

Bewegingsstoornissen bij anti-NMDA-receptorencefalitis

E.H.C.W. VAN DE RIET, S.C. VAN BRONSWIJK, J.N.M. SCHIEVELD

- ACHTERGROND** Anti-N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptorencefalitis (ANMDARE) is een ernstige aandoening die pas sinds 2007 bekend is; deel van de neuropsychiatrische symptomen zijn bewegingsstoornissen.
- DOEL** Bieden van een overzicht van bewegingsstoornissen bij ANMDARE en benadrukken van de complexiteit van deze aandoening wat betreft diagnostiek en behandeling.
- METHODE** Wij voerden een zoekactie uit in PubMed, Medline en Cochrane Library met de zoektermen 'Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis' OR 'anti-NMDA receptor encephalitis' OR 'anti-NMDAR encephalitis' AND 'movement disorders' OR 'catatonia'.
- RESULTATEN** Orofaciale dyskinesieën zijn de meest karakteristieke bewegingsstoornis bij ANMDARE. Bij 80% van de patiënten worden dyskinesieën gezien. Jonge kinderen (< 12 jaar oud) hebben significant vaker bewegingsstoornissen.
- CONCLUSIE** Bewegingsstoornissen zijn een typisch, maar aspecifiek, symptoom van ANMDARE. Doorgaans is er sprake van meer dan één bewegingsstoornis, hetgeen vroegtijdige diagnostiek en adequate behandeling mogelijk compliceert.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)2, 109-113

TREFWOORDEN anti-N-methyl-D-aspartaatreceptorencefalitis, bewegingsstoornissen, katatonie



Anti-N-methyl-D-aspartaatreceptorencefalitis (ANMDARE) is een potentieel levensbedreigende auto-immuunaandoening met een neuropsychiatrische presentatie die voor het eerst werd beschreven door Sansing e.a. (2007).

De exacte prevalentie en incidentie van ANMDARE zijn onbekend. Prüss e.a. (2010) en Granerod e.a. (2010) concludeerden dat 1-4% van de patiënten met een encefalitis ANMDARE heeft. De leeftijd van patiënten varieert van 8 maanden tot 85 jaar; jongvolwassen vrouwen zijn het vaakst aangedaan (Dalmau e.a. 2008; Titulaer e.a. 2013).

Izuka e.a. (2008) onderscheiden vier klinische fasen: de prodromale, psychotische, niet-reactieve en hyperkinetische fase. Sommigen beschrijven nog een vijfde fase: de herstelfase (Poloni e.a. 2010). Doorgaans treden in het beloop van ANMDARE bewegingsstoornissen op (Titulaer e.a. 2013).

Dit was ook het geval bij twee gevalsbeschrijvingen die in 2012 in dit tijdschrift verschenen (Creten e.a. 2012; Waas

& Storm 2012). Creten e.a. beschreven een 9-jarige jongen met aanvankelijk acuut optredende partiële epileptische aanvallen. Daarna ontstonden spraak- en slikmoeilijkheden, gevolgd door een beeld met ernstige katatone opwindig, stereotypieën, afgewisseld met krampen en een tonisch gestrekte houding van de benen, slapeloosheid en dyskinesieën. Ondanks medicatie raakte de jongen in een complete robotachtige toestand met mutisme en brady-motoriek, stereotypieën, iteraties en een lege, starende blik. Zijn klachten verdwenen mede met elektroconvulsie-therapie (ECT).

Waas en Storm beschreven een 17-jarige patiënte met psychiatrische symptomen (hallucinaties en delirante verschijnselen) en katatonie. Later kreeg zij ook neurologische symptomen met epileptische insulten, dyskinesieën (spraakproblemen, sensibiliteitsstoornissen) en autonome dysregulatie. Na behandeling met corticosteroiden en immunoglobulines bereikte zij volledig herstel.

Bij ANMDARE is er sprake van intrathecale productie van IgG-antilichamen tegen de glycinebindende NR1-subunit van de NMDA-receptor (Dalmau e.a. 2011; Prüss e.a. 2010). De diagnose ANMDARE berust op het aantonen van deze antilichamen in liquor of serum. ANMDARE is in een aantal gevallen een paraneoplastisch syndroom. De onderliggende maligniteit is doorgaans een ovariumteratoom; in de cohort van Titulaer e.a. (2013) was dit bij 44% het geval. De behandeling van ANMDARE is zowel gericht op de onderliggende aandoening als op de symptomen. Gezien de ernst van de aandoening is opname op een (pediatrische) intensive care ((P)ICU) in een aantal gevallen noodzakelijk (Dalmau e.a. 2008). Uiteindelijk overlijdt 4-7% van de patiënten (Dalmau e.a. 2011; Titulaer e.a. 2013). In dit artikel bieden wij een overzicht van de bewegingsstoornissen die in dit kader optreden en benadrukken wij de complexiteit voor diagnostiek en behandeling.

METHODE

Op 13 juli 2014 voerden wij een search uit in PubMed, Medline en de Cochrane Library met de zoektermen 'Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis', 'anti-NMDA receptor encephalitis', 'anti-NMDAR encephalitis', 'movement disorders' en 'catatonia'. We beperkten ons tot Engelstalige artikelen, na het verwijderen van dubbele hits resulterend in 73 artikelen. Van deze 73 artikelen werden er 8 geselecteerd op basis van titel en trefwoorden. Vervolgens werden de volledige artikelen gescreend. Geïnccludeerd werden artikelen met bewegingsstoornissen bij ANMDARE als hoofdonderwerp; geëxcludeerd werden gevalbeschrijvingen. Dit resulteerde in 5 geschikte artikelen. Om een goede uitgangsbasis van kennis te genereren hebben wij bovendien 5 andere artikelen geraadpleegd waarnaar in de geselecteerde artikelen werd verwezen.

RESULTATEN

Bewegingsstoornissen komen inderdaad veel voor bij ANMDARE. In de beschrijving van een reeks casussen van Irani e.a. (2010) (44 patiënten, onder wie 31 vrouwen, leeftijd variërend van 2 tot 49 jaar) had 89% een bewegingsstoornis. Ongeveer 60% van de patiënten met ANMDARE heeft meer dan één bewegingsstoornis. In uitzonderlijke gevallen is een bewegingsstoornis het enige symptoom van ANMDARE (Rubio-Agustí e.a. 2011). Bewegingsstoornissen komen voor in de niet-reactieve fase alsook in de hyperkinetische fase.

Niet-reactieve fase

In de niet-reactieve fase is er doorgaans sprake van een hypokinetisch beeld met onder andere stupor, katalepsie, rigiditeit, wasachtige flexibiliteit en mutisme (Dale e.a. 2009; Mohammad e.a. 2013).

AUTEURS

EMMA H.C.W. VAN DE RIET, basisarts, Kennemer Gasthuis, afd. Psychiatrie en Medische Psychologie, Haarlem.

SUZANNE C. VAN BRONSWIJK, arts in opleiding tot psychiater, Mondriaan, Heerlen / MUMC+.

JAN N.M. SCHIEVELD, kinder- en jeugdpsychiater, Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+), afd. Psychiatrie en Psychologie, Divisie Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Maastricht.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Jan N.M. SchievelD, MUMC+, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht.

E-mail: jan.schieveld@mumc.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 21-10-2014.

Hyperkinetische fase

In de hyperkinetische fase gaan centrale hypoventilatie en autonome instabiliteit vaak gepaard met bilaterale dyskinesieën: onwillekeurige, vloeiende, doellose en bijna continu aanwezige bewegingen, waaronder tics, tremoren, chorea, athetose, ballisme, dystonie en myoclonus (Baizabal-Carvalho e.a. 2013; Dale e.a. 2009; Dalmau e.a. 2011; Ferioli e.a. 2010; Irani e.a. 2010; Kleinig e.a. 2008). Tot 80% van de patiënten heeft dyskinesieën (Panzer e.a. 2011). Stereotypische, (semi)ritmische orofaciale dyskinesieën zijn de kenmerkendste bewegingsstoornissen (Dalmau e.a. 2011). De presentatie van orofaciale dyskinesieën is divers: van *snouting* (mogelijk het terugkeren van de primitieve zuigreflex), tot rollen en uitsteken van de tong, 'pruilen' van de lippen, grimassen, fronsen, kauwen en knarsetanden (Kleinig e.a. 2008; Mohammad e.a. 2013). Daarnaast worden oculogyre crisis, blefarospasme en laryngeale dystonie (vocaliseren) gezien, alsook dyskinesieën van de romp en extremiteiten (Dalmau e.a. 2011; Irani e.a. 2010; Mohammad e.a. 2013).

Beeld van ANMDARE bij kinderen

Vooralsnog ontbreken gegevens over hoe de klinische presentatie van ANMDARE bij volwassenen en die bij kinderen zich tot elkaar verhouden. In de door Irani e.a. (2010) beschreven groep had 80% van de kinderen (n = 10) een bewegingsstoornis ten opzichte van alle kinderen (n = 9) in de groep van Baizabal-Carvalho e.a. (2013). Ten opzichte van de andere leeftijdscategorieën (12-18 jaar en 18 jaar en

ouder) hadden jonge kinderen significant vaker bewegingsstoornissen (Titulaer e.a. 2013).

In de door Baizabal-Carvalho e.a. (2013) beschreven groep (n = 9; 5 meisjes; leeftijd variërend van 3 tot 14 jaar) hadden alle kinderen een bewegingsstoornis van de ledematen; vijf kinderen hadden een orofaciale dyskinesie. Zes kinderen hadden meer dan één bewegingsstoornis; één kind had vijf bewegingsstoornissen. Deze observatie wordt gedeeld door andere onderzoekers, die stellen dat orofaciale dyskinesieën bij kinderen vaak onderdeel zijn van een gegeneraliseerde hyperkinetische bewegingsstoornis (Kleinig e.a. 2008; Mohammad e.a. 2013).

DISCUSSIE

Bewegingsstoornissen, wisselend in aard en in ernst, komen veelvuldig voor. Grotere, prospectieve epidemiologische studies ontbreken vooralsnog. Inconsistenties in het classificeren van deze bewegingsstoornissen tussen medisch specialisten/onderzoekers tonen enerzijds de complexiteit ervan aan en bemoeilijken anderzijds juist een betrouwbare beschrijving ervan.

NMDA-receptoren zijn in het brein wijdverspreid aanwezig, met name in de amygdala, hypothalamus, hippocampus en prefrontale cortex. Men postuleert dat een door antilichamen gemedieerde afname van het aantal NMDA-receptoren in het centrale zenuwstelsel leidt tot afname van de activiteit van de NMDA-gemedieerde neurotransmissie met disinhibitie van het striatum vanuit de cortex en dientengevolge bewegingsstoornissen (Kleinig e.a. 2008). Het relatief laat optreden van de bewegingsstoornissen bij ANMDARE is tot op heden onverklaard.

Kernsymptomen

Bij ANMDARE is er doorgaans meer dan één symptoom (Luca e.a. 2011, Titulaer e.a. 2013). Tot de kernsymptomen behoren acute gedragsveranderingen, psychose en katatonie (Titulaer e.a. 2013). Katatonie wordt in de DSM-5 gedefinieerd als een ernstige psychomotore aandoening, met agitatie en/of remming en minstens drie van de twaalf beschreven kenmerken (American Psychiatric Association 2013). Katatonie is een symptomencomplex, net als bijvoorbeeld psychose, optredend in het kader van onder andere diverse psychiatrische en neurologische aandoeningen (van Harten 2005), waaronder ook ANMDARE. In de niet-reactieve fase van ANMDARE staan vooral de motorische symptomen en terugtrekgedrag op de voorgrond, terwijl in de hyperkinetische fase agitatie op de voorgrond staat. Ook andere, bizarre gedragingen zoals grimassen, echolalie en echopraxie worden waargenomen (van de Riet e.a. 2013).

Diagnostiek: multidisciplinair overleg

Het correct classificeren van bewegingsstoornissen bij ANMDARE noodzaakt vaak tot intercollegiaal overleg gezien het aantal, de complexiteit en soms subtiliteit van de bewegingsstoornissen. Correcte classificatie is van essentieel belang voor een adequate behandeling. Ter illustratie: ritmische bewegingen in het gelaat en van de romp en extremiteiten zijn middels observaties moeilijk te onderscheiden van epileptische insulten (Finne Lenoir e.a. 2013; Raha e.a. 2012; Tham & Kong 2012). Stamelou e.a. (2012) suggereren dat dergelijke bewegingsstoornissen wellicht symptomen zijn van een status dissociatus, waarbij er een stoornis is in de centrale regulatie van de bewustzijns-toestanden, waken en (non-)remslaap. Dit zou ook een verklaring bieden voor het optreden van bewegingsstoornissen (in plaats van epileptische insulten) tijdens de slaap. Ook illustratief is het feit dat bij een aantal patiënten zich naast bewegingsstoornissen ook autonome instabiliteit en rigiditeit ontwikkelen met een verhoogde concentratie creatinekinase (CK) in bloed tot gevolg. Symptomen die tevens karakteristiek zijn voor zowel neuroleptisch maligne syndroom als maligne katatonie (Dalmau e.a. 2011; van Harten 2005; van de Riet e.a. 2013). Nauw intercollegiaal overleg met onder anderen neurologen is derhalve van belang.

Behandeling

Bewegingsstoornissen bij ANMDARE reageren doorgaans goed op behandeling met immuunsuppressiva. Symptomatische behandeling van bewegingsstoornissen bij ANMDARE is moeilijk en medicatie die in de psychiatrie wordt voorgeschreven bij extrapiramidale bijwerkingen van antipsychotica vinden om onduidelijke redenen beperkt toepassing (Chapman & Vause 2011; Titulaer e.a. 2013). Desondanks kan bij ernstige bewegingsstoornissen toepassing van antiparkinsonmiddelen, clonidine of tetrabenazine worden overwogen (Baizabal-Cavallo e.a. 2013). Behandeling met klassieke antipsychotica is onderdeel van de behandeling van psychotische symptomen en agitatie bij ANMDARE, maar kan bewegingsstoornissen verergeren (Chapman & Vause 2011; Tham & Kong 2012). Indien er aanwijzingen zijn dat de bewegingsstoornis is ontstaan of verergerd na het starten van een klassiek antipsychoticum valt, afhankelijk van de ernst van de bewegingsstoornis en het effect van de medicatie, te overwegen van antipsychoticum te wisselen. Diepe sedatie heeft een gunstig effect op de bewegingsstoornissen. Dit ondersteunt de hypothese dat de bewegingsstoornissen toe te schrijven zijn aan katatonie, aangezien katatonie effectief kan worden behandeld met hoge doseringen benzodiazepinen. Lorazepam is dan het middel van eerste keuze (van Harten 2005).

Indien hoge doses lorazepam (6-20 mg/dag per os) geen of onvoldoende effect sorteren, moet elektroconvulsiotherapie (ECT) worden overwogen, ook indien katatonie een symptoom is van ANMDARE (van Harten 2005; Taylor & Fink 2003). Maligne katatonie in deze context vormt zelfs een indicatie voor spoed-ECT.

CONCLUSIE

Bewegingsstoornissen zijn een typisch, maar aspecifiek, symptoom van ANMDARE. Patiënten met ANMDARE hebben vaak meer dan één bewegingsstoornis. Bewegingsstoornissen bij ANMDARE vormen een uitdaging voor correcte classificatie, alsook voor behandeling. Mogelijk bemoeilijkt de heterogeniteit en complexiteit van bewegingsstoornissen vroegtijdige diagnostiek en adequate behandeling van ANMDARE.

LITERATUUR

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). Arlington: APA; 2013.
- Baizabal-Carvalho JF, Stocco A, Muscal E, Jankovic J. The spectrum of movement disorders in children with anti-NMDA receptor encephalitis. *Mov Disord* 2013; 28: 543-7.
- Chapman MR, Vause HE. Anti-NMDA receptor encephalitis: diagnosis, psychiatric presentation, and treatment. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 245-51.
- Creten C, van der Zwaan S, Blankespoor RJ, Maatkamp A, Klinkenberg S, van Kranen-Mastenbroek VHJM, e.a. Anti-NMDA-receptorencefalitis: een nieuwe as III-stoornis in de differentiaaldiagnose van desintegratiestoornis van de kinderleeftijd, vroeg optredende schizofrenie en laat optredend autisme. *Tijdschr Psychiatr* 2012; 54: 475-9.
- Dale RC, Irani SR, Brilot F, Pillai S, Webster R, Gill D e.a. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in pediatric dyskinetic encephalitis lethargica. *Ann Neurol* 2009; 66: 704-9.
- Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63-74.
- Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, e.a. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091-8.
- Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, e.a. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25-36.
- Dhossche D, Fink M, Shorter E, Wachtel LE. Anti-NMDA receptor encephalitis versus pediatric catatonia. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 749-50.
- Feroli S, Dalmau J, Kobet CA, Zhai QJ, Broderick JP, Espay AJ. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: characteristics behavioral and movement disorder. *Arch Neurol* 2010; 67: 250-1.
- Finne Lenoir X, Sindic C, van Pesch V, El Sankari S, de Tourtchaninoff M, Denays R, e.a. Anti-N-methyl-D-aspartate encephalitis with favorable outcome despite prolonged status epilepticus. *Neurocrit Care* 2013; 18: 89-92.
- Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, e.a. Anti-N-Methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009; 66: 11-8.
- Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, e.a. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 835-44.
- Harten P van. Katatonie, een syndroom om te herinneren. *Tijdschr Psychiatr* 2005; 47: 371-82.
- Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, e.a. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008; 70: 504-11.
- Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, e.a. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010; 133: 1655-67.
- Kleinig TJ, Thompson PD, Matar W, Duggins A, Kimber TE, Morris JG, e.a. The distinctive movement disorder of ovarian teratoma-associated encephalitis. *Mov Disord* 2008; 23: 1256-61.
- Luca N, Daensgsuwan T, Dalmau J, Jones K, deVeber G, Kobayashi J, e.a. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a newly recognized inflammatory brain disease in children. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 2516-22.
- Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Autoantibody-associated movement disorders. *Neuropediatrics* 2013; 44: 336-45.
- Panzer J, Dalmau J. Movement disorders in paraneoplastic and autoimmune disease. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 346-53.
- Poloni C, Korff CM, Ricotti V, King MD, Perez ER, Mayor-Dubois C, e.a. Severe childhood encephalopathy with dyskinesia and prolonged cognitive disturbances: evidence for anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 78-82.
- Prüss H, Dalmau J, Harms L, Holtje M, Ahnert-Hilger G, Borowski K, e.a. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology* 2010; 75: 1735-9.

- Raha S, Gadgil P, Sankhia C, Udani V. Nonparaneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a case series of four children. *Pediatric Neurol* 2012; 46: 246-9.
- Riet EH van de, Schievelde JN. First-onset psychosis, anti-NMDAR encephalitis, schizophrenia and Consultation-Liaison psychiatry. *Gen Hosp Psychiatry* 2013; 35: 442-3.
- Rubio-Agustí I, Dalmau J, Sevilla T, Bungal M, Beltrán E, Bataller L. Isolated hemidystonia associated with NMDA receptor antibodies. *Mov Disord* 2011; 26: 351-2.
- Sansing LH, Tüzün E, Ko MW, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 291-6.
- Stamelou M, Plazzi G, Lugaresi E, Edwards MJ, Bhatia KP. The distinct movement disorder in anti-NMDA receptor encephalitis may be related to Status Dissociatus: a hypothesis. *Mov Disord* 2012; 27: 1360-3.
- Taylor MA, Fink M. Catatonia in psychiatric classification: a home of its own. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1233-41.
- Tham, SL, Kong, KH. A case of anti-NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) encephalitis: a rehabilitation perspective. *NeuroRehabilitation* 2012; 30: 109-12.
- Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armanque T, Glaser C, Iizuka T, e.a. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 157-65.
- Waas JA, Storm AH. Anti-NMDA-receptorencefalitis; een nog te onbekend neuropsychiatrisch ziektebeeld. *Tijdschr Psychiatr* 2012; 54: 279-83.

SUMMARY

Movement disorders in anti-N-NMDA receptor encephalitis

E.H.C.W. VAN DE RIET, S.C. VAN BRONSWIJK, J.N.M. SCHIEVELD

BACKGROUND Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis (ANMDARE) is a serious disease, that has only been known since 2007; movement disorders form part of the neuropsychiatric symptomatology.

AIM To provide an overview of movement disorders in ANMDARE and to emphasise the complexity of this disease with regard to diagnostics and treatment.

METHOD We searched the literature using PubMed, Medline and Cochrane and the search terms 'Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis' OR 'anti-NMDA receptor encephalitis' OR 'anti-NMDAR encephalitis' AND 'movement disorders' OR 'catatonia'.

RESULTS Orofacial dyskinesia is the most characteristic movement disorder in ANMDARE. Dyskinesia was observed in 80% of the patients; young children (<12 years old) have movement disorders more often.

CONCLUSION Movement disorders are typical but aspecific symptoms of ANMDARE. More than one movement disorder is present in nearly all cases, a factor that can make early diagnosis difficult and can delay the start of appropriate treatment.

TJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)2, 109-113

KEY WORDS anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, catatonia, movement disorders