

Auto-immune limbische encefalitis

BELANG VAN TIJDIGE DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING

Judith van Vliet, Jan Meulstee, Erwin G.T.M. Hartong en Wim M. Mulleners

Dames en Heren,

Limbische encefalitis is een zeldzame aandoening die gekenmerkt wordt door het subacuut ontstaan van cognitieve stoornissen, psychiatrische symptomen en gedragsstoornissen en door epileptische insulden.¹ Aanvankelijk werd de ziekte beschouwd als een paraneoplastisch fenomeen. Steeds vaker wordt geen maligniteit gevonden, maar is er sprake van auto-immune encefalitis. Bij deze aandoening worden vaak auto-antistoffen aangetoond tegen het spanningsafhankelijke kaliumkanaal ('voltage-gated potassium channel', VGKC) of tegen de N-methyl-D-aspartaat-receptor (NMDAR); men spreekt dan van auto-immune limbische encefalitis. Zowel limbische encefalitis met anti-VGKC- als met anti-NMDAR-antistoffen reageert vaak goed op immunomodulerende therapie. Aan de hand van 2 casussen beschrijven we het klinisch beeld en benadrukken het belang van snelle diagnostiek en behandeling.

Patiënt A, een 69-jarige man, meldde zich na een gegeneraliseerd tonisch-clonisch insult op de Spoedeisende Hulp. Daar kreeg hij een 2e gegeneraliseerd tonisch-clonisch insult. Zijn voorgeschiedenis vermeldde hypertensie en een urotheelcelcarcinoom, waarvoor hij een bilaterale nefrectomie had ondergaan en sinds 1 jaar peritoneaaldialyse kreeg. Sinds enkele weken had hij veel last van slapeloosheid en later ook verwardheid. Hij vertoonde ernstige postictale stoornissen in oriëntatie en aandacht en uitgesproken agitatie. Neurologisch onderzoek liet verder geen afwijkingen zien. Oriënterend bloed- en liquoronderzoek waren niet-afwijkend, met uitzondering van bekende verhoogde bloedwaarden voor creatinine (958 $\mu\text{mol/l}$, referentiewaarde: 60-110) en ureum (14,3 mmol/l ; referentiewaarde: 3,0-7,0). Een CT-scan van het cerebrum met contrastmiddel was niet-afwijkend. Omdat werd gedacht aan insulden bij een uremische encefalopathie, werd patiënt behandeld met fenytoïne. In de weken daarna verslechterde het klinisch beeld en werd de psychiater geconsulteerd. De patiënt had aanvankelijk last van demoralisatie en vermoeidheid, maar later ontstonden ook depressieve symptomen en milde cognitieve functiestoornissen.

6 weken na het bezoek aan de SEH kreeg hij opnieuw een gegeneraliseerd tonisch-clonisch insult. Op de MRI-scan

Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen.

Afd. Neurologie: drs. J. van Vliet, aios neurologie;

dr. W.M. Mulleners, neuroloog.

Afd. Klinische neurofysiologie:

dr. J. Meulstee, klinisch neurofysioloog.

Afd. Psychiatrie: dr. E.G.T.M. Hartong, psychiater.

Contactpersoon: drs. J. van Vliet (j.v.vliet@cwz.nl).

van het cerebrum met intraveneus contrastmiddel (gadolinium) waren geen afwijkingen te zien. In de weken daarna was er een toename van de depressieve klachten, geheugenstoornissen en slapeloosheid, kreeg hij visuele hallucinaties, en waren er perioden van uren tot dagen met paranoïde wanen en persoonsmiskening die leidden tot agressief gedrag. Er was geen verslechtering van de nierfunctie en het psychiatrisch beeld kon niet worden toegeschreven aan bijwerkingen van de gebruikte medicatie. Het EEG liet veel trage activiteit beiderzijds frontaal en temporaal zien – gekenmerkt door frontale intermitterende ritmische delta-activiteit (FIRDA) en temporale intermitterende ritmische delta-activiteit (TIRDA) –, zonder aanwijzingen voor epilepsie. Bovendien werd nauwelijks slaapactiviteit gezien gedurende 24 uur, behoudens enkele korte perioden met doezel. Op basis van de klinische verschijnselen en het EEG werd aan limbische encefalitis gedacht. Dit werd bevestigd middels het aantonen van anti-VGKC-antistoffen in het serum. Een CT-scan van thorax en abdomen toonde geen afwijkingen en de geconsulteerde uroloog vond geen aanwijzingen voor een recidief urotheelcelcarcinoom.

Er werd gestart met prednison 60 mg/dag oraal en intraveneus toegediende immunoglobulinen (IVIg). Binnen 1 week verdwenen de hallucinaties, verwardheid en insul-ten; de insomnia was na enkele weken verminderd. Een controle-EEG liet een duidelijke verbetering zien met meer diffuse snelle activiteit en ook enkele uren slaapactiviteit. Na een half jaar werd de prednison zeer langzaam afgebouwd, omdat patiënt de klinische verschijnselen van limbische encefalitis als zeer invaliderend had ervaren en hij veel angst had voor een terugval. Na het staken van prednison werd ook de frequentie van de IVIg-toedieningen afgebouwd. De limbische encefalitis bleef altijd in volledige remissie, maar helaas ontwikkelde patiënt – 1,5 jaar na de eerste klinische verschijnselen van limbische encefalitis – peritonitis carcinomatosa door metastasen van het urotheelcelcarcinoom en is hij inmiddels overleden.

Patiënt B is een 22-jarige vrouw met blanco voorgeschiedenis. Zij meldde zich op de polikliniek Neurologie na 2 episoden waarbij zij gedurende enkele minuten plotse-ling niet meer op de omgeving reageerde, gevolgd door een incoherente spraak, verwardheid en smakkende bewegingen. Neurologisch onderzoek was niet-afwijkend. Wegens het vermoeden van complex-partiële epileptische insul-ten werd een MRI-cerebrum verricht, die geen afwijkingen liet zien. Het EEG toonde continue trage activiteit links temporaal.

In de daaropvolgende weken ontwikkelde patiënte verward en ontremd gedrag en wisselende woordvindstoornissen, waarvoor zij werd opgenomen op de afdeling

Neurologie. Hernieuwd neurologisch onderzoek liet alleen een gemengde dysfasie zien en op grond hiervan kon geen betrouwbaar psychiatrisch onderzoek worden uitgevoerd. In de liquor werd een pleiocytose gevonden met leukocyten: $20 \times 10^6/l$ (referentiewaarde: $< 5 \times 10^6$) en een niet-afwijkende eiwitwaarde. PCR-onderzoek van de liquor op herpes-simplexvirus was negatief. Een 2e EEG toonde een verdere toename van de trage activiteit; deze was diffuus, maar was links temporaal het meest uitgesproken, met ook pieken en piekgolfcomplexen. Een MRI-cerebrum was opnieuw niet-afwijkend. Omdat aan limbische encefalitis werd gedacht, werd gestart met prednison 50 mg/dag oraal, aanvankelijk zonder klinische verbetering. In verband met de uitgesproken gedragsstoornis met ontremming, werd patiënte gedurende enkele weken opgenomen op de afdeling Psychiatrie. Het onderzoek op anti-NMDAR-antistoffen in serum en liquor dat werd ingezet, bleek na enkele weken positief en de diagnose ‘auto-immune limbische encefalitis’ werd bevestigd. De gynaecoloog vond geen aanwijzingen voor een ovariumteratoom. Een CT-scan van thorax en abdomen en een PET-scan waren niet-afwijkend. De behandeling werd uitgebreid met IVIg, waarna patiënte in enkele weken klinisch herstelde.

BESCHOUWING

Deze 2 casussen illustreren de symptomen en het beloop van auto-immune limbische encefalitis en de goede respons op immunomodulerende therapie. De aandoening is vooral in het begin vaak moeilijk te herkennen, ook omdat er zowel neurologische als psychiatrische symptomen zijn. Tijdige herkenning van dit ziektebeeld is belangrijk, enerzijds omdat een onderliggende maligniteit uitgesloten dient te worden en anderzijds omdat het van belang is zo snel mogelijk met immunomodulerende therapie te starten, zeker nu er aanwijzingen zijn dat de snelheid waarmee een behandeling geïnitieerd wordt, bepalend is voor de klinische uitkomst.²

AUTO-ANTISTOFFEN EN MALIGNITEIT

Van oorsprong werd limbische encefalitis beschouwd als een paraneoplastisch verschijnsel. Er is een aantal onconeuronale antistoffen gericht tegen intracellulaire antigenen bekend die geassocieerd zijn met limbische encefalitis: anti-Hu-, anti-Ma2-, anti-‘collapsin response mediator protein’(CRMP5)- en anti-amfifysine-antistoffen (tabel).^{1,3} Bij meer dan 95% van de patiënten met deze onconeuronale antistoffen wordt een maligniteit gevonden. De prognose voor deze groep is somber en de respons op immunomodulerende therapie teleurstellend. In dit artikel gaan we niet verder in op deze groep patiënten.

TABEL Antistoffen die geassocieerd zijn met de aanwezigheid van limbische encefalitis en de daarbij meest frequent voorkomende maligniteiten¹³

groep antistoffen	antistoffen tegen	patiënten met maligniteit (%)	meest frequent voorkomende maligniteit
neuronale antistoffen*	VGKC (Lgi1)	20	kleincellig longcarcinoom thymoom
	NMDAR	50	ovariumteratoom
	AMPA	50	thymoom mammacarcinoom
	GABABR	50	kleincellig longcarcinoom thymoom kleincellig longcarcinoom
onconeuronale antistoffen†	Hu	> 95	kleincellig longcarcinoom
	Ma2 (Ta)	> 95	testiculaire kiemceltumoren
	CRMP5 (CV2)	> 95	thymoom niet-kleincellig longcarcinoom
	amfifysine	> 95	mammacarcinoom niet-kleincellig longcarcinoom

VGKC = 'voltage-gated potassium channel'; spanningsafhankelijk kaliumkanaal; Lgi1 = 'leucine-rich glioma-inactivated 1 protein'; NMDAR = N-methyl-D-aspartaat-receptor; AMPAR = 'α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid'-receptor; GABABR = gamma-aminoboterzuur-b-receptor; CRMP5 = 'collapsin response mediator protein'.

* Neuronale antistoffen zijn gericht tegen neuronale celmembraanantigenen.
† Onconeuronale antistoffen zijn gericht tegen intracellulaire antigenen.

De afgelopen jaren zijn verschillende auto-antistoffen gevonden bij patiënten met limbische encefalitis, die meestal geen maligniteit hebben. Deze antistoffen zijn gericht tegen neuronale celmembraanantigenen; die tegen het spanningsafhankelijke kaliumkanaal en tegen de N-methyl-D-aspartaat-receptor komen het meest voor. Andere, zeer recent ontdekte antistoffen geassocieerd met deze ziekte zijn gericht tegen de 'α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid'(AMPA)-receptor en tegen de gamma-aminoboterzuur(GABA)-b-receptor.³ Vermoedelijk zijn er meer, nog niet geïdentificeerde, antistoffen.

Anti-VGKC-antistoffen Bij 20% van de patiënten met anti-VGKC-lymbische-encefalitis wordt een tumor gevonden, meestal een kleincellig longcarcinoom of een thymoom (zie tabel).⁴ Anti-VGKC-antistoffen zijn geïdentificeerd bij verschillende neurologische syndromen, namelijk limbische encefalitis, neuromyotonie en het syndroom van Morvan. Dit laatste is een zeldzame auto-immuunziekte gekenmerkt door neuromyotonie met autonome en centrale neurologische symptomen en frequent insomnia. Inmiddels zijn ook antistoffen gericht tegen specifieke onderdelen van het kaliumkanaal ontdekt, onder andere tegen 'leucine-rich glioma-inactivated 1 protein' (Lgi1).⁵ Deze antistoffen zijn alleen geassocieerd met het klinisch beeld van limbische encefalitis, maar niet met neuromyotonie of het syndroom van Mor-

van. In de nabije toekomst zullen bij patiënten met kenmerken van anti-VGKC-lymbische-encefalitis niet langer antistoffen tegen VGKC maar tegen Lgi1 worden bepaald.

Anti-NMDAR-antistoffen De helft van de patiënten met anti-NMDAR-lymbische-encefalitis heeft een neoplasma, meestal een ovariumteratoom.⁶ Bij 25% van de kinderen jonger dan 18 jaar wordt een maligniteit gevonden. Hier geldt: hoe jonger, hoe kleiner de kans op een bijkomende maligniteit.⁷

Patiënt A had een urotheelcelcarcinoom en anti-VGKC-antistoffen. Het is mogelijk dat er een verband is tussen deze maligniteit en limbische encefalitis, maar dat is niet bewezen. In de literatuur zijn er 2 rapporten over het gecombineerd voorkomen, maar daarbij werden geen antistoffen aangetoond.¹

KLINISCH BEELD

Zowel anti-VGKC- als anti-NMDAR-lymbische-encefalitis kenmerken zich door het acuut tot subacuut ontstaan van cognitieve stoornissen, psychiatrische symptomen en gedragsstoornissen, en epileptische insulten.^{6,8} Meestal is er sprake van complex-partiële insulten of al dan niet secundair gegeneraliseerde tonisch-clonische insulten. De psychiatrische symptomen zijn atypisch en kunnen bestaan uit depressieve klachten, visuele en auditieve hallucinaties, angst, paranoïde gedachten en agres-

LEERPUNTEN

- Auto-immune limbische encefalitis wordt gekenmerkt door het subacuut ontstaan van cognitieve stoornissen, psychiatrische symptomen en gedragsstoornissen en door epileptische insulten.
- Bij 50-80% van de patiënten met auto-immune limbische encefalitis zijn hyperintense afwijkingen mesotemporaal op de MRI-scan van het cerebrum te zien. Bij liquoronderzoek is er soms een pleiocytose. Het EEG laat bijna altijd al dan niet specifieke afwijkingen zien.
- De definitieve diagnose 'auto-immune limbische encefalitis' wordt gesteld door het aantonen van auto-antistoffen, zoals anti-VGKC- of anti-NMDAR-antistoffen, in het serum of de liquor.
- Bij 20% van de patiënten met anti-VGKC-antistoffen is limbische encefalitis een paraneoplastisch fenomeen, meestal bij een kleincellig longcarcinoom of thymoom, terwijl 50% van de patiënten met anti-NMDAR-antistoffen een maligniteit, vaak een ovariumteratoom, heeft.
- De behandeling van auto-immune limbische encefalitis dient zo snel mogelijk geïnitieerd te worden en bestaat uit een hoge dosering prednison met plasmaferese of intraveneuze immunoglobulinen.

sief gedrag. Het klinisch beeld kan ook op een delier lijken. Eventuele taalproblemen kunnen de psychiatrische diagnostiek bemoeilijken. Ook komt hypersomnia of insomnia voor.

Limbische encefalitis met antistoffen tegen VGKC begint gemiddeld rond het 55e levensjaar, terwijl patiënten met de variant met anti-NMDAR-antistoffen een mediane leeftijd van 23 jaar hebben.⁶ De vorm met anti-NMDAR-antistoffen komt veel vaker voor bij vrouwen dan bij mannen (80 vs. 20%). Psychiatrische symptomen staan op de voorgrond en worden vaak gevolgd door een gedaald bewustzijn, katatonie, autonome dysfunctie en centrale hypoventilatie. Opname op de Intensive Care is soms geïndiceerd, zeker indien niet tijdig gestart wordt met immunomodulerende therapie. Ook wordt anti-NMDAR-lymbische-encefalitis steeds vaker bij kinderen gediagnosticeerd; zij hebben dezelfde klinische verschijnselen als volwassenen.⁷

DIAGNOSTIEK

Op een MRI-cerebrum zijn bij 50-80% van de patiënten hyperintense afwijkingen mesotemporaal te zien, uni- of bilateraal. Dit beeld is het meest uitgesproken in de 'fluid attenuated inversion recovery'(FLAIR)-sequentie, waarbij het hoge signaal van liquor wordt onderdrukt en periventriculaire en corticale pathologische aandoeningen beter te zien zijn. Een niet-afwijkende MRI-scan sluit de diagnose echter niet uit, zoals de 2 casussen illustreren. Het aantal cellen en de concentratie totaal eiwit in de

liquor is vaak verhoogd en 50-60% heeft oligoclonale banden; het liquoronderzoek kan echter ook niet-afwijkend zijn. Een EEG is vrijwel altijd afwijkend met trage activiteit, diffuus of vooral frontotemporaal uni- of bilateraal. Ook zijn er vaak pieken of piekgolfcomplexen.⁶ Hoewel deze EEG-afwijkingen niet specifiek zijn voor limbische encefalitis, geven ze in combinatie met de klinische verschijnselen wel richting aan de diagnose. We willen met beide casussen dan ook het belang van een EEG in de diagnostiek naar limbische encefalitis benadrukken, zeker als MRI-cerebrum en het liquoronderzoek niet-afwijkend zijn. Bij anti-VGKC-lymbische-encefalitis wordt bij bloedonderzoek vaak een hyponatriëmie gevonden. Voor de definitieve diagnose dienen auto-antistoffen aangetoond te worden in het serum of de liquor.

BEHANDELING

De eerste stap van de behandeling bestaat uit een hoge dosering prednison met plasmaferese of intraveneus toegediende immunoglobulinen. Dit heeft een goed effect op anti-VGKC-lymbische-encefalitis, met gedeeltelijke (ongeveer 30%) of volledige (ongeveer 60%) klinische remissie, waarbij ook de auto-antistoffen weer verdwijnen.^{8,9} Psychiatrische en epileptische ontregelingen worden symptomatisch behandeld. Aanbevolen wordt om deze behandeling nog ten minste enkele maanden te continueren nadat de ziekte klinisch volledig in remissie is. Daarna kan de medicatie geleidelijk worden afgebouwd. Als een maligniteit wordt gevonden, dient deze uiteraard adequaat behandeld te worden. Ongeveer de helft (48%) van de patiënten met anti-NMDAR-lymbische-encefalitis zonder tumor reageert ook goed op deze behandeling en heeft een substantiële vermindering van de klinische verschijnselen. Wanneer dit niet gebeurt, wordt geadviseerd over te gaan op de tweedestapsbehandeling met cyclofosfamide.² 65% van de patiënten zonder respons op de eerstestapsbehandeling laat dan alsnog een duidelijke klinische verbetering zien. Voor beide vormen van limbische encefalitis zijn enkele casussen beschreven met spontaan herstel.

Gezien de goede respons op immunomodulerende therapie en de mogelijke aanwezigheid van nog niet geïdentificeerde auto-antistoffen, menen wij dat deze therapie overwogen dient te worden bij patiënten met sterke klinische aanwijzingen voor limbische encefalitis maar zonder aantoonbare antistoffen.¹⁰

Kosten De kosten van immunomodulerende therapie zijn hoog. De prijs van plasmaferese bedraagt € 600 per sessie en meestal zijn er 5 sessies gedurende 5 dagen, wat neerkomt op € 3000.¹¹ IVIg kost ongeveer € 10.000 voor een 5-daagse kuur en € 2000 voor een onderhoudsbehandeling (bron: www.medicijnkosten.nl); op jaarbasis is een

4-wekelijkse onderhoudsbehandeling € 20.000-30.000. Voor de effectiviteit van immunomodulerende therapie is geen wetenschappelijke bewijskracht van niveau A; de aanbeveling berust op bewijsniveau C. De behandelingen voor deze weesziekte zijn niet opgenomen als onderscheidende verrichtingen in de DOT-productstructuur (DOT staat voor 'dbc's op weg naar transparantie') voor 'encefalitis'. Daarom is er geen vergoeding en worden de behandelkosten gedragen door de zorgaanbieder en niet door de patiënt of zorgverzekeraar. Het is echter aanmerkelijk dat deze behandelingen kosteneffectief zijn, omdat ze lichamelijke en psychische beperkingen kunnen verbeteren of voorkomen en dus de daarvoor benodigde zorg zullen inperken. Ook verbeteren ze de kwaliteit van leven. Wij vinden daarom dat de huidige therapie voor vergoeding in aanmerking zou moeten komen.

Dames en Heren, auto-immune limbische encefalitis wordt gekenmerkt door het subacuut ontstaan van cognitieve stoornissen, psychiatrische symptomen en epileptische insulden. Afwijkingen op een MRI-scan van het cerebrum en in de liquor kunnen de diagnose ondersteunen, al kunnen beide onderzoeken ook niet-afwijkend

zijn. Het EEG laat bijna altijd specifieke afwijkingen zien, bestaande uit trage activiteit, diffuus of vooral frontotemporaal, en pieken en piekgolfcomplexen. De diagnose 'auto-immune limbische encefalitis' dient overwogen te worden bij patiënten met subacuut ontstane psychiatrische symptomen en epileptische insulden, zeker als het EEG bovengenoemde afwijkingen laat zien. De diagnose wordt bevestigd door het aantonen van auto-antistoffen, zoals anti-VGKC- of anti-NMDAR-antistoffen, in het serum of de liquor. Tijdige herkenning van deze potentieel levensbedreigende ziekte is van groot belang, niet alleen om tijdig te starten met immunomodulerende therapie, maar ook om een onderliggende maligniteit uit te sluiten.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 24 maart 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A4455

[Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000;123:1481-94.
- 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.
- Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol*. 2011;10:759-72.
- Bataller L, Kleopa KA, Wu GF, Rossi JE, Rosenfeld MR, Dalmau J. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:381-5.
- Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*. 2010;133:2734-48.
- Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008;7:1091-8.
- Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*. 2009;66:11-8.
- Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2001;50:73-8.
- Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*. 2004;127:701-12.
- Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology*. 2011;77:179-89.
- Pruijm MT, Vogt B, Cherpillod A, Burnier M. Plasmaferese: veilig bij een goede indicatiestelling en kennis van de complicaties. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2008;152:2261-6.