

Encefalitis autoinmune por anticuerpos anti IgLON5, reporte de caso clínico

Autoimmune encephalitis due to anti IgLON5 antibodies, clinical case report

Eduardo Castro-Uquillas,¹ Braulio Martínez-Burbano,² Daniela Castro-Guarderas³

Resumen

Introducción: Cada vez con mayor frecuencia se identifican nuevas entidades clínicas relacionadas al descubrimiento de autoanticuerpos ya sea contra antígenos intracelulares o contra receptores de superficie de la membrana celular o la sinapsis. En este último grupo se describen, en los últimos años, pacientes con apnea de sueño, desorden de conducta del sueño REM y NO REM, insuficiencia respiratoria y presencia en suero y LCR de anticuerpos contra el antígeno LON5. Estos anticuerpos al parecer alteran la interacción con el sistema cito-esquelético de la neurona e inducen acumulación de TAU, lo que condiciona una amplia expresión clínica.

Caso clínico: paciente masculino de 76 años con evolución de síntomas de 8 años antes del diagnóstico. Presentó una mezcla de síntomas respiratorios, parasomnias, ataxia, desorden del movimiento, síntomas autonómicos, desorden cognitivo y del estado de ánimo, además asoció una polineuropatía crónica desmielinizante. El diagnóstico se confirmó con detección de anticuerpos contra IGLON5 en líquido cefalorraquídeo.

Conclusión: La encefalitis por anticuerpos anti IGLON5 es una entidad única que desafía lo que conocemos acerca de autoinmunidad y neurodegeneración, llevando a un reto diagnóstico por la amplia expresión sintomática y la posibilidad de mejoría con un tratamiento temprano.

Palabras clave: Encefalitis, IgLON5 proteína humana, parasomnias, ataxia, polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica, proteína Tau

Abstract

Introduction: New clinical entities related to the discovery of autoantibodies either against intracellular antigens or against cell membrane surface receptors or synapses are being identified with increasing frequency. In the latter group, patients with apnea have been described in recent years, REM and NON-REM sleep behavior disorder, respiratory failure and presence in serum and CSF of antibodies against the LON5 antigen. These antibodies appear to alter the interaction with the cytoskeletal system of the neuron and induce accumulation of TAU, conditioning a wide clinical expression.

Clinical case: 76-year-old male patient with eight years evolution of symptoms before diagnosis. He had a mixture of respiratory symptoms, parasomnias, ataxia, movement disorder, autonomic symptoms, cognitive and mood disorder, and associated a chronic demyelinating polyneuropathy. The diagnosis was confirmed by detection of antibodies against IGLON5 in cerebrospinal fluid.

Conclusion: Anti-IGLON5 antibody encephalitis is a unique entity that challenges what we know about autoimmunity and neurodegeneration, leading to a diagnostic challenge due to the wide expression of symptoms and the possibility of improvement with early treatment.

Keywords: Encephalitis, IgLON5 human protein, parasomnias, ataxia, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, Tau protein

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 2, 2022

Introducción

En los últimos años, la mayoría de los servicios de neurología han incrementado la identificación de diferentes cuadros clínicos atribuidos a la presencia de auto-anticuerpos antineuronales.^{1,2,3,4} Estos anticuerpos

se dividen en dos grandes grupos. El primero son anticuerpos dirigidos contra antígenos intracelulares, la mayoría onconeuronales, considerados marcadores tumorales específicos, que predicen con alta frecuencia la presencia de un tumor. Dentro de estos antígenos podemos

¹Hospital Metropolitano, Departamento de Neurología. Quito, Ecuador.

²Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Departamento de Neurología. Quito, Ecuador.

³Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Ciencias Biológicas, Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología. Madrid, España.

Correspondencia:

Braulio Alexander Martínez Burbano.

Av. 18 de Septiembre N19-63, Quito-Ecuador, código postal EC170402

Teléfono: 0997813887

E-mail: brauliomart@yahoo.com

citar como ejemplo: Hu, Yo, Ri, Ma2 etc. Los cuadros clínicos atribuidos a esta patología van desde la encefalomyelitis, ataxia cerebelosa, encefalitis límbica, neuropatía sensorial, entre otros. No se conoce en detalle el mecanismo fisiopatológico para el efecto remoto del tumor sobre el sistema nervioso central o periférico. En general el cuadro neurológico es de mal pronóstico y responde poco al tratamiento específico del tumor o a la inmunoterapia.^{1,3}

El segundo grupo corresponde a anticuerpos contra receptores de superficie de la membrana celular o la sinapsis, los cuales han demostrado ser directamente patogénicos y relacionados a diferentes cuadros de encefalitis y mielitis, con una menor asociación a una tumoración primaria y con buena respuesta al tratamiento con inmunoterapia. Ejemplos: NMDA, AMPA, GABA B, LGI1, CASPR2.^{2,3,5,6}

En este segundo grupo, se describen en los últimos años, pacientes con apnea de sueño, desorden del sueño REM y NO REM, insuficiencia respiratoria y presencia en suero y LCR de anticuerpos contra el antígeno LON5.^{7,8} La proteína IgLON5 es una molécula de superficie, de adhesión neuronal con funciones en el desarrollo de circuitos, formación sináptica y estabilización de la membrana celular.⁵ La presencia de anticuerpos contra IgLON5, al parecer altera la interacción con el sistema cito-esquelético de la neurona e induce acumulación de proteína TAU.⁹ Desde el primer reporte hasta el presente, se han descrito menos de 80 casos, con poca verificación patológica a pesar del interés de los neuropatólogos al estudiar esta encefalitis y encontrar la presencia de TAU HIPERFOSFORILADO, elemento fundamental en procesos neurodegenerativos.^{10,11,12}

Su presencia destaca en hipotálamo y núcleos del tegmento pontino, estructuras anatómicas que correlacionan muy bien con la explicación fisiopatológica y la clínica en esta nueva encefalitis.⁹

Nosotros presentamos el primer caso clínico reportado en el Ecuador de esta enfermedad Anti-IgLON5.

Caso clínico

Paciente varón de 76 años, educación superior. Antecedentes de diabetes tipo 2, hipertensión arterial controlada y exfumador. Su madre falleció con el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer.

Hace ocho años inició con alteración en su sueño con ronquidos frecuentes, risas y llanto cerca del despertar. Su esposa describió olvidos de eventos puntuales en su vida diaria, pero sin interferir en su trabajo. El paciente es descrito como ansioso y frecuentemente deprimido.

En los siguientes doce meses, su marcha se volvió insegura y sufría caídas a repetición (hasta 7 en un año), que obligaron a la primera consulta neurológica.

Un estudio de polisomnografía diagnosticó apnea de sueño severa, por lo que se inició uso de CPAP en

la noche. Una resonancia magnética cerebral (RM) demostró leve isquemia de la sustancia blanca periventricular, sin otras alteraciones.

Hace seis años se hizo más notoria su inestabilidad al caminar: continuaban sus caídas y presentó un temblor postural en sus manos. Además, la familia lo describía como aletargado y somnoliento en el día. Suspendió su trabajo y se limitó a un ambiente de casa.

Consultó a neumología, se detectó hipoxemia que fue atribuida a disfunción respiratoria restrictiva por lo que se indicó oxígeno por cánula nasal en el día.

En 2016 presentó un episodio súbito de pérdida del estado de conciencia, con investigación negativa para patología cardiológica tanto en la evaluación clínica como en el electroencefalograma; tampoco se encontró modificación de su resonancia magnética cerebral. Se inició levetiracetam 1500 mg/día. En su esfera emocional y cognitiva se mostraba apático, con aislamiento social, poco comunicativo y persistían sus olvidos. Añadió urgencia miccional e incontinencia de urgencia. Varios meses previos, ya se había instaurado impotencia sexual.

Hace 2 años presentó debilidad progresiva, sobre todo en piernas, que le imposibilitaban levantarse desde la cama o de una silla sin apoyo. Se evidenció ortostatismo, fatiga al masticar y ocasional disfagia.

Se realizó estudio neurofisiológico, encontrando: "enlentecimiento en la velocidad de conducción motora y sensitiva y bloqueo de conducción, por lo que se diagnosticó "polineuropatía desmielinizante crónica".

Un estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) simultáneo reportó: 1 leucocito y 141 mg/dl de proteínas.

Se indicó un pulso de Inmunoglobulina IV por cinco días y corticoide a altas dosis, con buena recuperación de fuerza en las extremidades, lo que le permitió volver a caminar solo, aunque con apoyo de un bastón, se movilizaba en forma independiente en su departamento. No registraron caídas, también tuvo mejoría en su deglución. Sin embargo, no hubo mejoría en su función respiratoria, apnea de sueño ni en sus parasomnias. Neumología recomendó uso de BPAP.

La última dosis de Inmunoglobulina IV la recibió en noviembre 2020.

En los últimos tres meses hubo un nuevo deterioro clínico: empeoró su ataxia para la marcha y retornaron las caídas, además requirió asistencia ventilatoria todo el día. Su disfagia aumentó, incluyendo dificultad para la deglución de líquidos; cada día se entendía menos su lenguaje, el cual adquirió un tono nasal e hipofónico. Apareció distonía cráneo-cervical, rigidez en sus extremidades y distonía en miembros superiores (figura1). Por primera vez se detectó paresia de la mirada vertical hacia arriba (figura 1) y la esposa describió estridor laríngeo en la noche.

La RM no presentó patología adicional a lo descrito en el examen anterior. Una nueva punción lumbar,



Figura 1. Fotografías del paciente, muestran: (A) distonía cráneo-cervical, (B) distonía miembro superior izquierdo, (C) parálisis de la mirada vertical hacia arriba

ratificó disociación albúmino-citológica: 3 leucocitos y 128.6 mg/dl de proteínas. La actualización de un nuevo estudio de electrodiagnóstico de conducciones motora y sensitiva en las cuatro extremidades, presentó enlentecimiento de la velocidad de conducción motora, prolongación de la latencia distal del cubital derecho y del tibial izquierdo. Enlentecimiento de la conducción sensitiva del mediano derecho y del peroneo superficial izquierdo. Ausencia del potencial sensitivo de los otros nervios. Prolongación de las latencias de la onda F. Datos que demostraron una polirradiculoneuropatía desmielinizante crónica motora-sensitiva, residual.

Se solicitó panel de tres anticuerpos en LCR y el resultado fue POSITIVO para anticuerpos contra proteína Ig LON5, título 1:32 (valores significativos a partir de título 1:2) (Reference Laboratory, Pablo Iglesias 57, Hospitalet de Llobregat, Barcelona). Ac anti-receptores de glicina y Ac anti GAD (ácido glutámico descarboxilasa) fueron negativos.

Discusion

En la revisión de la serie de casos de la enfermedad Anti-IgLON5 de Nissen et al. la media de edad al diagnóstico fue de 62 años (45-79),¹² en nuestro caso la edad al diagnóstico fue 76 años. La evolución de la enfermedad habitualmente es larga con un curso progresivo; en la serie de Sabater et al, de parasomnias de sueño REM y NO REM, con desorden respiratorio del sueño, asociado con anticuerpos contra IGLON5, se describió una evolución de 2-12 años con una media de 5,5 años,⁸ en nuestro caso la evolución se dio en 8 años. En relación

con el género en algunas series como la de Gaig et al y de Sabater et al, más del 54% de afectados correspondían al género femenino,^{8,13} contrario a nuestro paciente que es de género masculino.

En cuanto a los síntomas que motivaron la consulta neurológica en la serie de Gaig et al, se encontró un 36% (8 pacientes) con disturbios del sueño, 36% (8 pacientes) con alteración para la marcha;¹³ en nuestro caso los primeros síntomas justamente fueron disturbios del sueño y 12 meses posteriores alteración para la marcha, lo que motivó su primera consulta neurológica.

Las manifestaciones al momento del diagnóstico se han dividido en 4 grupos: desórdenes del sueño con parasomnia y dificultad respiratoria (36% de casos), síndrome bulbar: disfagia, sialorrea, estridor o insuficiencia respiratoria aguda (27%), síndrome que semeja una parálisis supranuclear progresiva (PSP-like) (23%) y declinar cognitivo con o sin corea (14%);¹³ en nuestro paciente se encontraron síntomas de cada uno de los 4 grupos antes anotados. Durante la evolución de la enfermedad prácticamente todos los pacientes desarrollan parasomnias, apnea de sueño, excesiva somnolencia diurna o insomnio,¹³ nuestro paciente desarrolló los 3 primeros.

La autoinmunidad por IgLON5 clínicamente puede semejar una taupatía como la PSP o una sinucleinopatía como la atrofia multisistémica (AMS)¹⁴ que fue lo que ocurrió en nuestro caso diagnosticándose inicialmente una AMS y posteriormente una PSP. El análisis de compromiso multifocal o heterogeneidad de los síntomas,^{13,14} así como la aparición de la distonía craneocervical y rigidez de extremidades fue lo que guió la investigación

hacia una encefalitis autoinmune. La distonía fue descrita en el trabajo de Nissen et al, dentro del grupo de desórdenes del movimiento en el que se incluye además temblor, que también presentó nuestro paciente. Estos desórdenes del movimiento en la evolución de la enfermedad se presentan hasta en un 44,8% de casos.¹² La rigidez es rara y se describe en la serie de Honorat et al, en un solo paciente a nivel axial y de extremidades.¹⁴

La clínica de esta enfermedad se extiende a diversas manifestaciones:

- **Parkinsonismo:** bradicinesia, síndrome rígido-acinético, inestabilidad postural¹³
- **Parálisis de la mirada:** horizontal, vertical¹⁵
- **Síntomas bulbares:** disartria, disfagia, laringoespasma^{14,16}
- **Movimientos anormales:** temblor, corea, atetosis, distonía, mioclonía^{14,17}
- **Cognitivo y neuro psiquiátrico:** alteraciones de la memoria, disfunción ejecutiva, depresión, alucinaciones, delirium, demencia^{14,18}
- **Dificultad respiratoria:** apnea de sueño, estridor, insuficiencia respiratoria¹⁸
- **Inestabilidad para la marcha:** desbalance, ataxia de la marcha, nistagmo, dismetría^{12,14}
- **Disautonomía:** hipotensión ortostática, urgencia urinaria, diarrea, constipación, arritmias cardíacas^{12,14}
- **Desórdenes del sueño:** parasomnia no-REM, desorden de conducta del sueño REM, movimiento periódico de las piernas^{8,18}
- **Síntomas del sistema nervioso periférico:** calambres y fasciculaciones¹⁴

Esta variada presentación sería la causa de la prolongada latencia hasta su diagnóstico. La mayoría de los pacientes son agrupados en síndromes: “tipo atrofia multisistémica,” “tipo parkinsonismo y parálisis supranuclear progresiva”, “tipo demencias, incluido corea de Huntington, Whipple etc.”¹⁹

Los fenotipos de presentación o evolución se van ampliando a medida que se reportan nuevos casos y en los últimos años se han descrito una presentación muy parecida a la esclerosis lateral amiotrófica¹⁶ e incluso, hay referencias de neuropatía periférica. En la serie de Honorat et al, se mencionaron 4 pacientes: 1 con mononeuritis múltiple, 2 con polineuropatía sensitivo-motora axonal y 1 con polineuropatía motora desmielinizante.¹⁴ En nuestro paciente se encontró una polineuropatía desmielinizante crónica sensitivo-motora (PCID) lo que convierte a este paciente en un caso raro.

En relación con el diagnóstico de enfermedad anti IgLON5 mediante la detección de anticuerpos en el estudio de líquido cefalorraquídeo, en la serie de Honorat et al, se encontró en 40% de pacientes: leve proteinorra-

quia sin elevación de leucocitos;¹⁴ en la serie de Nissen de 41 pacientes, el 48,8% de casos tuvieron hiperproteinorraquia y el 75,6% contaje normal de células;¹² hallazgo similar a lo encontrado en polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica.²⁰

En la enfermedad anti IgLON5 al igual que en PCID se ha demostrado un proceso de autoinmunidad,^{12,21} en la primera se encuentra Ac IgG1 en 94% de casos e IgG4 en 92%¹² y está comprobado que los anticuerpos IgG1 y el Ig-parecido al dominio 2 inducen un proceso de internalización patológica irreversible de IgLON5, sin embargo, la gran mayoría son anticuerpos IgG4. Aunque no se encuentra evidencia de que estos produzcan dicha internalización, no se puede descartar esa acción, pues existen muchas encefalitis autoinmunes que son mediadas por anticuerpos IgG4 como LGI1 o Caspr2.²² Caspr2 al igual que Caspr1 pertenecen a la superfamilia neurexina, las mismas que se encuentran en el nodo de Ranvier tanto en el sistema nervioso central como en el periférico y están implicadas en excitación y conducción nerviosa.^{23,24} Tanto Caspr1 y Caspr2 están implicadas en enfermedades tanto del sistema nervioso central como periférico. En el caso de Caspr1 en PCID y participa también en la enfermedad de Alzheimer en la formación de ovillos neurofibrilares cuyo constituyente es la proteína TAU;²⁵ por otro lado, en la patogénesis de las taupatías, la inflamación crónica al parecer es un factor importante,²⁶ mientras que el espectro clínico de Ac contra Caspr2 produce una alteración tanto a nivel central como periférico (encefalitis límbica y síndrome de Morvan).²² Esta evidencia apoya a que los Ac anti IgLON5 serían los mediadores de autoinmunidad central y periférica como ocurre quizá en nuestro caso y en esta nueva enfermedad.

La detección de anticuerpos contra IgLON5 en la serie de Gaig et al, corresponde a IgG4 en el 72,7% de pacientes y en el resto IgG1.¹³

En relación con la RM cerebral no se encontraron datos específicos de lesión en 10 pacientes de la serie de Honorat et al; 6 de ellos tuvieron leucoaraiosis,¹⁴ igual a nuestro paciente.

El riesgo de desarrollar enfermedad anti IgLON5 se basa en el tipo de HLA, aquellos con DRB1*10:01 tienen 36 veces más riesgo que la población general, mientras que aquellos con DQB1*05:01 tienen 3,5 veces más riesgo, pese a que la determinación de HLA fue hecha solo en el 71% de casos con la enfermedad y el 93% de los que se determinó el HLA fueron caucásicos.¹³

El grado de certeza diagnóstica, actualmente se basa en los criterios neuropatológicos propuestos para definir la taupatía subyacente al síndrome anti-IgLON5. En nuestro caso, el grado de certeza fue “definitivo”: fenotipo neuropatológico (historia clínica sugestiva de desorden del sueño (parasomnias no-REM y REM con apnea) o clínica de tronco cerebral principalmente disfunción bulbar (disfagia,

disartria, estridor, hipoventilación central) + Ac IgLON5 en suero o LCR positivos (en suero 1/40 y en LCR 1/2).⁹

La respuesta a inmunoterapia con corticoides intravenosos, inmunoglobulina IV, rituximab, plasmaféresis entre otros en muchas series no han sido útiles y en muy pocos pacientes tienen un efecto leve y transitorio,¹⁸ similar a lo ocurrido en nuestro paciente en el que no existió mejoría en los síntomas relacionados a su encefalopatía, pero la administración de inmunoglobulina sí produjo mejoría en su capacidad motora relacionada con PCID como se describe en esta patología en particular.²⁰

Esta contradicción en la respuesta a la inmunoterapia ha llevado a considerar que la encefalopatía IgLON5 es un trastorno neurodegenerativo primario y que los anticuerpos son solo un fenómeno secundario.^{8,14} Sin embargo, hay pocos reportes de caso como el de Logmin, que demostró una respuesta espectacular a la inmunoterapia temprana,^{26,27} lo cual nos lleva a plantearnos la existencia de una interfase entre autoinmunidad y neurodegeneración.¹¹

Conclusión

En los próximos años seremos testigos de la descripción de nuevos casos de la encefalitis por autoanticuerpos IgLON5, ampliando aún más la sintomatología hasta ahora conocida: de desórdenes del sueño e insuficiencia respiratoria, junto a sintomatología del SNC: neuro-psiquiátrica, autonómica, desórdenes del movimiento y ataxia. Entenderemos mejor su tratamiento, pues, al momento, son insuficientes los resultados de la inmunoterapia. Finalmente buscaremos aclarar la relación entre inmunidad, neurodegeneración e inflamación que esta nueva entidad ha planteado, con varias interrogantes a la comunidad médica.

Referencias

1. Gold M, Pul R, Bach JP, Stangel M, Dodel R. Pathogenic and physiological autoantibodies in the central nervous system. *Immunol Rev.* 2012;248(1):68–86. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2012.01128.x>
2. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1091–8. [https://dx.doi.org/10.1016%2FS1474-4422\(08\)70224-2](https://dx.doi.org/10.1016%2FS1474-4422(08)70224-2)
3. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler SM, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol - NIH.* 2016;15(4):391–404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
4. Martínez-Burbano B, Castro-Uquillas E, Martínez-Núñez A. Stiff person syndrome of paraneoplastic cause. Diagnostic keys in a rare entity. *Rev Ecuatoriana Neurol.* 2021;30(1):200–5. <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol30100200>

5. Hashimoto T, Maekawa S, Miyata S. IgLON cell adhesion molecules regulate synaptogenesis in hippocampal neurons. *Cell Biochem Funct.* 2009;27(7):496–8. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbf.1600>
6. Salazar F, Saltos F, Cevallos J, Romero G. Anti-NMDA receptor encephalitis case report and review of literature. *Rev Ecuatoriana Neurol.* 2020;29(1):165–70. <https://doi.org/10.46997/REVECUATNEUROL29100165>
7. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lin SC, Benarroch EE, Schmeichel AM, et al. Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med.* 2013;14(8):754–62. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.sleep.2012.10.015>
8. Sabater L, Gaig C, Gelpi E, Bataller L, Lewerenz J, Torres-Vega E, et al. A novel NREM and REM parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies against IgLON5: a case series, pathological features, and characterization of the antigen. *Lancet Neurol.* 2014;13(10):957–86. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70051-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70051-1)
9. Gelpi E, Höftberger R, Graus F, Ling H, Holton JL, Dawson T, et al. Neuropathological criteria of anti-IgLON5-related tauopathy. *Acta Neuropathol.* 2016;132(4):531–43. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1591-8>
10. Spillantini MG, Goedert M. Tau pathology and neurodegeneration. *Lancet Neurol* [Internet]. 2013;12(6):609–22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70090-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70090-5)
11. Czirr E, Wyss-coray T. Review series The immunology of neurodegeneration. *J Clin Invest.* 2012;122(4). <https://doi.org/10.1172/jci58656>
12. Nissen MS, Blaabjerg M. Anti-IgLON5 Disease: A Case With 11-Year Clinical Course and Review of the Literature. *Front Neurol.* 2019;10(October):1–7. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01056>
13. 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. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003887>
14. Honorat JA, Komorowski L, Josephs KA, Fechner K, St Louis EK, Hinson SR, et al. IgLON5 antibody. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2017;4(5). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000385>
15. Brüggemann N, Wandinger KP, Gaig C, Sprenger A, Junghanns K, Helmchen C, et al. Dystonia, lower limb stiffness, and upward gaze palsy in a patient with IgLON5 antibodies. *Mov Disord.* 2016;31(5):762–4. <https://doi.org/10.1002/mds.26608>
16. Werner J, Jelcic I, Schwarz EI, Probst-Müller E, Nilsson J, Schwizer B, et al. Anti-IgLON5 Disease: A New Bulbar-Onset Motor Neuron Mimic Syndrome. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation.* 2021;8(2):1–8. <https://doi.org/10.1212/nxi.0000000000000962>

17. Haitao R, Yingmai Y, Yan H, Fei H, Xia L, Honglin H, et al. Chorea and parkinsonism associated with autoantibodies to IgLON5 and responsive to immunotherapy. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2016;300:9–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.09.012>
18. Gaig C, Iranzo A, Santamaria J, Graus F. The Sleep Disorder in Anti-IgLON5 Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(7):1–9. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0848-0>
19. Morales-Briceño H, Cruse B, Fois AF, Lin MW, Jiang J, Banerjee D, et al. IgLON5-mediated neurodegeneration is a differential diagnosis of CNS Whipple disease. *Neurology*. 2018;90(24):1106–12. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005679>
20. Latov N. Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2014;10(8):435–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.117>
21. Gwathmey KG, Smith AG. Immune-Mediated Neuropathies. *Neurol Clin* [Internet]. 2020;38(3):711–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2020.03.008>
22. Van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, Leyboldt F, Körtvélyessy P, Wandinger KP, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology*. 2016;87(5):521–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002917>
23. Saint-Martin M, Joubert B, Pellier-Monnin V, Pascual O, Noraz N, Honnorat J. Contactin-associated protein-like 2, a protein of the neurexin family involved in several human diseases. *Eur J Neurosci*. 2018;48(3):1906–23. <http://doi.org/10.1111/ejn.14081>
24. Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R, Illa I. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: Diagnostic and therapeutic implications. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2017;13(9):533–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2017.84>
25. Zou Y, Zhang WF, Liu HY, Li X, Zhang X, Ma XF, et al. Structure and function of the contactin-associated protein family in myelinated axons and their relationship with nerve diseases. Vol. 12, *Neural Regeneration Research*. 2017. p. 1551–8. <http://dx.doi.org/10.4103/1673-5374.215268>
26. Ludolph AC, Kassubek J, Landwehrmeyer BG, Mandelkow E, Mandelkow EM, Burn DJ, et al. Tauopathies with parkinsonism: Clinical spectrum, neuropathologic basis, biological markers, and treatment options. *Eur J Neurol*. 2009;16(3):297–309. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02513.x>
27. Logmin K, Moldovan AS, Elben S, Schnitzler A, Groiss SJ. Intravenous immunoglobulins as first-line therapy for IgLON5 encephalopathy. *J Neurol* [Internet]. 2019;266(4):1031–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-019-09221-3>

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de interés.