

Nervenarzt 2022 · 93:1247–1249
<https://doi.org/10.1007/s00115-022-01344-9>
 Angenommen: 23. Mai 2022
 Online publiziert: 15. Juni 2022
 © Der/die Autor(en) 2022



Das Anti-IgLON5-Syndrom in der klinischen Neurologie – zwei Fallberichte

Johanna Niederschweiberer¹ · Nicolas U. Schumacher¹ · Daniela Kumpfmüller² · Charlotte Lingg² · Simone Graf³ · Benno Ikenberg¹ · Mark Mühlau¹ · Paul Lingor¹ · Bernhard Hemmer^{1,4} · Benjamin Knier¹

¹Klinik und Poliklinik für Neurologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland

²Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland

³Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland

⁴Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), München, Deutschland

Hintergrund

Störungen der Vigilanz, des Schlafes sowie verschiedener Hirnstammfunktionen finden sich bei einer Vielzahl neurologischer Erkrankungen. Neben den häufigen Differenzialdiagnosen der einzelnen Symptome sollten dabei, insbesondere beim gemeinsamen Auftreten im Rahmen eines Syndroms, auch seltene Ursachen erwogen werden. Erst vor wenigen Jahren konnten Autoantikörper gegen das neuronale Zelladhäsionsmolekül IgLON5 bei Patienten mit Schlafstörungen, Bewegungsstörungen und Hirnstammsymptomen in Serum und Liquor nachgewiesen werden [10]. Die mit dem Nachweis von Anti-IgLON5-Antikörpern beschriebenen klinischen Defizite werden seither als Anti-IgLON5-Syndrom oder Anti-IgLON5-Erkrankung zusammengefasst und als weitere Autoimmunenzephalitis eingeordnet [10].

Die zwei folgenden Fallbeschreibungen sollen nicht nur das heterogene klinische Spektrum des Anti-IgLON5-Syndroms illustrieren, sondern auch aussichtsreiche Therapiemöglichkeiten aufzeigen.

Kasuistik 1

Eine 79-jährige Patientin stellte sich Notfallmäßig mit akuter Dyspnoe in unserer Klinik vor. An relevanten Vorerkrankungen bestanden ein obstruktives Schlafapnoe-

syndrom (OSAS) und ein arterieller Hypertonus. Bei rasch progredientem inspiratorischem Stridor und bei akutem Laryngospasmus erfolgte die notfallmäßige Intubation mit Aufnahme auf die Intensivstation. Nach der Gabe von Prednisolon und blandem Lokalbefund konnte die Patientin am Folgetag extubiert werden. In der Folge kam es zu wiederholten Laryngospasmen, sodass die Reintubation mit Tracheotomie erfolgte. In einer HNO-ärztlichen Abklärung ergaben sich keine erklärenden Ursachen für die rezidivierenden Laryngospasmen, sodass die Patientin konsiliarisch neurologisch vorgestellt wurde. Fremdanamnestic wurden eine progrediente Muskelschwäche mit Dysarthrie während der vergangenen Wochen sowie rezidivierende optische Halluzinationen mit Schlafstörungen (sehr lebhaftes Träumen mit Umherschlagen im Schlaf, a.e. einer REM-Schlaf-Verhaltensstörungen entsprechend) seit Monaten berichtet. Bei der Verlegung auf unsere neurologische Überwachungsstation war die Patientin wach, über ein Tracheostoma spontanatmend und befolgte Aufforderungen. Es fanden sich Atrophien und Faszikulationen an den oberen Extremitäten, Faszikulationen im Gesichtsbereich, Zungenfibrillationen (siehe Video Zusatzmaterial online) sowie in der flexiblen endoskopischen Evaluation des Schluckaktes (FEES) Faszikulationen der Rachenhinterwand, ei-

Video Online

Die Onlineversion dieses Beitrags (<https://doi.org/10.1007/s00115-022-01344-9>) enthält zusätzliches Videomaterial. Beitrag und Videomaterial stehen Ihnen auf www.springermedizin.de zur Verfügung. Bitte geben Sie dort den Beitragstitel in die Suche ein, das Video finden Sie beim Beitrag unter „Ergänzende Inhalte“.

Die Autoren J. Niederschweiberer und N.U. Schumacher teilen sich die Erstautorenschaft.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

ne oropharyngeale Dysphagie sowie eine Stimmlippenparese. Die Muskeleigenreflexe waren seitengleich und mittellebhaft auslösbar. Ein cMRT zeigte lediglich diskrete mikroangiopathische Marklagerveränderungen. Bei blandem Liquorbefund (1 Zelle/ μ l, keine Schrankenstörung oder intrathekale Immunglobulinsynthese), regelrechtem EEG und normwertiger Serienstimulation des N. facialis ergaben sich keine Hinweise für eine Hirnstammpathologie, eine Myasthenie oder epileptische Anfälle.

Differenzialdiagnostisch wurde eine Motoneuronenerkrankung erwogen, hierzu passend fanden sich pathologische Spontanaktivität im EMG der oberen und unteren Extremitäten und erhöhte Neurofilamentleichtketten im Serum (Nf-L 204 pg/ml), sodass eine Therapie mit Riluzol begonnen wurde.

Im kurzfristigen Verlauf war bei Hyperkapnie und hiervon unabhängiger fluktuierender Vigilanzminderung eine erneute Verlegung auf unsere Intensivstation nötig. In der erweiterten Differenzialdiagnostik wurden hochtitrige IgLON5-Antikörper im Serum nachgewiesen (1:1000). In der HLA-Genotypisierung zeigten sich die bei der Anti-IgLON5-Erkrankung gehäuft auftretenden Allele HLA-DRB1*1001 und HLA-DQB1*0501.

Unter der Annahme einer Autoimmunenzephalitis mit Anti-IgLON5-Antikörpern erfolgten aufgrund der ausgeprägten Symptomatik und der akuten klinischen Dynamik insgesamt sieben Plasmapheresen (alle zwei Tage), unter denen sich die Symptomatik deutlich besserte. Die Therapie mit Riluzol wurde beendet. Die Kommunikation wurde mittels Sprechkanüle zunehmend verständlich möglich, im Verlauf konnte die Patienten in die Frührehabilitation verlegt werden. Acht Wochen später wurde eine immunmodulatorische Therapie mit Rituximab begonnen. Zu diesem Zeitpunkt präsentierte sich die Patientin mit gebesserter Zungenfibrillation, Dysarthrie und Dysphagie, wobei bei vorbestehendem OSAS und wiederholten Hyperkapniephasen eine nächtliche CPAP-Behandlung initiiert wurde. Hierunter kam zu einer Stabilisierung des OSAS. Zu erneuten Hyperkapniephasen oder REM-Schlaf-Verhaltensstörungen kam es nicht.

Kasuistik 2

Ein 62-jähriger Patient wurde wegen seit vier Monaten progredienten, wenngleich fluktuierenden Doppelbildern stationär aufgenommen. Klinisch zeigten sich wechselnde Augenmuskelparesen, die mit einer Beteiligung des III., IV. und VI. Hirnnerven vereinbar waren. Weitere fokale neurologische Defizite waren nicht zu erheben. Zudem klagte der Patient neben Nachtschweiß über eine zunehmende Fatigue-Symptomatik mit Abnahme physischer und kognitiver Belastbarkeit. Bei Angaben einer Schlafstörung konnte im Schlaflabor ein OSAS objektiviert werden. Im cMRT zeigte sich eine Kontrastmittelaufnahme beider Nn. oculomotorii, im Liquor waren eine Lymphomonozytäre Pleozytose (13 Zellen/ μ l) mit erhöhtem B-Zell- und Plasmablastenanteil (CD19⁺-Zellen 4,8%, CD19⁺CD138⁺-Zellen 1,3%) sowie eine Schrankenstörung (Liquor-Serum-Albumin-Quotient $17,9 \times 10^{-3}$) auffällig. Die weitere Diagnostik (Labor, CT-Thorax, Elektrophysiologie) erbrachte keinen wegweisenden Befund. Jedoch fanden sich in der Autoimmunserologie IgLON5-Antikörper (Liquor 1:320, Serum 1:3200).

Bei milder klinischer Symptomatik und langsamer klinischer Dynamik begannen wir eine Therapie mit Prednisolon (oral 1 mg/kgKG) für insgesamt 18 Tage. Bei ambulanten Vorstellungen waren die Symptome gut zurückgebildet; nach 5 Monaten bestanden lediglich noch passage-re, morgendliche Doppelbilder. Nach einem Jahr wurde mit Ausnahme eines persistierenden OSAS eine vollständige Beschwerdefreiheit berichtet. Eine nächtliche CPAP-Versorgung wurde vom Patienten abgelehnt. Bei weitgehender Beschwerderemission sahen wir von einer weiteren immunmodulatorischen Langzeittherapie ab.

Diskussion

Die beiden beschriebenen Fälle zeigen das heterogene klinische Bild der Anti-IgLON5-Erkrankung. Wie im aktuellen Beitrag ersichtlich und in der Literatur beschrieben, umfasst sie neben OSAS häufig Schlafstörungen mit REM-Schlaf-Parasomnien und Bewegungsstörungen [3, 5, 7, 8]. Andere fokale neurologische Defizite wie Laryn-

gospasmen, Bulbärsymptome, autonome, kognitive und psychiatrische Störungen sind ebenfalls häufig [1, 4, 10]. Optische Halluzinationen – wie in Kasuistik 1 aufgetreten – sind bisher nur in Einzelfällen beschrieben [2].

Dem aktuellen Verständnis nach handelt es sich bei der Anti-IgLON5-Erkrankung am ehesten um eine Autoimmunenzephalitis mit neurodegenerativer Komponente. IgLON5 ist ein ubiquitär exprimiertes Zelladhäsionsprotein, dessen genaue neuronale Funktion nicht bekannt ist [11]. In experimentellen Studien konnte ein direkter pathophysiologischer Effekt von Anti-IgLON5-Antikörpern auf die Integrität des neuronalen Zytoskeletts gezeigt werden, was die Hypothese einer Enzephalitis unterstreicht [9]. Hierfür spricht auch, wie bei unserer ersten Patientin, die Assoziation mit den HLA-Allelen HLA-DRB1*1001 und HLA-DQB1*0501 [4, 10], was eine genetische Suszeptibilität für autoinflammatorische Vorgänge, wie sie bei einer Vielzahl von Autoimmunerkrankungen beschrieben wurden, nahelegt. Zudem belegt der histologische Nachweis des neuronalen Zelluntergangs mit phosphorylierten Tau-Ablagerungen im Bereich des Tegmentums und Hypothalamus eine, möglicherweise sekundäre, Neurodegeneration [6, 10].

In der Diagnostik der Anti-IgLON5-Erkrankung finden sich darüber hinaus meist unspezifische Befunde. Das cMRT ist meistens unauffällig. Bei bis zu 50% der Patienten finden sich im Liquor eine Pleozytose und Proteinerhöhung [4]. Antikörper gegen IgLON5 waren bei allen in der Literatur beschriebenen Patienten im Serum und zum Großteil auch im Liquor nachweisbar [1].

Bei den hier beschriebenen Patienten kam es durch die eingeleitete Immuntherapie zu einer deutlichen Symptombesserung. Insgesamt sprechen 30–50% der Patienten mit Anti-IgLON5-Erkrankung auf Immuntherapien (Steroide, Immunglobuline oder Plasmapheresen) an, wobei eine frühe Immuntherapie mit einem besseren Outcome assoziiert ist [7]. Die Gabe von Second-line-Immuntherapeutika oder eine Kombinationstherapie scheinen das Ansprechen zu erhöhen [1, 7]. Die Wahl der Immuntherapie sollte aus Sicht der Autoren unter Berücksichtigung von Ko-

morbiditäten, Schwere des klinischen Befundes und klinischer Dynamik erfolgen. So entschieden wir uns bei Patientin 1, die bei akuter Dynamik einer wiederholten intensivmedizinischen Therapie bedurfte, für eine Plasmaseparation mit einer Rituximab-Erhaltungstherapie, während beim Patienten 2 bei milder Klinik und langsamer klinischer Dynamik über Monate eine orale Steroidtherapie zur Anwendung kam.

Fazit für die Praxis

- Die klinischen Manifestationen der Anti-IgLON5-Erkrankung sind heterogen und umfassen Hirnstammsymptome bis hin zur Ateminsuffizienz. Häufig treten Schlafstörungen (Non-REM-Schlaf-, REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, OSAS), auf.
- Entscheidend ist der serologische Nachweis von Anti-IgLON5-Antikörpern. Bei klinischem Verdacht, d. h. vor allem bei bulbären Zeichen, Schlaf(verhaltens)störungen oder Bewegungsstörungen im höheren Lebensalter, sollte diese Testung gerade bei fehlenden Auffälligkeiten in cMRT und Liquor erfolgen.
- Bis zu 50 % der Betroffenen sprechen auf Immuntherapien (Steroide, Immunglobuline, Plasmapherese/Immunadsorption) an.

Korrespondenzadresse



Dr. Johanna Niederschweiberer

Klinik und Poliklinik für Neurologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
Ismaninger Str. 22, 81675 München, Deutschland
johanna.niederschweiberer@tum.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt. J. Niederschweiberer, N.U. Schumacher, D. Kumpfmüller, C. Lingg, S. Graf, B. Ikenberg, M. Mühlau, P. Lingor, B. Hemmer und B. Knier geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative

Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Cabezudo-García P, Mena-Vázquez N, Estivill Torrés G et al (2020) Response to immunotherapy in anti-IgLON5 disease: a systematic review. *Acta Neurol Scand* 141:263–270
2. Chung HY, Wickel J, Voss A et al (2019) Autoimmune encephalitis with anti-IgLON5 and anti-GABAB-receptor antibodies: a case report. *Medicine* 98:e15706
3. Gaig C, Compta Y, Heidebreder A et al (2021) Frequency and characterization of movement disorders in anti-IgLON5 disease. *Neurology* 97:e1367–1381
4. Gaig C, Graus F, Compta Y et al (2017) Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology* 88:1736–1743
5. Gaig C, Iranzo A, Cajochen C et al (2019) Characterization of the sleep disorder of anti-IgLON5 disease. *Sleep*. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz133>
6. Gelpi E, Höftberger R, Graus F et al (2016) Neuropathological criteria of anti-IgLON5-related tauopathy. *Acta Neuropathol* 132:531–543
7. Grüter T, Möllers FE, Tietz A et al (2022) Clinical, serological and genetic predictors of response to immunotherapy in anti-IgLON5 disease. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awac090>
8. Heidebreder A, Philipp K (2018) Anti-IgLON 5 disease. *Curr Treat Options Neurol* 20:29
9. Landa J, Gaig C, Plagumà J et al (2020) Effects of IgLON5 antibodies on neuronal cytoskeleton: a link between autoimmunity and neurodegeneration. *Ann Neurol* 88:1023–1027
10. Sabater L, Gaig C, Gelpi E et al (2014) 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* 13:575–586
11. Vanaveski T, Singh K, Narvik J et al (2017) Promoter-Specific Expression and Genomic Structure of IgLON Family Genes in Mouse. *Front Neurosci* 11:38

MED UPDATE SEMINARE

2023

Neuro Update 2023

15. Neurologie-Update-Seminar

17.–18. März 2023

Mannheim und Livestream

24.–25. März 2023

Berlin und Livestream

Wiss. Leitung:

Prof. Dr. Gerhard Hamann, Günzburg

Prof. Dr. Marianne Dieterich, München

Prof. Dr. Volker Limmroth, Köln

Prof. Dr. Heinz Reichmann, Dresden

www.neuro-update.com

Auskunft für alle Update-Seminare:

med update GmbH

www.med-update.com

Tel.: 0611 - 736580

info@med-update.com

medupdate