

Laattijdige herkenning van anti-NMDA-receptorencefalitis: interdisciplinaire tunnelvisie?

S. Wouters, K. Van Laere, F-L. De Winter

Samenvatting Anti-NMDA-receptorencefalitis is een auto-immuunziekte die bij aanvang van het ziekteverloop vaak begint met aspecifieke en heterogene neuropsychiatrische symptomen. Dit bemoeilijkt een snelle en accurate diagnose. Laattijdige diagnosestelling heeft echter een negatieve invloed op morbiditeit en mortaliteit. We beschrijven een 36-jarige patiënte bij wie de aandoening begon met een psychotische depressie, waarbij pas na uitvoerig diagnostisch onderzoek anti-NMDA-receptorencefalitis werd vastgesteld. Neurologische symptomen werden ten onrechte toegeschreven aan het psychiatrisch ziektebeeld of als bijwerking van de behandeling geduid. Wij geven een overzicht van klinische aspecten, kenmerkende psychiatrische symptomen, diagnostiek, behandeling en prognose van anti-NMDA-receptorencefalitis.

De laatste decennia werden verschillende oorzaken van auto-immuunencefalitis beschreven die gepaard kunnen gaan met neuropsychiatrische symptomen. De meest voorkomende is anti-NMDA-receptorencefalitis (geschat op 1,5 per miljoen per jaar wereldwijd), waarbij lichaamseigen antilichamen gericht tegen de NR1-subunit van NMDA-receptoren in de hersenen typische symptomen als gedragsveranderingen, psychose, epileptische insulten en bewegingsstoornissen tot gevolg hebben.¹ In de meerderheid van de gevallen betreft het een paraneoplastisch syndroom, waarbij ovariële teratomen het vaakst voorkomen.

Psychiatrische symptomen maken gewoonlijk deel uit van het initiële beeld en zijn in sommige gevallen zelfs de enige symptomen.² De weinig specifieke en heterogene neuropsychiatrische symptomen bemoeilijken echter een vlotte herkenning van dit ziektebeeld. De ernstige morbiditeit die geassocieerd kan zijn met deze aandoening (zoals autonome disfunctie, cognitieve stoornissen en hypoventilatie) en het risico op een fatale afloop, maken een tijdige diagnose echter cruciaal, zeker omdat de aandoening in ongeveer 80% van de gevallen goed te behandelen valt.¹

Aan de hand van de klinische casus van een patiënte met initieel een psychotisch depressief toestandsbeeld, waarbij laattijdig anti-NMDA-receptorencefalitis werd vastgesteld, bespreken we de kenmerkende psychiatrische symptomen, de diagnostische procedure, de prognose en zowel curatieve als ondersteunende behandeling van deze aandoening. We benadrukken ook het belang van een interdisciplinaire diagnostische benadering om tunnelvisie te voorkomen, waarbij symptomen enkel vanuit een psychiatrisch verklaringsmodel geduid zouden worden, los van een breder medisch denkkader.

CASUSBESCHRIJVING

Patiënte A, een 36-jarige vrouw, werd door haar huisarts verwezen naar de spoedgevallendienst wegens het sinds enkele dagen ontstaan van een snel progressief toestandsbeeld gekenmerkt door gedesorganiseerd gedrag, uitgesproken achterdocht en angst. De psychiatrische voorgeschiedenis bestond enkel uit episodes met sub-syndromale depressieve symptomen telkens volgend op een miskraam. Vanuit de heteroanamnese bleek er sinds zes maanden sprake van aanhoudende klachten van somberheid en affectabiliteit na een relatiebreuk. Patiënte werd opgenomen op de psychiatrische afdeling van een algemeen ziekenhuis (PAAZ). Er was sprake van achterdocht, angst en gespannenheid, motorische onrust en sombere stemming. Initieel werd een kortdurende psychotische stoornis vermoed en werden olanzapine 10 mg en clotiapine 40 mg voorgeschreven. Kort daarop deed zich een gegeneraliseerd epileptisch insult voor. Klinisch neurologisch onderzoek was zonder bijzonderheden, en noch biochemische metabole screening, noch een CT-scan van de hersenen kon een epileptogene oorzaak aantonen. Clotiapine werd stopgezet omdat antipsychoticageïnduceerde epilepsie werd vermoed.

Over een periode van twee weken was er een verdere klinische achteruitgang met het ontstaan van mutisme, visuele hallucinaties, extreme angst, anorexie en urinaire incontinentie. Wegens het vermoeden van een psychotische depressie met katatone kenmerken werd patiënte doorverwezen naar een psychiatrisch centrum voor behandeling met elektroconvulsiotherapie (ECT). De daaropvolgende twee weken vertoonde patiënte een sterk fluctuerend toestandsbeeld met afwisselend

AUTEURS

Shana Wouters, psychiater, OPZ Geel.

Koen Van Laere, nucleair geneeskundige, UZ Leuven, departement Beeldvorming & Pathologie, KU Leuven.

François-Laurent De Winter, psychiater, UPC KU Leuven, campus Gasthuisberg, departement Neurowetenschappen, KU Leuven.

Correspondentie

Shana Wouters (shana.wouters@opzgeel.be)

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 8-2-2024.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2024;66(4):221-225

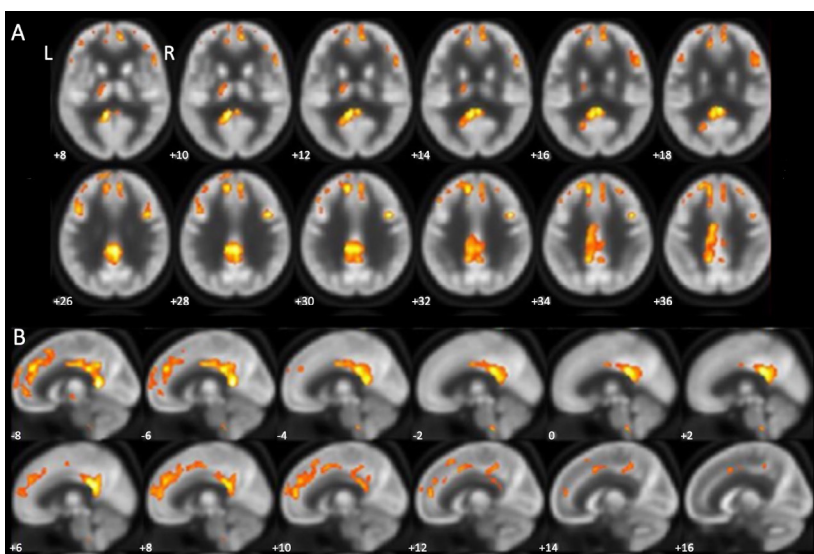
agitatie en stupor. Er was autonome instabiliteit en een beperkte perorale intake. Op de *Bush-Francis Catatonia Rating Scale* (BFCRS) scoorde ze 23, wat als duidelijk afwijkend beschouwd kan worden. Wegens ernstige dehydratatie met tachycardie werd patiënte voor acute somatische diagnostiek naar de spoedgevallendienst overgebracht, waar intraveneus vochttherapie werd toegediend. Daar vond tevens een neurologisch consult plaats, waarbij geen neurologische diagnose werd gesteld. Ook een delier werd, gezien het ontbreken van duidelijke precipiterende en/of voorbeschikende factoren, minder waarschijnlijk geacht. Het eeg toonde een licht vertraagd ritme, zonder specifieke afwijkingen. Een MRI-scan van de hersenen toonde aspecifieke en geringe foci van *fluid attenuated inversion*

recovery(FLAIR)-hyperintensiteit in de subcorticale witte stof, o.a. frontaal rechts en pariëtaal links.

Onder behandeling met lorazepam 3 x 2,5 mg per dag en bitemporale ECT driemaal per week klaarde het katatone toestandbeeld na twee weken geleidelijk op (score 7 op BFCRS). Angst, achterdocht en affectabiliteit traden echter op de voorgrond. Ondanks verbetering van de perorale inname en het hervatten van een normaal voedingspatroon, zette het gewichtsverlies verder door. Somatisch klinisch onderzoek aangevuld met een routinematige bloedcontrole, radiografie van de thorax en echografie van het abdomen/kleine bekken was zonder bijzonderheden.

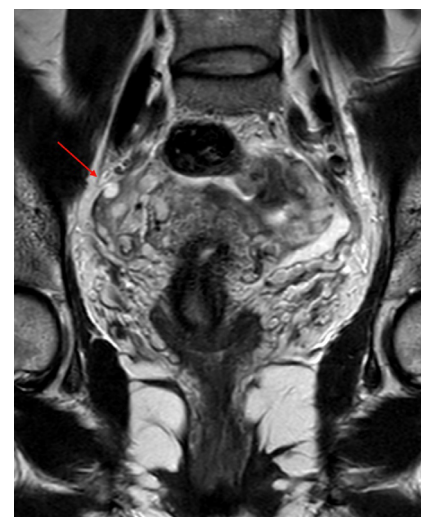
Voortbouwend op de werkhypothese van een psychotische depressie werd quetiapine (met verlengde afgifte)

Figuur 1. FDG-PET-opname van de hersenen



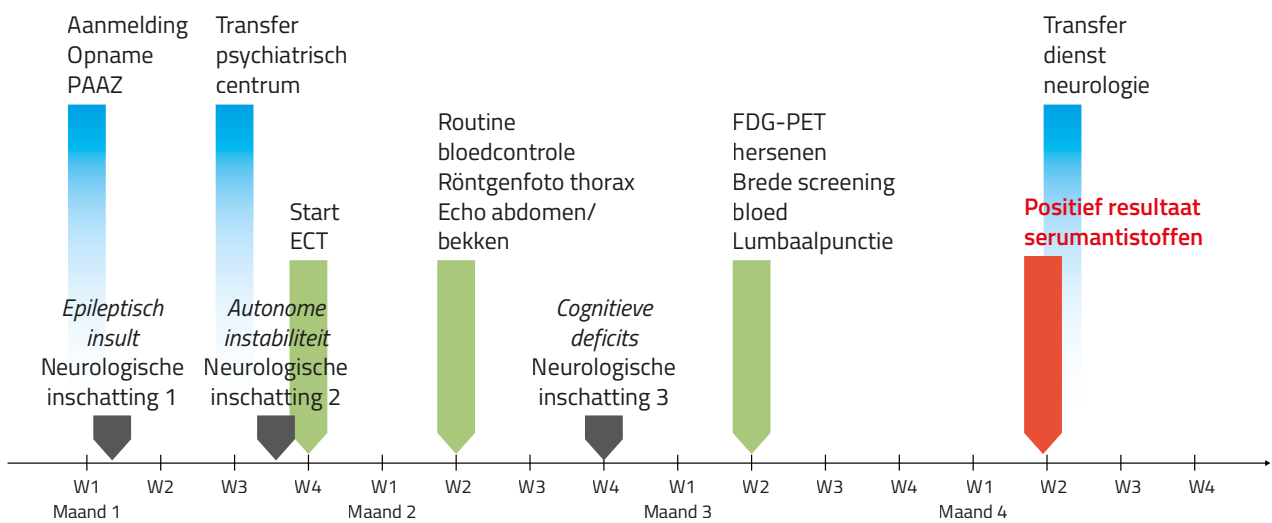
Significante clusters hypometabolisme vergeleken met leeftijdsgematchte controlesubjecten, getoond op MNI-template²; A: transversale doorsnedes; B: midsagittale doorsnedes, telkens met MNI-coördinaten (van Montreal Neurological Institute). Kleurencodering illustreert statistische T-waarden. Neurologische oriëntatie (L = links, R = rechts).

Figuur 2. T2-gewogen MRI met coronale doorsnede van het bekken met aanduiding van ovarieel teratoom in rechter ovarium



Figuur 3. Schematische weergave van chronologisch verloop van de casus

Behandelverloop



opgestart en opgebouwd tot 600 mg per dag. Dit ging gepaard met een verbetering van de angstsymptomen en de emotionele instabiliteit.

In de daaropvolgende weken werden cognitieve symptomen prominent. Er was sprake van desoriëntatie in trias en een stoornis van het episodisch geheugen met anterograde amnesie. Klinisch neurologisch onderzoek toonde geen bijzonderheden, behalve levendige, maar symmetrische peesreflexen. Ook vier weken na stopzetting van de ECT-behandeling was er geen klinische verbetering van de geheugenfunctie. Omdat een MRI-scan van de hersenen geen significante afwijkingen toonde, werd een ¹⁸F-fluorodeoxyglucose(FDG)-PET-scan van de hersenen uitgevoerd ter evaluatie van het glucosemetabolisme in het kader van een mogelijke neurodegeneratieve oorzaak of auto-immuunencefalitis. Deze toonde uitgesproken hypometabolisme ter hoogte van de gyrus cinguli posterior alsook hypometabolisme prefrontaal bilateraal (meest uitgesproken links) en ter hoogte van de gyrus cinguli anterior (zie **figuur 1**).

Aanvullend werd een brede screening uitgevoerd door een bloedafname en een lumbaalpunctie met bepaling van antistoffen voor verschillende infectieziekten (o.a. hiv, ziekte van Lyme, syfilis en herpes simplex), biomarkers voor de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Creutzfeldt-Jakob, alsook bepaling van intra- en extracellulaire neuronale antistoffen.

Anti-NMDA-receptorantistoffen waren positief in zowel serum (titer 1/100) als cerebrospinaal vocht. Behandeling met methylprednisolon 1 g IV gedurende vijf dagen, vijf sessies plasmafereze gevolgd door rituximab 500 mg IV éénmaal per week gedurende vier weken, ging gepaard met afname van deficits in het episodisch geheugen.

MRI van de ovaria toonde een ovarieel teratoom rechts met diameter 12 mm (zie **figuur 2**). Ovariëctomie werd

uitgevoerd. Quetiapine kon volledig worden afgebouwd. Voor verdere cognitieve revalidatie werd patiënte doorverwezen naar een residentiële revalidatiesetting voor personen met niet-aangeboren hersenletsel (NAH)-problematiek. Een jaar nadat de diagnose gesteld was, werden alsnog subjectieve klachten van het episodische geheugen en aanhoudende vermoeidheid gerapporteerd. Patiënte slaagde er in zelfstandig te leven en voor haar kinderen te zorgen, maar werkhervatting bleek niet mogelijk. **Figuur 3** illustreert het chronologisch verloop van de casus.

BESPREKING

We voerden een literatuurstudie uit via PubMed en Embase met diverse zoekstrings met combinaties en variaties van indextermen gericht op ‘anti-NMDA-receptorencefalitis’ en ‘psychiatrische symptomen’. In de referentielijsten van geselecteerde artikelen zochten we naar aanvullende relevante publicaties.

Psychiatrische symptomen bij anti-NMDA-receptorencefalitis

Anti-NMDA-receptorencefalitis ontstaat meestal subacuut en kan zich gedurende het verloop van de ziekte op heterogene wijze presenteren. Klassiek onderscheidt men neurologische symptomen (epileptische insulden en bewegingsstoornissen), psychiatrische symptomen, gedragsproblemen, cognitieve stoornissen en autonome instabiliteit.^{3,4} Psychopathologische symptomen doen zich frequent voor en komen typisch vroeg in het ziekteverloop voor. Bij een verfijndere onderverdeling van deze symptomen onderscheidt men vijf categorieën: gedragsproblemen (68%), psychose (67%), stemmingsstoornissen (47%), katatonie (30%) en slaapproblemen

(21%). Een cluster van zeven psychiatrische symptomen, bestaande uit agitatie, agressie, hallucinaties, wanen, mutisme, irritabiliteit, labiliteit van stemming en depressieve stemming, lijkt deze categorieën het best te representeren.⁵

Bevestigde anti-NMDA-receptorencefalitis met enkel psychiatrische symptomen is zeldzaam en doet zich slechts in ongeveer 4% van de gevallen voor.^{2,3} Dan observeert men vooral wanen, stemmingsstoornissen (manie en affectabiliteit) en agressie. In de meerderheid van deze gevallen is er sprake van een recidief van anti-NMDA-receptorencefalitis.²

De differentiaaldiagnose met een depressie, een psychose zonder onderliggende somatische aandoening of zelfs een neurocognitieve stoornis is vaak moeilijk op klinische basis. Een acuut begin van de klachten met de opmerkelijke combinatie van stemmings- en psychotische symptomen wordt als kenmerkend gezien, maar komt bijvoorbeeld ook voor bij een post-partum-psychose of (subsyndroom) delirium.⁵ Cognitieve moeilijkheden en negatieve symptomen zoals alogia komen bij een psychotische stoornis zoals schizofrenie vaak pas later in het ziekteverloop voor.⁶

Rol van technische onderzoeken

Antilichamen in cerebrospinaal vocht en serum

Het detecteren van IgG-antilichamen tegen de NR1-subunit van de NMDA-receptor in cerebrospinaal vocht (CSV) zorgt voor een zekerheidsdiagnose.⁷ Ongeveer 68% van de gevallen test ook positief in serum.⁸ Andere typische, maar minder specifieke, bevindingen bij CSV zijn pleiocytose (60-80%), een verhoogde IgG-index (50%) of de aanwezigheid van oligoklonale banden (50%).⁹ Wegens de hoge sensitiviteit van NMDA-receptorantilichamen bij CSV is het uitvoeren van een lumbaalpunctie bij vermoeden van anti-NMDA-receptorencefalitis van doorslaggevend belang. Bij een acuut psychiatrisch zieke patiënt is de praktische uitvoering hiervan echter vaak niet evident. Bepaling van antilichamen in serum kan dan een – weliswaar minder sensitief – alternatief zijn.^{3,8}

MRI-scan van de hersenen

Op een MRI-scan van de hersenen zijn afwijkingen zichtbaar in 36-47% van de gevallen.^{3,10} Karakteristiek zijn T2/FLAIR-hyperintensiteiten, meestal zichtbaar in de mediale temporaalkwab en/of frontaalkwab, soms enkel ter hoogte van de hippocampus (28%) of in combinatie hiermee (44%). Hippocampale letsels zijn geassocieerd met een slechtere prognose.¹⁰ Aantasting van grijze stof is even frequent als aantasting van witte stof.¹¹

FDG-PET-scan van de hersenen

Hypermetabolisme zoals bij andere auto-immune encefaliden komt voor, in het bijzonder mediaal temporaal (ongeveer 11%) en ter hoogte van de basale ganglia (ongeveer 62%). Vaak gaat dit echter gepaard met diffuus hypometabolisme, zowel frontaal als in de

posterieure associatieve cortex.^{12,13} Vaker dan bij andere auto-immune encefaliden komt ook occipitaal hypometabolisme voor.¹⁴

In deze casus waren er op de MRI-scan van de hersenen geen kenmerkende afwijkingen, terwijl er op de FDG-PET-scan van de hersenen hypometabolisme werd aangetoond, zowel prefrontaal als pariëtaal. Waar de sensitiviteit van een MRI-scan nogal laag lijkt, zeker in een acute setting, ligt de sensitiviteit voor een FDG-PET-scan rond de 88%.^{13,15} Dit onderstreept de meerwaarde van het uitvoeren van een FDG-PET-scan bij de differentiaaldiagnostiek van een anti-NMDA-receptorencefalitis.

Eeg

Naar schatting is het eeg in 83% van de gevallen afwijkend. Een normaal eeg sluit anti-NMDA-receptorencefalitis dus niet uit. De meest voorkomende afwijkingen zijn focale of diffuse vertraging en afwijkingen binnen het deltaspectrum zoals de 'extreme deltabrush', een continu deltaritme van 1-3 Hz met gesuperponeerde pieken.^{3,16} De aanwezigheid van extreme deltabrushes wordt geschat op 10-15% en is geassocieerd met een ernstiger ziekteverloop. Afwijkingen op het eeg worden vaak meer uitgesproken enkele weken na de start van de symptomen.¹⁷

Overige onderzoeken

Bij 27-48% van de gevallen van anti-NMDA-receptorencefalitis wordt een teratoom gerapporteerd.¹⁸ Histopathologisch worden in zo'n teratoom vaak atypische neuronen gevonden vergelijkbaar met een ganglioglioom en ganglioneuroblastoom in het centrale zenuwstelsel.¹⁹ Een transvaginale echografie of echografie van het scrotum, CT/MRI-scan van het abdomen of *whole-body*-FDG-PET-scan dient als aanvulling in de diagnostiek om de mogelijke aanwezigheid van een teratoom te bevestigen.^{18,20}

Behandeling

Eerstelijns immunotherapie (steroiden, intraveneuze immunoglobulines of plasmaferese) en/of tweedelijns immunotherapie (rituximab of cyclofosfamide) vormen de basis van de behandeling. Bij visualisatie van een tumorale oorsprong wordt tumorectomie zo mogelijk uitgevoerd.²¹ Ook indien een teratoom niet kan worden gevisualiseerd, dient een oöfrectomie overwogen te worden als het klinisch beeld suggestief is, aangezien teratomen soms microscopisch klein of extraovarieel voorkomen.¹⁸

Er bestaan geen richtlijnen voor de behandeling van psychiatrische symptomen bij anti-NMDA-receptorencefalitis, maar evidentie uit casusstudies suggereert dat het gebruik van benzodiazepines alsook stemmingsstabilisatoren zoals quetiapine en valproïnezuur gunstig kan zijn. Potente dopaminereceptorantagonisten zoals haloperidol worden afgeraden vanwege motorische bijwerkingen.^{22,23} Omdat de psychiatrische symptomen vaak erg therapieresistent blijken, kan een combinatie van verschillende psy-

chofarmaca nodig zijn.³ Dit is niet zonder risico, aangezien er evidentie is voor intolerantie voor antipsychotische medicatie en een verhoogd risico op het maligne antipsychoticasyndroom bij anti-NMDA-receptorencefalitis.²³ Bij katatonie wordt ECT aanbevolen, maar ook voor andere psychiatrische symptomen kan ECT als adjuvans bij de oorzakelijke behandeling gebruikt worden.²⁴

Prognose

Ongeveer 75% van de patiënten met anti-NMDA-receptorencefalitis herstelt volledig of houdt slechts lichte klachten. De overige 25% houdt blijvende ernstige symptomen of overlijdt. De mortaliteit wordt geschat op 4%.²² Ook bij patiënten die uitsluitend psychiatrische symptomen vertonen, vindt men een vergelijkbare prognose.² Morbiditeit en mortaliteit zijn afhankelijk van de snelheid waarmee een adequate behandeling wordt ingesteld. De ernst van het ziektebeloop lijkt niet geassocieerd te zijn met morbiditeit of mortaliteit op langere termijn.⁷ Een normaal eeg is mogelijk een positieve predictieve factor voor een kortere opnameduur en een betere uitkomst.¹⁷ Verstoord bewustzijn wordt gezien als een negatieve prognostische factor, ook wanneer wordt gecorrigeerd voor tijd tussen de start van de symptomen en behandeling.⁸

Zo'n 76% van de patiënten met anti-NMDA-receptor-encefalitis zou cognitieve deficits ervaren enige tijd na de behandeling. Een interval van meer dan drie maanden tussen de aanvang van symptomen en de start van behandeling leidt tot een achtmaal hoger risico op een negatieve cognitieve uitkomst. Andere negatieve predictoren zijn een niet-paraneoplastische oorzaak van de encefalitis en opname op een intensievezorgeenheid. Patiënten die na een snelle eerstelijnsbehandeling ook nog een immunotherapeutische tweedelijnsbehandeling krijgen, lijken op termijn verbale episodische geheugentaken beter uit te voeren (vergelijkbaar met gezonde controlepersonen) dan degenen die deze niet ontvingen.²¹ Neuropsychologische sequellen kunnen echter persisteren ondanks een snelle en effectieve behandeling. Uiteindelijk zal zo'n 74% van alle patiënten een matig tot goed niveau van cognitief functioneren bereiken. Cognitieve deficits worden vooral waargenomen binnen het episodisch geheugen (56%) en executief functioneren (49%), maar ook verwerkingssnelheid, aandachtsfuncties, taal, visuospatiële en sociale cognitie kunnen aangetast zijn. De globale intelligentie lijkt behouden te blijven.²⁵

REFLECTIE CASUS: TUNNELVISIE

We bespraken de casus van een 36-jarige vrouw met bevestigde anti-NMDA-receptorencefalitis die zich initieel uitte als een psychotische depressie met katatone kenmerken, waarbij gedurende het ziekteverloop de neurologische symptomen als gevolg van tunnelvisie foutief gekaderd werden vanuit een louter psychiatrisch verklaringmodel. Ook bij sequentiële klinische evalu-

atie door drie verschillende neurologen werd steeds de werkhypothese van een primair psychiatrische ziekte naar voren geschoven. Zowel het als normaal beschouwde klinisch neurologisch onderzoek als de specifieke bevindingen op het eeg en de MRI-scan van de hersenen hebben ertoe geleid dat het cerebrosпинаal vocht pas laat onderzocht werd. De praktische moeilijkheid om een lumbaalpunctie uit te voeren bij een patiënt die psychiatrisch erg ziek was, speelde eveneens een rol. Bepaling van antistoffen op serum is dan meer evident, maar minder sensitief.^{7,8} Een FDG-PET-scan van de hersenen kan in zulke situaties, zoals in deze casus geïllustreerd, een meerwaarde hebben in de diagnostiek, omdat deze vaak als minder invasief beleefd wordt en een hogere sensitiviteit heeft in vergelijking met MRI. Ook neuropsychologisch onderzoek en meetinstrumenten kunnen helpen om symptomen te objectiveren en interpreteren.

Patiënte maakte eenmalig een epileptisch insult door, wat suggestief was voor een neurologische oorzaak, maar ook kon worden geïnterpreteerd als gevolg van verlaging van de drempel voor epileptische aanvallen na het opstarten van twee antipsychotica. Langdurige inname van hooggedoseerde benzodiazepines ter behandeling van katatonie heeft andere epileptische fenomenen tijdens het ziekteproces mogelijk onderdrukt. In retrospect was de combinatie van kernsymptomen van een stemmingsstoornis enerzijds en een psychotische stoornis anderzijds, met 'rode vlaggen' zoals een epileptisch insult, autonome disfunctie en ontstaan van cognitieve deficits, suggestief voor een organische oorzaak.^{2,4,5} Geheugenklachten konden echter ook toegeschreven worden aan de behandeling met ECT of zelfs als cognitief symptoom binnen een depressief toestandsbeeld geduid worden.

CONCLUSIE

Men kan zich afvragen of anti-NMDA-receptorencefalitis niet vaker ongediagnosticeerd voorkomt in een psychiatrische setting, waarbij bewegingsstoornissen, katatonie of zelfs epilepsie toegeschreven kunnen worden aan het psychiatrische ziektebeeld zelf of aan een bijwerking van de behandeling. Met dit artikel willen we artsen erop attenderen het diagnostische proces steeds vanuit een interdisciplinaire basishouding te benaderen. Aangezien uitstel van een immunomodulerende behandeling de kans op persisterende morbiditeit en mortaliteit doet toenemen, is een tijdige en correcte diagnose cruciaal. Overweeg bij het acuut ontstaan en gelijktijdig voorkomen van een combinatie van depressieve, psychotische en neurologische symptomen daarom de mogelijkheid van anti-NMDA-receptorencefalitis.

LITERATUUR

De literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.