

# Auditieve hallucinaties bij een zwangere patiënte op basis van auto-immuunencefalitis

E.M. Beeldman, J.J. Ribbens, I.M. van Vliet

**Samenvatting** We zagen een zwangere vrouw met nieuw ontstane auditieve hallucinaties, die aanvankelijk naar de psychiater werd verwezen. De dag na beoordeling door de crisisdienst traden er epileptische insulten op en bleken de klachten te berusten op een auto-immuunencefalitis. Zij werd behandeld door de neuroloog met methylprednisolon en immunoglobulines. Zij herstelde volledig en is à terme bevallen van een gezonde zoon. In dit artikel beschrijven wij het beloop, de diagnostische overwegingen, het belang van alertheid op een somatische oorzaak en van intercollegiale samenwerking.

Psychiatrische symptomen zoals angst en auditieve hallucinaties kunnen veel verschillende oorzaken hebben, waarbij zowel somatische als psychiatrische aandoeningen in de differentiaaldiagnose staan. Wanneer zulke klachten bij een zwangere patiënte ontstaan, wordt de differentiaaldiagnose nog uitgebreider omdat ook specifieke zwangerschapsgerelateerde aandoeningen kunnen ontstaan. Goede diagnostiek en intercollegiale samenwerking zijn dan van extra belang. Wij beschrijven in dit artikel een zwangere patiënte met psychiatrische symptomen, die primair naar de psychiater was verwezen en bij wie er sprake bleek te zijn van een somatische oorzaak van de klachten.

## CASUS

Patiënte A, een 30-jarige vrouw die bij aanmelding 22 weken zwanger was van haar eerste kind, werd via de huisarts naar de crisisdienst verwezen vanwege psychotische klachten. Zij had volgens de verwijsbrief een blanco psychiatrische en somatische voorgeschiedenis. Vijf maanden eerder was zij verwezen naar de polikliniek van de ggz vanwege een vermoeden op ADHD. De intake hiervoor had nog niet plaatsgevonden. Zij had sinds twee weken het idee dat de meubels in huis karakters hadden en ze hoorde de meubels tegen haar praten. De eerste klacht die ze zelf opgemerkt had, was hoofdpijn, die voelde als een band om haar hoofd. Enkele dagen later kwamen daar de stemmen en gedachtes bij. De stemmen waren voor haar realistisch. Zij was toenevend angstig en vergeetachtig, waarbij zij bijvoorbeeld vergat het fornuis en haar elektrische tandenborstel uit te zetten. Zij was tevoren niet somatisch ziek geweest.

Heteroanamnestisch bevestigde haar partner het verhaal van patiënte. Hij gaf aan dat hij haar een paar nachten ervoor schokkende bewegingen had zien maken in haar slaap, maar dat de huisarts aangegeven had dat dit bij hoesten paste.

Bij beoordeling door de crisisdienst werd een nerveuze, zwangere vrouw gezien, die sinds enkele weken hoofdpijn en akoestische hallucinaties had, waarbij zij zich erg ongerust maakte over de gezondheid van de foetus. Zij keek, volgens het verslag van de crisisdienst, tijdens het gesprek schichtig om zich heen en was snel afgeleid door de hallucinaties. Lichamelijk onderzoek inclusief oriënterend neurologisch onderzoek was niet afwijkend. Na overleg met de huisarts en de verloskundige werd een somatische oorzaak niet waarschijnlijk geacht en werden de klachten geduid als psychotische symptomen bij stress en mogelijk onderliggende ADHD. Een spoedafpraak voor verdere diagnostiek op de polikliniek psychiatrie van de ggz werd gemaakt voor de week erna.

Een dag later werd zij met de ambulance naar de SEH van het algemeen ziekenhuis gebracht nadat haar partner 112 had gebeld vanwege een wegraking met daarbij symmetrische trekkingen van armen en benen. Bij aankomst in het ziekenhuis bleek er sprake van een tonisch-klonisch epileptisch insult. Zij maakte op de SEH nog drie tonisch-klonische insulten door, die alle gecoupeerd werden met midazolam (2 dd 5 mg en 1 dd 7,5 mg) en er werd gestart met het anti-epilepticum levetiracetam 2 dd 1500 mg. Er waren geen evidente triggers voor de epileptische insulten.

Patiënte werd ter observatie opgenomen op de Intensive Care. Ondanks het gestarte anti-epilepticum bleven er epileptische insulten optreden, waarop zij werd overgeplaatst naar de afdeling Neurologie in ons academische

## AUTEURS

**Ellen Beeldman**, arts in opleiding tot psychiater, Parnassia Groep, Den Haag.

**Juul Ribbens**, psychiater, POP-polikliniek, St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht, destijds psychiater, psychiatrisch consultatieve dienst, Leids Universitair Medisch Centrum.

**Irene van Vliet**, psychiater, POP-polikliniek, Leids Universitair Medisch Centrum.

## Correspondentie

Ellen Beeldman (e.beeldman@parnassiagroep.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 25-3-2024.

## Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2024;66(6):278-281

ziekenhuis voor verdere diagnostiek en behandeling, met de neuroloog als hoofdbehandelaar en betrokkenheid van de gynaecoloog in verband met de zwangerschap. Alhier had patiënte naast gegeneraliseerde insuluten ook focale insuluten. Er werd een eeg gemaakt waarop frequente (meermaals per uur) elektrografische insuluten zichtbaar waren. Alle epileptische activiteit was afkomstig uit de rechter hemisfeer, met name temporaal. Op de MRI-scan van de hersenen werden een verhoogd T2-sigitaal en zwelling van de cortex in de temporaalkwab rechts en in de hippocampus gezien, die deden denken aan een encefalitis. Liquoronderzoek was negatief op DNA van varicella-zoster- en herpes-simplexvirus. Pre-eclampsie werd uitgesloten en het toestandsbeeld werd geïdentificeerd als passend bij een auto-immuunencefalitis en diagnostiek naar antistoffen werd ingezet. Er waren geen aanwijzingen voor een onderliggende neoplasie, zoals een teratoom. De anti-epileptica lamotrigine (2 dd 100 mg) en oxcarbazepine (2 dd 300 mg) werden toegevoegd aan de behandeling met levetiracetam. Er bleef sprake van frequente insuluten, waarna ook een clonazepam-perfusor werd gestart. Vanwege de werkdiagnose auto-immuunencefalitis werd methylprednisolon 1000 mg per dag gedurende vijf dagen gegeven.

De hallucinaties bleven aanwezig na de stootkuur methylprednisolon, waarop werd besloten om de psychiatrische consultatieve dienst in consult te vragen voor diagnostiek naar de oorzaak van de hallucinaties. Bij ons gaf patiënte aan dat zij sinds twee weken het idee had dat de meubels en planten in huis tegen haar praatten. De meubels zeiden bijvoorbeeld 'Wie ben je?', 'Wat doe je?' en 'Wat eet je?'. De klachten waren nu al minder na de kuur methylprednisolon. Wel hoorde zij nog een melodie komen uit het eeg-apparaat, een zoemend geluid uit de hoek van de kamer en echo's als ze zelf praatte. Ook hoorde zij soms honden blaffen terwijl die er niet waren. Zij was zich er nu van bewust dat deze geluiden niet echt waren. Daarnaast had zij het idee dat alle geluiden extra hard bij haar binnenkwamen.

De klachten waren plotseling ontstaan en waren niet voorafgegaan door een prodromale fase met griepachtige symptomen, behalve enkele dagen bandvormige hoofdpijn. Zij had deze klachten nooit eerder gehad. Wel had zij op haar 16de jaar behandeling gehad bij een psychiater vanwege somberheid en suïcidale gedachten, waarvoor zij cognitieve gedragstherapie kreeg met goed effect. Haar partner gaf aan dat hij, een dag nadat de eerste hallucinaties waren ontstaan, trekkingen in het gezicht van patiënte had gezien, maar dat ze dat niet als epileptische activiteit herkend hadden. Er waren geen bewegingsstoornissen, motorische uitval of autonome disfunctie (geweest).

We concludeerden dat patiënte (onder andere muzikale en vocale) auditieve hallucinaties had, die waren ontstaan in de zwangerschap en in de tijd snel werden gevolgd door epileptische insuluten. Vanwege de aard van de hallucinaties (pratende meubels en planten, horen van melodieën, echo's horen van eigen stemgeluid), het tijdsbeloop, de lokalisatie van epileptische activiteit in de rechter temporaalkwab en het ontbreken van formele denkstoornissen bij psychiatrisch onderzoek werden de hallucinaties in overleg met de neuroloog geïdentificeerd als passend bij de auto-immuunencefalitis en werd een primair psychotische stoornis minder waarschijnlijk geacht. Er werd in overleg met patiënte, partner en neuroloog niet gestart met een antipsychoticum, maar het effect van de methylprednisolon werd eerst afgewacht. Na de stootkuur methylprednisolon kon de clonazepam worden gestopt en werden er geen insuluten meer geobserveerd. Wel was er nog steeds sprake van auditieve (pseudo)hallucinaties, zoals het horen van melodieën, die milder en minder frequent aanwezig waren vergeleken met bij opname. Aanvullende diagnostiek in liquor en serum naar antistoffen, die een auto-immuunencefalitis veroorzaken, stond nog in. Omdat de hallucinaties nog aanwezig waren, hadden we, ondanks de afwezigheid van insuluten, het vermoeden dat de auto-immuunencefalitis nog niet geheel in remissie was en

wilden we haar in overleg met de neuroloog opgenomen houden ter observatie. Patiënte had echter een sterke ontslagwens omdat zij verwachtte thuis beter te zullen herstellen en zij ging tegen medisch advies in naar huis. Een dag later kwam zij terug naar het ziekenhuis vanwege een mogelijk recidiefinsult en werd ze opnieuw opgenomen op de afdeling Neurologie.

Gedurende deze opname waren er wisselende trekkingen in het gelaat met sporadisch overstrekken van de ledematen. Zij hoorde soms nog melodieën, echo's en blaffende honden. De MRI-scan van de hersenen toonde verbetering van het beeld vergeleken met de eerdere MRI-scan van vóór de methylprednisolonkuur. Vanwege het vermoeden op een persisterend actieve auto-immuunencefalitis werd door de neuroloog gestart met intraveneuze immunoglobulines (twee gram per kilogram lichaamsgewicht verspreid over vijf dagen). De gynaecoloog kwam regelmatig langs bij patiënte ter controle en geruststelling, waarbij er op obstetrisch gebied geen bijzonderheden waren. Twee dagen na het afronden van de kuur immunoglobulines waren de trekkingen verdwenen, was er geen sprake meer van hallucinaties en kon zij goed hersteld zonder klachten of symptomen naar huis worden ontslagen. Zij was bij ontslag ruim 24 weken zwanger.

Patiënte werd na ontslag nog tweemaal gezien op de polikliniek Psychiatrie en werd verder gevolgd door de afdelingen Neurologie en Gynaecologie. Alle auto-immuunantistoffen in de liquor en in het serum bleken negatief (anti-GAD, NMDA, AMPA, LGI1, GABA-b, GABA-a, CASPR2, DPPX, anti-glycinereceptor). De oxcarbazepine kon nog tijdens de zwangerschap geheel worden afgebouwd. Patiënte had geen epileptische insulden, hoofdpijn, hallucinaties of cognitieve klachten meer. Zij was bij 38 weken en 5 dagen spontaan en vlot bevallen van een gezonde zoon met een goede start en een geboortegewicht op het 15de percentiel. De kinderarts vond bij controle geen bijzonderheden en zag geen indicatie voor verdere controle op de polikliniek Kindergeneeskunde.

## BESPREKING

Auto-immuunaandoeningen komen vaker voor bij vrouwen dan bij mannen en ontstaan vaak vóór of tijdens de vruchtbare leeftijd. De zwangerschap is een extra kwetsbare periode, met name door hormonale en immunologische veranderingen. Het beloop van een bestaande auto-immuunaandoening tijdens de zwangerschap is wisselend. Soms treedt de aandoening juist voor het eerst op tijdens de zwangerschap of direct erna.<sup>1</sup> Een auto-immuunencefalitis is een zeldzaam ziektebeeld, met een geschatte prevalentie van 0,8-1 per 100.000 persoonsjaren.<sup>2</sup> Vanwege de zeldzaamheid zijn er weinig data beschikbaar over het voorkomen hiervan tijdens de zwangerschap. Er zijn slechts enkele casusbeschrijvingen beschikbaar.<sup>3</sup> Bij een auto-immuu-

nencefalitis produceert het eigen immuunsysteem antistoffen tegen neuronale eiwitten, wat kan leiden tot psychiatrische symptomen. Klassieke symptomen zijn: stoornissen in het kortetermijngeheugen, insulden en psychiatrische symptomen, zoals angst, wanen, en hallucinaties.<sup>3</sup> Vaak worden er bij een auto-immuunencefalitis naast psychiatrische symptomen ook neurologische symptomen gevonden, zoals bewegingsstoornissen, motorische uitval of autonome disfunctie. De aard en de inhoud van de hallucinaties bij onze patiënte (horen praten van meubels en planten, horen van melodieën en horen van echo's van eigen stemgeluid) leken minder kenmerkend voor een primaire psychotische stoornis (bijvoorbeeld stemmen horen) en leken meer te passen bij een neurologische aandoening. Een auto-immuunencefalitis reageert vaak goed op immunotherapie, zoals prednisolon en immunoglobulines en heeft dan een goede prognose, mits de aandoening op tijd herkend en behandeld wordt.<sup>4</sup>

In eerdere casusbeschrijvingen over zwangere patiënten met een auto-immuunencefalitis hebben auteurs vooral de symptomen en het beloop bij een specifieke vorm van een auto-immuunencefalitis beschreven, namelijk anti-NMDA-receptorimmuunencefalitis. Bij al deze patiënten (n = 11) was er sprake van psychotische symptomen bij de vastgestelde auto-immuunencefalitis en de meesten werden behandeld met immunotherapie, waarbij meer dan 90% (n = 10) na behandeling een goede neurologische uitkomst had. De meeste baby's van een moeder met een auto-immuunencefalitis gedurende de zwangerschap waren gezond. Wel werd meer dan de helft van de baby's prematuur geboren (n = 6; 55%). Over de langetermijntuitkomsten is weinig bekend, maar de prognose lijkt gunstig. Van de 11 baby's uit deze case serie waren er van 9 baby's follow-updata beschikbaar. Zij werden 7 tot 96 maanden (mediaan 18 maanden) gevolgd en er werden geen ontwikkelingsachterstanden of afwijkend gedrag vastgesteld.<sup>5</sup>

In een recente systematische review werden slechtere prognostische uitkomsten gevonden, waarbij meer dan de helft van de zwangere vrouwen (n = 21; 49%) neurologische restklachten had na een doorgemaakte auto-immuunencefalitis zoals lichte cognitieve functiestoornissen. Een hoger risico op miskramen werd met name bij een auto-immuunencefalitis in het eerste trimester gezien. Behandeling met eerstelijns immunotherapie zoals prednisolon of intraveneuze immunoglobulines lijkt veilig gedurende de zwangerschap en wordt geassocieerd met een laag risico op het ontstaan van aangeboren afwijkingen. Bij de baby's (n = 33) die werden geïncludeerd in deze systematische review werden geen neurologische of ontwikkelingsstoornissen gezien.<sup>6</sup> Data over de recidiefkans bij een volgende zwangerschap hebben wij niet terug kunnen vinden in de literatuur behalve de beschrijving van één casus van een vrouw die een auto-immuunencefalitis kreeg tijdens haar eerste zwangerschap die recidiveerde tijdens een volgende zwangerschap.<sup>7</sup> Er is onderzoek gedaan naar de recidief-

kans van een auto-immuunencefalitis bij de algemene populatie, waarbij deze wordt geschat tussen 10 en 35% bij een auto-immuunencefalitis die geassocieerd is met antistoffen tegen neuronale oppervlakte-eiwitten. Hierbij moeten we wel opmerken dat deze cijfers volgen uit retrospectief observationeel onderzoek en dat verschillende vormen van bias en confounding een rol kunnen spelen. Over de recidiefkans bij een seronegatieve auto-immuunencefalitis zijn geen cijfers bekend.<sup>8</sup>

Onze patiënte meldde zich aanvankelijk met alleen hoofdpijn en auditieve hallucinaties die tijdens de zwangerschap waren ontstaan. Dit werd gediagnosticeerd als primair psychiatrisch en daarom werd ze in eerste instantie door een psychiater beoordeeld. Gedurende het ziektebeloop ontstonden er epileptische insulpen en raakte de neuroloog als primaire behandelaar betrokken. Bij verdere gezamenlijke diagnostiek bleek het te gaan om een auto-immuunencefalitis. Er kon geen specifiek antilichaam worden aangetoond, maar de MRI-resultaten en het beloop waren bewijzend voor de diagnose. Behandeling met een antipsychoticum werd in samenspraak met patiënte niet noodzakelijk geacht. Patiënte herstelde volledig, zonder restverschijnselen, na immunotherapie en beviel na ruim 38 weken zwangerschap van een gezond kind.

## CONCLUSIE

Met het beschrijven van deze casus willen we de aandacht vestigen op auto-immuunencefalitis als mogelijke oorzaak van (neuro)psychiatrische klachten en symptomen, zeker als deze tijdens de zwangerschap ontstaan. Het is belangrijk om ook bij aanvankelijk enkel psychotische klachten alert te blijven op de mogelijkheid van een somatische oorzaak en dit mee te nemen in de diagnostische overwegingen. Bij onze patiënte bleek het te gaan om een auto-immuunencefalitis die succesvol werd behandeld met methylprednisolon en immunoglobulines, waarna zij volledig herstelde en een gezond kind kreeg.

## LITERATUUR

- 1 De Carolis S, Moresi S, Rizzo F, e.a. Autoimmunity in obstetrics and autoimmune diseases in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019; 60: 66-76.
- 2 Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, e.a. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol* 2018; 83: 166-77.
- 3 de Witte L, Kromkamp M, Schoenmaker N, e.a. Auto-immune encefalitis in psychiatrische praktijk. *Tijdschr Psychiatr* 2015; 57: 446-51.
- 4 Nissen MS, Ryding M, Meyer M, e.a. Autoimmune encephalitis: Current knowledge on subtypes, disease mechanisms and treatment. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2020; 19: 584-98.
- 5 Joubert B, García-Serra A, Planagumà J, e.a. Pregnancy outcomes in anti-NMDA receptor encephalitis: Case series. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7: e668.
- 6 Dono F, Consoli S, Tappatà M, e.a. Autoimmune encephalitis during pregnancy: A diagnostic and therapeutic challenge – a systematic review with individual patients' analysis and clinical recommendations. *Epilepsia Open* 2023; 8: 1221-40.
- 7 Liu H, Chen X. Recurrent anti-NMDAR encephalitis during pregnancy combined with two antibodies positive. *Arch Womens Ment Health* 2021; 24: 1045-50.
- 8 Abboud H, Probasco J, Irani SR, e.a. Autoimmune encephalitis: Proposed recommendations for symptomatic and long-term management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; 92: 897-907.