parte de los procesos de adhesión neuronal, neurogénesis y neuroplasticidad. Están regulados por la actividad de las metaloproteasas en la superficie de las neuronas corticales superficiales. [7] Además se sospecha que el gen IgLON5 está relacionado con el mantenimiento de la barrera hematoencefálica. [7] También se ha relacionado a esta familia de genes con el nivel de perfusión renal, pues tienen actividad represora de tumores. Además existe reactividad de los anticuerpos anti-IgLON5 contra el glomérulo renal. Esto último explicaría algunos cuadros que han padecido una neoplasia renal [7] y [10] Así mismo la expresión del gen IgLON5 se relaciona con una desfavorable expectativa de supervivencia en el cáncer renal. [7]

La enfermedad se desarrolla porque la estructura molecular de la proteína de IgLON5, en algunos casos, puede inducir la producción de anticuerpos específicos, cuya presencia es esencial para el diagnóstico de la enfermedad, cuando cursa con síntomas no específicos como apnea del sueño, deterioro cognitivo, alteraciones de la marcha y desregulación del sistema nervioso central autónomo. [7]

Una de las características de la enfermedad anti-IgLON5 son los depósitos de tau hiperfosforilado en el tegmentum, el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal, lo que podría identificarla como una nueva tauopatía [7] y [11]. La relación entre la cantidad de

depósitos y la gravedad de los síntomas no se ha podido establecer y se sigue investigando [7] y [12]. Tampoco se ha podido aclarar si la respuesta inflamatoria mediada por la actividad de los anticuerpos lleva a la neurodegeneración, o si es el desarrollo de la acumulación patológica de tau la que exacerba la respuesta inmune, por lo que la naturaleza de la enfermedad permanece desconocida. [12] y [7]

Gaig C et al. en su artículo [9] plantean la posibilidad de otro mecanismo patológico para la acumulación de tau, que podría ser resultado de la interferencia del anticuerpo en la interacción de IgLON5 con la red interna citosquelética, generando la disfunción neuronal y en última instancia la neurodegeneración. Para apoyar la hipótesis han demostrado que los anticuerpos IgLON5 causan una internalización irreversible mediada de los IgLON5 de la superficie en neuronas del hipocampo. En este caso, el diagnóstico precoz y el tratamiento serían cruciales para prevenir el daño neuronal irreversible y la detección del anticuerpo sería de ayuda para hacer el diagnóstico correcto. [9]



**Figura 5: Posible mecanismo heterogéneo de la enfermedad anti-IgLON5.**

*Extraído de Madetko N, Marzec W, Kowalska A, Przewodowska D, Alster P and Kozirowski D. Anti-IgLON5 Disease – The Current State of Knowledge and Further Perspectives. Frontiers in Immunology. 2022; 13:852215.*

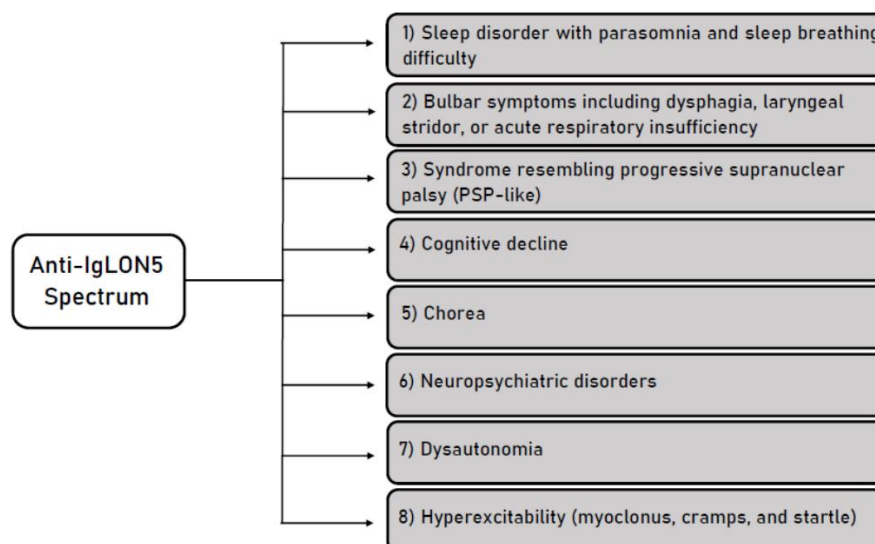
### 3.3.3 Manifestaciones clínicas

La presentación clínica más característica de esta enfermedad incluye: alteración del sueño, síntomas bulbares y trastorno de la marcha seguidos de disfunción cognitiva. [7], [13], [14], [15]. Podemos encontrar otros síntomas como anormalidades oculomotoras (parálisis de la mirada, nistagmus o ptosis), disautonomía presentada con nicturia, urgencia urinaria, anhidrosis o estreñimiento. Además, se reportaron síntomas cerebelosos y algunas manifestaciones sobre el sistema nervioso periférico como rigidez, debilidad muscular y fasciculaciones que pueden variar en intensidad y en el modo de inicio haciendo diferentes combinaciones clínicas. [7]

Los trastornos del movimiento comunicados pueden ser tanto hipercinéticos como hipocinéticos, e incluyen corea, bradicinesia, tremor, distonía, mioquimia y miorritmia. [7]

A mayores del deterioro cognitivo, se han descrito otros síntomas neuropsiquiátricos como alucinaciones o pérdida de memoria. Puesto que el curso de la enfermedad es crónico, muchos de los síntomas se van desarrollando a lo largo de los años. [7]

Los principales síntomas de la enfermedad pueden expresarse con diferente gravedad y en diferentes combinaciones y periodos de tiempo, por lo que se han distinguido subtipos clínicos. Estas diferencias pueden significar un grado variable de desarrollo del proceso neuropatológico en las diferentes áreas del cerebro. Los perfiles reconocidos son: (1) una predominancia del trastorno del sueño, (2) un síndrome bulbar, (3) un síndrome tipo parálisis supranuclear progresiva, (4) deterioro cognitivo que se puede asociar con corea. [9]



**Figura 6: Resumen del espectro de manifestaciones clínicas de la enfermedad anti-IgLON5**

*Extraído de da Silva C, da Silva G, Medeiros WLG Junior, Gonçalves MVM. Anti-IgLon5 Syndrome: What We Know So Far? A Non-Systematic Review. J Neurol Neuromedicine. 2020; 5(3): 40-44 [12]*

### 3.3.3.1 Trastornos del sueño

Es la manifestación clínica más frecuente, presente en el 40% de los pacientes al momento del diagnóstico y en el 83% a lo largo del desarrollo de la enfermedad. [16] y [17] Los compañeros de cama de los pacientes describieron vocalizaciones, movimientos de las extremidades y movimientos que parecen intencionados, apneas y estridor nocturno que pueden terminar en muerte súbita durante el sueño. [16]

El grupo de Gaig et al. [18] caracterizó el sueño de estos pacientes. El comienzo del sueño y la reentrada ocurren con patrones únicos de esta enfermedad definidos como “indiferenciados NREM” y “N2 pobremente estructurado”, entendiendo por “indiferenciados NREM” que el electroencefalograma y la electrooculografía eran diferentes de los que se expresan en el sueño REM o en la vigilia, con una actividad theta irregular y difusa (theta serían las ondas que encontramos en la primera fase (N1) del sueño NREM, fase del sueño ligero) y sin los elementos típicos del NREM. El NREM mostró una intensa actividad en el electromiograma, con vocalizaciones y movimientos motores simples y complejos. Durante la noche el sueño progresa a unas fases N2 y N3 normalizadas, cuando la apnea obstructiva del sueño y el estridor ocurren y hasta el sueño REM. Estos patrones de sueño alterados persisten estables durante la enfermedad y ninguno de ellos invade la vigilia, detalle que ayuda en el diagnóstico diferencial. [16] y [18]

Se podría resumir el trastorno del sueño que caracteriza a la enfermedad anti IgLON5 en una inicio anormal del sueño NREM, un trastorno del comportamiento en las fase REM con activación motora y problemas respiratorios como estridor y apnea [7], [18] y [19]

El diagnóstico definitivo dependería de la identificación de los anticuerpos anti-IgLON5 en el LCR o suero, pero una videopolisomnografía ayudaría mucho a orientar el diagnóstico [16] y [18]

### 3.3.3.2 Alteración de la marcha

Es muy frecuente que los pacientes busquen atención médica por este síntoma. Normalmente experimentan dificultades para la marcha independiente con sensación de inestabilidad y pulsión retro/lateral, algunos tienden a tener bloqueo de la marcha. Estos problemas pueden ser desde leves a muy graves. En el estudio presentado por Caig et al. [9] todos los pacientes tenían reflejos posturales anormales, lo que los investigadores señalan que sugiere que el desequilibrio y el deterioro del equilibrio eran las principales razones de la alteración de la marcha. Además, el 64% de los pacientes de su estudio presentaba características disautonómicas como urgencia urinaria, incontinencia y enuresis nocturna. [9]

### 3.3.3.3 Síndrome bulbar

Dentro de este conjunto de síntomas el más reportado es la disfagia que suele llevar a la pérdida de peso. En algunos pacientes puede ser un signo inicial de la enfermedad. También se reportó disartria, laringoespasma, disfonía, parálisis de las cuerdas vocales e hipoventilación central. [7] y [20]

### 3.3.3.4 Síndrome tipo parálisis supranuclear progresiva

Uno de los diagnósticos diferenciales con anti-IgLON5 es la parálisis supranuclear progresiva (PSP), un síndrome parkinsoniano atípico que característicamente presenta anormalidades oculomotoras e inestabilidad postural, seguido de acinesia y disfunción cognitiva. [7] A veces los pacientes presentan los criterios diagnósticos de la PSP, sin embargo las anormalidades en el sueño que presentan los pacientes de anti-IgLON5 ayudan a hacer el diagnóstico diferencial. Recientemente el estudio de Macher et al. [21] ha demostrado que las anormalidades oculomotoras son diferentes entre las dos enfermedades. La parálisis supranuclear de la mirada fue más frecuente en la PSP mientras que los pacientes con anti-IgLON5 presentaban una sacada más exacta y de mayor velocidad. Entre otros detalles diferenciales, ayudarían al diagnóstico realizando una video-oculografía. [21]

### 3.3.3.5 Disfunción cognitiva con/sin corea

Esta es una manifestación clínica común de la enfermedad, muchas veces cursando con demencia. A veces aparece como el único síntoma causando deterioro de la calidad de vida del paciente y de su autonomía. Los pacientes pueden presentar diversos defectos cognitivos verbales, pérdidas de memoria, fluidez verbal o atención selectiva. [7]

## 3.3.4 Diagnóstico

La importancia de un rápido diagnóstico se basa en que la pronta intervención puede evitar o retrasar un final fatal.

Cuando se presenta un caso con la heterogénea clínica previamente citada, los exámenes más importantes, incluso definitivos, para confirmar el diagnóstico serían un análisis del LCR y del suero en busca de anticuerpos contra IgLON5 a través de inmunohistoquímica. [7]

A mayores, conociendo el patrón de sueño característico, debería hacerse una videopolisomnografía, incluso si los pacientes no relatan ninguna anomalía. [18] E incluso una video-oculografía. [21]

Algunos estudios revelan que el antígeno de leucocito humano HLA-DRB1\*10:01 que se segrega fuertemente con HLA-DQB1\*05:01, son alelos fuertemente correlacionados con la presencia de anticuerpos anti-IgLON5 y que es 36 veces más frecuente entre pacientes con esta enfermedad comparado con la población general. [7] De modo que el genotipado HLA del paciente también puede ayudar en el diagnóstico de la enfermedad.

### 3.3.5 Tratamiento

Como la enfermedad está mediada por inmunoglobulinas de la clase G4, incapaz de activar el complemento y la respuesta complemento mediada, hay pocas expectativas de mejora con un tratamiento monoterápico con inmunoglobulinas intravenosas. [22] Mientras que una combinación de Rituximab, y monoclonales CD19/20 como Inebilizumab u Obexelimab deberían tenerse en cuenta. [7] En la mayoría de los casos el tratamiento se basa corticoesteroides, Rituximab, Ciclofosfamida, Azatioprina y Micofenolato Mofetil en combinación con inmunoglobulina intravenosa con efectos positivos. Aunque esta enfermedad puede acabar en muerte súbita por un laringoespasmo o aspiración. [7]

El pronóstico suele ser pobre con alta mortalidad, cuyas causas más frecuentes son hipoventilación central, muerte súbita de causa desconocida despierto o dormido, bradicardia o como consecuencia de la aspiración, neumonía por la disfagia. [7]

## **4. Objetivos**

La enfermedad por anticuerpos anti IgLON5 es un trastorno autoinmune que afecta al sistema nervioso central y se caracteriza por trastornos del sueño, alteraciones bulbares, corea y trastorno cognitivo. Se ha descrito un fenotipo muy similar al de la parálisis supranuclear progresiva. Dado que se trata de una enfermedad con tratamiento, es importante que no se deje de diagnosticar. Este trabajo consistirá en una revisión sistemática con el objetivo de identificar los signos y síntomas que deberían guiar hacia el diagnóstico de la enfermedad antiIgLON5 dentro de los trastornos del movimiento.

## 5. Material y métodos

### 5.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática entre los días 26 y 28 de marzo de 2023 en la siguiente base de datos: MEDLINE (vía PubMed). Los componentes de la búsqueda fueron: (*anti-IgLON5 disease*). La obtención de los resultados se limitó a aquellos estudios publicados entre junio de 2016 y febrero de 2023, escritos en inglés.

### 5.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyen tanto revisiones sistemáticas como series de casos publicados entre 2016 y 2023.

Tras la búsqueda con los criterios previamente definidos se hallaron un total de 84 artículos. Se hizo un cribado basado en el título y resumen de cada uno de los artículos.

Han sido excluidos de la revisión:

- A) Estudios experimentales en modelos animales: 2
- B) No es posible acceder al texto completo: 36
- C) Cartas al editor: 3
- D) No se corresponden con el tema de esta revisión: 7
- E) Estudios in vitro: 2
- F) Resumen de otro artículo: 1
- G) Idioma distinto al inglés o castellano: 1

Tras la selección quedamos con 32 artículos.

### 5.3 EXTRACCIÓN DE DATOS

Después de realizar la selección de artículos, se extrajeron los siguientes datos de cada uno de los ensayos clínicos incluidos: autor, fecha de publicación, tamaño de la muestra, descripción de la muestra (edad), signos y síntomas que desarrollan los pacientes a lo largo de toda la evolución de la enfermedad, métodos diagnósticos, tratamientos y resultados. La información se resumió y se tabuló (Tabla 1).

### 5.4 CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Puesto que la cantidad de estudios y artículos publicados con respecto a esta enfermedad de reciente estudio es escasa, no se ha aplicado la escala PEDro, la mayoría de artículos son casos clínicos publicados de forma aislada en diferentes revistas y cada investigador reporta el

caso en base a unos criterios diferentes, dado que muchas veces la descripción de los síntomas depende del observador, así mismo los tratamientos y métodos diagnósticos descritos en cada artículo aislado suelen variar.

## **6. Resultados**

### **6.1 ESTUDIOS INCLUIDOS**

Se incluyeron 32 artículos dentro del análisis cualitativo: 25 casos clínicos, 3 revisiones narrativas, 4 estudios observacionales retrospectivos.

### **6.2 DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS**

A continuación, se detallan los estudios incluidos según el tipo:

Revisión narrativa: 3: [43], [7], [49]

Estudio observacional retrospectivo: 4: [23], [9], [34], [48]

Casos clínicos: 25: [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [35], [36], [37], [38], [15], [39], [40], [41], [17], [42], [44], [45], [46], [47], [20]

La suma total de participantes de los 32 estudios incluidos es de 85, excluyendo el número de participantes de las revisiones, porque se repetirían datos. Se señaló la edad o cuando eran más de uno, la edad media de los participantes.

Estudio	Paciente	Síntomas	Diagnóstico	Tratamiento	Conclusiones
Gaig et al. (2017) [9]	n=22 Edad media: 64 años	Trastorno del sueño: 100% Síntomas bulbares: 91% Disfagia: 86% Disartria bulbar: 68% Paresia cuerdas vocales: 64% Sialorrea: 59% Inestabilidad de la marcha: 73% Trastornos del movimiento: 64% Corea: 32% Parkinsonismo: 23% Hallazgos oculomotores: 59% Disfunción cognitiva: 41% Disautonomía: 64%	<b>RM cerebral, EEG, EMG:</b> 18: normal 3: atrofia en el tronco encéfalo y el cerebelo 1: atrofia bilateral del hipocampo  <b>Anticuerpos anti-IgLON5</b> (IgG4: más frecuentes e IgG1): positivos en todos. 87'5%: positivo suero y LCR 100%: positivo suero <b>HLA: DRB1*10:01</b> es 36 veces más frecuente	Inmunoterapia (ciclos mensuales de esteroides o Ig): 20 90% no respuesta 10% respuesta parcial o transitoria -Inmunoterapia IV 90 -Metilprednisolona IV 59.1 -Inmunoglobulinas 50 -Rituximab 40.9 -Plasmaféresis IV 27.3 -Ciclofosfamida 22.7	68%: problemas en el sueño en la primera consulta, en el 36% era la principal causa de consulta y para otro 36% esta causa era la inestabilidad de la marcha. Han descrito 4 síndromes: (1) 36,4%: predominio de trastorno del sueño (episodios de vocalización, movimiento de miembros, gestos de búsqueda intencionados, ronquidos y apneas) con disfunción bulbar (incluye disartria, disfagia, estridor laríngeo, sialorrea y episodios de fallo respiratorio). (2) 27,3%: síndrome bulbar predominante sobre el trastorno del sueño o alteración de la marcha. (3) 22,7%: síndrome tipo PSP, con inestabilidad de la marcha y varias combinaciones de parálisis supranuclear de la mirada vertical y horizontal. (4) 13,6%: deterioro cognitivo a veces asociado a corea. Diagnósticos diferenciales: - PSP: esta no presenta trastornos del sueño, las anomalías oculomotoras son diferentes y las características parkinsonianas del PSP están ausentes en los enfermos por anti-IgLON5. Incluso así un paciente daba un cuadro anormal para las dos enfermedades. - Atrofia multisistema: no positividad anticuerpos anti-IgLON5. Los pacientes con anti-IgLON5 raramente desarrollaron características predominantemente parkinsonianas o ataxia cerebelar, tienen leve disfunción autonómica y muy pocos tenían hipotensión ortostática grave, característica de la atrofia multisistémica.
Gaig et al. (2021) [23]	n=72	Trastorno del sueño: 87% Síntomas bulbares: 74% Disfagia: 58% Disartria bulbar: 53% Paresia cuerdas vocales: 59% Inestabilidad de la marcha: 72% Trastornos del movimiento: 87% Corea: 33% Bradicinesia: 28% Distonía: 26% Post. anormales, rigidez: 25% Temblor: 21% Hallazgos oculomotores: 62% Disfunción cognitiva: 53% Disautonomía: 53%	<b>RM cerebral:</b> 83%: normal 13%: atrofia en el tronco encéfalo y el cerebelo <b>Anticuerpos anti-IgLON5</b> (IgG4: más frecuentes e IgG1): positivos en todos. 90%: positivo suero y LCR 100%: positivo suero  <b>HLA: DRB1*10:01: 58%</b>	Inmunoterapia: recibida por el 76%. 13% mejoría en síntomas del movimiento	El principal motivo de consulta en un 57% fue dificultad para la marcha junto con 1 o más trastornos del movimiento. En el momento del diagnóstico, el 87% tenía al menos 1 trastorno del movimiento, con una media de 3 por paciente. Los más frecuentes fueron: inestabilidad de la marcha y el equilibrio (72%), corea (33%), distonía (26%), posturas corporales anormales o rigidez (21%) y temblor (21%). Los trastornos del movimiento casi nunca estaban aislados, en un 87% se acompañaban de síntomas en el sueño, 74% bulbares o 53% cognitivos. La combinación más frecuente de trastornos del movimiento, en un 43%, fue la alteración de la marcha asociada con discinesias craneofaciales o corea generalizada. Diagnósticos diferenciales: - PSP: pacientes con fenotipo tipo PSP fueron diagnosticados más tarde en el curso de la enfermedad, sugiere que el diagnóstico de la enfermedad anti-IgLON5 es menos considerado al inicio de los síntomas. Dos criterios esenciales: (1) pacientes con la enfermedad anti-IgLON5 raramente tenían predominio de la participación de la mirada hacia abajo, (2) la mayoría de enfermos con anti-IgLON5 tenían alteraciones neurológicas adicionales que no forman parte de la presentación clásica del PSP.

					<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atrofia multisistema: el fallo autonómico grave, característica clave, raramente ocurría en los pacientes con la enfermedad anti-IgLON5.</li> <li>- Corea paraneoplásica: esta se manifiesta con pérdida de peso y neuropatía periférica, ausentes en la enfermedad anti-IgLON5.</li> <li>- Enfermedad de Huntington: descartada puesto que ninguno de los pacientes presentaba en la RM atrofia del caudado, así como la presencia de trastorno del sueño, atípica en la enfermedad de Huntington.</li> </ul>
Usman et al. (2023) [24]	n=1 74 años	Síntomas bulbares: Disfonía Disfagia Paresia bilateral de cuerdas vocales Dificultad respiratoria nocturna y estridor que evolucionó a insuficiencia respiratoria.	<b>TC craneal y tórax + RM cerebral:</b> Nomal <b>Anticuerpos anti-IgLON5:</b> +suero <b>Laringoscopia flexible:</b> movimiento cuerdas vocales enlentecido con ruidos respiratorios y calidad de la voz afectado por la postura	Traqueostomía Soporte respiratorio Fisioterapia Se valora comenzar con: Inmunoterapia Gastrostomía	Los autores destacan la importancia de considerar la enfermedad anti-IgLON5 ante síntomas de disfonía, disfagia, conjuntamente con apnea del sueño y otros problemas neurológicos, teniendo en cuenta el amplio abanico de síntomas con el que puede debutar la enfermedad.
Yi Li et al. (2023) [25]	n=1 76 años	Trastorno del sueño: somnolencia, Apnea del sueño Despertares por obstrucción aérea. Debilidad muscular Temblor en extremidades Síntomas bulbares: Disfagia Episodio tipo epiléptico al caminar con pérdida de conciencia, convulsión de miembros, ojos en blanco y espuma por la boca. (1 min) Sangre en heces	<b>RM cerebral:</b> Imágenes hiperdensas en T2 alrededor del asta anterior del ventrículo lateral y arteriosclerosis craneal leve <b>TC tórax, ECG, ECO:</b> normal <b>Anticuerpos anti-IgLON5:</b> positivo Suero: 1:1000 LCR: 1:10 <b>HLA:</b> Negativo: DRB1*10:01 y DQB1*05:01	- Plasmaféresis (2 veces cada 2 días) - Metilprednisolona - Micofenolato mofetil Tras 2 semanas: mejoría clínica en discursos, temblor de extremidades, letargia, AOS. Cesó el tratamiento tras el diagnóstico de adenocarcinoma rectal. Continúa con Micofenolato mofetil y sigue presentando los síntomas neurológicos de forma intermitente.	Los autores destacan la importancia de realizar un seguimiento riguroso y una evaluación sistemática de los pacientes con la enfermedad anti-IgLON5 para detectar posibles complicaciones como tumores, y la necesidad de mayor investigación sobre la relación entre tumores y esta enfermedad, así como un posible síndrome paraneoplásico, aunque su asociación es muy poco frecuente.
Zhongyun Chen et al. (2022) [26]	n=1 69 años	Trastorno del sueño Inestabilidad de la marcha Trastornos del movimiento: Ataxia Bradicinesia Rigidez Disfunción bulbar: Disfagia Mutismo acinético Incontinencia Reflejos abolidos Problemas del comportamiento Discurso estereotipado	<b>RM cerebral:</b> hiperintensidad bilateral frontotemporal parietal y en lóbulo occipital. <b>Anticuerpos paraneoplásicos y neuronales:</b> detectados en LCR y sangre. <b>Anticuerpos anti-IgLON5:</b> Suero: 1:100 y 1:320 LCR: negativos <b>PSG:</b> reducción en tiempo total de sueño, descenso	-Gamma-globulina a alta dosis -Metilprednisolona -Rituximab La rigidez muscular se redujo hasta la normalidad, los otros síntomas no cambiaron	Los autores encuentran datos clínicos propios de las 2 enfermedades, lo que dificulta saber a cuál de las dos responden algunos síntomas como el trastorno del sueño (reportado en 49-89% de los pacientes con ECJe), o la demencia rápidamente progresiva característica de ECJe, además del deterioro cognitivo. Concluyen que la presencia de anticuerpos anti-IgLON5 en pacientes con ECJe puede ser más común de lo que se pensaba, y sugieren que estos anticuerpos podrían ser una indicación de un subtipo específico de la enfermedad.

		Demencia	en eficacia del sueño y aumento de fragmentación. <b>HLA:</b> DQB1*05:01. Negativo: DRB1*10:01 <b>LCR:</b> proteína tau > 1321 pg/ml		
Grossauer et al. (2022) [27]	n=1 87 años	Hemicorea progresiva derecha Alteración leve de la marcha por hemicorea afectando miembro inferior derecho.	<b>RM cerebral:</b> normal <b>Anticuerpos anti-IgLON5:</b> Suero: positivos <b>HLA:</b> DQB1*05:03 Negativo: DRB1*10:01  <b>PSG:</b> No alteraciones del sueño	-Tiaprida: mejora sintomática pero es suspendido por efectos secundarios. Se retoma y mejora la corea en 50%.	Los autores destacan que su paciente no presentaba trastornos del sueño, uno de los síntomas más característicos y frecuentes de la enfermedad anti-IgLON5, aunque valoran que la paciente después del seguimiento inicial de 21 meses, no volvió a consulta y este síntoma puede manifestarse en el transcurso de la enfermedad. Además, en la práctica clínica la hemicorea aislada se asocia con anomalías estructurales en los ganglios basales. Por lo que una RM cerebral normal, podría orientar a otra causa, entre ellas, la enfermedad anti-IgLON5.
Bhatti T (2022) [28]	n=1 75 años	Trastorno del sueño Distonía oromandibular Inestabilidad de la marcha Parálisis bilateral de la mirada horizontal	<b>RM cerebral:</b> quiste aracnoideo de fosa craneal media derecha incidental. <b>Anticuerpos anti-IgLON5:</b> Suero: positivos	Toxina botulínica Inmunoglobulinas IV	El autor concluye la importancia para los oftalmólogos de familiarizarse con la enfermedad anti-IgLON5 puesto que la disfunción de los movimientos oculares puede ser un síntoma predominante, y así mismo identificar estos problemas oculares entre otros síntomas neurológicos o sistémicos para ayudar al neurólogo a orientar el diagnóstico.
Fu Y et al. (2022) Caso clínico Revisión sistemática [29]	n=1 61 años n=162	Trastornos del sueño: 83.3% Crisis convulsivas con pérdida de conciencia Confusión Insomnio Disfunción bulbar: 69.1% Disfagia: 79.3% Disartria: 55% Disnea/fallo resp agudo: 29.7% Parálisis de las cuerdas vocales o laringoespasma: 27% Trastorno del movimiento: 77.8% Ataxia: 36% Corea: 29.6% Parkinsonismo: 23.2% Distonía: 19.2% Inestabilidad marcha: 75% Disautonomía: 43.2% Disfunción urinaria: 54.7% Anormalidades oculomotoras: 45.1% Parálisis de la mirada: 53.4% Sacadas anormales: 31.5% Nistagmus: 35.6%	<b>RM cerebral:</b> señales anormales en el hipocampo derecho y microhemorragia en el lóbulo temporal izquierdo <b>Anticuerpos anti-IgLON5:</b> Suero: positivos 1:320 y luego 1:1000 <b>LCR:</b> positivos 1:1, luego negativos. <b>HLA:</b> DQB1* 05:01 Negativo: DRB1*10:01 <b>PSG:</b> aumento de fragmentación, descenso en eficacia del sueño, NREM pobremente estructurado, y un aumento de REM proporcional. <b>EEG:</b> ondas lentas asimétricas de 3-5 Hz mezcladas con ondas agudas y complejos de ondas agudas en región	Inmunoglobulinas IV Levetiracetam: añadido tras episodios de convulsiones Rituximab: tras tercer ingreso por empeoramiento de síntomas, con mejora completa de sus síntomas. Inmunoterapia: 79.9 Esteroides 69.2 Inmunoglobulinas 51.6 Plasmaféresis: 30.8 Rituximab 29.7 Ciclofosfamida 12.1 Azatioprina 9.9 Micofenol mofetil 8.8 <b>Respuesta:</b> Primera línea: 55.8 Segunda línea: 63.0 Último seguimiento: 54.4 Recaída: 39.1 No efectivo: 60.9	Los autores llaman la atención sobre este caso con síntomas heterogéneos como convulsiones epilépticas recurrentes y síntomas neuropsiquiátricos que resultaba tener una enfermedad anti-IgLON5. Ante el amplio abanico de síntomas con los que se puede manifestar la enfermedad, sugieren que hace falta un nuevo estándar diagnóstico. Concluyen que el uso de la inmunoterapia muestra resultados insatisfactorios, puesto que solo la mitad de los pacientes respondió al tratamiento. Se necesita más investigación y análisis para determinar los factores que influyen en la eficacia de la inmunoterapia. Finalmente, se destaca la importancia de realizar un análisis exhaustivo y multidisciplinario en pacientes con síntomas neurológicos y psiquiátricos para identificar trastornos autoinmunitarios raros como la enfermedad anti-IgLON5.

		Deterioro cognitivo: 51.9% Demencia o pérdida de memoria: 72.6% Convulsiones: 10.8%	frontal derecha y región temporal media anterior. <b>RM cerebral:</b> 73.8% normal <b>Anticuerpos anti-IgLON5:</b> Suero: la cantidad y la tasa fue mayor LCR: 10.8% indetectable <b>HLA:</b> DRB1*10:01 y DQB1*05:01: 58.1%		
Strippel et al. (2022) [30]	n=11 Edad media: 65.8 años	Trastorno del sueño: 72.2% Síntomas oculomotores: 63.6% Síntomas bulbares: 81.1% Disfunción cognitiva: 63.6%	<b>Anticuerpos anti-IgLON5:</b> Suero: 1:1000: 45.4% 1: 3200: 27.2% 1:100: 9% 1:320: 18.1% LCR: 1:10: 18.1% 1:100: 45.4% 1:3.2: 9% No realizado en 27.7%	- Plasmaféresis: 81.8% - Rituximab: 36.3% - Metilprednisolona: 100% - Azatioprina: 9% - Inmunoadsorción: 27.2%	Los autores en el estudio se centran en comparar estos 11 pacientes con la enfermedad anti-IgLON5 con pacientes con PSP y otros con una enfermedad neurológica funcional, para comprobar si hay diferencias en su LCR o suero. Concluyen que su estudio ilustra que los pacientes con la enfermedad anti-IgLON5 tienen cambios inflamatorios en el LCR. Por tanto el uso de terapias inmunomoduladoras debe ser considerado en estos casos, aunque son necesarios más estudios para hacer una recomendación generalizada.
Shambrook et al. (2021) [31]	n=1 59 años	Trastornos del sueño: Insomnio Síntomas bulbares: Disfagia Disartria Trastornos del movimiento: Mioclonías faciales y miembros superiores Parkinsonismo leve Trastorno de la marcha Pérdida de peso Alucinaciones visuales Ep. confusionales nocturnos Disfunción cognitiva	<b>RM cerebral, EEG, LCR, EMG:</b> normal <b>Anticuerpos anti-IgLON5:</b> Suero: IgG1 1:12800 LCR: IgG1: 1/320 IgG4: 1/10 <b>VPSG:</b> insomnio mayor y ausencia de sueño REM	- Corticoesteroides - Plasmaféresis - Rituximab - Ciclofosfamida Neurolépticos: Clonacepam La paciente tuvo altibajos durante muchos meses, aunque a los 10 meses de tratamiento agresivo se considera que hay una mejoría general: mejora de la marcha, remitieron las alucinaciones, mejora cognitiva.	Los autores consideran que la respuesta a la inmunoterapia de la paciente es lenta pero buena, tras meses de mejora y empeoramiento, sugiriendo que un diagnóstico precoz y agresivo, con una inmunoterapia agresiva puede ser la clave del tratamiento de esta enfermedad.
Werner et al. (2021) [32]	n=5 Edad media: 70 años	Trastornos del sueño: 100% Insomnio: Apnea obstructiva sueño: 80% Síntomas bulbares: 100% Disfagia: 100% Disartria: 60% Disnea: 60%	<b>RM cerebral y espinal:</b> normal <b>EMG:</b> sutil actividad patológica espontánea y cambios neurogénicos crónicos en diferentes regiones <b>Anticuerpos anti-IgLON5:</b> Suero: 5/5 (IgG4) LCR: 2/5c <b>HLA:</b>	- Plasmaféresis: 4/5 - Rituximab: 4/5 - Metilprednisolona: 3/5 - Inmunoglobulinas: 1/5 Todos tuvieron respuestas parciales a los tratamientos	Los 5 pacientes de este estudio comenzaron siendo evaluados como parálisis progresiva bulbar, puesto que los 5 presentaban signos de espasticidad, hiperreflexia, atrofia leve y debilidad de miembros y fasciculaciones. Tampoco cumpliendo los criterios para la Esclerosis Lateral Amiotrófica sin evidencia de denervación en la electromiografía, lo que es inusual en la ELA. Los autores concluyen que la enfermedad anti-IgLON5 debe ser considerada como un diagnóstico diferencial en pacientes con síntomas bulbares y debilidad muscular, especialmente en aquellos que no responden al tratamiento de la ELA y de la PSP.

			3/5: DRB1*10:01 en combinación con DQB1*05:01 1/5: DQB1*05:01 sin expresar DRB1*10:01 PSG: todos patológicos		
Asioli GM et al. (2021) [33]	n=1 68 años	Desequilibrio Trastorno del movimiento: Mioclonías faciales y miembros Hiperreflexia y espasticidad MMII Disfunción cognitiva	<b>RM y TC cerebral:</b> calcificaciones bilaterales en núcleo pálido <b>Anticuerpos anti-IgLON5:</b> Suero: positivo LCR: positivo <b>HLA:</b> DRB1*10:01 y DQB1*05:01 <b>VPSG:</b> NREM indiferenciado 75% del sueño. Miorritmias faciales durante el sueño	Pramipexol: inefectivo Inmunoglobulinas IV Plasmaféresis Inefectivo: la paciente murió a las pocas semanas	Los autores afirman demostrar claramente la persistencia de la miorritmia a través de las etapas de sueño NREM y REM, incluso antes del desarrollo progresivo y grave del trastorno del sueño que caracteriza la enfermedad anti-IgLON5.
Macher S et al. (2021) [34]	n=4 Edad media: 66.5 años	Síntomas bulbares: Disfagia Vértigo Parálisis de las cuerdas vocales Trastorno del movimiento: ataxia Trast de la marcha: inestabilidad Disfunción cognitiva Convulsiones	<b>VOG:</b> La diferencia más obvia entre pacientes con anti-IgLON5 y PSP fue en la precisión, velocidad y latencia de la sacada (mayor en la 1ª) Sacada de onda cuadrada fue solo descrita en pacientes con PSP y la parálisis supranuclear de la mirada solo en 1 paciente con anti-IgLON5.	Inmunoglobulinas IV: 3/4 Plasmaféresis: 3/4 Corticoesteroides: 3/4 Rituximab: 2/4 Azatioprina: 2/4 Ciclofosfamida: 2/4 Los 2 pacientes que recibieron tratamiento de segunda línea se estabilizaron los siguientes 2 y 5 años.	Los autores concluyen que el uso de VOG como herramienta para la evaluación neurofisiológica clínica puede ser útil para diferenciar entre pacientes con PSP y pacientes con la enfermedad anti-IgLON5. La VOG podría tener un valor particular en pacientes con sospecha de PSP y ante la falta de las características típicas de Parkinson. Los ensayos futuros son indispensables para evaluar el potencial de la función oculomotora como biomarcador en la enfermedad anti-IgLON5. Destacan el uso de VOG para hacer el diagnóstico diferencial en pacientes con la enfermedad anti-IgLON5 tipo PSP.
Stoyanov et al. (2021) [35]	n=1 50 años	Síntomas bulbares: Disartria Convulsiones focales Afasia Cefalea frontal Alucinaciones visuales y auditivas	<b>RM:</b> cambios en el lóbulo temporal compatibles con actividad epileptiforme <b>EEG:</b> descargas eléctricas en el lóbulo temporal derecho compatible con convulsiones. <b>Anticuerpos anti-IgLON5:</b> Suero: positivo LCR: negativos	Valproato sódico: remisión crisis convulsivas y alucinaciones visuales. Azatioprina Prednisona Remisión completa de los síntomas sin recaídas	Los autores concluyen con la importancia de este novedoso caso en el que se dan alucinaciones visuales y musicales sin ninguna otra clínica psiquiátrica acompañante y que tienen como causa la enfermedad anti-IgLON5 con una buena respuesta a terapia inmunosupresora. Este caso destaca lo heterogénea que puede ser la clínica y la evolución clínica de esta enfermedad puesto que van surgiendo cada vez más casos de este estilo.
Wang Y et al. (2021) [36]	n=1 62 años	Trastornos del sueño Trastorno del movimiento: ataxia Problemas del comportamiento Afasia Fiebre	<b>RM:</b> normal <b>Anticuerpos anti-IgLON5:</b> Suero: positivo LCR: negativos <b>HLA:</b>	Aciclovir: por posible cuadro viral. Mejoría de sintomatología y cese de trastornos del sueño	Basado en los resultados de este paciente, los autores sugieren que los anticuerpos anti-IgLON5 pueden ser producidos en infecciones virales en pacientes genéticamente susceptibles y pueden remitir de forma espontánea con la resolución de la encefalitis.

		Cefalea Deterioro cognitivo	DRB1*10:01 y DQB1*05:01		
Helmchen C. et al. (2020) [37]	n=1 74 años	Trastorno de la marcha: inestabilidad de larga evolución Vestibulopatía bilateral grave Parestesias miembros inferiores	<b>RM:</b> normal <b>Anticuerpos anti-IgLON5:</b> Suero: 1:10,000 LCR: 1:32 <b>HLA:</b> DRB1*10:01 DQB1*05:01	Inmunoglobulinas Rituximab	Los autores sugieren que los anticuerpos IgLON5 pueden dañar el órgano/nervio vestibular periférico por un, hasta ahora, desconocido mecanismo que podría afectar en la estabilidad de la marcha y ser potencialmente tratable.
Pi Y. et al. (2020) [38]	n=1 37 años	Trastornos del sueño: somnolencia diurna Síntomas bulbares: Disartria Trast de la marcha: inestabilidad Anormalidades oculomotoras	<b>RM:</b> restricciones de difusión múltiples en ambos hemisferios cerebrales, cogiendo el tegmentum izquierdo y el cuerno occipital del ventrículo lateral derecho. <b>Anticuerpos anti-IgLON5:</b> Suero: 1:32 LCR: positivo	Metilprednisolona Inmunoglobulinas Micofenolato mofetil Rápida mejora sintomática, tras 1 año se mantiene estable	Este caso es el más joven que recoge hasta ahora la literatura, la rápida evolución y un tratamiento agresivo y pronto, consideran los autores, como la clave del éxito de este caso.
Peeters I. et al. (2020) [15]	n=1 65 años	Trast del sueño: insomnio y ortopnea Síntomas bulbares: Disartria Disfagia Distonía cervical Trast de la marcha: caídas Fatiga Hipotensión Pérdida de memoria	<b>RM:</b> normal <b>PSG:</b> apnea obstructiva del sueño grave, sueño fragmentado y reducción del tiempo total de sueño <b>Anticuerpos anti-IgLON5:</b> Suero: positivos <b>HLA:</b> DRB1*10:01 DQB1*05:01	Plasmaféresis Corticoesteroides Rituximab La paciente empeoró clínicamente.	Los autores destacan que este caso ilustra que la enfermedad anti-IgLON5 debe ser considerada en pacientes que presenten distonía segmental, especialmente acompañada de trastornos del movimiento en el sueño.
Fuseya K. et al. (2020) [39]	n=1 78 años	Trastornos del sueño: Insomnio AOS Trast de la marcha Rigidez Distonía miembro inf izquierdo Apraxia izquierda Déficit sensorial cortical	<b>RM:</b> atrofia cortical en lóbulo parietal derecho <b>Anticuerpos anti-IgLON5:</b> Suero: 1:1000 <b>HLA:</b> DRB1*01:01 DQB1*05:01 <b>PSG:</b> normal	Metilprednisolona IV Inmunoglobulinas IV Mejoría clínica, menor en el trastorno de la marcha.	Los autores comentan que este es el primer caso de paciente con la enfermedad anti-IgLON5 y síndrome corticobasal, que se ha podido beneficiar del diagnóstico de la enfermedad anti-IgLON5 y el tratamiento.
Hansen N. et al. (2020) [40]	n=1 65 años	Trastornos del sueño: reducción del tiempo total de sueño Pérdidas de memoria Síntomas bulbares: Disfagia Trast del movimiento: ataxia	<b>RM:</b> lesiones frontales subcorticales en lado derecho. <b>Anticuerpos anti-IgLON5:</b> Suero: 1:320 LCR: 1:3200	Metilprednisolona IV Mejoría cognitiva y trastorno del sueño	El presente caso con un deterioro cognitivo conjuntamente con los trastornos del sueño demuestra que una evaluación neuropsicológica y análisis del LCR deben ser tenidos en cuenta para la detección de la enfermedad anti-IgLON5 u otras encefalitis entre los diagnósticos diferenciales. La buena respuesta al tratamiento de la paciente en el déficit cognitivo está en concordancia con la literatura de la enfermedad anti-IgLON5 y concuerda con el optimista pronóstico de esta paciente.
El Shazly J. et al. (2021)	n=1 68 años	Trastornos del sueño: AOS Trastorno de la marcha: dificultad y caídas	<b>Anticuerpos anti-IgLON5:</b> Suero: 1:1000 LCR: 1:3.2	Metilprednisolona IV Inmunoglobulinas IV Plasmaféresis	Los autores destacan que en este caso el síntoma predominante eran los déficits cognitivos, predominando los déficits de memoria verbal y visual. En los pacientes con deterioro cognitivo en combinación

[41]		Deterioro cognitivo Trast del movimiento: ataxia	PSG: AOS y somnolencia diurna	Azatioprina Solo hubo mejora cognitiva tras la plasmaféresis	trastornos del sueño o dificultad respiratoria y síntomas neurológicos debería despistarse la enfermedad anti-IgLON5. En vistas de que el espectro clínico de esta enfermedad está aumentando y que el deterioro cognitivo parece responder al tratamiento temprano, habría que buscar los anticuerpos anti-IgLON5 con más frecuencia.
Nissen MS. and Blaabjerg M. (2019) Caso clínico Revisión sistemática [17]	n=1 61 años n=58	Trastornos del sueño: AOS Diplopia progresiva Trastorno de la marcha Síntomas bulbares: Disfagia Disartria Distonía orofacial Trast del movimiento: Ataxia Fascilaciones en miembros Tetraparesia con espasticidad T. comportamiento: desinhibición Parálisis de la mirada horizontal Parálisis bilateral de las cuerdas vocales Deterioro cognitivo moderado	MR: inespecífico Anticuerpos anti-IgLON5: Suero: 1:1000 LCR: 1:10 HLA: DRB1*01:01 DQB1*05: PSG: insomnio grave, movimientos durante el sueño Anticuerpos anti-IgLON5: Suero: 100% LCR: 94.9% HLA: DRB1*01:01 DQB1*05: 92.3% PSG: anormal en 95%	Corticoesteroides Plasmaféresis Rituximab Tras un fallo respiratorio requirió ventilación mecánica, y está estable. Inmunosupresores: 80% Corticoesteroides (58%)+ Inmunoglobulinas (36%) + Plasmaféresis (27%) 2ª línea más usado: Rituximab (22%) y Ciclofosfamida (12%)  34% mortalidad 56% muerte súbita 44% aspiración	Los autores observan que la enfermedad anti-IgLON5 puede presentarse con una amplia variedad de síntomas neurológicos y psiquiátricos, incluyendo trastornos del sueño, disautonomía, trastornos del movimiento y psicosis. Concluyen que la enfermedad anti-IgLON5 es una enfermedad neurológica rara y que se necesita más investigación para comprender mejor la patología subyacente y desarrollar tratamientos efectivos. Además, los autores sugieren que los médicos deben considerar la enfermedad anti-IgLON5 como un posible diagnóstico en pacientes con una combinación de síntomas neurológicos y psiquiátricos, y realizar pruebas serológicas para la detección de anticuerpos anti-IgLON5 para un diagnóstico preciso, siendo esta la prueba diagnóstica más precisa y eficiente.
Urso D. et al. (2022) [42]	n=1 63 años	Trastornos del sueño Trastorno de la marcha Síntomas bulbares: Disfagia Disartria Trast del movimiento: Bradicinesia Rigidez Temblor postural Disfunción eréctil Parálisis de la mirada horizontal con nistagmus	RMI: atrofia temporal con preservación relativa de otras áreas corticales y surcos estrechos. SPECT: hiperperfusión relativa en el área de alta convexidad. FP-CIT SPECT: denervación nigroestriatal dopaminérgica bilateral más prominente en el putamen derecho		Diagnóstico diferencial con PSP: la parálisis supranuclear de la mirada o el enlentecimiento de la sacada vertical que es muy relevante en el diagnóstico del PSP estaban ausentes. Y los estridores laríngeos que son raros en la PSP pero típicos de otras enfermedades neurológicas. Los autores destacan que este caso es el primero en el que la neuroimagen revela problemas de dinámica del LCR en la enfermedad anti-IgLON5. Aunque hay muy poca información para caracterizar las imágenes que da la enfermedad, destacan la necesidad de más información para poder establecer unos parámetros más claros sobre el uso de la neuroimagen para el diagnóstico de esta enfermedad.
Iranzo A.	Revisión	Trastornos del sueño: 66%	V-PSG:	Anticolinérgicos como	En estos pacientes es difícil caracterizar el sueño, porque los

<p>(2019) [43]</p>	<p>bibliográfica. No especifica número de pacientes.</p>	<p>Excesiva somnolencia diurna, ataques de sueño, insomnio que afecta el inicio y el mantenimiento del sueño, eventos de apnea presenciados, estridor y comportamientos anormales del sueño.</p>	<p>-Reducción leve del tiempo total de sueño. -Secuencia temporal distintiva de anomalías del sueño. -Inicio sueño y reingreso al sueño después de despertar, caracterizada por actividad theta con repeticiones rápidas y movimientos de piernas estereotipados separados por un intervalo de &lt;5s (no se ajustan a los criterios para mov. periódicos de piernas durmiendo.) -“sueño NREM indiferenciado”: actividad EEG theta irregular difusa de 4-7Hz con amplitud moderada (20-50 µV), ausencia de vértice ondas, complejos K y husos del sueño, generalmente asoc. con activación electromiográfica excesiva ligado a vocalizaciones frecuentes y movs. -“sueño N2 mal estructurado”: escasos husos y complejos K con vocalizaciones frecuentes simple actividad motora y comportamientos finalistas -El sueño REM: aumento de la actividad EMG en el cerebro y en las cuatro extremidades. Las manifestaciones más frecuentes de RBD son las sacudidas del cuerpo y las extremidades. -AOS con índice de apnea-hipopnea Oscilando: 15-80/h asoc. con desaturaciones de HbO2</p>	<p>Clomipramina empeoran la sintomatología</p>	<p>parámetros usados para calificar el sueño están alterados, también ocurre en pacientes con enfermedades concurrentes como demencia, en los que habría que valorar clasificar el sueño de una forma más descriptiva y simple. Los hallazgos en las imágenes sobre depósitos de tau o neuroinflamación son inespecíficos y no sirven todavía para establecer un diagnóstico. También está en debate si se trata de una enfermedad neurodegenerativa o autoinmune. Este trabajo, que habla sobre otras enfermedades neurológicas concluye que hay que abrir la investigación sobre la relación entre el sistema autoinmune y la regulación del sueño a nivel molecular, celular y anatómico. El autor hace una caracterización del sueño estudiado por VPSG de pacientes con la enfermedad anti-IgLON5, muy importante teniendo en cuenta que es uno de los síntomas más comunes y de consulta en muchos casos.</p>
------------------------	--	--	---	--	---

			-Estridor inspiratorio durante el sueño, durante el sueño normal. N2 y N3 duermen.		
Madetko N. et al. (2022)					El artículo resume toda la información disponible hasta su publicación sobre la enfermedad anti-IgLON5. Resumiendo los 4 patrones de síntomas que han sido descritos. Describiendo el patrón característico de sueño que se encuentra en las VPSG. También destaca los diagnósticos diferenciales más importantes como: PSP, síndrome de apnea obstructiva del sueño (aislada), status dissociatus, agrypnia excitata, RBD idiopático, parasomnias NREM convencionales y otras encefalitis autoinmunes
Brunetti V. et al. (2019) [44]	n=1 69 años	Trastornos del sueño: Excesiva somnolencia diurna Movimientos anormales durante el sueño Parálisis de las cuerdas vocales Síntomas bulbares: Disfunción eréctil Trastornos de la marcha: ataxia Deterioro cognitivo	<b>RM:</b> normal <b>EEG:</b> dobles picos de frecuencia a 5-10Hz. Ausencia de complejos K. Sueño NREM indiferenciado seguido por un sueño N2 pobremente estructurado. Sueño REM indetectable. <b>Anticuerpos anti-IgLON5:</b> Suero: 1:5000 LCR: 1:100 <b>HLA:</b> DRB1*10:01 DQB1*05	Traqueotomía y asistencia respiratoria. Inmunoglobulinas IV Prednisona Azatioprina Mejoría sintomática y tras 1 año de tratamiento mostró mejoría de la arquitectura del sueño y mejoría de las funciones cognitivas. Los AK seguían siendo detectados, en menores títulos en ambos líquidos.	Los autores sugieren que inmunoterapia sostenida puede mejorar el trastorno del sueño y el deterioro cognitivo en la enfermedad anti-IgLON5. La mejora de los síntomas neurológicos se asoció con una disminución en el título de IgLON5-IgG. Aunque afirman que se necesitan más estudios para desarrollar un régimen de terapia estandarizado.
Chung HY. et al. (2019) [45]	n=1 58 años	Trastornos del sueño: Parasomnias Comportamientos complejos Insomnio Ataques de sueño Trast. de la marcha: inestabilidad Síntomas bulbares: Disartria Alucinaciones visuales y acústicas Depresión mayor Fatiga Pérdida de peso Trast límite de la personalidad Deterioro cognitivo	<b>RM:</b> normal <b>EEG:</b> normal <b>Anticuerpos anti-IgLON5:</b> Suero: 1:320 LCR: 1:10 <b>Anticuerpos anti-GABA:</b> Suero: 1:100 LCR: no encontrados <b>HLA:</b> DRB1*10:01 DQB1*05 <b>PSG:</b> reducción del tiempo de sueño total y eficacia del sueño. Aumento de la fragmentación del sueño.	Metilprednisolona Plasmaféresis Sin mejoría, se comienza con Ciclofosfamida, tras lo que algunos síntomas (inestabilidad de la marcha, disartria, trastornos del sueño) mejoraron. Continuaba con las alucinaciones.	En este caso destaca que el paciente presenta una clínica predominantemente de la enfermedad anti-IgLON5, sin signos de encefalitis límbica como suele darse ante la presencia de anticuerpos anti-GABA, aunque se puede deber a que los únicos anticuerpos encontrados en suero fueron los anti-IgLON5. La estabilización clínica tras la ciclofosfamida puede apuntar a un componente autoinmune en la etiología de la enfermedad
Moreno-Estébanez A. et al. (2018) [46]	n=1 65 años	Trastornos del sueño Alt de la marcha: inestabilidad Corea Síntomas bulbares: Disartria	<b>RM:</b> depósitos paramagnéticos en los ganglios basales, sustancia nigra y núcleo rojo. <b>VPSG:</b> sueño fragmentado,	Tetrabencina Quetiapina Trazodona CPAP Empeoramiento hasta	Los autores concluyen que siguen siendo desconocidos la patogenicidad de los anticuerpos anti-IgLON5, el papel de la neuroimagen y la clínica características de una etapa temprana potencialmente tratable de la enfermedad. Aunque la mayoría de los casos notificados anteriormente tenían poca

		Disfagia Aspiración Distonía cervical dolorosa Cambios de humor	movimientos de miembros, vocalizaciones, ausencia de sueño REM y apnea-hipopnea grave. <b>Anticuerpos anti-IgLON5:</b> Suero: positivos LCR: positivos <b>HLA:</b> DRB1*10:01 DQB1*05	añadir Metilprednisolona y Rituximab. Tras 4 años el paciente sigue estable.	respuesta a la inmunoterapia, la evolución favorable y mantenida de este caso apoya que, en la práctica clínica, la inmunoterapia debe intentarse en todas las encefalopatías anti-IgLON5.
Montagna M. et al. (2018) [47]	n=1 75 años	Fiebre Episodio confusional Somnolencia Agresiones verbales Apraxia Alucinaciones visuales Trast del movimiento: Acatisia Discinesia	<b>RM:</b> realce irregular en el lóbulo temporal derecho y frontales con realce leptomeníngeo focal y edema <b>EEG:</b> no activ epiléptica <b>Anticuerpos anti-IgLON5:</b> Suero: 1:10000 -> 1:320 LCR: positivos <b>HLA:</b> DRB1*10:01 DQB1*05	Corticoides orales con remisión de síntomas y disminución de las lesiones vistas en RM. Tras segundo episodio se empieza con Metilprednisolona, que mejoró los síntomas. Quedó con corticoides a bajas dosis y volvió a tener otro episodio. Se le realizó plasmaféresis con mejora sintomática, especialmente cognitiva. Y disminución de los títulos de AK. Tras corticoides y Azatioprina está estable.	Los autores destacan que la respuesta favorable al tratamiento con inmunoterapia en este paciente podría estar relacionado con la presencia de anticuerpos de subclase IgG1, con la eliminación efectiva de los factores del complemento que contribuyen a la efecto del tratamiento. El reconocimiento temprano de esta encefalitis autoinmune y el tratamiento rápido con corticosteroides y plasmaféresis puede que hayan dado el buen resultado de este paciente, en comparación con el falta de respuesta a la inmunoterapia en los casos descritos anteriormente. Esto apoya la hipótesis de que los anticuerpos son patógenos y de que la neurodegeneración podría prevenirse mediante un tratamiento temprano. El paciente presentó cambios inflamatorios claros en LCR y RM, lo que podría ser otra razón de su llamativa mejoría después de la inmunoterapia
Escudero D. et al. (2017) [48]	n=13	Síntomas bulbares: 7/13 Trast de la marcha: 8/13 Deterioro cognitivo: 3/13	<b>RM:</b> no signos inflamación <b>LCR:</b> no signos inflamatorios <b>AK anti-IgLON5:</b> LCR: ++	Esteroides: 8/13 Inmunoglobulinas IV: 7/13 Rituximab: 4/13 Solo 1/10 tuvo mejoría	Los autores concluyen que los hallazgos sugieren que los médicos debe ser consciente de la aparición de trastornos del SNC inmunomediados sin signos de inflamación cerebral en estudios de RM y LCR. El diagnóstico es desafiante para una pequeña proporción de pacientes con deterioro cognitivo predominante.
Schröder J.B. et al. (2017) [20]	n=1 77 años	Trastornos del sueño Síntomas bulbares: Disfagia Parálisis facial periférica Parálisis de las cuerdas vocales	<b>Anticuerpos anti-IgLON5:</b> Suero: 1:1000 LCR: no realizados <b>PSG:</b> reducción del tiempo de sueño total y eficacia del sueño. Aumento de la fragmentación del sueño, movimientos de miembros, disminución de sueño REM.	Traqueotomía Plasmaféresis Metilprednisolona IV Mejoría sintomática de la parálisis facial periférica y la parálisis de las cuerdas vocales. Siguió con corticoides, la disfagia severa persistió.	De este artículo destacan que en el paciente descrito, el curso de la enfermedad y, en particular, la remisión completa de la mayoría de los síntomas que siguen al tratamiento de plasmaféresis pueden apoyar la hipótesis de los efectos mediados por anticuerpos como parte de la fisiopatología subyacente. Y de la disfagia aislada que requirió traqueotomía desde muy temprano como síntoma principal de debut.
Gelpi E. et al. (2016) [49]	n=6 60 años	Trastornos del sueño Apnea: 4/6 Parasomnias: 4/6 Exces somnolencia diurna: 4/6 Estridor: 4/6 Síntomas bulbares:	<b>Anticuerpos anti-IgLON5:</b> positivos en 3/6. <b>VPSG:</b> apnea del sueño y parasomnias	No reportados	Los autores destacan los hallazgos neuropatológicos más relevantes: pérdida neuronal y gliosis sin signos inflamatorios. El hallazgo más relevante fue una acumulación neuronal prominente de pTau, que involucran el hipotálamo y más gravemente los núcleos tegmentales del tronco encefálico, con un gradiente craneocaudal. Los autores proponen, en base a los parecidos neuropatológicos

		Disfagia: 6/6 Disartria: 3/6 Insuficiencia respiratoria: 6/6 Inestabilidad de la marcha: 4/6 Trast del movimiento: Corea: 1/6 Ataxia miembros: 1/6 Mov oculares anormales: 3/6 Disautonomía: 2/6			encontrados en estos casos, la investigación de unos criterios diagnósticos basados en la neuropatología. Los autores proponen que la tauopatía subyacente al síndrome antiIgLON5 se puede diagnosticar con tres niveles de probabilidad: definida, probable y posible. Los casos muestran una tautopatía no compatible con los criterios diagnósticos de las otras tautopatías primarias descritas. La importancia de saber su implicación fisiopatológica ayudaría para entender y establecer un diagnóstico precoz y acertado.
--	--	--	--	--	--

## 7. Discusión

### 7.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Desde el descubrimiento de la enfermedad anti-IgLON5 en 2014 se han comunicado casos con una clínica ampliamente variada.

Destaca el estudio observacional retrospectivo de Gaig et al. de 2017 [9] donde clasificaron en 4 grupos los síntomas que se dan juntos con más frecuencia, basándose en una muestra de 22 pacientes. El grupo más frecuente (36.6%) fue el que tenía trastornos del sueño como síntoma predominante junto con síntomas bulbares. Seguido del síndrome bulbar predominante (27.3%) sobre el trastorno del sueño o alteración de la marcha. En un 22,7% el síndrome tipo PSP, con inestabilidad de la marcha y varias combinaciones de parálisis supranuclear de la mirada vertical y horizontal. El menos frecuente en un 13,6% fue el tipo enfermedad de Huntington con deterioro cognitivo a veces asociado a corea. [43] Aunque esta agrupación no se ha realizado en otros estudios con grupos de pacientes y los investigadores admiten la enorme variabilidad y presencia de los múltiples síntomas. Destacan los trastornos del movimiento, con un 87% de los pacientes teniendo al menos un tipo de discinesia. [23] Disautonomía, anormalidades oculomotoras y síntomas neuropsiquiátricos son reportados con frecuencia [23], [9], [28], [29], [30], [37], [38], [17], [45] entre otros.

Para el diagnóstico resulta interesante conocer el síntoma de consulta más frecuente, desglosado por Gaig et al. [23] en su estudio observacional retrospectivo de 2021, con una muestra de 72 pacientes a través de un cuestionario clínico estandarizado. En el 57%, el principal motivo de consulta era dificultad para la marcha junto con uno o más trastornos del movimiento. En el momento del diagnóstico el 87% de los pacientes tenía al menos un trastorno del movimiento, con una media de 3 por paciente. Los trastornos del movimiento más frecuentes fueron inestabilidad de la marcha y el equilibrio (72%), corea (33%), distonía (26%) y posturas corporales anormales o rigidez (21%) y temblor (21%). Los trastornos del movimiento casi nunca estaban aislados, en un 87% se acompañaban de síntomas en el sueño, 74% bulbares o 53% cognitivos. Se observa como siendo los trastornos del sueño un síntoma muy prevalente, no es el principal motivo de consulta, lo que hace que el médico no pregunte por ella si no se sospecha la enfermedad, aunque muchos pacientes o las parejas de estos lo terminaban relatando. [9][43] Otra dificultad añadida es que este síntoma se presente más tarde en el desarrollo de la enfermedad [9], y que los pacientes desarrollen los trastornos del movimiento antes, orientando antes a sospechar una PSP [23]. También destacan Grossauer et al. [27] sobre su paciente cuya clínica de hemicorea progresiva derecha con alteración leve de la marcha por hemicorea afectando al miembro inferior derecho es poco orientativa, sin embargo no niegan que la paciente pueda desarrollar más síntomas característicos, a pesar de haber perdido el seguimiento tras 21 meses.

Los trastornos del sueño (apnea obstructiva del sueño, insomnio, aumento de la somnolencia diurna, disminución del tiempo total de sueño, comportamientos complejos orientados durante el sueño, movimiento de miembros) se han comunicado en 24 de los 32 estudios incluidos en este trabajo, convirtiéndose en uno de los síntomas más característicos de esta enfermedad, incluso orientando el diagnóstico diferencial con otras enfermedades en los que no existe. El trabajo de Iranzo A. [43] destaca por ser el primero en caracterizar el tipo de anomalías que se dan en el sueño de diferentes enfermedades neurológicas autoinmunes. En concreto ha estudiado la enfermedad anti-IgLON5 con V-PSG encontrando un patrón complejo y novedoso que puede ser clave para identificar la enfermedad. La descripción más completa del patrón de sueño queda en estas claves: 1 Ritmo alfa occipital normal durante la vigilia. 2. Reducción leve del tiempo total de sueño. 3. Secuencia temporal distintiva de anomalías del sueño, desde lo más anormal al comienzo de la noche hasta la normalización al final de la noche. 4. Inicio del sueño y reingreso al sueño después de despertarse caracterizado por actividad theta con repeticiones rápidas y movimientos de piernas estereotipados separados por un intervalo de <5 seg que no se ajustan a los criterios para movimientos periódicos de piernas durmiendo. 5. El sueño N1 y el sueño N2 pueden ser normales en algunos períodos. 6. Una nueva etapa del sueño denominada “sueño NREM indiferenciado” caracterizado por actividad EEG theta irregular difusa de 4–7 Hz con amplitud moderada (20–50  $\mu$ V), ausencia de vértice ondas, complejos K y husos del sueño, y por lo general asociado con activación electromiográfica excesiva ligado a vocalizaciones frecuentes, movimientos y comportamientos complejos. 7. Otra etapa novedosa denominada “sueño N2 mal estructurado” caracterizada por escasos husos y complejos K con vocalizaciones frecuentes (por ejemplo, hablar, reír, llorar), simple actividad motora (p. ej., levantar el brazo, dar puñetazos) y comportamientos finalistas (p. ej., comportamientos dirigidos a objetivos como chupar el pulgar mientras aparentemente come, sala la comida, frota perfume, manipular alambres, recoger objetos, tejer). 8. Sueño normal N3 que se puede ver en la segunda mitad de la noche. 9. Trastorno del sueño REM (RBD): el sueño REM se caracteriza por un aumento de la actividad electromiográfica en el mentales y en las cuatro extremidades. Las manifestaciones más frecuentes de RBD son las sacudidas del cuerpo y las extremidades. Comportamientos agresivos como dar puñetazos y gritos en el sueño REM se produce en pocos casos. 10. Apnea obstructiva del sueño con índice de apnea-hipopnea entre 15 y 80 por hora asociados con desaturaciones de oxihemoglobina. 11. Estridor inspiratorio durante el sueño, particularmente durante el sueño normal (N2 y N3). Numerosos de los casos reportados que analizaron con PSG o VPSG coinciden en las descripciones de la mayoría de las características del sueño [44], [46], [20], [15], [33], [29].

En conclusión, el trastorno del sueño en la enfermedad anti-IgLON5 se puede caracterizar por un inicio anormal del sueño NREM, un trastorno conductual del sueño REM de movimientos oculares rápidos, activación motora y problemas respiratorios como el estridor y apnea. [7]

Los síntomas bulbares también se encuentran entre los más frecuentes y en varios casos destacan como motivo de primera consulta. Gaig et al. en su estudio los comunica en el 74%

de los sujetos, y de los 32 estudios aquí incluidos, 18 de los estudios sobre casos comunicados presentaban síntomas bulbares (los más frecuentes disfagia, disartria y menos frecuente disfunción eréctil). En algunos casos se realizó un estudio más profundo con laringoscopia flexible evidenciando una parálisis de las cuerdas vocales [24], [20]. En el caso presentado por Schröder JB. et al. [20] sobre una paciente que comenzó con disfagia neurogénica lentamente progresiva, relatan la dificultad de llegar al diagnóstico de la enfermedad anti-IgLON5, siendo una paciente que no llega a desarrollar la evolución completa del cuadro. Gran parte de la dificultad con esta clínica aislada también surge porque otros especialistas, como los otorrinolaringólogos tienen que sospecharla, antes de desarrollar sintomatología más característica.

Las anomalías oculomotoras se estudiaron en detalle con videooculografía por Macher S et al. [34], concluyendo que en la enfermedad anti-IgLON5 tienen unas características que podrían ayudar en el diagnóstico diferencial con otras enfermedades como la PSP. La diferencia más obvia entre pacientes con anti-IgLON5 y PSP fue en la precisión, velocidad y latencia de la sacada (mayor en la 1ª), también se observó que la sacada de onda cuadrada fue solo descrita en pacientes con PSP y la parálisis supranuclear de la mirada solo en 1 paciente con anti-IgLON5, siendo un rasgo muy característico de la PSP. En el caso publicado por Bhatti T [28] el autor destaca que los oftalmólogos deberían estar familiarizados con la enfermedad anti-IgLON5, puesto que la clínica oftalmológica está muy presente (62% de los pacientes en el estudio por Gaig et al. [23]), y si está acompañada de más síntomas neurológicos, urge ser rápidos en la derivación y el estudio por neurología.

Otros síntomas menos frecuentes pero que se han descrito como síntomas iniciales son: las fasciculaciones oro-faciales [33], alucinaciones visuales y auditivas (algunas aisladas como clínica psiquiátrica [47], [31], [35], y otras [45] acompañada de más síntomas psiquiátricos) y crisis epilépticas [29].

## 7.2 DIAGNÓSTICO

Actualmente, el diagnóstico de la enfermedad anti-IgLON5 se basa principalmente en las manifestaciones clínicas y la detección de anticuerpos IgLON5 en suero y/o LCR de los pacientes. La mayoría de los pacientes tienen anticuerpos IgLON5 tanto en suero como en LCR, lo que puede ayudar a confirmar el diagnóstico. Pueden estar presentes en los dos fluidos mencionados y son característicos de esta entidad [9], [17], [50]. Aunque en los dos estudios de Gaig et al. [9] [23] y el publicado por Nissen et al. [17], el 100% fueron positivos en suero, y en ambos líquidos el 87.5% y el 90%. En los 32 artículos aquí incluidos, todos, menos el caso de Escudero D et al. [48], se analizaron y fueron positivos en el suero, en algunos casos no se había realizado el análisis del LCR ([24], [27], [28], [15], [39], [20]) y en otros daba negativo ([26], [35], [36], [45]). Los análisis de las subclases de IgG en suero y LCR muestran la presencia de IgG4 e IgG1 con un predominio sustancial de anticuerpos IgG4 ([9], [17]).

No se ha demostrado claramente una asociación entre el título de anticuerpos y la gravedad o las manifestaciones sintomáticas de la enfermedad. Brunetti V et al. [44] en el caso presentado demuestran una mejoría de los síntomas neurológicos asociados a una disminución de los títulos de anticuerpos. Montagna M et al. [47] también obtiene una mejoría clínica y una disminución de los títulos de anticuerpos tras el tratamiento inmunosupresor, según los autores sugiere que, en su paciente, el deterioro cognitivo podría estar relacionado con el título de anticuerpos anti-IgLON5 y que los anticuerpos desempeñarían un papel en la patogénesis. Aunque no hay una asociación clara y hacen falta más datos para poder afirmar esta correlación, puesto que no todos los pacientes mejoran tras administrar los tratamientos inmunomoduladores. Esto sugiere más factores condicionantes de la evolución de la clínica.

Existe una asociación significativa entre ciertos haplotipos y la presencia de la enfermedad, lo que sugiere una predisposición genética particular. Los alelos HLA-DRB1\*10:01 y HLA-DQB1\*05:01 están muy presentes en pacientes con enfermedad anti-IgLON5 y Gaig et al. [9] confirmó que el HLA-DRB1\*10:01 tiene una correlación más fuerte con la enfermedad que HLA-DQB1\*05:01. Nissen et al. [17] en la revisión que realizan sobre 58 pacientes, encuentran ambos alelos o únicamente el alelo HLA-DQB1\*05:01 en el 92.3%. Estos alelos, que en la población general están presentes en menos de un 2%, en los pacientes con la enfermedad anti-IgLON5 son 36 veces más frecuentes. Aunque la revisión de Fu Y et al. [29] solo encuentra ambos alelos en el 58.1% de los pacientes. Igualmente, los diversos artículos lo nombran como una prueba útil en el diagnóstico de la enfermedad. [7]

La RM no se utiliza como elemento diagnóstico diferencial claro, según la revisión de Gaig et al. [23], en el 83% de los pacientes fue normal o mostraba anomalías inespecíficas, y solo un 13% demostró atrofia cerebelar o troncoencefálica. Fu Y et al. [29] también encuentra un 73% normal. Nissen et al. [17] solo encontraron hallazgos anormales en el 19% de los pacientes, de los cuales el hallazgo más frecuente era atrofia cerebelar o troncoencefálica en el 45%. En algunos casos mostraban signos de inflamación, que Montagna et al. [47] han relacionado con la buena respuesta a la inmunoterapia. Los hallazgos inflamatorios del caso de Moreno-Estébanez A. et al. [46] los asocian con los depósitos de metales hallados en la RM, que los autores relacionan con la acumulación patológica de tau hiperfosforilado asociado a metales y que sería este el causante del estado inflamatorio. Aunque se han descrito varias autopsias en las que se han encontrado depósitos de tau hiperfosforilado, hay otros pacientes en los que no, lo que podría indicar que no es un hallazgo constante y podría ser un evento tardío en la evolución de la enfermedad. Esto podría explicar la mejoría de algunos pacientes con inmunoterapia y que las biopsias cerebrales mostraran infiltrados inflamatorios sin patología tau. Como continúa explicando Gaig et al. [51], previamente demostrado que los anticuerpos anti-IgLON5 causan una internalización irreversible mediada por anticuerpos de superficie de IgLON5 en neuronas hipocampales cultivadas, el trabajo que queda es determinar cómo la disrupción de los anticuerpos de IgLON5 conduce en última instancia a la acumulación neuronal de tau hiperfosforilado. Gelpi E. et al. [49] analiza la distribución de tau de 6 pacientes y concluye que es una distribución diferente a cualquier otra

tautopatía con patrones comunes y con localizaciones coherentes con la clínica. Con todo esto, Zhang YH et al. [50] afirma que la evidencia de estudios clínicos y básicos ha demostrado que el depósito de tau se produce en las últimas etapas de la enfermedad anti-IgLON5; sin embargo, no todos los pacientes pueden ser diagnosticados en esta etapa, lo que puede resultar en cambios patológicos que pasan desapercibidos. Como afirma también Scheller M. and Blaabjerg M. [17], aun siendo desconocido si los anticuerpos son secundarios a la neurodegeneración o la neurodegeneración está mediada por anticuerpos, los datos orientan a este segundo caso.

Otros signos inflamatorios encontrados en los análisis de LCR han demostrado pleocitosis media en el 56% de los pacientes en el trabajo de Gaig et al. [23], Strippel et al. [30] lo destaca en 3 pacientes de una cohorte de 11, y comparado con otros pacientes con enfermedades funcionales y PSP, los pacientes con anti-IgLON5 mostraron un aumento total de los niveles de proteínas. Este aumento anormal también se ha reportado en otros trabajos ([34], [29], [51]). No se ha valorado inconcluirlo como prueba diagnóstica que aporte información que acerque al diagnóstico.

La V-PSG se considera una de las pruebas esenciales para identificar y definir el complejo trastorno del sueño y confirmar las características. [9] Más arriba en este trabajo ya se han definido las características del trastorno del sueño, principalmente del trabajo de Iranzo M [43].

La video-oculografía fue estudiada en detalle por Macher S et al. [34], como se describe más arriba. Teniendo en cuenta la dificultad en algunos casos para realizar el diagnóstico diferencial entre anti-IgLON5 y PSP, valoran útil contar con esta prueba ante la duda, así como valorar anti-IgLON5 en pacientes que van a ser diagnosticados de PSP, puesto que se ha observado que los pacientes que ya han sido diagnosticados de PSP tardan más en llegar al diagnóstico correcto de IgLON5 [23]. Aunque no se plantea como una prueba para realizar de forma generalizada, ni es indispensable para llegar al diagnóstico de la enfermedad.

### **7.3 TRATAMIENTO**

El pronóstico para los pacientes con enfermedad anti-IgLON5, incluso con tratamiento, ha sido reportado por muchos autores como malo, dado que Gaig et al. [9] reporta un 90% de no respuesta a la inmunoterapia y un 10% de respuesta parcial. Sin embargo, estudios recientes han sugerido que los pacientes pueden beneficiarse de la inmunoterapia, aunque aún se desconoce si la inmunoterapia puede mejorar el pronóstico a largo plazo de la enfermedad [50]. El tratamiento principal consiste en inmunoterapia de primera y segunda línea, así como terapias sintomáticas. La terapia de primera línea es el tratamiento de elección y comprende esteroides, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis ([29], [50]). Fu et al. [29] informó que la tasa de respuesta al tratamiento de primera línea fue del 55.8%, mientras que al tratamiento de segunda línea, como Rituximab, Ciclofosfamida, Azatioprina y Micofenolato Mofetilo, fue del 63%. En el estudio de Gaig et al. [23], el 13% de los pacientes que recibieron tratamiento tuvieron mejorías de los síntomas del movimiento. De los pacientes

con trastorno de la marcha, el 55% de los tratados mostró algún grado de mejoría, aunque solo el 4.5% tuvo recuperación completa. El estudio de Nissen y Blaabjerg [17] encontró que los pacientes que no recibían tratamiento o recibían solo corticoides aislados tenían una mayor mortalidad comparado con los que recibían inmunoterapia, así mismo los que recibían una segunda línea de tratamiento añadiendo Rituximab o Ciclofosfamida mejoraban la supervivencia. Los autores no encontraron correlación entre las estrategias terapéuticas y el grado de discapacidad que quedaba en los pacientes. Y concluyen que una inmunoterapia agresiva parece crucial para el resultado.

Strippel et al. [30] demuestra en su estudio sobre 11 pacientes que hay cambios inflamatorios en el LCR, de modo que el uso de terapias inmunomoduladoras puede considerarse en esos casos, aunque admite que hacen falta más estudios para hacer una recomendación general.

Shambrook et al. [31] en su caso concluyen que la respuesta a la inmunoterapia de la paciente es lenta pero buena, tras meses de mejora y empeoramiento, sugiriendo que un diagnóstico precoz y agresivo, con una inmunoterapia agresiva puede ser la clave del tratamiento de esta enfermedad.

Werner et al. [32] obtiene que los 5 pacientes que estudian tuvieron respuestas parciales a los tratamientos y que los pacientes con fenotipo bulbar o tipo motoneurona pueden tener una respuesta peor a la inmunoterapia ([20], [52]) aunque los datos son escasos para sacar conclusiones definitivas.

El caso presentado por Brunetti V. et al. [44] sugiere que la inmunoterapia sostenida puede mejorar el trastorno del sueño y el deterioro cognitivo en la enfermedad. Ellos pudieron observar que la mejora de los síntomas neurológicos se asoció con una disminución en el título de anticuerpos. Chung HY. et al. [45] es su caso, solo observaron mejoría clínica tras añadir ciclofosfamida a la plasmaféresis y la metilprednisolona, no obteniendo estabilización hasta aumentar el tratamiento.

Chen Z et al. [26] en su caso sobre un paciente con ECJ y anti-IgLON5 concluyen que la inmunoterapia puede ayudar en el diagnóstico diferencial entre encefalopatías autoinmunes y ECJ, dado que no hay ningún tratamiento establecido que cambie la evolución de la enfermedad, aunque la respuesta al tratamiento de anti-IgLON5 tampoco sea tan satisfactoria.

Destaca el caso de Moreno-Estébanez A. et al. [46], los cuales destacan que, aunque la mayoría de los casos notificados anteriormente tenían poca respuesta a la inmunoterapia, la evolución favorable y mantenida, tras 4 años de seguimiento, en su caso apoya que, en la práctica clínica, la inmunoterapia debe intentarse en todas las encefalopatías anti-IgLON5.

Macher S et al. [34] concluye que el mal pronóstico y la falta de respuesta a los tratamientos se puede deber a la irreversibilidad de la internalización del antígeno mediada por los anticuerpos y el rol desconocido de los cambios inflamatorios.

En conclusión, no se ha establecido una línea de tratamiento clara para la enfermedad anti-IgLON5, y aunque, en algunos casos el tratamiento apenas modifica la enfermedad, por los casos en los que sí o que se obtiene una respuesta parcial, la mayoría de autores coinciden en comenzar una inmunoterapia precoz. El inicio precoz del tratamiento así como una baja cantidad en suero de neurofilamentos de cadena ligera se relacionan con un mejor pronóstico. [50] Igualmente quedan otros factores desconocidos que influyen el resultado de los tratamientos.

#### **7.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON LA PSP**

Destaca el diagnóstico diferencial con la PSP porque uno de los grupos de síntomas descritos se llama “tipo PSP” con inestabilidad de la marcha y varias combinaciones de parálisis supranuclear de la mirada vertical y horizontal. Aunque la PSP no presenta trastornos del sueño, las anormalidades oculomotoras son diferentes y las características parkinsonianas del PSP están ausentes en los enfermos por anti-IgLON5. Incluso así, hay pacientes cuyo cuadro es anormal para las dos enfermedades. [9] Con respecto a las diferencias en las anomalías oculomotoras, es el trabajo de Macher S et al. [34] el que ha descrito como el VOG es útil y las diferencias en el estudio entre las dos, ya descritas más arriba. Strippel et al. [30] compara los resultados entre las enfermedades y no encuentra aumento de proteínas en suero ni signos inflamatorios en la PSP, que sí encuentra en la enfermedad anti-IgLON5.

El caso de Urso D. et al. [42] tenían rasgos que orientaban a PSP, pero estaban ausentes la parálisis supranuclear de la mirada o el enlentecimiento de la sacada vertical que es muy relevante en el diagnóstico del PSP, así como la presencia de estridores laríngeos que son raros en la PSP.

La importancia radica en el retraso que sufren los pacientes ya diagnosticados de PSP en ser reevaluados para el diagnóstico de enfermedad anti-IgLON5. En el estudio de Gaig et al. [23] los pacientes con fenotipo tipo PSP se diagnosticaban tras 96 meses de media, en comparación con los 24 meses de media en los otros grupos de síntomas.

Los diversos autores concluyen que llegaron a sospechar la enfermedad anti-IgLON5 porque los pacientes presentaban anomalías que no encajaban en el cuadro de PSP, aun cumpliendo algunos con los criterios diagnósticos de PSP de la Movement Disorder Society, como: trastornos del sueño y comportamientos anormales durante el sueño, estridor con parálisis de las cuerdas vocales, episodios de fallo respiratorio, rigidez de las extremidades con espasmos, corea, ataxia de los miembros, disautonomía con hipotensión ortostática. [23]

En conclusión, debería orientar al clínico la sospecha de la enfermedad anti-IgLON5 en un paciente con PSP o ayudar en el diagnóstico diferencial: que aparezca sintomatología anormal dentro del cuadro de PSP, el aumento de proteínas en LCR o hallazgos inflamatorios. Destaca la utilidad del estudio con VOG y el hallazgo de los anticuerpos anti-IgLON5 en suero y LCR.

Los autores no descartan que haya algunos pacientes mal diagnosticados, la relevancia radica en el tratamiento, cuya instauración precoz y correcta es definitiva para el pronóstico de la enfermedad.

## **7.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON OTRAS ENFERMEDADES**

En los estudios se ha descrito la atrofia multisistémica, la corea paraneoplásica, la enfermedad de Huntington y la ECJ como otros diagnósticos diferenciales.

Con respecto a la atrofia multisistema, Gaig et al. ([9], [23]) observa que los pacientes con anti-IgLON5 raramente desarrollaron características predominantemente parkinsonianas o ataxia cerebelar, tienen leve disfunción autonómica y muy pocos tenían hipotensión ortostática grave, característica de la atrofia multisistema.

La enfermedad de Huntington se puede sospechar en la RM, donde tiene que presentar atrofia del caudado, así mismo, la presencia de trastorno del sueño es atípica en la enfermedad de Huntington.

Werner et al. [32] relata que sus pacientes no cumplían criterios para el diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrófica, pues no hay progresión típica hacia otras regiones corporales. Los pacientes con ELA tienen un riesgo aumentado de trastornos del sueño como AOS e hipoventilación nocturna, a pesar de ello las características descritas en la enfermedad anti-IgLON5 no son compartidas, como las parasomnias, movimientos de miembros y el RBD.

La corea paraneoplásica se manifiesta con pérdida de peso y neuropatía periférica, ausentes en la enfermedad anti-IgLON5. [9]

## **7.6 LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS**

La principal limitación de los estudios analizados en esta revisión es la heterogeneidad en: características muestrales (tamaño, seguimiento, etc.), volumen y uso de pruebas diagnósticas, variables estudiadas y periodo de seguimiento, entre otros. Esta variabilidad explica la dificultad a la hora de realizar comparaciones más exhaustivas y concluyentes.

Por ejemplo, en el estudio retrospectivo de Gaig et al. [23] comenta que no hay un consenso de términos fenomenológicos para definir los trastornos del movimiento previo a la evaluación clínica, así mismo carecen de grabaciones de todos los fenómenos en todos los pacientes. Esta limitación también ocurre en los demás estudios, en los que depende del investigador observador y del seguimiento que se le haga al paciente, teniendo en cuenta que muchos fueron primero seguidos por otros especialistas que reportaron vagamente los trastornos del movimiento, en comparación con otros pacientes que fueron de entrada estudiados en neurología, y algunos por expertos en trastornos del movimiento, con grabaciones de los síntomas.

Todos los autores admiten la limitación que supone el pequeño tamaño muestral para extraer conclusiones.

## 7.7 FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

¿Existe correlación entre el título de anticuerpos y la gravedad de la enfermedad? ¿En caso de ser el tratamiento efectivo, se reflejaría en el título de anticuerpos?

¿Tener factores de inflamación es significativo para saber la respuesta a la inmunoterapia? En cuyo caso serían pruebas predictivas del resultado del tratamiento y permitirían diferenciar entre diferentes pronósticos.

Sigue en duda la relación de la proteína hiperfosforilada tau con la clínica, así como su relación con los anticuerpos, y la evolución cronológica de la enfermedad.

Estas preguntas son planteadas por muchos autores tras realizar revisiones sistemáticas o tras reportar casos aislados, sin embargo en muchos casos no se obtienen respuestas definitivas o concluyentes ante la limitación por el escaso número de pacientes diagnosticados con la enfermedad.

## 8. Conclusiones

Los síntomas más característicos son: trastorno del sueño, trastornos del movimiento y síntomas bulbares. En un amplio abanico de combinaciones. Ante consultas por trastornos del movimiento preguntar por patología en el sueño.

Los síntomas menos frecuentes, como clínica psiquiátrica, dificultan mucho el diagnóstico, aunque en algún momento el paciente desarrolla la clínica característica.

El diagnóstico diferencial con la PSP es importante por las posibilidades de tratamiento, se debería atender en estos pacientes a cualquier síntoma que no encaje y buscar los anticuerpos anti-IgLON5. También signos inflamatorios o el estudio con VOG ayudan al diagnóstico diferencial.

Otros especialistas (ORL, oftalmólogos) pueden ser el primer contacto con el paciente, deberían preguntar por clínica neurológica acompañante y derivar al neurólogo, o sospechar la enfermedad.

Los métodos diagnósticos más eficientes por ahora son la detección de anticuerpos (sobre todo en suero, aunque es útil la determinación en los 2), el haplotipo y la VPSG. Para el diagnóstico diferencial con otras enfermedades podrían usarse otras pruebas complementarias.

El tratamiento inmunomodulador precoz con más de una línea de tratamiento es lo que mejor resultados obtiene, aunque no sea seguro que pueda haber respuesta o esta sea completa.

## 9. Bibliografia

- [1] Pittock SJ, Vincent A, Chapter 1 - Introduction to autoimmune neurology. Handbook of Clinical Neurology 2016; 133: 3-14. DOI: 10.1016/B978-0-444-63432-0.00001-3
- [2] Medina KL, Chapter 4 – Overview of the immune system. Handbook of Clinical Neurology 2016; 133: 61-76. DOI: 10.1016/B978-0-444-63432-0.00004-9
- [3] Bauer J, Bien CG, Chapter 7 - Neuropathology of autoimmune encephalitides. Handbook of Clinical Neurology 2016; 133: 107-120. DOI: 10.1016/B978-0-444-63432-0.00007-4
- [4] Mckeon A, Vincent A. Chapter 17 - Autoimmune movement disorders. Handbook of Clinical Neurology 2016; 133: 301-15. DOI: 10.1016/B978-0-444-63432-0.00017-7.
- [5] Warner, Thomas T. Movement Disorders. Practical Guide to Neurogenetics. 2009; 102–136. DOI:10.1016/B978-0-7506-5410-4.00008-6
- [6] Stredny C, Waugh JL. Autoimmune Movement Disorders in Children. Seminars in Pediatric Neurology 2018; 25: 92-112, <https://doi.org/10.1016/j.spen.2017.12.006>.
- [7] Madetko N, Marzec W, Kowalska A, Przewodowska D, Alster P and Kozirowski D. Anti-IgLON5 Disease – The Current State of Knowledge and Further Perspectives. Frontiers in Immunology. 2022; 13:852215. doi: 10.3389/fimmu.2022.852215
- [8] Heidbreder A, Philipp K. Anti-IgLON 5 Disease. Curr Treat Options Neurol. 2018; 20(8):29. doi: 10.1007/s11940-018-0515-4
- [9] 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. doi: 10.1212/WNL.0000000000003887
- [10] Wenninger S. Expanding the Clinical Spectrum of IgLON5-Syndrome. J Neuromuscul Dis. 2017; 4(4):337–9. doi: 10.3233/JND-170259
- [11] Ryding M, Gamre M, Nissen MS, Nilsson AC, Okarmus J, Poulsen AAE, et al.. Neurodegeneration Induced by Anti-IgLON5 Antibodies Studied in Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Human Neurons. Cells. 2021; 10(4):837. doi: 10.3390/cells10040837
- [12] 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. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70051-1

[12] da Silva C, da Silva G, Medeiros WLGJ, Gonçalves MVM. Anti-IgLon5 Syndrome: What We Know So Far? A Non-Systematic Review. *J Neurol Neuromed.* 2020; 5(3):40–4. doi: 10.29245/2572.942X/2020/3.1269

[13] Wenninger S. Expanding the Clinical Spectrum of IgLON5-Syndrome. *J Neuromuscul Dis.* 2017; 4(4):337–9. doi: 10.3233/JND-170259

[14] Erro ME, Sabater L, Martínez L, Herrera M, Ostolaza A, de Gurtubay IG, et al.. Anti-IGLON5 Disease: A New Case Without Neuropathologic Evidence of Brainstem Tauopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019; 7(2):e651. doi: 10.1212/NXI.0000000000000651

[15] Peeters I, Wiels W, De Raedt S, Flamez A. Unusual Head Movements in Anti-IgLON5 Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2020; 7(6):708–9. doi: 10.1002/mdc3.13016

[16] Antelmi E, Lippolis M, Biscarini F, Tinazzi M, Plazzi G, REM sleep behavior disorder: Mimics and variants, *Sleep Medicine Reviews*, Volume 60, 2021, 101515,ISSN 1087-0792,https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101515.

[17] M.S. Nissen, M. Blaabjerg. Anti-IgLON5 disease: a case with 11-year clinical course and review of the literatura. *Front Neurol*, 10 (2019), p. 1056

[18] C. Gaig, A. Iranzo, C. Cajochen, I. Vilaseca, C. Embid, J. Dalmau, et al. Characterization of the sleep disorder of anti-IgLON5 disease *Sleep*, 42 (9) (2019), p. zsz13

[19] Gaig C, Iranzo A, Santamaria J, Graus F. The Sleep Disorder in Anti-Lglon5 Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2018) 18(7):41. doi: 10.1007/s11910-018-0848-0

[20] Schröder JB, Melzer N, Ruck T, Heidbreder A, Kleffner I, Dittrich R, et al.. Isolated Dysphagia as Initial Sign of Anti-IgLON5 Syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* (2017) 4(1):e302. doi: 10.1212/NXI.0000000000000302

[21] Macher S, Milenkovic I, Zrzavy T, Höftberger R, Seidel S, Berger-Sieczkowski E, et al.. Ocular Motor Abnormalities in Anti-IgLON5 Disease. *Front Immunol* (2021) 12:753856. doi: 10.3389/fimmu.2021.753856

[22] Dalakas MC. IgG4-Mediated Neurologic Autoimmunities: Understanding the Pathogenicity of IgG4, Ineffectiveness of IVIg, and Long-Lasting Benefits of Anti-B Cell Therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* (2021) 9(1):e1116. doi: 10.1212/NXI.0000000000001116

[23] Gaig C, Compta Y, Heidebreder A, Marti MJ, Titulaer MJ, Crijnen Y, Högl B, et al.. Frequency and Characterization of Movement Disorders in Anti-IgLON5 Disease. *Neurology* (2021) 11;97(14):e1367–81. doi: 10.1212/WNL.00000000000012639.

[24] Usman H, Prottis F, Fathers E, Chisholm E. Thinking beyond otorhinolaryngology in patients presenting with bilateral vocal cord paresis. *J Surg Case Rep.* (2023) 30;2023(3):rjad140. doi: 10.1093/jscr/rjad140.

[25] Li Y, Zhang L, Wang Y. Anti-IgLON5 disease complicated with rectal adenocarcinoma: a case report. *BMC Neurol.* (2023) 3;23(1):1. doi: 10.1186/s12883-022-03044-y.

[26] Chen Z, Zhang J, Kong Y, Nan H, Liu L, Wang L, Qi S, Wu L. Presence of anti-IgLON5 antibody in a case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with sleep disturbance as a prominent symptom. *Neurol Sci.* 2023 Feb;44(2):737-740. doi: 10.1007/s10072-022-06434-9

[27] Grossauer A, Hussl A, Mahlknecht P, Peball M, Heidebreder A, Deisenhammer F, Djamshidian A, Seppi K, Heim B. Anti-IgLON5 Disease with Isolated Hemichorea: A Case Report and Review of the Literature. *Mov Disord Clin Pract.* 2022 Nov 24;10(1):115-119. doi: 10.1002/mdc3.13614

[28] Bhatti MT. Bilateral horizontal gaze palsy due to Anti-IgLON5 disease. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022 May 10;27:101574. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101574.

[29] Fu Y, Zou X, Liu L. Epileptic Seizures and Right-Sided Hippocampal Swelling as Presenting Symptoms of Anti-IgLON5 Disease: A Case Report and Systematic Review of the Literature. *Front Neurol.* 2022 May 10;13:800298. doi: 10.3389/fneur.2022.800298

[30] Strippel C, Heidebreder A, Schulte-Mecklenbeck A, Korn L, Warnecke T, Melzer N, Wiendl H, Pawlowski M, Gross CC, Kovac S. Increased Intrathecal B and Plasma Cells in Patients With Anti-IgLON5 Disease: A Case Series. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022 Jan 14;9(2):e1137. doi: 10.1212/NXI.0000000000001137

[31] Shambrook P, Hesters A, Marois C, Zemba D, Servan J, Gaymard B, Pico F, Delorme C, Lubetzki C, Arnulf I, Psimaras D, Honnorat J, Gales A, Méneret A. Delayed Benefit From Aggressive Immunotherapy in Waxing and Waning Anti-IgLON5 Disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 May 13;8(4):e1009. doi: 10.1212/NXI.0000000000001009

[32] Werner J, Jelcic I, Schwarz EI, Probst-Müller E, Nilsson J, Schwizer B, Bloch KE, Lutterotti A, Jung HH, Schreiner B. Anti-IgLON5 Disease: A New Bulbar-Onset Motor Neuron Mimic Syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 Feb 2;8(2):e962. doi: 10.1212/NXI.0000000000000962

[33] Asioli GM, Calandra-Buonaura G, Mastrangelo V, Pierangeli G, Gaig C, Santamaria J, Cortelli P, Provini F. Persistence of Facio-Skeletal Myorhythmia During Sleep in anti-

IgLON5 Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2021 Feb 25;8(3):460-463. doi: 10.1002/mdc3.13159

[34] Macher S, Milenkovic I, Zrzavy T, Höftberger R, Seidel S, Berger-Sieczkowski E, Berger T, Rommer PS, Wiest G. Ocular Motor Abnormalities in Anti-IgLON5 Disease. *Front Immunol.* 2021 Sep 30;12:753856. doi: 10.3389/fimmu.2021.753856

[35] Stoyanov A, McDougall A, Urriola N. Musical hallucinations: a rare and atypical presentation of anti-IgLON5 disease responsive to immunosuppressive therapy. *BMJ Case Rep.* 2021 Feb 18;14(2):e236963. doi: 10.1136/bcr-2020-236963

[36] Wang Y, Wu X, Lu B. Improvement in mild anti-IgLON5 encephalopathy without immunotherapy: a case report. *BMC Neurol.* 2021 Mar 17;21(1):120. doi: 10.1186/s12883-021-02145-4

[37] Helmchen C, Wandinger KP, Steffen A, Münte TF, Brüggemann N. Bilateral vestibulopathy in anti-IgLON5 disease. *J Neurol.* 2021 Mar;268(3):1114-1116. doi: 10.1007/s00415-020-10386-5

[38] Pi Y, Zhang LL, Li JC. Anti-IgLON5 disease with distinctive brain MRI findings responding to immunotherapy: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2021 Jan 29;100(4):e24384. doi: 10.1097/MD.00000000000024384

[39] Fuseya K, Kimura A, Yoshikura N, Yamada M, Hayashi Y, Shimohata T. Corticobasal Syndrome in a Patient with Anti-IgLON5 Antibodies. *Mov Disord Clin Pract.* 2020 May 5;7(5):557-559. doi: 10.1002/mdc3.12957

[40] Hansen N, Hirschel S, Stöcker W, Manig A, Falk HS, Ernst M, Vukovich R, Zerr I, Wiltfang J, Bartels C. Figural Memory Impairment in Conjunction With Neuropsychiatric Symptoms in IgLON5 Antibody-Associated Autoimmune Encephalitis. *Front Psychiatry.* 2020 Jul 3;11:576. doi: 10.3389/fpsy.2020.00576

[41] El Shazly J, Juenemann M, Gerriets T, Tschernatsch M. Case Report: Neuropsychological Findings in IgLON5 Antibody Disorder. *Front Neurol.* 2021 Feb 3;12:632497. doi: 10.3389/fneur.2021.632497

[42] Urso D, De Blasi R, Anastasia A, Gnani V, Rizzo V, Nigro S, Tafuri B, Iacolucci CM, Zecca C, Dell'Abate MT, Andretta F, Logroscino G. Neuroimaging Findings in a Patient with Anti-IgLON5 Disease: Cerebrospinal Fluid Dynamics Abnormalities. *Diagnostics (Basel).* 2022 Mar 30;12(4):849. doi: 10.3390/diagnostics12040849.

[43] Iranzo A. Sleep and neurological autoimmune diseases. *Neuropsychopharmacology.* 2020 Jan;45(1):129-140. doi: 10.1038/s41386-019-0463-z

[44] Brunetti V, Della Marca G, Spagni G, Iorio R. Immunotherapy improves sleep and cognitive impairment in anti-IgLON5 encephalopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019 May 21;6(4):e577. doi: 10.1212/NXI.0000000000000577

[45] Chung HY, Wickel J, Voss A, Ceanga M, Sell J, Witte OW, Geis C. Autoimmune encephalitis with anti-IgLON5 and anti-GABAB-receptor antibodies: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019 May;98(20):e15706. doi: 10.1097/MD.00000000000015706

[46] Moreno-Estébanez A, Garcia-Ormaechea M, Tijero B, Fernández-Valle T, Gómez-Esteban JC, Berganzo K. Anti-IgLON5 Disease Responsive to Immunotherapy: A Case Report with an Abnormal MRI. *Mov Disord Clin Pract.* 2018 Nov 8;5(6):653-656. doi: 10.1002/mdc3.12679

[47] Montagna M, Amir R, De Volder I, Lammens M, Huyskens J, Willekens B. IgLON5-Associated Encephalitis With Atypical Brain Magnetic Resonance Imaging and Cerebrospinal Fluid Changes. *Front Neurol.* 2018 May 17;9:329. doi: 10.3389/fneur.2018.00329

[48] Escudero D, Guasp M, Ariño H, Gaig C, Martínez-Hernández E, Dalmau J, Graus F. Antibody-associated CNS syndromes without signs of inflammation in the elderly. *Neurology.* 2017 Oct 3;89(14):1471-1475. doi: 10.1212/WNL.0000000000004541

[49] Gelpi E, Höftberger R, Graus F, Ling H, Holton JL, Dawson T, Popovic M, Pretnar-Oblak J, Högl B, Schmutzhard E, Poewe W, Ricken G, Santamaria J, Dalmau J, Budka H, Revesz T, Kovacs GG. Neuropathological criteria of anti-IgLON5-related tauopathy. *Acta Neuropathol.* 2016 Oct;132(4):531-43. doi: 10.1007/s00401-016-1591-8

[50] Zhang YH, Ni Y, Gao YN, Shen DD, He L, Yin D, Meng HY, Zhou QM, Hu J, Chen S. Anti-IgLON5 disease: a novel topic beyond neuroimmunology. *Neural Regen Res.* 2023 May;18(5):1017-1022. doi: 10.4103/1673-5374.355742

[51] Gaig C, Ercilla G, Daura X, Ezquerra M, Fernández-Santiago R, Palou E, Sabater L, Höftberger R, Heidebreder A, Högl B, Iranzo A, Santamaria J, Dalmau J, Graus F. HLA and microtubule-associated protein tau H1 haplotype associations in anti-IgLON5 disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019 Aug 12;6(6):e605. doi: 10.1212/NXI.0000000000000605.

[52] Tao QQ, Wei Q, Song SJ, Yin XZ. Motor neuron disease-like phenotype associated with anti-IgLON5 disease. *CNS Neurosci Ther.* 2018 Dec;24(12):1305-1308. doi: 10.1111/cns.13038.