

Anti-NMDA-receptorencefalitis; een nog te onbekend neuropsychiatrisch ziektebeeld

J.A. WAAS, A.H. STORM

SAMENVATTING Een 17-jarige patiënte maakte anti-NMDA-receptorencefalitis door. Zij vertoonde de kenmerkende psychiatrische symptomen met hallucinaties, delirante verschijnselen en katatonie. Later had zij ook neurologische symptomen met epileptische insulsen, dyskinesieën en sensibiliteitsstoornissen. Behandeling bestond uit corticosteroïden en immunoglobulines. Een jaar na de start van de klachten was patiënte volledig hersteld.

De incidentie van dit ernstige neuropsychiatrische ziektebeeld is nog onduidelijk. De katatone verschijnselen dienen adequaat behandeld te worden met hoge doses benzodiazepines. Door de initiële psychiatrische klachten kunnen patiënten eerst binnen de psychiatrie terechtkomen. Gezien de potentieel levensbedreigende somatische verschijnselen ten gevolge van autonome disregulatie is opname in een algemeen ziekenhuis wenselijk. Vroegtijdige herkenning en behandeling vergroten de kans op herstel.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)3, 279-283]

TREFWOORDEN anti-NMDA-receptorencefalitis, katatonie, psychose

Anti-NMDA-receptorencefalitis (van N-methyl-D-aspartaat) is een recent herkende auto-immuunziekte die nog weinig bekend is. De aan-
doening presenteert zich met symptomen van psychiatrische aard en kan een ernstig beloop hebben.

Wij beschrijven een patiënte die een ziektebeeld doormaakte met achtereenvolgens psychotische symptomen, een katatoon beeld, epileptische insulsen en dyskinesieën. Hierop volgde een differentiaaldiagnostische zoektocht waarin op basis van psychiatrische symptomen behandeling werd ingezet. Als toevalsbevinding stuitte wij op de werkelijke oorzaak, anti-NMDA-receptorencefalitis, waarna gerichte behandeling werd ingezet.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A, een 17-jarige adolescente, werd opgenomen op een psychiatrische jeugdafdeling met sinds 2 weken bestaande verwardheid, onrust en slaapstoornissen. In de periode voor opname was patiënte erg druk met haar havo-eindexamen, werken en uitgaan.

Behalve een delier rond haar 11de jaar (in een periode van koorts), had zij een blanco psychiatrische voorgeschiedenis. De somatische voorgeschiedenis toonde geen bijzonderheden. De familieanamnese vermeldde aan moederszijde angststoornissen en een tante met een schizofreniforme stoornis.

Bij opname viel psychomotore onrust op. Haar bewustzijn was wisselend en haar aandacht was kortdurend te trekken. Het denken was traag en repetitief; ze bleef herhalen: 'ik kan het niet ver-

staan.' Er waren paranoïde ideeën en betrekkingsideeën. De stemming was somber met een gespannen affect. Er was decorumverlies: ze liep naakt over de afdeling en plaste in haar broek. Ze had de afgelopen weken weinig geslapen. Ze at nauwelijks, had moeite met slikken, braakte en was 7 kg afgevallen. Bij opname gebruikte ze risperidon 1 mg, voorgeschreven door de crisisdienst.

Vanwege de schommelingen in het bewustzijn, de korte aandachtsspanne en de formele denkstoornissen leek sprake te zijn van een delier. Lichamelijk onderzoek, bloed- en urineonderzoek toonden geen afwijkingen: temperatuur 37,1°C; pols 78/min regulier en euaal; bloeddruk 125/75 mmHg; spierrigiditeit was afwezig; bloedbeeld en differentiatie waren normaal; elektrolyten, nieren leverfuncties en schildklierfunctie waren niet gestoord. Verder was er normoglykemie, er waren geen aanwijzingen voor sepsis of infectie, en screening op drugsgebruik was negatief. *Treponema pallidum* en *Borrelia burgdorferi* werden uitgesloten. Enkele dagen later werd een eeg gemaakt, dat vooral frontaal vertraagde activiteit toonde. Differentiaaldiagnostisch werd na het minder waarschijnlijk worden van een somatische oorzaak van het vermoede delier op dit moment gedacht aan een psychose. Voor het maligne neurolepticasyndroom waren geen aanwijzingen gezien het ontbreken van spierrigiditeit en hyperthermie.

De ambulante behandeling met risperidon 1 mg had volgens ouders geleid tot stijfheid van de tong. Risperidon werd omgezet naar olanzapine 10 mg 1 dd, gericht op het verminderen van de psychotische klachten. In de daaropvolgende dagen verbeterde het eten langzaam. Bij patiënte ontwikkelde zich flexibilitas cerea (wasachtige buigzaamheid). In haar denken vielen gedachtestops op in combinatie met repetitief denken. Ze bleef onrustig. Haar pijnbeleving was gestoord: ze dronk hete thee in één keer op en liep een brandwond op doordat ze met haar hand tegen een hete verwarming bleef liggen. Differentiaaldiagnostisch werd nu gedacht aan katatonie in het kader van een psychose en er werd gestart met lorazepam 1 mg 3 dd; olanzapine werd gecontinueerd ter

behandeling van de onderliggende psychose. De onrust verminderde.

Vervolgens ontwikkelden zich tonisch-klonische insulten, waarvoor ze werd opgenomen op een afdeling voor kinderneurologie en werd ingesteld op valproïnezuur. Ondanks uitgebreid onderzoek werd geen oorzaak gevonden. De liquor toonde geen bijzonderheden, evenmin als een MRI-scan. Het eeg was ongestoord, hoewel de epileptische insulten door de neuroloog werden geobjectiveerd. Vanwege sterk toenemende onrust keerde patiënte na 2 weken terug op de psychiatrische afdeling.

Bij deze heropname vielen spraakproblemen op: patiënte kwam niet uit haar woorden en bleef hangen in klanken (palilalie). Tevens had zij echolalie, dyskinesieën van de tong en apraxie. Van flexibilitas cerea was geen sprake meer. Ze maakte een sombere indruk. Differentiaaldiagnostisch werd nu gedacht aan katatonie in het kader van een depressie.

Het gebruik van olanzapine werd gestaakt, mede omdat dit middel de prikkeldrempel voor epilepsie kan verlagen. Ter behandeling van de veronderstelde depressie werd gestart met duloxetine, omdat een oom van patiënte baat had gehad bij behandeling met dit middel. Tegelijkertijd werd lorazepam geleidelijk opgehoogd tot 4 mg 3 dd. Langzamerhand verbeterde haar spraak, versnelde haar denken, werd haar onrust minder, en verbeterde haar zelfzorg. De dyskinesieën van de tong verminderden. Haar stemming verbeterde snel. Vanwege het snelle effect leek de verbetering vooral het effect van lorazepam en leek er geen depressie aanwezig te zijn.

Toen de klachten grotendeels in remissie waren, bleek uit eerder ingezet bloedonderzoek waarvan de uitslag laat bekend werd, dat patiënte anti-NMDA-receptorencefalitis had. Haar klachten bleken hier precies bij te passen.

BESPREKING

Literatuuronderzoek

De receptor van N-methyl-D-aspartaat (NMDA) is betrokken bij het glutamaatsysteem. Stoffen die deze receptor blokkeren, kunnen psychotische klachten veroorzaken (Dalmau e.a. 2011). Bij anti-NMDA-receptorencefalitis zijn er auto-antilichamen tegen de NMDA-receptor, waardoor een neuropsychiatrisch beeld ontstaat. Het beeld is nog weinig beschreven en onderzocht, maar mogelijk is het een relatief veelvoorkomende oorzaak van encefalitis (Gable e.a. 2009).

Dalmau e.a. (2008) beschreven 100 patiënten met dit ziektebeeld. Patiënten waren vooral jongvolwassen vrouwen met een mediane leeftijd van 18-23 jaar. De ziekte komt vaak voor in combinatie met een ovariumteratoom. Bij 5% van de mannelijke patiënten werd een maligniteit aangetroffen (Dalmau e.a. 2011).

De ziekte heeft een typisch beloop. Vaak begint deze met psychiatrische stoornissen die kunnen bestaan uit hallucinaties, paranoïdie en waanachtige ideeën, afgevlakt affect, angst en bizar gedrag. Er zijn vaak stoornissen van het kortetermijngeheugen en persoonlijkheidsveranderingen (Dalmau e.a. 2008). Hierdoor kan een patiënt in een psychiatrische kliniek terechtkomen wegens vermoeden van een psychose. Mogelijk gaan bij een deel van de patiënten een licht koortsende periode, hoofdpijn en niet-welbevinden aan de ziekte vooraf. Er zijn echter weinig aanwijzingen gevonden voor infectieuze oorzaken (Dalmau e.a. 2011).

Binnen 3 weken ontwikkelen zich bij het merendeel van de patiënten epileptische insulten (Dalmau e.a. 2008). Opvallend is dat op het eeg vaak geen specifiek focus wordt gevonden. Bijna alle patiënten die Dalmau e.a. onderzochten, kregen vervolgens last van bewustzijnsdalingen en kregen katatone klachten, waarbij agitatie, rigiditeit en onbeweeglijkheid elkaar afwisselden. Deze klachten traden ook op bij patiënten die niet met antipsychotica behandeld werden (Dalmau e.a.

2011). Bij een aanzienlijk deel van de patiënten ontstond autonome instabiliteit gekenmerkt door tachycardie, bradycardie, dysthermie, bloeddrukwisselingen en hypersalivatie. Veel patiënten belandden vanwege respiratoire problemen op de intensive care. Een deel overleed hieraan.

Vervolgens kregen veel van hun patiënten dyskinesieën (vooral orofaciaal), zoals grimassen, bruxisme, vreemde oogbewegingen, tremor en myoklonieën. Na deze fase volgde geleidelijk herstel. Uit het onderzoek van Dalmau e.a. blijkt dat 75% van de patiënten restloos herstelde, terwijl 25% overleed of ernstige restsymptomen hield. De auteurs zagen daarbij vooral aandachts- en planingsproblemen, impulsiviteit en slaapproblemen. Bij veel patiënten bestaat amnesie voor de ziekte-episode (Dalmau e.a. 2008).

Aanvullend onderzoek

De anti-NMDA-receptorantilichamen kunnen in bloed en liquor worden aangetoond. Daling van de antilichaamtiter correleerde met verbetering van het beeld. Bloedonderzoek toont verder geen duidelijke afwijkingen. Liquoronderzoek kan een lymfocyttaire pleiocytose tonen en een verhoging van het eiwit, maar milder dan bij virale encefalitis. Bij alle patiënten moet onderzoek plaatsvinden naar een onderliggende tumor, vooral het ovariumteratoom en een testiculaire stamceltumor. Periodieke screening hiernaar gedurende 2 jaar wordt aanbevolen. Een MRI-scan toont over het algemeen geen of lichte, voorbijgaande afwijkingen (Dalmau e.a. 2011). Het eeg toont vaak een diffuse vertraging, maar geen focale afwijkingen ondanks de epileptische insulten (Gable e.a. 2009).

Behandeling en prognose

Dalmau e.a. (2011) adviseren zo vroeg mogelijk te starten met toediening van immunoglobulines (5 dagen i.v. 0,4 g/kg/dag) en methylprednisolon (5 dagen i.v. 1 g/dag). Bij onvoldoende effect na 10 dagen raden zij behandeling met

cyclofosfamide en rituximab aan. Als een eventuele onderliggende tumor wordt verwijderd, is de kans op genezing groter. Vanwege een recidiefkans van 20-25% adviseren ze voortgezette immunosuppressie gedurende minimaal 1 jaar.

Verdere beloop

Nadat de diagnose anti-NMDA-receptorencefalitis bij onze patiënte was gesteld, bleek het beeld zoals dat in de literatuur wordt beschreven, overeen te komen met haar ziektebeloop. Een acuut ontstane periode van verwardheid met delirante en psychotische klachten werd gevolgd door katatonie verschijnselen, epileptische insulten en dyskinesieën. De katatonie had sneller met adequate doses lorazepam behandeld moeten worden, zonder het onderzoek naar een onderliggende oorzaak te staken. Ook bij adolescenten moet men lorazepam hoog durven te doseren, zo nodig intraveneus. Katatonie kan beter in kaart worden gebracht met de 'Bush-Francis catatonia rating scale' (van Harten 2005).

Op het moment dat de diagnose anti-NMDA-receptorencefalitis bij onze patiënte werd gesteld, was de ziekte over haar hoogtepunt heen. Spontane verbetering is eerder beschreven, maar ging veelal gepaard met een langer ziektebeloop. Aangezien 25% van de patiënten aan de ziekte overlijdt of ernstige restsymptomen houdt, is niet behandelen met ontstekingsremmers risicovol (Dalmau e.a. 2011). Patiënte had geen ovariumteratoom. Geleidelijk werd lorazepam afgebouwd zonder dat de katatonie terugkeerde. Duloxetine werd afgebouwd; wij hebben niet de indruk dat dit middel effect heeft gehad.

Concentratie-, overzichts- en planningsproblemen bleven bestaan. Daarom werd, in overleg met de neuroloog, besloten haar te behandelen met immunoglobulines en prednison: 5 dagen Nanogam 27.200 mg 1 dd i.v., daarna 3 dagen prednison 1 g 1 dd i.v. en daarna prednison 60 mg 1 dd oraal. Daarna waren ook deze klachten sterk verminderd.

Een jaar na de start van de klachten functioneerde patiënte weer op haar oude niveau. Door de prednison was zij helaas aangekomen in gewicht. Net als andere patiënten met dit ziektebeeld had zij grotendeels amnesie voor de gebeurtenissen.

Opname in algemeen ziekenhuis

Anti-NMDA-receptorencefalitis is een neuropsychiatrisch ziektebeeld, waarvoor, door de initiale presentatie met psychiatrische klachten, vaak verwijzing naar de psychiatrie plaatsvindt. Gezien de risico's die vooral de autonome disregulatie met zich meebrengt, is behandeling in een algemeen ziekenhuis wenselijk. Echter, de psychiatrische symptomen kunnen een opname op een dergelijke afdeling ernstig compliceren. Door de aard van de klachten en de leeftijd waarop deze ziekte zich veelal presenteert, is het aannemelijk dat een deel van de patiënten ten onrechte wordt behandeld vanwege schizofrenie. Hoe vaak dit ziektebeeld voorkomt, is onduidelijk; vermoedelijk zijn meer patiënten met anti-NMDA-receptorencefalitis in de psychiatrie terechtgekomen. Bij uitblijven van de juiste behandeling kunnen ernstige restverschijnselen optreden met vooral frontale symptomen die moeilijk te onderscheiden zijn van negatieve symptomen. Nader onderzoek is nodig om hierop meer zicht te krijgen.

CONCLUSIE

Anti-NMDA-receptorencefalitis is een weinig bekende oorzaak van een neuropsychiatrisch ziektebeeld. Het is belangrijk hieraan te denken, omdat vroegtijdige behandeling complicaties voorkomt en de prognose verbetert.

LITERATUUR

- 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, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld M, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in

patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63-74.

Gable MS, Gavali S, Radner A, Tilley DH, Lee B, Dyner L, e.a. Anti-NMDA -receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 1421-9.

Harten PN van. Katatonie, een syndroom om te herinneren. *Tijdschr Psychiatr* 2005; 47: 371-82.

AUTEURS

JOOST WAAS is kinder- en jeugdpsychiater, Accare Drenthe/Overijssel, kliniek de Ruyterstee, Smilde.

ARIEN STORM is kinder- en jeugdpsychiater, Accare Drenthe/Overijssel.

Correspondentieadres: Joost Waas, Accare, locatie de Ruyterstee, Fazantenlaan 1, 9422 EZ Smilde.

E-mail: j.waas@accare.nl

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 21-7-2011.

SUMMARY

Anti-NMDA-receptor encephalitis; a neuropsychiatric illness requiring further study – J.A. Waas, A.H. Storm –

We describe the case of a 17-year-old girl with anti-NMDA-receptor encephalitis. She had the characteristic psychiatric symptoms such as hallucinations, delirious and bizarre behaviour, and catatonic symptoms. She later also displayed neurological symptoms such as epileptic seizures, dyskinesias and sensitivity disturbances. After treatment with corticosteroids and immunoglobulins patient recovered completely. Potentially lethal symptoms can arise from the autonomic dysregulation. The incidence of this disorder has not yet been established. The catatonic features should be treated adequately with high doses of benzodiazepines. Because patients usually present with psychiatric symptoms, treatment often starts in a psychiatric setting. In view of the serious somatic complications it is desirable that the patient be treated in a general hospital. Early diagnosis and treatment are very important because the chances of recovery are thereby enhanced.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)3, 279-283]

KEY WORDS anti-NMDA-receptor encephalitis, catatonia, psychosis