

IgLON5 parasomnia

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



Lidia Sabater*, Carles Gaig*, Ellen Gelpí*, Luis Bataller, Jan Lewerenz, Estefanía Torres-Vega, Angeles Contreras, Bruno Giometto, Yaroslau Compta, Cristina Embid, Isabel Vilaseca, Alex Iranzo, Joan Santamaría, Josep Dalmau, Francesc Graus

Summary

Background Autoimmunity might be associated with or implicated in sleep and neurodegenerative disorders. We aimed to describe the features of a novel neurological syndrome associated with prominent sleep dysfunction and antibodies to a neuronal antigen.

Lancet Neurol 2014; 13: 575–86

Published Online
April 3, 2014

『抗IgLON5抗体が関与する睡眠呼吸障害をともなう新しいソンレム／レムパラソムニア：症例群の臨床経過から抗原の同定・病理学的検討にいたる縦断的研究』

IgLON5 parasomnia

- A novel sleep disorder involving both nREM and REM sleep
- Obstructive sleep apnea / vocal cord palsy
- Other neurological symptoms (dysphagia, chorea, dysautonomia)
- Antibodies against a neuronal surface antigen (IgLON5)
- Neuronal loss and tau protein deposits in brainstem and hypothalamus

IgLON5パラソムニア(抗IgLON5抗体関連パラソムニア)とは？

- レム／ノンレム睡眠両方の異常をともなう新しい睡眠関連疾患
- 閉塞性無呼吸／声帯麻痺を呈する
- そのほか嚥下障害、舞踏運動、自律神経症状を呈する
- 神絆細胞体表面の抗原(IgLON5)に対する抗体が関与する
- 病理学的に脳幹・視床下部の神絆細胞脱落とタウ蛋白蓄積を認める

Clinical features (n = 8 patients)

Five women and three men.

Median age at disease onset: 59 years [range 52–76]

All 8 had abnormal sleep movements and behaviors with obstructive sleep apnea

IgLON5パラソムニアの臨床的特徴(n=8)：女性5例+男性3例、発症年齢の中央値59歳(52-76歳)

全例で睡眠中の異常運動・行動と閉塞性無呼吸を認めた
慢性経過群と亜急性経過群に大別

Two clinical presentations

Chronic: n = 6

Median disease duration: 5 years

Presenting and major symptom:

- Sleep disorder: 4
- Gait instability / falls: 2

Associated symptoms:

- Bulbar symptoms: 6
- Dysautonomia: 6
- Chorea: 4
- Central hypoventilation: 2
- Cognitive impairment: 1

Subacute: n = 2

Disease duration: 2 and 6 months

Presenting and major symptom:

- Gait instability / falls: 2

Associated symptoms:

- Sleep disorder: 2
- Bulbar symptoms: 2
- Central hypoventilation: 2

慢性経過群(n=6)

- 経過年数の中央値5年
- 主な症状：睡眠異常4例、歩行障害/易転倒2例
- 関連症状：球麻痺6例、自律神経症状6例、舞蹈運動4例、中枢性低換気2例、認知低下1例

亜急性経過群(n=2)

- 全経過は各2ヶ月と6ヶ月
- 主な症状：歩行障害/易転倒2例
- 関連症状：睡眠異常2例、球麻痺2例、中枢性低換気2例

Clinical features of the sleep disorder

- Patients reported restless sleep and diurnal fatigue
- No reported insomnia or abnormal circadian pattern
- Bed partners reported abnormal movements and dream-enacting behaviors
- Patients did not recall nightmares
- Bed partners noticed an abnormal respiratory noise in sleep
- Bed partners witnessed apneic events

IgLON5パラソムニアにみられた睡眠異常の特徴：

- 患者は睡眠中の落ち着きのなさや日中の疲労感を自覚していた
- 不眠や概日リズム異常の自覚はなかった
- ベッドパートナーは睡眠中の異常運動や夢幻様行動を目撃していた
- 患者自身には悪夢をみた記憶はなかった
- ベッドパートナーは睡眠中の異常な呼吸音に気づいていた
- ベッドパートナーは無呼吸イベントを目撃していた

Ancillary studies

Brain MRI
DAT-SPECT

EEG
EMG
CSF analysis

(hypocretin levels and known antibodies)

} **NORMAL**

以下の検査では異常を認めず

- 脳MRI
- ドーパミントランスポーターサインチ
- 脳波
- 筋電図
- 髓液(オレキシン・既知の抗体)

HLA typing (in 4 of 4 patients): DQB1*0501 and DRB1*1001 alleles
(1.5% in the Spanish population)

HLA(ヒト白血球抗原)検査を実施した患者4名全員でDQB1*0501とDRB1*1001が陽性であった(いずれもスペインでの陽性率は1.5%)。

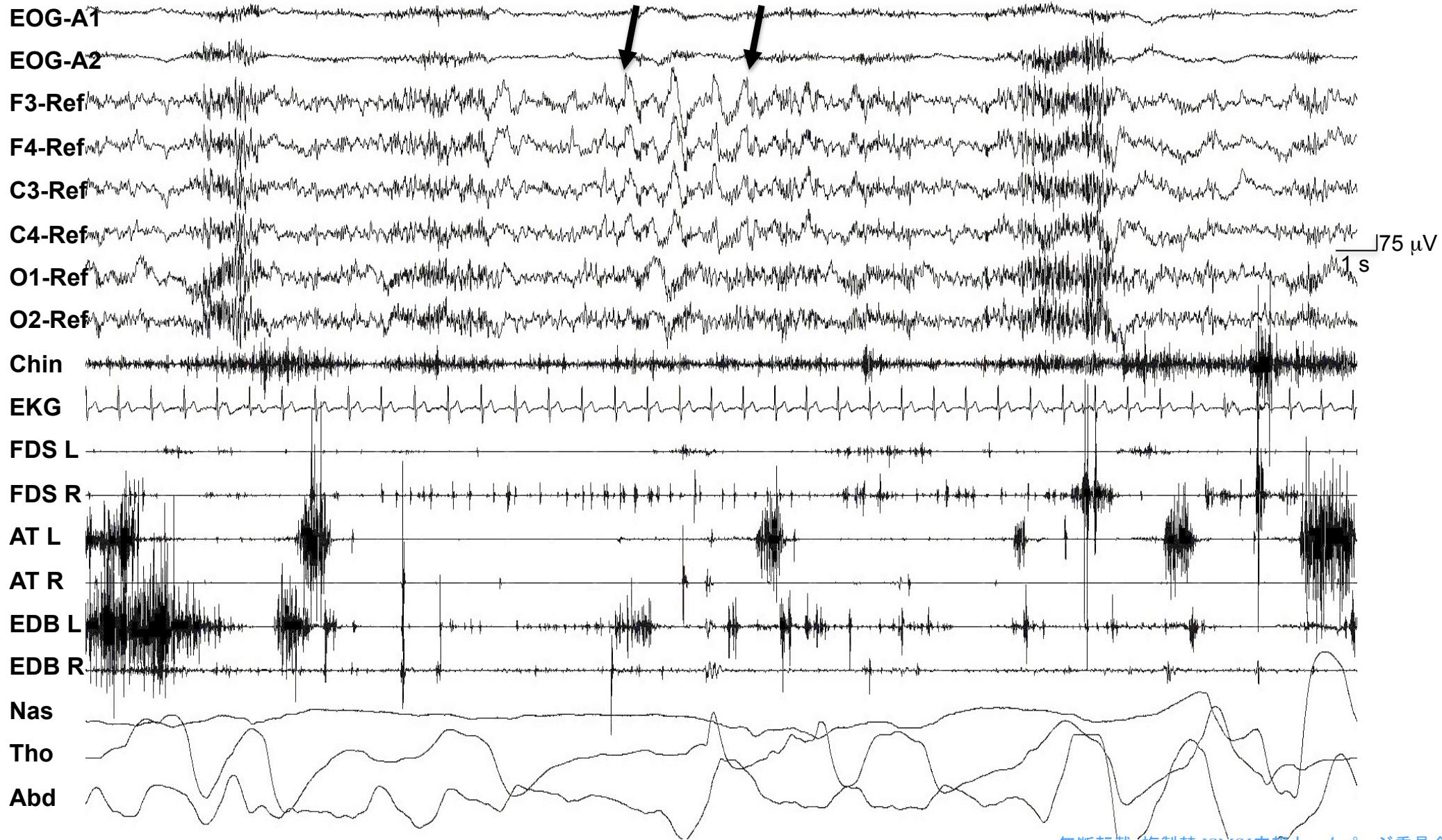
Video-polysomnography

- Normal occipital alpha rhythm during wakefulness
- Total sleep time and sleep efficiency were slightly reduced
- NREM and REM sleep are characterized by abnormal sleep architecture plus abnormal motor activation
- Obstructive sleep apnea and mild stridor

ビデオ同時記録PSG:

- 覚醒時は正常な後頭部優位律動を認めた。
- 全睡眠時間と睡眠効率がやや減少。
- 入眠時の所見は、“睡眠段階を判別しがたいソンレム睡眠”、あるいは頻繁な異常運動をともなう“正常構造の少ないstage N2”。正常なstage N1、N2はほとんど認めなかつたが、正常なstage N3は認めた。レム睡眠ではRBD同様の異常運動を認めた。
- 閉塞性無呼吸に関連した軽い喘鳴を認めた。

Poorly structured Non REM sleep



(前頁)正常構造の少ないノンレム睡眠

本疾患の睡眠で最も特徴的な異常所見は、最初の入眠や中途覚醒後の再入眠が“睡眠段階を判別しがたいノンレム睡眠(undifferentiated NREM sleep)”、あるいは“正常構造の少ないstage N2(poorly-structured stage N2)”で始まることであった。いずれのノンレム睡眠とも頻繁な異常運動・行動を認めた。

“睡眠段階を判別しがたいノンレム睡眠”では、不規則なシータ領域の徐波活動が混入したが、頭頂部鋭波やK複合・紡錘波を認めなかつた。レム睡眠時と同様の急速眼球運動を認めた。

“正常構造の少ないstage N2”では、K複合(矢印)や紡錘波の出現頻度が低い一方で、頻繁な筋活動上昇や運動を認めた。まれにレム睡眠時よりも低振幅な急速眼球運動を認めた。

Poorly structured N2 sleep

Vocalizations: Simple (e.g, whispering, groaning) or complex (e.g, talking, laughing, crying)

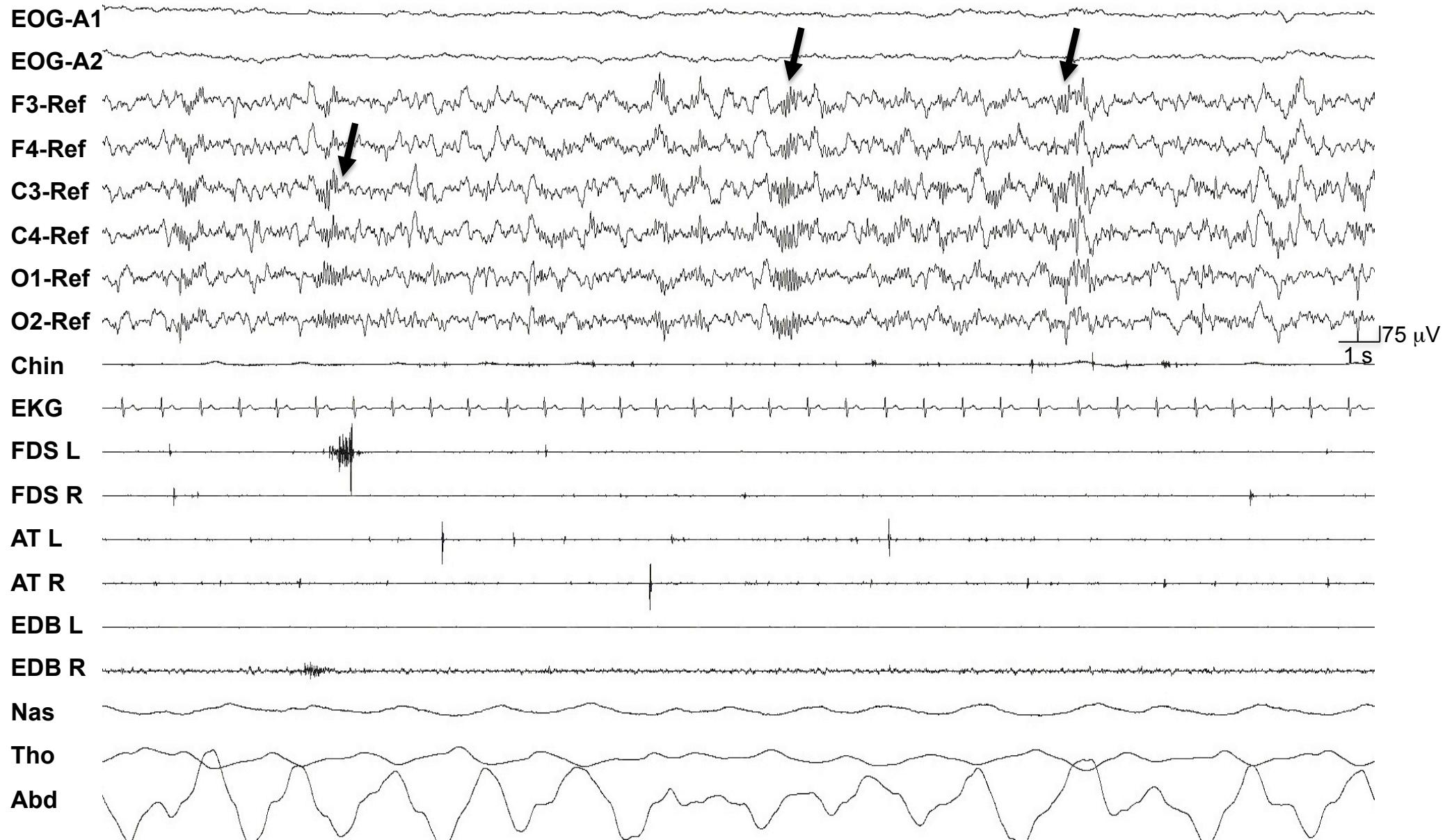
Movements: Simple (e.g, limb raising, punching), or finalistic (e.g, eating, manipulation of objects)

(ビデオ供覧)正常構造の少ないstage N2

発声：単純な発声(囁く、唸る)
複雑な発声(話す・笑う・泣く)

運動：単純な動き(腕を挙上する、殴る)
合目的な動き(食べる、物を器用に扱う)

Diffuse delta activity mixed with sleep spindles

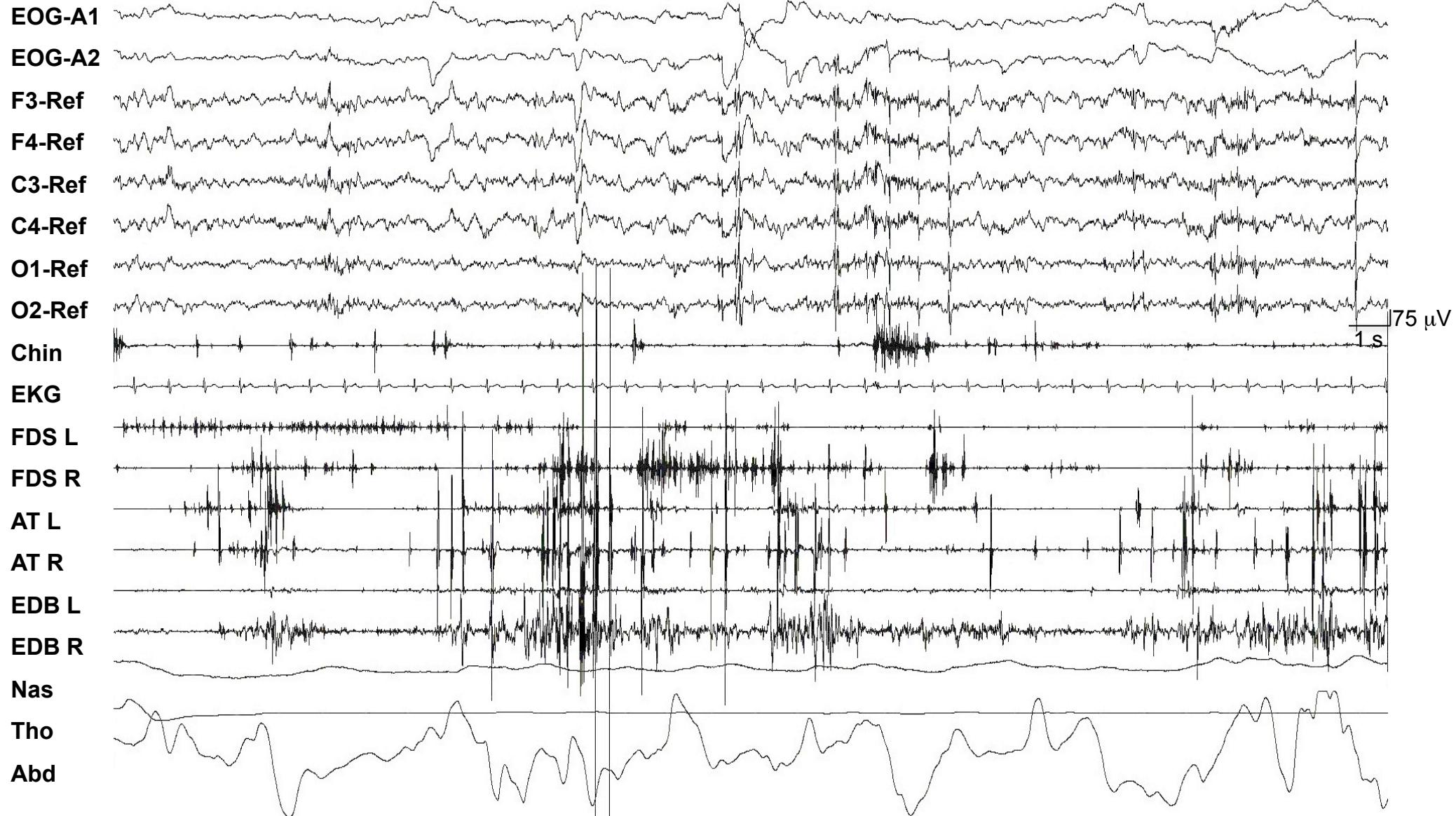


(前頁)広汎性デルタ活動と紡錘波

睡眠の後半では、紡錘波(矢印)をともなう広汎性デルタ活動が安定して出現し、正常なstage N3と判定された。この間、異常な発声や運動はみられなかった。

IgLON5パラソムニアは、正常なstage N3がみられる点で、agrypnia excitata(持続的な興奮性不眠状態)やstatus dissociatus(持続的な解離状態)など他の睡眠関連病態とは異なる。

REM sleep behavior disorder



(前頁)レム睡眠行動異常症(RBD)

レム睡眠中は頻繁に体幹部・四肢の激しい運動が出現し、RBDと判断される状態であった。一方、“正常構造の少ないソンレム睡眠”と比較して、発声や複雑な運動がみられる頻度は低かった。

Treatment and outcome

Treatment

All patients had immunotherapy (IV steroids, cyclophosphamide, IVIg, rituximab)

No striking improvement was seen

治療:

全ての患者に免疫学的治療が行われたが(ステロイド・シクロフォスファミド・免疫グロブリン・リツキシマブ)、有意な改善はみられなかった

Outcome

Death: 6 patients



予後:

8名中6名が死亡。うち1名はICU入室中、残り5名は自宅での突然死(覚醒時2名、就寝中2名、不詳1名)。

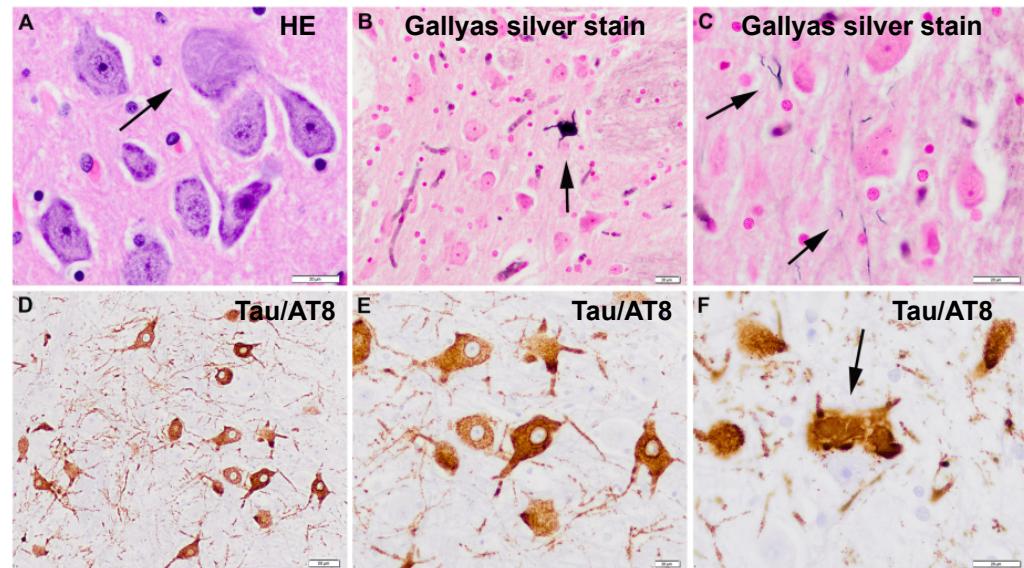
New neuropathologic findings

In 2 patients

- Slow progression (59 yrs male, duration 6 yrs)
- Subacute progression (76 yrs female, duration 6 months)

Neuronal loss and tau deposits seen only in neurons

- Anterior and posterior **Hypothalamus**
- Tegmentum of the **brainstem**
 - Laterodorsal tegmental area
 - Periaqueductal gray matter
 - Pedunculopontine nucleus
 - Magnocellular nucleus
 - Nucleus ambiguus



No other abnormal protein deposits (e.g beta-amyloid or alpha-synuclein)

No inflammatory infiltrates

(前頁)新規の神経病理所見

2例で神経病理所見を検討(慢性経過群・亜急性経過群の各1例)。

2例とも視床下部と脳幹被蓋(背外側被蓋、中心灰白質、脚橋核、大細胞核、疑核)で神経細胞脱落とタウ蛋白の沈着を認めた。

タウ蛋白凝集は神経細胞内のみにpretangle/neuropil threadの形で生じており、グリア細胞内での沈着は認めなかった。

ほか β アミロイドや α シヌクレインの沈着、炎症性変化は認めなかった。

↓ ↓ ↓

これらの神経病理学的特徴より、IgLON5パラソムニアはPSP/CBDなどとは異なる新奇のタウオパチーであることが示唆された。

IgLON5 parasomnia

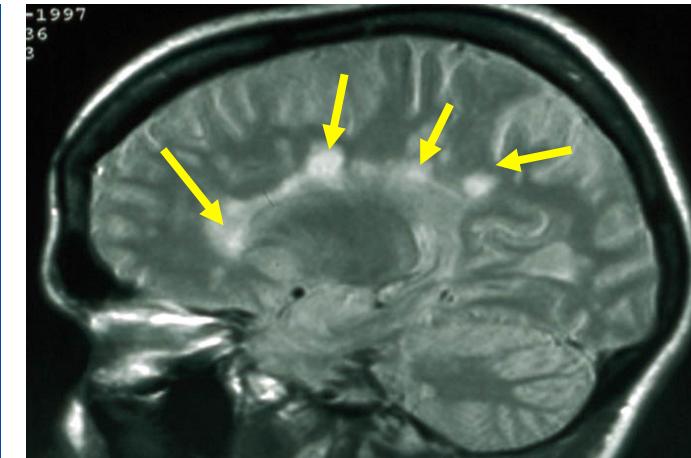
- A novel sleep disorder involving both nREM and REM sleep
- Obstructive sleep apnea / vocal cord palsy
- Other neurological symptoms (dysphagia, chorea, dysautonomia)
- Antibodies against a neuronal surface antigen (IgLON5)
- Neuronal loss and tau protein deposits in brainstem and hypothalamus

IgLON5パラソムニア(抗IgLON5抗体関連パラソムニア)のまとめ

- レム／ノンレム睡眠両方の異常をともなう新しい睡眠関連疾患
- 閉塞性無呼吸／声帯麻痺を呈する
- そのほか嚥下障害、舞踏運動、自律神経症状を呈する
- 神経細胞体表面の抗原(IgLON5)に対する抗体が関与する
- 病理学的に脳幹・視床下部の神経細胞脱落とタウ蛋白蓄積を認める

Multiple sclerosis

- Inflammatory autoimmune demyelinating disease of CNS
(relapsing-remitting / chronic progressive)
- Multiple symptoms and signs (motor, sensitive, visual, etc)
- Sleep symptoms
 - RBD
 - Narcoleptic phenotype
 - Insomnia!!!!!! (anxiety, depression, fatigue)



多発性硬化症

- 中枢神経の炎症性・自己免疫性・脱髓性疾患(再発寛解／慢性進行)
- 病巣部位により多彩な症状を呈する(運動症状、体性感覚症状、視覚症状など)
- 睡眠関連症状(RBD, ナルコレプシー様症状、不安・うつ・倦怠感をともなう不眠)

RBD in MS is related to pontine demyelinating plaques

 ELSEVIER

Sleep Medicine 3 (2002) 437–439

Case report

Remitting REM sleep behavior disorder as the initial sign of multiple sclerosis

Giuseppe Plazzi*, Pasquale Montagna

Institute of Clinical Neurology, University of Bologna, Bologna, Italy.

Received 5 December 2001; received in revised form 29 January 2002; accepted 8 February 2002



www.elsevier.com/locate/sleep

Plazzi G, et al.
Remitting REM sleep behavior disorder as the initial sign of multiple sclerosis.
Sleep Med 2002;3:437-439

REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis

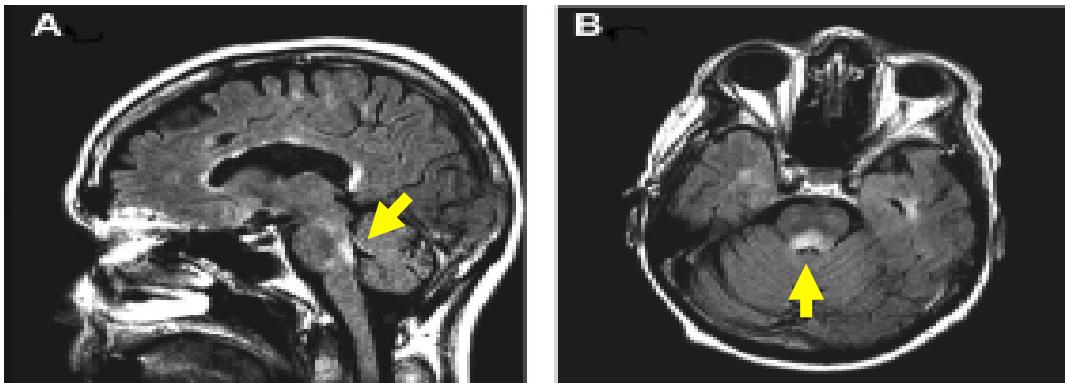
Maja Tippmann-Peikert, MD; Bradley F. Boeve, MD; and B. Mark Keegan, MD

REM sleep behavior disorder (RBD) is defined by loss of normal skeletal muscle atonia during REM sleep, resulting in excessive, often violent motor activity, frequently associated with dreaming.¹

RBD is typically a chronic disorder occurring idiopathically or accompanying neurologic disease, particularly the neurodegenerative synucleinopathies of Parkinson disease, multiple-system atrophy, and dementia with Lewy bodies.² Acute RBD may be associated with alcohol and psychoactive substance intoxication or withdrawal and structural brain lesions. The anatomic lesion site and time course of acute RBD are not well known. We report RBD arising following a severe attack of dorsal pontine demyelination from multiple sclerosis (MS).

April (2 of 2) 2006 NEUROLOGY 66 1277

Tippmann-Peikert M, et al.
REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis.
Neurology 2006;66:1277-1279



多発性硬化症では橋の脱髓
病变でRBDを発症しうる

RBD in MS is related to pontine demyelinating plaques

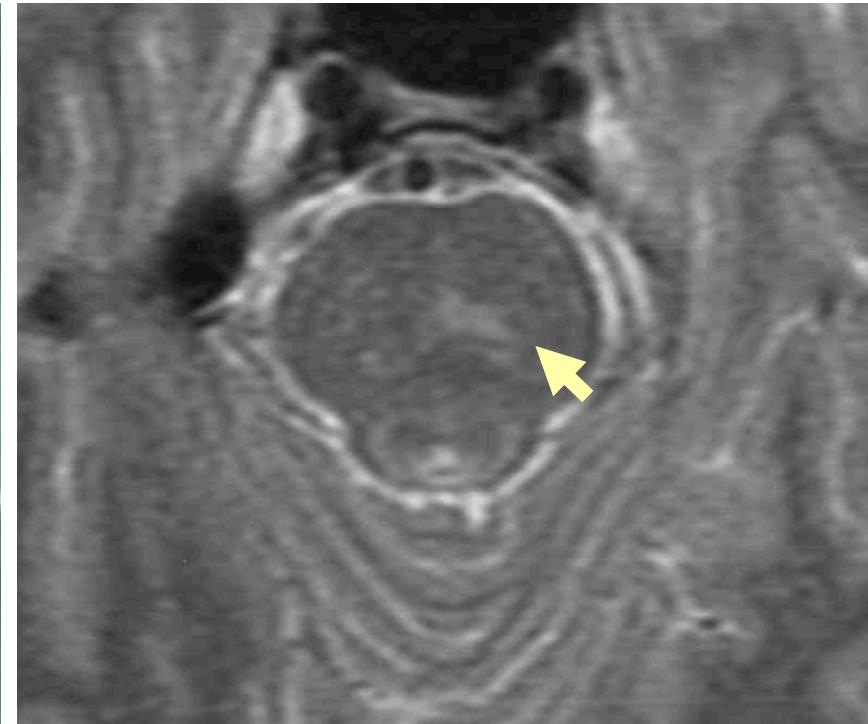
Prevalence of restless legs syndrome and REM sleep behavior disorder in multiple sclerosis

MJ Gómez-Choco, A Iranzo, Y Blanco, F Graus, J Santamaría and A Saiz

SHORT REPORT

Multiple Sclerosis 2007; 13: 805–808

多発性硬化症では橋の脱髓
病変でRBDを発症しうる



Resemblances between narcolepsy and multiple sclerosis

- Autoimmune basis is suspected
- Associated with HLA DR2
- Affect young people
- Hypersomnia is common (not cataplexy)
- A few reported cases having both conditions

ナルコレプシーと多発性硬化症の類似点：

- 背景病態として自己免疫の関与が疑われる
- HLA-DR2が関連している可能性がある
- 若年に多い
- 過眠症状を呈する(情動脱力発作をのぞく)
- 両者を合併したとする報告例あり

Reversible Secondary narcolepsy in multiple sclerosis

J Neurol (2004) 251:885–886
DOI 10.1007/s00415-004-0442-z

Yasunori Oka
Takashi Kanbayashi
Takahiro Mezaki
Kazumi Iseki
Jun Matsubayashi
Gaku Murakami
Masaru Matsui
Tetsuo Shimizu
Hiroshi Shibasaki

**Low CSF hypocretin-1/
orexin-A associated with
hypersomnia secondary
to hypothalamic lesion
in a case of multiple
sclerosis**

MS ATTACK

ACUTE EDS, NO CATAPLEXY
MSLT: SL 3/5 SOREMP
MRI: HYPOTHALAMIC DAMAGE
CSF HYPOCRETIN UNDETECTABLE

STEROIDS

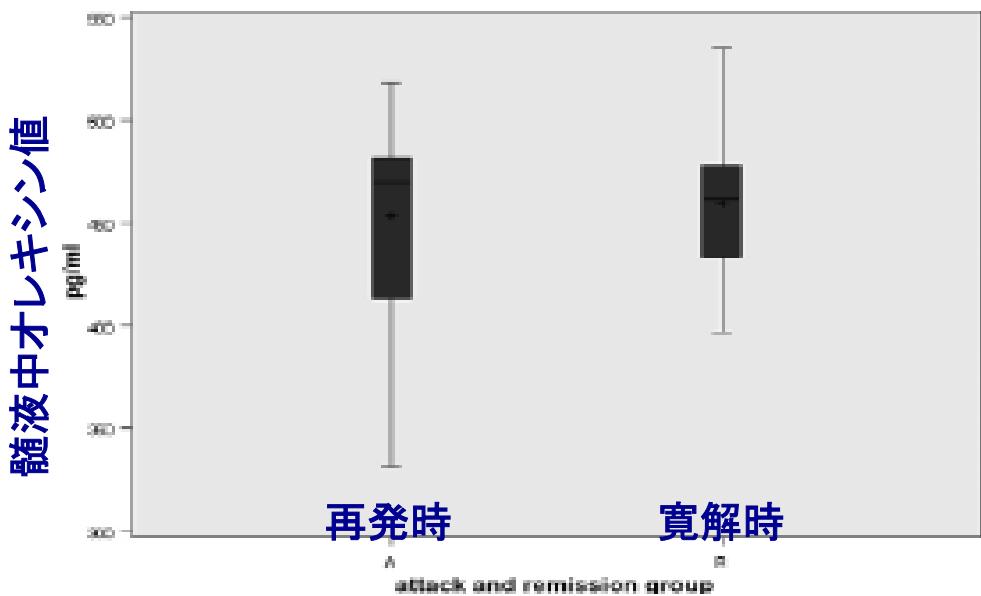
EDS RESOLUTION
NORMAL MSLT
NORMAL MRI
CSF HYPOCRETIN 211 pg/mL

視床下部病変により過眠症状を呈した多発性硬化症：

- 発症直後： 急激な日中傾眠出現、情動脱力発作（-）、MSLTにてSOREM3/5回
MRIにて視床下部病変出現、髄液中オレキシン検出感度以下
- ステロイド後： 日中傾眠消失、MSLTにてSOREMなし、MRIにて視床下部病変消失
髄液中オレキシン 211pg/ml(正常)

Normal levels of cerebrospinal fluid hypocretin-1 and daytime sleepiness during attacks of relapsing-remitting multiple sclerosis and monosymptomatic optic neuritis

S Knudsen¹, PJ Jenum², K Korsholm³, SP Sheikh⁴, S Gammeltoft⁵ and JL Frederiksen⁶



In MS patients without EDS and no lesions in the hypothalamus, CSF hypocretin is normal both during the attack and remission

Figure 1 Mean levels of hcrt-1 (pg/ml) in the cerebrospinal fluid of the attack group (A) and the remission group (R). A CSF hcrt-1 level of 200 pg/ml or more is normal.

日中の過度の眠気を呈さず、視床下部病変を欠く多発性硬化症患者では、髄液中オレキシン値は再発時も寛解時も正常であった。

Conclusions of REM sleep disorders in MS

- Secondary RBD occurs in MS patients with demyelinating plaques in the pontine tegmentum
- Secondary narcolepsy occurs in patients with demyelinating plaques in the hypothalamus

多発性硬化症で生じうるレム睡眠関連症状のまとめ：

- 橋被蓋の脱髓病変で二次的にRBDが生じることがある
- 視床下部の脱髓病変で二次的にナルコレプシー症状が生じることがある