

Een man met seksuele ontremming veroorzaakt door paraneoplastische limbische encefalitis

C.L. DE VRIES, H. KOERS

SAMENVATTING Een 63-jarige man werd opgenomen in een kliniek voor ouderenpsychiatrie met depressieve klachten en seksuele ontremming. Vanwege snelle verergering van de klachten werd de patiënt doorverwezen naar de spoedeisende hulp. Er bleek sprake te zijn van limbische encefalitis met positieve anti-Hu-antilichamen, een paraneoplastisch neurologisch syndroom dat tot uiting komt in de vorm van stoornissen in het kortetermijngeheugen, epileptische insulten en psychiatrische symptomen. Voor de prognose is het belangrijk dat het syndroom snel gediagnosticeerd wordt. Omdat patiënten zich soms melden met vooral psychiatrische symptomen, is het van belang dat psychiaters op de hoogte zijn van de symptomen en de diagnostiek.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)2, 129-133]

TREFWOORDEN kleincellig longcarcinoom, limbische encefalitis, paraneoplastische neurologische syndromen

Paraneoplastische limbische encefalitis (PLE) is een zeldzaam paraneoplastisch neurologisch syndroom, dat vooral gekenmerkt wordt door stoornissen in het kortetermijngeheugen, epileptische insulten en psychiatrische symptomen, waaronder angst, depressie en hallucinaties (Anderson & Barber 2008; Gultekin e.a. 2000). Eerder werd in dit tijdschrift een patiënte beschreven met PLE die zich meldde met vooral psychiatrische symptomen (de Bot e.a. 2008). Deze patiënten worden vaak in eerste instantie doorverwezen naar de psychiater (Dalmau e.a. 2007). Het is belangrijk dat de diagnose snel gesteld wordt, omdat de prognose vaak afhankelijk is van de behandeling van de onderliggende tumor. Ook kan de aandoening soms goed reageren op immuunmodulerende therapie (Anderson & Barber 2008).

Omdat een psychiatrische presentatie van PLE vaker voorkomt, is het van belang dat psychiaters op de hoogte zijn van de symptomen en de diagnostiek. Aan de hand van een beschrijving van

een casus met een klassieke presentatie gaan wij in op symptomen en diagnostiek.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 63-jarige man met een vrijwel blanco somatische en blanco psychiatrische voorgeschiedenis, was sedert drie maanden in behandeling bij de huisarts vanwege depressieve klachten, waarbij een verband werd gelegd met problemen op het werk.

Nadat het beeld verslechterde, werd hij via de crisisdienst opgenomen in een kliniek voor ouderenpsychiatrie. Enkele dagen na opname veranderde het aanvankelijk vooral ernstig depressieve en geremde beeld: hij ging bij andere mensen in bed liggen, maakte seksistische opmerkingen naar zijn echtgenote en zijn zoon, probeerde een verpleegkundige tussen de benen te grijpen en werd bij een medepatiënte in bed aangetroffen met ontbloot onderlichaam. Hij uitte zich suïcidaal, hij

kreeg last van visuele hallucinaties en hij was overgevoelig voor geluid.

Vanwege de acute verslechtering van het toe-standsbeeld met gedragsverandering en hallucinaties in combinatie met een blanco psychiatrische voorgeschiedenis bij een 63-jarige man werd er gedacht aan een organische oorzaak. De patiënt werd ter evaluatie doorverwezen naar de spoedeisende hulp van ons ziekenhuis.

Bij lichamelijk en neurologisch onderzoek werden geen afwijkingen gezien, behoudens gewichtsverlies. De patiënt rookte vroeger een pakje shag per dag, nu nog af en toe een sigaret. Er werden geen tekenen van een infectie gezien. Differentiaaldiagnostisch werd er gedacht aan leptomeningeale metastasen, een paraneoplastisch syndroom, de ziekte van Creutzfeldt-Jakob of een andere infectieuze oorzaak of een snel progressieve frontotemporale dementie. Beeldvorming van de hersenen liet geen afwijkingen zien. Bij liquoronderzoek werd een verhoogde eiwitwaarde gevonden (668 mg/l; normaalwaarde: 150-500).

In overleg met de consulent psychiatrie werden antipsychotica en benzodiazepinen voorgeschreven. De patiënt werd opgenomen op de verpleegafdeling neurologie. Op deze afdeling bleef de patiënt ontremd gedrag vertonen, waarbij hij seksueel getinte opmerkingen maakte en zich soms agressief en achterdochtig uitte. Op andere momenten was er juist sprake van apathie. Verder hield patiënt last van visuele hallucinaties en kreeg hij last van auditieve hallucinaties. De oriëntatie was gestoord in tijd en plaats en er leek sprake te zijn van anterograde amnesie. Hij dwaalde over de afdeling, liep de kamers op van andere patiënten en hij kon zich bijvoorbeeld niet meer herinneren wie er de dag daarvoor op bezoek was geweest.

Op de 'Mini-Mental State Examination' (MMSE) scoorde patiënt 16/30, op de 'Frontal Assessment Battery' (FAB) 5/18. Er werd een eeg gemaakt vanwege het vermoeden van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob, maar specifieke afwijkingen voor deze ziekte werden niet gezien, evenmin als epileptiforme afwijkingen. Op een positronemissie-

tomografie (PET)-scan werd frontale hypoperfusie gezien, maar deze leek te weinig uitgesproken om de diagnose frontotemporale dementie te kunnen stellen.

Tijdens de opname werd de patiënt frequent gezien door medewerkers van de psychiatrische consultatieve dienst, vanwege toenemende onrust. Daarnaast ging het kortetermijngeheugen verder achteruit, hij vergat zaken die 5 minuten eerder tegen hem waren gezegd. Psychofarmaca gaven weinig verbetering.

Omdat het aanvullend onderzoek tot dat moment geen duidelijke aanwijzingen had gegeven voor het stellen van de diagnose en vanwege de kans op een paraneoplastisch syndroom werd er een CT-scan van de thorax en van het abdomen gemaakt. Er waren zichtbare afwijkingen op de CT-scan van de thorax, vervolgens werd een fluor-18-deoxyglucose (FDG)-PET-scan gemaakt. Daarop werd een maligne afwijking rechts hilair gezien met uitgebreide mediastinale metastasen en een haard in de rechter bovenkwab. Immunocytologisch onderzoek liet zien dat het om een kleincellig longcarcinoom ging.

Enkele dagen later werden anti-Hu-antilichamen (ook wel: antineuronal nuclear antibody type 1) aangetoond met een titer van 1:6400. Dit bevestigde de diagnose paraneoplastische limbische encefalitis. De patiënt werd overgeplaatst naar de longafdeling, waar gestart werd met chemotherapie en immunosuppressieve therapie. De echtgenote van de patiënt meldde vervolgens dat het beter met hem ging. Hij leek informatie weer wat langer te onthouden en hij vertoonde geen ontremd gedrag meer. De MMSE-score verbeterde naar 26/30 en de FAB-score naar 12/18.

Alle psychofarmaca werden afgebouwd. De patiënt werd overgeplaatst naar een instelling voor patiënten met niet aangeboren hersenletsel. In totaal duurde het vanaf de opname in de psychiatrische kliniek 23 dagen tot de diagnose definitief was gesteld. Ondanks de verbetering na chemotherapie en immunosuppressieve therapie overleed patiënt ongeveer 6 maanden later.

BESPREKING

Paraneoplastische neurologische syndromen (PNS) zijn zeldzaam en beslaan ongeveer 10% van alle niet met metastasering gerelateerde neurologische complicaties van kanker (Voltz 2002). De neurologische symptomen gaan bij ongeveer 60-70% van de gevallen vooraf aan de diagnose van het carcinoom (Giometto e.a. 2010; Gultekin e.a. 2000). Omdat PNS elk deel van het zenuwstelsel kan treffen, zijn er meerdere soorten klassieke syndromen beschreven (Voltz 2002). In 2004 zijn er diagnostische criteria voor PNS ontwikkeld, die zijn samengevat in tabel 1 (Graus e.a. 2004).

Paraneoplastische limbische encefalitis (PLE) is een van de meest voorkomende syndromen binnen deze groep. Deze aandoening is voor het eerst beschreven in 1960 en werd 8 jaar later verder gedefinieerd (Brierley e.a. 1960; Corsellis e.a. 1968). PLE wordt gekarakteriseerd door stoornissen van het limbische systeem. Het belangrijkste symptoom van PLE is verlies van het kortetermijngeheugen. Daarnaast worden vaak epileptische insulten en psychiatrische symptomen gezien (angst, depressie, prikkelbaarheid, persoonlijkheidsverandering of gedragsverandering, acute verwardheid of hallucinaties). De symptomen ontwikkelen zich in weken of maanden tijd, soms in dagen (Anderson & Barber 2008).

PLE hangt vaak samen met kleincellig longcarcinoom (60%), testiculaire tumoren (20%), mammacarcinoom (8%), teratomen (4%), hodgkin-lymfom (4%) en thymoom (2%) (Gultekin e.a. 2000). Er ontstaat een immuungemedieerde respons

gericht tegen antigenen die tumor en neuronale cellen gemeen hebben en deze brengt schade toe aan het eigen zenuwstelsel (Voltz 2002). In de afgelopen jaren zijn er steeds meer antilichamen geïdentificeerd die samengaan met PNS. Van al deze antilichamen hebben de anti-Hu-antilichamen de sterkste samenhang met PLE (Gultekin e.a. 2000). Antilichamen die samenhangen met gedragsveranderingen en cognitieve stoornissen zijn anti-Hu-, anti-CV2- of anti-CRMP-5-, anti-MA2- en anti-VGKC-antilichamen (respectievelijk: anti-crossveinless 2; anti-collapse response mediated protein 5; anti-microtubule-associated protein type 2; anti-voltage-gated potassium channel; Dalmau & Rosenfeld 2008).

De diagnostiek van PLE is lastig en neemt soms wat tijd in beslag, vooral omdat andere neurologische aandoeningen een soortgelijke presentatie kunnen hebben (Anderson & Barber 2008). Patiënten die zich bij een arts melden met vooral psychiatrische symptomen, worden vaak in eerste instantie verwezen naar de psychiatrie (Dalmau e.a. 2007). Dit kan voor extra vertraging in de diagnostiek zorgen.

De behandeling van PLE is primair gericht op het behandelen van de onderliggende tumor. Ook wordt immunosuppressieve behandeling gestart, die soms goede resultaten geeft (Didelot & Honorat 2009). In het geval van aanwezigheid van anti-Hu-lichamen is de prognose vaak slecht (Anderson & Barber 2008). Echter, sommige subtypes van PLE reageren goed op therapie en volledig herstel is beschreven (Gultekin e.a. 2000). Het is hierbij van groot belang dat de diagnose snel

TABEL 1 Diagnostische criteria voor het paraneoplastisch neurologisch syndroom (PNS; Graus e.a. 2004)

	PNS	Mogelijk PNS
1.	klassiek syndroom en carcinoom*	klassiek syndroom met een risico voor een onderliggende tumor
2.	niet-klassiek syndroom, verbetert na behandeling van een carcinoom	neurologisch syndroom (klassiek of niet-) met minder bekende onconeuronale antilichamen zonder carcinoom
3.	niet-klassiek syndroom met onconeuronale antilichamen en een carcinoom*	niet-klassiek syndroom en carcinoom ontstaan binnen 2 jaar na het begin van neurologische symptomen
4.	neurologisch syndroom (klassiek of niet-) met bekende onconeuronale antilichamen zonder carcinoom	

* Het carcinoom is ontstaan binnen 5 jaar na het begin van neurologische symptomen.

gesteld wordt en dat de therapie zo spoedig mogelijk wordt gestart (Voltz 2002).

CONCLUSIE

Bij de door ons beschreven patiënt was er sprake van paraneoplastische limbische encefalitis (PLE). De patiënt meldde zich bij de huisarts met psychiatrische symptomen en werd in eerste instantie verwezen naar de psychiater. Vroege herkenning en snel starten met therapie zijn essentieel voor de prognose van PLE. Het is daarom belangrijk dat psychiaters op de hoogte zijn van de symptomen van dit syndroom om vertraging in de diagnostiek tot het minimum te beperken.

LITERATUUR

- Anderson NE, Barber PA. Limbic encephalitis - a review. *J Clin Neurosci* 2008; 15: 961-71.
- Bot ST de, Dorresteyn LD, Haaxma CA, Kappelle AC, van de Warrenburg BP. Van psychiatrisch symptoom tot paraneoplastisch syndroom. *Tijdschr Psychiatr* 2008; 50: 603-9.
- Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R, Nevin S. Sub acute encephalitis of later adult life mainly affecting the limbic areas. *Brain* 1960; 83: 357-368.
- Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain* 1968; 91: 481-96.
- Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008; 7: 327-40.
- Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25-36.
- Didelot A, Honnorat J. Update on paraneoplastic neurological syndromes. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 566-72.
- Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, Graus F, Honnorat J, Bertolini G, et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS euronet-work database: A european study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010; 67: 330-5.
- Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135-40.
- Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: Neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123 (Pt 7): 1481-94.
- Voltz R. Paraneoplastic neurological syndromes: An update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Lancet Neurol* 2002; 1: 294-305.

AUTEURS

CHRISTINE DE VRIES, arts niet in opleiding tot specialist, Altrecht ggz, Utrecht.

HENK KOERS, psychiater, St. Antoniusziekenhuis, Nieuwegein.

Correspondentieadres: Henk Koers, afd. Psychiatrie & Psychologie, Postbus 2500, 3430 EM. Nieuwegein.

E-mail: h.koers@antoniusziekenhuis.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 20-8-2012.

SUMMARY

A man with sexual disinhibition caused by paraneoplastic limbic encephalitis – C.L. de Vries, H. Koers –

A 63-year-old man with symptoms of depression and sexual disinhibition was admitted to a psychiatric clinic for the elderly. Because the man's symptoms rapidly became more severe he was referred to the emergency room. There, his illness was diagnosed as paraneoplastic limbic encephalitis with positive anti-Hu antibodies; this is a paraneoplastic neurological syndrome presenting with short-term memory loss, epileptic seizures and psychiatric symptoms. For the prognosis of the illness it is essential that the syndrome is diagnosed as early as possible. Since patients sometimes present with mainly psychiatric symptoms it is important that psychiatrists are fully informed about the symptoms and are able to make an accurate diagnosis.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)2, 129-133]

KEY WORDS limbic encephalitis, paraneoplastic neurological syndromes, small-cell lung carcinoma