GEVALSBESCHRIJVING

Anti-NMDA-receptorencefalitis: een nieuwe as III-stoornis in de differentiaaldiagnose van desintegratiestoornis van de kinderleeftijd, vroeg optredende schizofrenie en laat optredend autisme[1]

C. CRETEN, S. VAN DER ZWAAN*, R.J. BLANKESPOOR*, A. MAATKAMP, S. KLINKENBERG, V.H.J.M. VAN KRANEN-MASTENBROEK, J. NICOLAI, D.M. DHOSSCHE, J. VAN OS, J.N.M. SCHIEVELD

SAMENVATTING *Desintegratiestoornis van de kinderleeftijd (CDD), vroeg optredende schizofrenie (EOS) en laat optredend autisme (LOA) vertonen overeenstemming in beloop: aanvankelijk een normale ontwikkeling, gevolgd door acute neuropsychiatrische regressie in sociale interactie en communicatie, en een afname in intelligentie en in dagelijks functioneren. Een 9-jarige jongen werd opgenomen op de kinderafdeling met acuut optredende partiële epileptische aanvallen. Zijn toestand evolueerde naar een beeld dat overeenkwam met CDD, EOS en LOA. Na intensief vervolgonderzoek werd anti-NMDA-receptorencefalitis gediagnosticeerd. Bij een dergelijk beloop dient men anti-NMDA-receptorencefalitis te overwegen als mogelijke organische oorzaak van de syndromale presentatie van CDD, EOS en LOA.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)5, 475-479]

TREFWOORDEN anti-NMDA-receptor encefalitis, differentiaaldiagnostiek, 'CDD EOS LOA', niet aangeboren hersenletsel

Desintegratiestoornis van de kinderleeftijd (CDD), ook bekend als syndroom van Heller, wordt gekenmerkt door een ernstige regressie die volgt op een normale ontwikkeling (APA 2000). Na de eerste twee jaar (maar voor de leeftijd van 10 jaar), vertoont het kind een klinisch significant verlies in reeds aangeleerde vaardigheden in minstens twee van de volgende domeinen: expressieve of receptieve taal, sociale vaardigheden of adaptief gedrag, spel of motorische vaardigheden, en darm- of blaascontrole.

Vroeg optredende schizofrenie (EOS) ontstaat voor de leeftijd van 17 jaar en wordt gekenmerkt door een (vaak) ernstige achteruitgang van gedrag en cognitieve vaardigheden, sociale isolatie, vreemde preoccupaties en psychotische verschijnselen (APA 2000).

Laat optredend autisme (LOA) ontstaat na de leeftijd van 3 jaar en wordt vaak veroorzaakt door een organische aandoening. Kenmerken zijn een in eerste instantie normale ontwikkeling, gevolgd door plotse regressie van sociale interactie en communicatieve vaardigheden met een beperkt repertoire van activiteiten en interesses (APA 2000).

Alle drie deze syndromen hebben ook gemeen dat ze frequent gepaard gaan met ernstige conatieve (de motoriek en wil betreffende) stoornissen en dat hun eindstadia geheel of gedeeltelijk over-

eenkomen met Bleulers '4 A's'-karakterisering van de defectschizofrenie: affectvervlakking, autisme, ambivalentie en associatiestoornissen (Bleuler 1950). Dit eindbeeld is daarnaast ook een van de gemeenschappelijke uitkomsten (*final common pathways*) van ernstig niet aangeboren hersenletsel (NAH) (Gualtieri 2002; Lishman 1987). Deze beelden worden soms niet als zodanig herkend, waardoor ze alle gediagnosticeerd worden als 'autismespectrumstoornis' (ASS). CDD, EOS en LOA moeten echter als belangrijke specifieke differentiaaldiagnoses worden beschouwd bij een plots ontstane regressie.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 9-jarige jongen, werd opgenomen op de kinderafdeling wegens acuut optreden van partiële epileptische aanvallen. De patiënt had geen psychiatrische voorgeschiedenis en functioneerde zeer goed, zowel in sociaal opzicht als op school. De eeg's vertoonden, buiten initiële epileptische afwijkingen gedurende de eerste dagen, diffuse vertraagde activiteit. In de liquor werden oligoklonale banden gevonden. Op basis hiervan werd de neurologische diagnose atypische kinderepilepsie met centrotemporale pieken gesteld.

Tijdens de opname ontstonden bij patiënt spraak- en slikmoeilijkheden, die over een periode van tien dagen evolueerden naar een beeld met ernstige katatone opwinding, stereotypieën, afgewisseld met: krampen en een tonisch gestrekte houding van de benen, slapeloosheid en dyskinesieën. Als aanvulling op de anti-epileptica werden corticosteroïden voorgeschreven en de katatonie werd behandeld met benzodiazepines. Gedurende drie maanden werd lorazepam voorgeschreven, waarvan acht dagen in een maximale dosering van 18 mg per dag.

Ondanks deze medicaties raakte de jongen een maand later in een complete robotachtige toestand: er was sprake van mutisme en negativisme en op motorisch vlak zagen we bradymotoriek, stereotypieën, iteraties en een lege, starende blik.

FIGUUR 1 *Het huis van Pipo*

Tevens negeerde hij elke vorm van contact met wie dan ook. Gezien de hele evolutie naar dit eindstadium werd bij dit beeld door de kinderpsychiatrie de tentatieve diagnose LOA gesteld, met als differentiaaldiagnose CDD en EOS.

Na uitgebreid en herhaald diagnostisch onderzoek werd aan het eind van de maand uiteindelijk de diagnose anti-NMDA-receptorencefalitis gesteld (NMDA: N-methyl-D-asparaginezuur), dit op basis van sterk verhoogde titers van antilichamen tegen de NMDA-receptor in de liquor en licht verhoogde titers in het serum.

Vanwege onvoldoende effect van alle voorgaande behandelingen werd additioneel elektroconvulsietherapie (ECT) gestart vanwege de ernstige aanhoudende katatone symptomen, en werd monoklonale antilichaambehandeling (rituximab) toegevoegd. De patiënt kreeg gedurende vijf weken wekelijks tweemaal ECT toegediend. Hierbij had hij goede insulten. Het dramatische beeld verbeterde zeer geleidelijk en ten slotte sprak hij ook weer vloeiend en maakte hij spontaan blije tekeningen (figuur 1: 'Het huis van Pipo', anderhalf jaar na het stellen van de diagnose). Rond die tijd had hij nog als laatste restverschijnsel enkel lichte cognitieve problemen.

BESPREKING

De NMDA-receptor is een ligandgebonden kationkanaal en speelt een cruciale rol in synaptische transmissie en plasticiteit. Dit receptorsysteem is onder andere ook belangrijk in de anesthesiologie. De receptoren zijn voornamelijk te vinden in de amygdala, hypothalamus, prefrontale cortex en hippocampus, en ze binden glycine, respectievelijk glutamaat. Er wordt verondersteld dat overactiviteit een onderliggend mechanisme kan zijn bij epilepsie, dementie en cerebrovasculaire accidenten, terwijl onderactiviteit in verband wordt gebracht met psychose. Antilichamen tegen deze receptoren kunnen resulteren in anti-NMDA-receptorencefalitis. Ze verlagen het aantal NMDA-receptoren op de celoppervlakte en het aantal NMDA-receptorclusters in postsynaptische dendrieten (Braakman e.a. 2011; Chapman & Vause 2011).

De diagnose anti-NMDA-receptorencefalitis wordt gesteld op basis van aanwezige antilichamen in de liquor; in het serum kunnen tevens lagere titers gevonden worden. Klinische kenmerken van anti-NMDA-receptorencefalitis zijn acute neuropsychiatrische symptomen zoals angst, agressie, agitatie, gedragsveranderingen en katatonie, wanen en hallucinaties en progressief spraakverval. Daarnaast zijn er neurologische symptomen zoals dyskinesie, abnormale bewegingen die lijken op epileptische aanvallen en autonome disregulaties (Dalmau e.a. 2008). De aandoening komt regelmatig voor als paraneoplastisch syndroom in het kader van maligniteiten, voornamelijk bij ovariumteratomen. Zonder adequate behandeling kan anti-NMDA-receptorencefalitis een dodelijk beloop hebben (Dalmau e.a. 2008). Aangezien de aandoening pas in 2007 beschreven is, zijn er nog geen prevalentiecijfers per leeftijdscategorie.

CDD, EOS en LOA hebben alle een vergelijkbaar beloop: aanvankelijk is er een normale ontwikkeling, gevolgd door (plotselinge) neuropsychiatrische regressie (APA 2000). Deze aandoeningen worden gezien als 'functionele' psychiatrische stoornissen, maar de evidente achteruitgang en slechte prognose zijn sterk suggestief voor een onderliggende organische aandoening. Dit lijkt vooral het geval te zijn bij kinderen die tevens katatonie vertonen en/of een normale ontwikkeling hadden tot de leeftijd van 5 jaar.

Bij onze patiënt werd LOA overwogen: (1) vanwege de samenhang met neurologische stoornissen (Van Engeland & Buitelaar 2008); (2) omdat dit een bekend eindstadium is van niet aangeboren hersenletsel; (3) vanwege de snelle en ernstige progressie van de symptomen, die niet wordt gezien bij EOS; (4) omdat de afwezigheid van positieve symptomen EOS minder waarschijnlijk maakt; (5) aangezien het ontstaan van de symptomen op deze leeftijd, de zeldzame prevalentie en het uiteindelijk goedaardig beloop CDD onwaarschijnlijk maakt; (6) vanwege de aanwezigheid van

katatonie (Dhossche & Wachtel 2010; Schieveld 2006).

CONCLUSIE

Als we de essentiële kenmerken van zowel het acute beeld als het eindstadium van CDD, EOS en LOA vergelijken met die van anti-NMDA-receptorencefalitis in alle stadia, dan zien we dat de kernsymptomen overeenkomen, zoals duidelijk blijkt uit onze gevalsbeschrijving. Wij concluderen dat anti-NMDA-receptorencefalitis moet worden overwogen op as III als mogelijke onderliggende oorzaak bij syndromale as I-presentaties van CDD, EOS en LOA. Verder zijn er waarschijnlijk patiënten bij wie men CDD, EOS of LOA heeft gediagnosticeerd, bij wie men thans de diagnose anti-NMDA-receptorencefalitis zou moeten stellen. Ook concluderen wij dat meer onderzoek naar anti-NMDA-receptorencefalitis dringend nodig is. Tot slot vragen wij ons af of de opstellers van de toekomstige DSM5 en ICD-11 de aandoening 'regressieve autismespectrumstoornis' (zoals CDD, EOS, LOA), veroorzaakt door anti-NMDA-receptorencefalitis, niet beter kunnen excluderen en specificeren, naar analogie van de handelwijze bij de DSM-IV-TR wat betreft het rettsyndroom.

NOOT

1 De ziektegeschiedenis uit dit artikel werd eerder beschreven in *The Lancet* onder de titel: '*Late onset autism and anti-NMDA-receptor encephalitis*' (2011; 378: 98). Afgedrukt met toestemming.

Patiënt en zijn ouders gaven toestemming voor publicatie van dit artikel. Prof. dr. A. Korebrits, kinder- en jeugdpsychiater, gaf zijn 'third opinion' en onderschreef de indicatie voor ECT; B.M.G. Arts, psychiater, en dr. M.A. Richardson, anesthesioloog, verrichtten de ECT; Anton Wolters, destijds semiarts kinder- en jeugdpsychiatrie, assisteerde bij het afronden van dit artikel.

LITERATUUR

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington: APA; 2000.

Bleuler E. Dementia praecox; or the group of schizophrenias. (vert. J. Zinkin). New York: Internat Univ Press, 1950.

Braakman HMH, Moers-Hornikx VMP, Arts BMG, Hupperts RMM, Nicolai J. Pearls & Oy-sters: electroconvulsive therapy in anti-NMDA receptor encephalitis. Neurology 2011; 75: e44-6.

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, Nicolai J, van Os J, e.a. Late onset autism and anti-NMDA-receptor encephalitis. Lancet 2011; 387: 98.

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.

Dhossche DM, Wachtel LE. Catatonia is hidden in plain sight among different pediatric disorders: a review article. Pediatr Neurol 2010; 43: 307-15.

Gualtieri CT. The static neurobehavioral syndromes. In: Gualtieri CT, red. Brain injury and mental retardation: psychopharmacology and neuropsychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 123-50.

Lishman WA. Organic psychiatry: the psychological consequences of cerebral disorder. Oxford: Blackwell; 1987.

Schieveld JNM. Case reports with a child psychiatric exploration of catatonia, autism, and delirium. In: Dhossche DM, Wing L, Ohta M, Neumärker KJ, red. catatonia in autism spectrum disorders. International Review of Neurobiology. Vol 72. London: Academic Press; 2006. p. 195-204.

Van Engeland H, Buitelaar JK. Autism Spectrum Disorders. In: Rutter M, Taylor EA, Bishop DVM, Pine DS, Scott S, Stevenson J, e.a., red. Child and adolescent psychiatry. Malden: Blackwell; 2008. p. 759-81.

AUTEURS

*Beide auteurs hebben in gelijke mate geparticipeerd.

CAROLINE CRETEN, arts in opleiding tot psychiater, Afd. Psychiatrie & Psychologie, Maastricht UMC+, Maastricht.

SANNE VAN DER ZWAAN, arts in opleiding tot psychiater, afd. Psychiatrie & Psychologie, Maastricht UMC+, Maastricht.

ROOS J. BLANKESPOOR, senior student neuropsychologie, afd. Psychiatrie & Psychologie, Maastricht UMC+, Maastricht.

ARJEN MAATKAMP, arts in opleiding tot neuroloog, afd. Neurologie, Maastricht UMC+, Maastricht.

SYLVIA KLINKENBERG, neuroloog, afd. Neurologie, Maastricht UMC+, Maastricht.

VIVIANNE H.J.M. VAN KRANEN-MASTENBROEK, neuroloog, afd. Klinische Neurofysiologie, Maastricht UMC+, Maastricht.

JOOST NICOLAI, neuroloog, afd. Neurologie, Maastricht UMC+, Maastricht.

DIRK M. DHOSSCHE, hoogleraar Kinder- en Jeugdpsychiatrie, afd. Psychiatrie, Universiteit van Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi, VS.

JIM VAN OS, hoogleraar Psychiatrie, afd. Psychiatrie & Psychologie, Maastricht UMC+, Maastricht.

JAN N.M. SCHIEVELD, kinder- en jeugdpsychiater, afd. Psychiatrie & Psychologie, Maastricht UMC+, Maastricht.

Correspondentieadres: dr. Jan N.M. Schieveld, afd. Psychiatrie, Maastricht UMC+, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht.
E-mail: jan.schieveld@mumc.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 31-8-2011.

SUMMARY

Anti-NMDA-receptor encephalitis: a new axis-III disorder in the differential diagnosis of childhood disintegrative disorder, early onset schizophrenia and late onset autism – C. Creten, S. van der Zwaan, R.J. Blankespoor, A. Maatkamp, S. Klinkenberg, V.H.J.M. van Kranen-Mastenbroek, J. Nicolai, D.M. Dhossche, J. van Os, J.N.M. Schieveld –
Childhood disintegrative disorder (CDD), early onset schizophrenia (EOS), and late onset autism (LOA) often follow a similar course: initially, development is normal, then there is a sudden neuropsychiatric deterioration of social interaction and communication skills, which is combined with a decline in intelligence and reduction in daily activities. A 9-year-old boy was admitted to the paediatric ward with acute onset of secondary epileptic seizures. It was not long until the boy's symptoms resembled that of patients with CDD, EOS and LOA. Intensive tests led to the diagnosis of anti-NMDA-receptor encephalitis. Anti-NMDA-receptor encephalitis should be regarded as a possible organic cause underlying the syndromal presentation of CDD, EOS and LOA.
[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)5, 475-479]

KEY WORDS anti-NMDA-receptor encephalitis, differential diagnosis, 'CDD EOS LOA', traumatic brain injury