

Antistofgeassocieerde encefalitis: handvatten voor diagnostiek en behandeling

Antibody associated encephalitis: recommendations for diagnosis and treatment

Mw. A. van Sonderen¹, dr. M.W.J. Schreurs², mw. M.A.A.M. de Bruijn³, prof. dr. P.A.E. Sillevius Smitt⁴, dr. M.J. Titulaer⁵

Samenvatting

Diverse antistoffen kunnen een encefalitis veroorzaken. De klassieke paraneoplastische antistoffen zijn gericht tegen intracellulaire eiwitten, zoals Hu en CV2, en zijn slechts een marker voor de ziekte. Het effect van immunotherapie is beperkt. De ontdekking van antistoffen tegen extracellulaire eiwitten, zoals tegen de N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptor, heeft veel impact gehad. Deze antistoffen zijn direct pathogeen en de syndromen zijn goed behandelbaar met immunotherapie. Hierdoor is de noodzaak tot vlotte diagnostiek toegenomen. Diagnostiek is allereerst gebaseerd op het herkennen van de patiëntkarakteristieken en symptomen die per antistof verschillen. Teken van inflammatie op een MRI van de hersenen en in de liquor kunnen bijdragend zijn, maar zijn niet altijd aanwezig. Antistofdiagnostiek is essentieel, waarbij de betrouwbaarheid van testen met liquor versus serum verschilt per antigeen. Standaarddiagnostiek bestaat uit een 'intracellulair antistoffenpaneel' en het testen van 1 of enkele antistoffen tegen extracellulaire eiwitten. Screening middels immunohistochemie wordt vooral voor onderzoeksdoeleinden gebruikt, maar kan ook in de klinische praktijk bijdragend zijn. Tumorscreening is bij alle patiënten geïndiceerd, hoewel de sterke tumorassociatie die gezien wordt bij de klassieke antistoffen slechts op een deel van de recenter ontdekte antistoffen van toepassing is. Snelle behandeling met immunotherapie is geassocieerd met een betere uitkomst. (*Tijdschr Neurol Neurochir* 2016;117(2):78-88)

Summary

Various antibodies can cause encephalitis. Classical paraneoplastic antibodies are directed against intracellular proteins, like Hu and CV2, and are only biomarkers of a cytotoxic T cell reaction. Effect of immunotherapy is limited. Major progression was made with the detection of antibodies directed to extracellular antigens, such as the NMDA receptor. These antibodies are pathogenic and the syndromes

¹arts-onderzoeker, afdeling Neurologie, Erasmus MC, Rotterdam, en aios neurologie, afdeling Neurologie, Haga Ziekenhuis, Den Haag, ²medisch immunoloog, afdeling Immunologie, Erasmus MC, Rotterdam, ³arts-onderzoeker, afdeling Neurologie, Erasmus MC, Rotterdam en aios neurologie, afdeling Neurologie, St. Elisabeth ziekenhuis en TweeSteden ziekenhuis, Tilburg, ⁴neuroloog, afdeling Neurologie, Erasmus MC, Rotterdam, ⁵neuroloog, afdeling Neurologie, Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentie graag richten aan: dr. M.J. Titulaer, afdeling Neurologie, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 010 703 08 64, e-mailadres: m.titulaer@erasmusmc.nl

Belangenconflict: dr. M.W.J. Schreurs heeft financiële vergoeding ontvangen van Thermo Scientific en Inova voor congresbezoek. Prof.dr. P.A.E. Sillevius Smitt houdt een patent voor de ontdekking van anti-DNER. Dr. M.J. Titulaer heeft onderzoeksgeld ontvangen voor wetenschappelijk advies aan MedImmune LLC, en een onderzoekvergoeding van Sun Pharma voor onderwijs in India.

Financiële ondersteuning: dr. M.W.J. Schreurs ontvangt financiële ondersteuning voor onderzoek van Stichting Blindenbelangen Rotterdam en Stichting de Merel, Den Haag. Prof.dr. P.A.E. Sillevius Smitt ontvangt onderzoeksgeld van Euroimmun. Dr. M.J. Titulaer ontvangt financiële ondersteuning uit een Erasmus MC fellowship, een NWO Veni-beurs, NWO-Memorabel beurs en van het Epilepsiefonds.

Trefwoorden: antistof, auto-immuun, encefalitis, immunotherapie, paraneoplastisch.

Keywords: antibody, autoimmune, encephalitis, immune therapy, paraneoplastic.

Ontvangen 31 december 2015, geaccepteerd 21 maart 2016.

respond to immunotherapy, underlining the need for prompt diagnosis. The patient characteristics and the symptoms are antibody-dependent. Signs of inflammation on MRI brain or in the cerebrospinal fluid are not always present. Antibody testing is essential, and the accuracy of serum or cerebrospinal fluid analysis differs per antigen. Basic analysis consists of an 'intracellular antibody panel' and specific tests for one or several antibodies directed to extracellular antigens. Screening by immunohistochemistry is primarily used for research, but can contribute to clinical analysis as well. Tumor screening is indicated in all patients, although not all recently discovered antibodies have a strong tumor association. Early start of immunotherapy is associated with a better outcome.

Inleiding

De ontwikkelingen op het gebied van auto-immuunencefalitis zijn de laatste jaren in een stroomversnelling geraakt. Met de ontdekking van antistofgedieerde vormen van encefalitis die goed reageren op immunotherapie is de noodzaak tot vlotte diagnostiek toegenomen. Het aantal gediagnosticeerde patiënten stijgt snel, maar de herkenning van een patiënt met een auto-immuunencefalitis blijft een uitdaging. Dit komt allereerst door de beperkte ervaring met de nieuwe antistoffen, en door de variëteit in de klinische beelden. N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptorantistoffen veroorzaken bijvoorbeeld subacute psychiatrische symptomen bij jonge vrouwen, terwijl 'contactin-associated protein-like' 2 (Caspr2)-antistoffen zijn geassocieerd met progressieve cognitieve stoornissen bij oudere mannen. Tekenen van ontsteking op een MRI van de hersenen en in de liquor kunnen wijzen op een antistofgedieerde encefalitis, maar zijn zeker niet bij alle patiënten aanwezig. Tot slot verschilt de sensitiviteit van het testen met liquor en serum per antistof; als een minder geschikt monster wordt ingestuurd, kan de diagnose worden gemist.

Dit artikel geeft handvatten voor de diagnostiek en behandeling van antistofgedieerde encefalitis. *Tabel 1* en *2* (pagina 80 en 81) geven een overzicht van de verschillende antistoffen en karakteristieken van de patiënt. De mogelijkheden en beperkingen van antistofdiagnostiek en therapie worden toegelicht. Demyeliniserende aandoeningen en schildkliergerelateerde antistoffen vallen buiten het bestek van dit artikel, evenals auto-immuunencefalitis op de kinderleeftijd. Allereerst volgt een beschrijving van het essentiële onderscheid tussen klassieke, onconeurale antistoffen tegen intracellulaire eiwitten en de nieuwere antistoffen tegen extracellulaire eiwitten.

Antistoffen tegen intracellulaire versus extracellulaire antigenen

In de jaren 60 van de vorige eeuw werd de relatie tussen systemische tumoren en limbische encefalitis voor het eerst beschreven.¹ Twintig jaar later werden de eerste

paraneoplastische antistoffen ontdekt.² Tegenwoordig worden deze vaak onconeurale antistoffen genoemd. Deze antistoffen zijn gericht tegen intracellulaire eiwitten, zoals het Hu-eiwit. Een direct pathogene rol van de antistoffen is dan ook onwaarschijnlijk. Een T-celgedieerde immunoreactie is waarschijnlijk de oorzaak van irreversibele neuronale schade, en het effect van immunotherapie is vooralsnog beperkt.^{3,4} In het Erasmus MC loopt een studie naar het effect van natalizumab bij anti-Hu-geassocieerde paraneoplastische neurologische syndromen.

Een grote doorbraak was de ontdekking van antistoffen tegen extracellulaire of synaptische eiwitten, met allereerst de NMDA-receptorantistoffen in 2007.⁵ Deze antistoffen zijn direct pathogeen en veroorzaken een reversibele disfunctie van de NMDA-receptor.⁶ Het wegemen van de antistoffen met immunotherapie leidt in de meeste gevallen tot klinische verbetering.⁷

In navolging is de afgelopen jaren een tiental antistoffen tegen extracellulaire eiwitten beschreven, waaronder antistoffen tegen de γ -aminoboterzuur-B (GABA_B)-receptor, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionzuur (AMPA)-receptor en het 'leucine-rich glioma-inactivated' 1 (LGI1)-eiwit.⁸⁻¹¹ Niet al deze antistoffen hebben een sterke tumorassociatie, waardoor gebruik van de term paraneoplastische antistoffen misleidend is. Veelal wordt gesproken van antistoffen tegen extracellulaire eiwitten of kortweg auto-immuunencefalitis, en deze diagnose wordt steeds vaker gesteld. De incidentie van anti-LGI1-encefalitis in Nederland is de afgelopen jaren bijna verdrievoudigd. Behoudens anti-NMDA-receptorencefalitis zijn bovengenoemde aandoeningen zelden beschreven op de kinderleeftijd. Om hier meer inzicht in te krijgen, is momenteel in ons land een studie gaande naar antistofgedieerde encefalitis bij kinderen (CHANCE-studie).

Casus 1

Een 55-jarige man wordt opgenomen vanwege een geheugenstoornis en gedragsverandering. Vier

Tabel 1. Antistoffen tegen een membraangebonden of synaptisch eiwit.

Antigen* (aantal patiënten)	Patiënt (geslacht, leeftijd)	Klinisch syndroom	Symptomen	Aanvullend onderzoek	Tumor	Overig
NMDA-receptor ⁷ (n > 700)	12-45 jaar: 90% vrouw <12 en >45 jaar: 60% vrouw	Diffuse encefalitis	Prodromale klachten, stoornis gedrag, geheugen en taal, hallucinaties, insulpen, orofaciale dyskinesieën, insomnie, hypoventilatie	Liquor: pleiocytose (75%) MRI: abnormaal (35%) EEG: traag (90%); op IC tot 30% 'extreme delta brushes'	Vrouw 12-45 jaar: 55% ovarium-teratoom Vrouw 45+ en man: 25%, diverse carcinomen	Kans op recidief (10-15%) Liquor > serum
LGI ^{10,11,20} (n ≈ 300)	60% man 60-70 jaar	LE	Frequente korte (aspecifieke) insulpen Insomnie	Lab: Hyponatriëmie (65%) Liquor: abnormaal (25%) MRI: T2 hyperintensiteit mesotemporale, unilateraal (70%)	10% (divers, o.a. thymoom)	Kans op recidief Serum > liquor
Caspr ^{2,10,29,30} (n ≈ 100)	90% man 60-70 jaar	LE, MoS, PNH	Cerebellaire symptomen, gewichtsverlies, pijn, autonome disfunctie, insomnie	Liquor: normaal (65%) MRI: abnormaal (30%), T2 hyperintensiteit mesotemporale bilateraal	20% (met name thymoom)	Kans op recidief
AMPA-receptor ¹⁸ (n ≈ 50)	60% vrouw 40-70 jaar	LE, diffuse encefalitis	Psychiatrische symptomen (30%)	Liquor: normaal, pleiocytose en/of verhoogd eiwit MRI: T2 hyperintensiteit mesotemporale, (70%)	65% (borstkanker, SCLC, thymoom)	Liquor > serum
GABA _B -receptor ³¹ (n ≈ 60)	60% man 30-70 jaar	LE	Refractaire epilepsie	Liquor: pleiocytose (70%) MRI: abnormaal (60%), meestal T2 hyperintensiteit mesotemporale	60% SCLC (vooral oudere patiënten)	Liquor > serum
DPPX ³² (n ≈ 30)	50% man	Diffuse encefalitis, myelitis	Prodromale diarree, gewichtsverlies, betrokkenheid stam, cerebellum, myelum	MRI: normaal of aspecifiek Liquor: normaal of milde pleiocytose	~5% lymfoom	"Chronisch"
GAD65** ^{33,34}	85% vrouw 20-40 jaar 50-60 jaar	Encefalitis, epilepsie Cerebellaire ataxie, SPS Cerebellaire ataxie, SPS			Encefalitis, epilepsie Cerebellaire ataxie, SPS	40% heeft DM type 1 Alleen hoge titer klinisch relevant (serum >> 1000 IU/ml) "Chronisch"

*In zeldzame gevallen wordt een encefalitis veroorzaakt door antistoffen tegen de glycinereceptor, GABA_A-receptor, mGluR1, mGluR5 of IgLON5; geen routinematige bepaling, analyse is mogelijk in overleg. **GAD65 is een intracellulair antigen; direct pathogene rol van antistoffen is onzeker. LE = limbische encefalitis, PNH = perifeer zenuwstelsel hyperexcitabiliteit, MoS = syndroom van Morvan, SCLC = kleincellig longcarcinoom, SPS = 'stiff person syndrome'.

Tabel 2. Klassieke onconeurale antistoffen gericht tegen een intracellulair eiwit.^{14,24,35,36}

Antigen	Klinisch syndroom	Patiënt	Aanknopingspunten	Tumor	Overig
Amfifysine	LE, SPS, neuropathie	60% vrouw 55-75 jaar		SCLC, borstkanker	
CV2 (CRMP5)	Encefalomyelitis PCD, LEMS, neuropathie	60% vrouw 60-70 jaar	Uveïtis, neuritis optica, chorea	SCLC, thymoom	
Hu (ANNA-1)	Encefalitis (limbisch, stam, cerebellum) Sensore neuropathie	70% man 60-70 jaar		85% (SCLC)	1-jaarsoverleving ≈ 50%
Yo	PCD	Vrouw 40-80 jaar		Gynaecologische tumoren, borstkanker	
Ma2	LE, stamencefalitis	70% man 20-40 jaar	Endocriene stoornissen bij hypothalame disfunctie, dubbelzien	Kiemceltumor testis	30% verbetert op immuuntherapie en tumorbehandeling
Ma2 én Ma1	PCD/stamencefalitis, LE	vrouw 50-80 jaar		Longtumor, borstkanker	
Ri (ANNA-2)	Encefalitis (stam), PCD Opsoclonus-myoclonus	70% vrouw > 55 jaar		Borst, long, gynaecologische tumoren	
Tr/DNER	PCD	80% man 14-75 jaar		Hodgkinlymfoom	Belangrijkste epitooop ligt extracellulair*

PCD = paraneoplastische cerebellaire degeneratie, LEMS = Lambert-Eaton myasthenic syndroom, LE = limbische encefalitis, SPS = 'stiff person syndrome'. * Hoewel de epitooop extracellulair ligt, is de antistof waarschijnlijk niet pathogeen en slechts een marker.

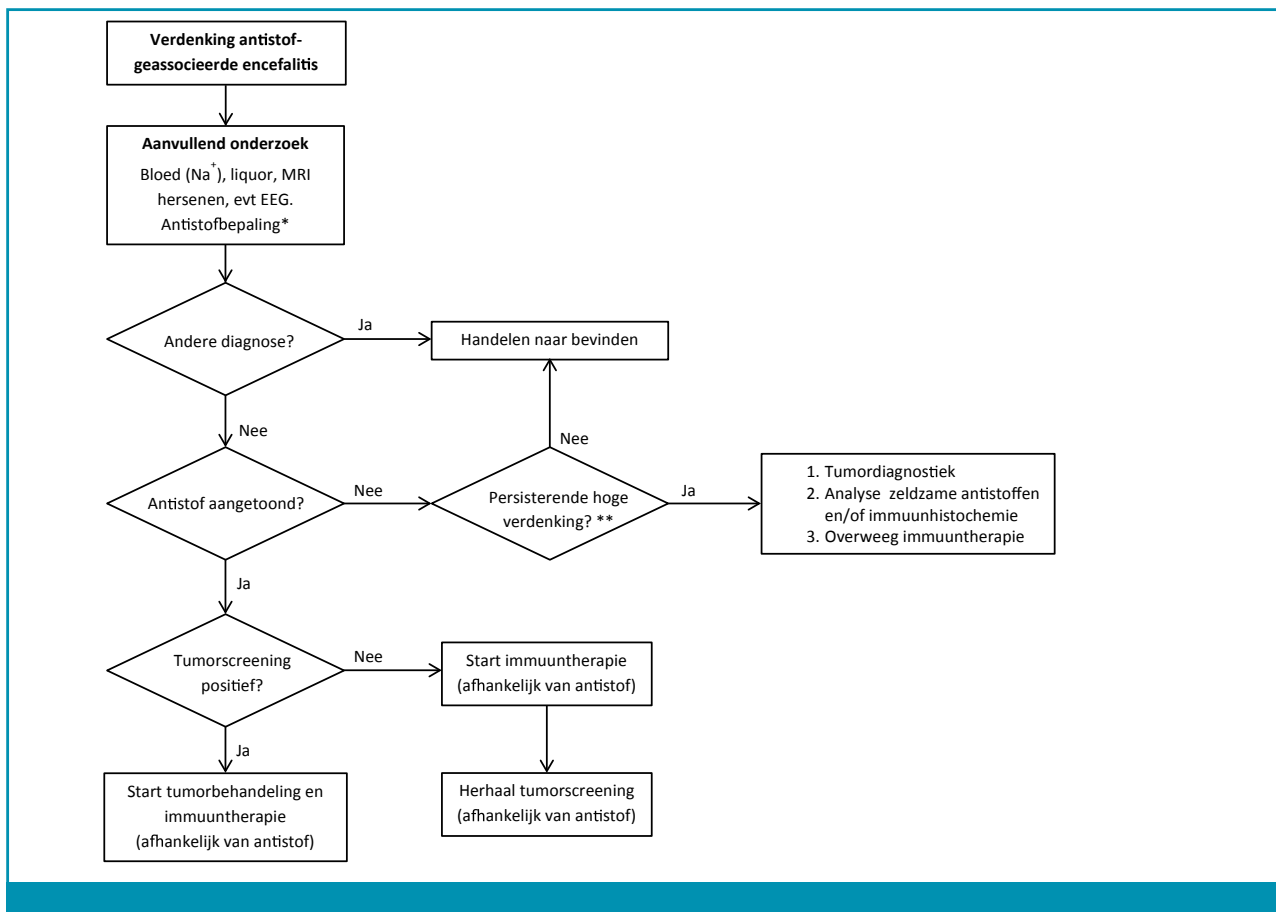
maanden eerder merkte zijn vrouw dat hij de route in een bekende stad niet kende en de laatste maanden is hij meer in zichzelf gekeerd. Sinds enkele dagen weet de patiënt niet meer dat zijn moeder 8 jaar geleden is overleden en hij verdwaalde op weg van werk naar huis. Bij navraag heeft de patiënt sinds enkele maanden aanvallen die hij benoemt als kortsluiting. Gedurende enkele seconden heeft hij het gevoel zijn evenwicht kwijt te zijn en krijgt hij kippenvel. Tijdens opname worden meerdere van de beschreven aanvallen per uur bemerkt, zonder afwijkingen op het EEG. Bloedonderzoek toont een hyponatriëmie en standaard liquoronderzoek is normaal. Op de MRI wordt een T2 hyperintensiteit met zwelling van de linker hippocampusregio gezien. Drie dagen later krijgt patiënt een tonisch-

clonisch epileptisch insult.

Bij patiënt worden LGII-antistoffen aangetoond in serum en liquor. Hij wordt behandeld met methylprednisolon i.v. en orale prednison. De aanvallen zijn binnen enkele dagen verdwenen. In de maanden erna herstelt zijn cognitie langzaam. De patiënt houdt moeite met ruimtelijke oriëntatie.

Achtergrond

Het LGII-eiwit is een onderdeel van het 'voltage-gated' kaliumkanaal (VGKC)-complex. Het is een synaptisch eiwit met een remmende werking op de signaaloverdracht.¹² Antistoffen tegen LGII veroorzaken een limbische encefalitis. Vroeg in het beloop ontstaan frequente, korte partiële epileptische aanvallen met vooral autonome of dyscognitieve kenmerken.



Figuur 1. Stroomschema voor de analyse van een patiënt die verdacht wordt van een antistofgeassocieerde encefalitis. Bij een hoge verdenking en een snel progressief beloop kan worden overwogen immunotherapie te starten voordat resultaten van antistofbepalingen bekend zijn, evenals het vervoegen van tumoranalyse.

*onconeuraal (Hu, CV2, enzovoort), NMDA-receptor, GABAb-receptor, VGKC, uitbreiding op indicatie.

**Persisterend hoge verdenking indien: subacuuut ontstaan, typische klinisch beeld (bijvoorbeeld limbische encefalitis), aanknopingspunten bij aanvullend onderzoek zoals hyperintens limbisch systeem op MRI, verhoogd celgetal en/of oligoklonale banden in liquor, of de aanwezigheid van een tumor.

Specifiek voor anti-LGI1-encefalitis zijn faciobranchiale dystone aanvallen, waarbij een verkramping van 1 arm (eventueel been) en ipsilaterale zijde van het gelaat wordt gezien, meestal zonder EEG-correlaat.¹³ Subtiele epileptische aanvallen worden vaak gemist, maar kunnen een aanwijzing zijn tot het stellen van de diagnose. Naast geheugen- en gedragsstoornissen hebben veel patiënten een stoornis van de ruimtelijke oriëntatie en insomnie. Immunotherapie leidt meestal tot snel verdwijnen van de epilepsie en langzame verbetering van de cognitie. Opvallend is dat bijna alle patiënten na herstel amnesie houden voor de periode voor en tijdens de ziekte.

Diagnostiek

Patiëntkarakteristieken, klinisch beeld en eventuele afwijkingen bij aanvullend onderzoek zijn richtinggevend voor de waarschijnlijkheidsdiagnose (zie Tabel 1 en 2 en

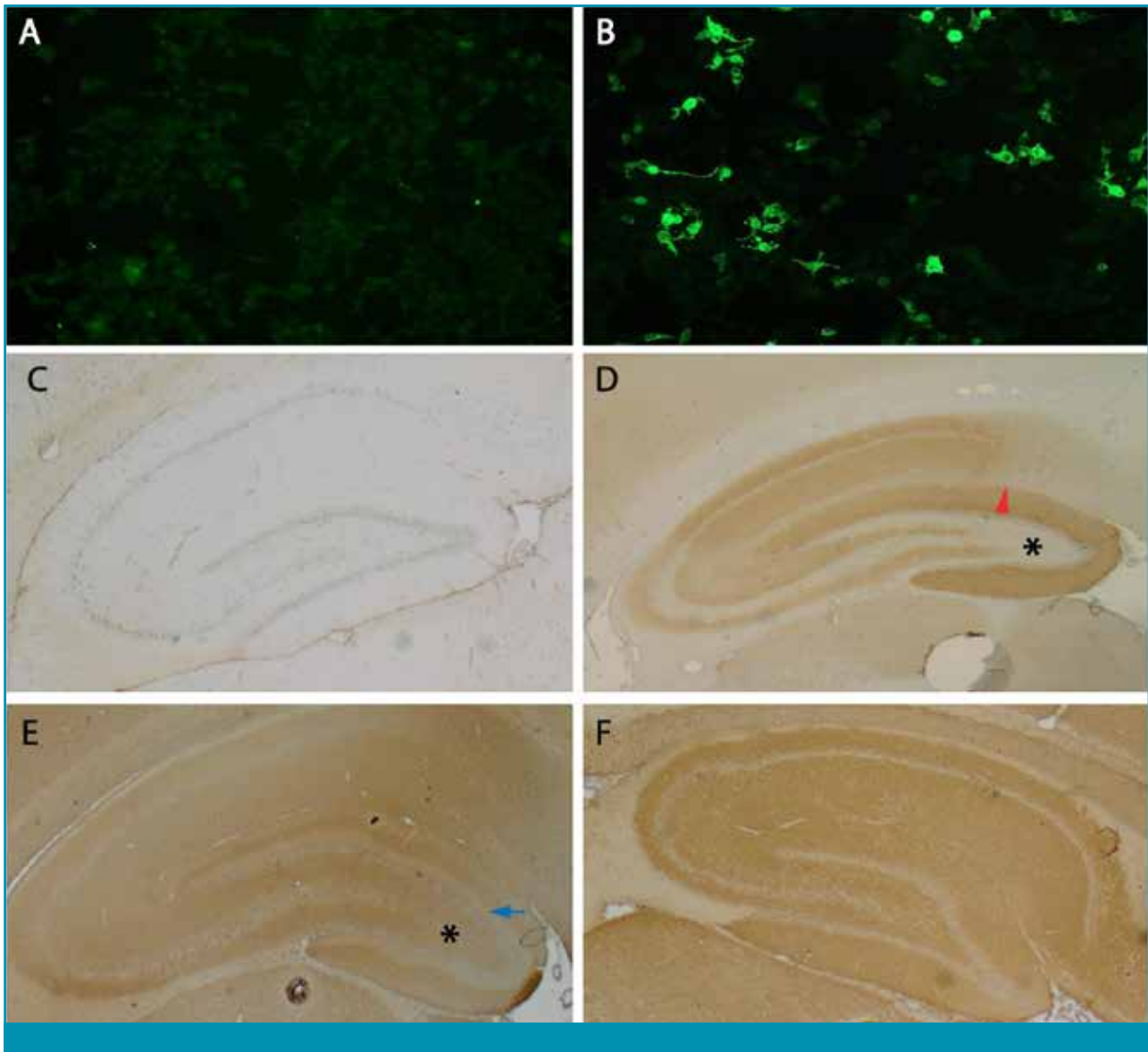
Figuur 1). De uiteindelijke diagnose is gebaseerd op de diverse testen die mogelijk zijn om antistoffen aan te tonen.

Intracellulaire antigenen

De klassieke neuronale antistoffen tegen Hu, Yo, Ri, Tr, Ma1, Ma2, CV2, amfifysine en Tr/DNER worden getest als pakket. Deze analyse bestaat uit een indirecte immunofluorescentietest op cerebellair weefsel in combinatie met een immunoblottest. Testen met enkel de commercieel verkrijgbare immunoblots kan leiden tot fout-positieve uitslagen. De sensitiviteit en specificiteit in liquor en serum zijn hoog. Bij onverwachte of dubieuze resultaten heeft analyse van liquor toegevoegde waarde.¹⁴

Extracellulaire antigenen: gerichte diagnostiek versus screening

Voor veel antistoffen wordt een 'cell-based assay' (CBA) gebruikt. Bij een CBA is het dna dat codeert voor het



Figuur 2. Cell-based assay en immunohistochemie. A-B: Cell-based assay voor de detectie van NMDA-receptorantistoffen. Negatieve controle (A) en sample van een patiënt met NMDA-receptorencefalitis (B). C-F: screening naar extracellulaire antistoffen met immunohistochemie op rattenbrein. Negatieve controle (C). Typische NMDA-receptorantistofkleuring (D), waarbij de hilus (*) niet kleurt en een gradiënt zichtbaar is in de gyrus dentatus (rood). LGI1-antistoffen tonen specifieke kleuring (E) waarbij onder andere de hilus (*) kleurt en een ongekleurde band aan de binnenzijde van de gyrus dentatus zichtbaar is (blauwe pijl). Diffuse aspecifieke kleuring van Caspr2-antistoffen (F).

specifieke antigen, getransfecteerd in humane embryonale niercellen, waaraan patiëntmateriaal (serum/liquor) wordt toegevoegd. Vervolgens wordt gekeken of het patiëntmateriaal antistoffen bevat die reageren met dit specifieke antigen.^{5,11} Hierbij is er een separate test nodig voor elke afzonderlijke antistof. De test kan middels het standaard aanvraagformulier van het Laboratorium Medische Immunologie worden aangevraagd (zie onder 'Contact en lopende studies'). De uitkomst is negatief of positief, soms in gradaties. In plaats van de CBA wordt voor 'glutamic acid decarboxylase' 65 (GAD65)-antistoffen een 'enzyme-linked immunosorbent assay' (ELISA) gebruikt en voor VGKC-complex-

antistoffen een 'radioimmuno-assay' (RIA). Met deze testen wordt de hoeveelheid antistoffen gemeten en uitgedrukt in een concentratie die boven de referentiewaarde positief is. De bepaling van LGI1- en Caspr2-antistoffen, beide onderdeel van het VGKC-complex, geschiedt in 2 stappen: eerst wordt een VGKC-test verricht. Als deze niet negatief is, volgt een CBA voor zowel LGI1 als Caspr2. Overigens heeft de helft van de patiënten met een (zwak) positieve VGKC-test geen antistoffen tegen LGI1 en Caspr2; bij hen is de positieve uitslag doorgaans niet klinisch relevant.¹⁵ Een alternatief voor de gerichte, antigenspecifieke diagnostiek is screening middels immunohistochemie. Hier-

bij wordt patiëntenmateriaal aangebracht op een coupe rattenbrein. Als het patiëntenmateriaal antistoffen bevat tegen extracellulaire eiwitten, binden deze antistoffen aan het brein en is na kleuring een patroon zichtbaar (zie *Figuur 2*, pagina 83). Antistoffen tegen onder meer NMDA-receptoren en LGI1 geven daarbij een specifiek kleuringpatroon, terwijl andere antistoffen een diffuse kleuring tonen. Deze kleuring wijst op aanwezigheid van antistoffen, zonder te onderscheiden tussen bijvoorbeeld Caspr2, GABAB- of AMPA-receptor.¹⁶ Het voordeel van immuunhistochemie is dat met 1 test bijna alle bekende extracellulaire antistoffen en GAD65-antistoffen kunnen worden getest. Daarnaast biedt immuunhistochemie de mogelijkheid nieuwe antistoffen te ontdekken. Nadeel is dat dit een arbeidsintensieve bepaling is die alleen in het onderzoekslaboratorium wordt verricht. Overleg over deze bepaling voor de individuele patiënt is op indicatie mogelijk.

Extracellulaire antigenen: serum versus liquor

De eerder genoemde onderzoeken kunnen zowel in serum als liquor worden verricht (met uitzondering van de VGKC-complextest). Van NMDA-receptorantistoffen is bewezen dat de sensitiviteit (en specificiteit) van het testen met liquor hoger is dan met serum. De sensitiviteit is respectievelijk 100% en 85%.¹⁷ Er zijn sterke aanwijzingen dat dit ook geldt voor AMPA- en GABAB-receptorantistoffen.^{18,19} Bij een reële verdenking volstaat serumdiagnostiek derhalve niet om de diagnose uit te sluiten. Daarnaast dient een positieve serumtest met liquor te worden bevestigd, tenzij het klinisch beeld typisch is. Een uitzondering vormen LGI1-antistoffen, die juist in serum beter te detecteren zijn dan in liquor.²⁰ Recentelijk hebben negatieve liquorslagen bij 2 patiënten in ons land geleid tot vertraging in diagnose en behandeling van anti-LGI1-encefalitis. Bij twijfel wordt geadviseerd zowel liquor als serum in te sturen, of de keuze te overleggen.

Seronegatieve auto-immunencefalitis

Niet bij alle patiënten met een auto-immunencefalitis worden antistoffen aangetoond. Bij een typisch klinisch beeld, in combinatie met ondersteunende bevindingen bij aanvullend onderzoek, zijn negatieve antistofbepalingen onvoldoende om de diagnose te verwerpen. Onlangs zijn criteria opgesteld voor seronegatieve limbische encefalitis dan wel waarschijnlijke auto-immunencefalitis, die bewust strikt zijn gehouden.²¹

Tumoranalyse

Bij iedere patiënt met een antistofgedieerde encefalitis is tumoranalyse middels CT van de thorax en het

abdomen geïndiceerd.²² Bij mannen met antistoffen tegen de NMDA-receptor of Ma2 is tevens een echo van de testis geïndiceerd.²³ Bij vrouwen op vruchtbare leeftijd met een anti-NMDA-receptorencefalitis geniet een echo of MRI van de ovaria de voorkeur.^{7,23} Bij antistoffen met een lage tumorassociatie (bijvoorbeeld anti-LGI1 en GAD65) lijkt eenmalige screening afdoende, hoewel dit niet systematisch is onderzocht. Voor antistoffen met een hoge tumorincidentie dient negatieve tumorscreening te worden uitgebreid met FDG-PET en is herhaling van tumorscreening na 3 tot 6 maanden geïndiceerd. FDG-PET is niet geschikt voor de zoektocht naar teratomen of seminomen.²²

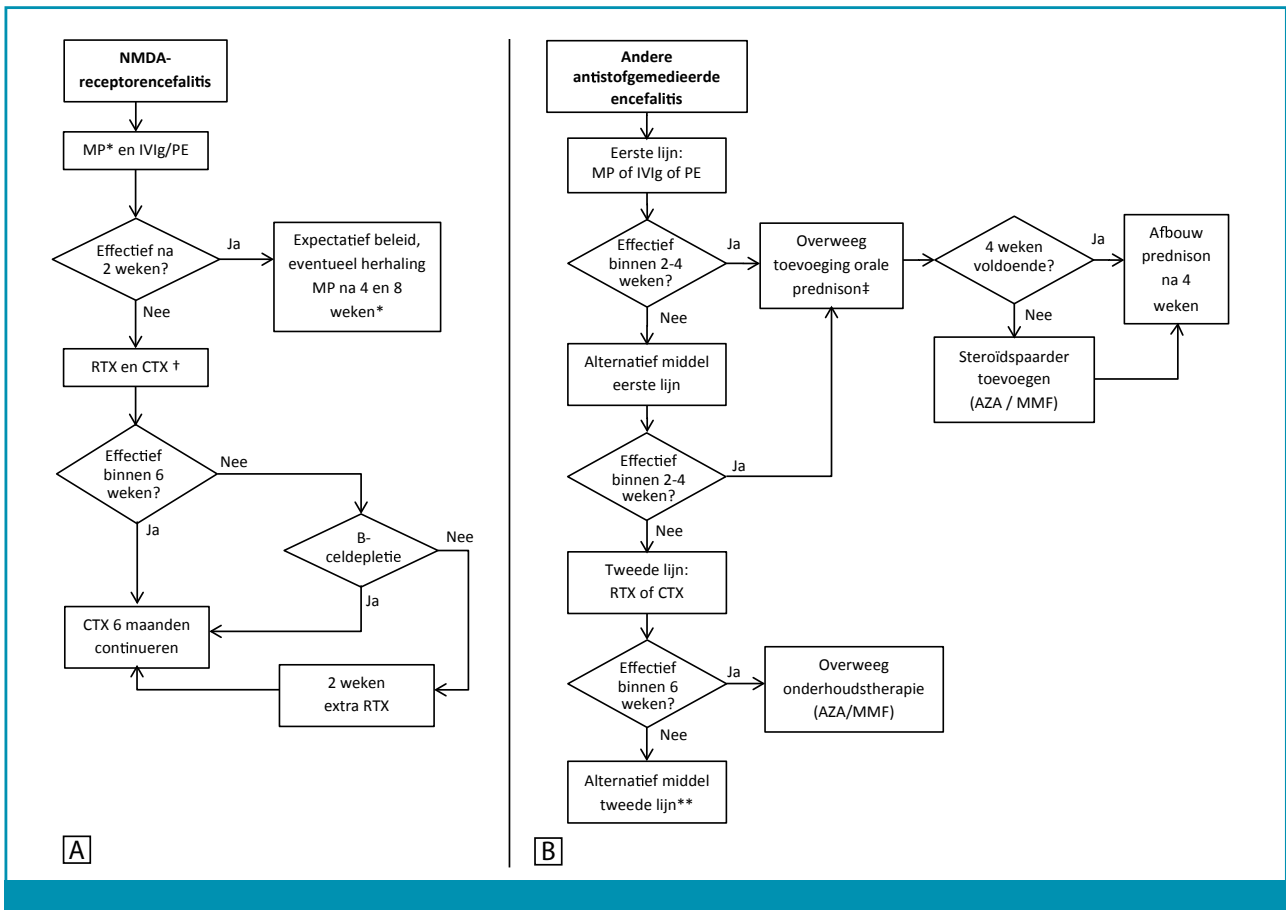
Casus 2

Een 24-jarige vrouw wordt naar de spoedeisende hulp gebracht vanwege afwijkend gedrag. Sinds enkele dagen is zij agressief en sinds vandaag heeft zij hallucinaties. Zij had afgelopen week lichte hoofdpijn en zij heeft tweemaal gebraakt. Bij neurologisch onderzoek wordt een geagiteerde vrouw gezien met een milde afasie. Bloedonderzoek en CT-hersenen zijn normaal. In de liquor is een milde lymfocyttaire pleiocytose (30 cellen/mm³) met een verhoogd totaal eiwit (0,65 mg/l). Zij wordt opgenomen en behandeld met aciclovir, tot een herpesencefalitis wordt uitgesloten.

In de dagen erop verergeren de stoornissen van gedrag en geheugen en krijgt zij tonisch-clonische insulden. Na een week wordt zij met een bewustzijnsdaling en hypoventilatie overgeplaatst naar de intensive care. Aldaar heeft zij frequente dyskinesieën in het gelaat. In serum en liquor worden NMDA-receptorantistoffen aangetoond. Een gynaecologische echo toont een ovariumteratoom. Het teratoom wordt verwijderd en de patiënte wordt op de intensive care behandeld met eerste- en later tweedelijns immuuntherapie. Na enkele weken verbetert haar klinisch beeld.

Achtergrond

De NMDA-receptor is een glutamaatreceptor in het brein. Antistoffen veroorzaken zowel disfunctie van de receptoren als afname van het aantal receptoren op het membraanoppervlak. In vitro is bewezen dat dit proces reversibel is.⁶ 80% van de patiënten is vrouw, met name in de vruchtbare leeftijd, en de helft van hen heeft een ovariumteratoom. Het teratoom bevat NMDA-receptoren, hetgeen de antistofproductie uitlokt. Ruim de helft van de patiënten heeft prodromale, griepachtige verschijn-



Figuur 3. Stroomdiagram met behandeladvies voor patiënten met antistoffen tegen een extracellulair eiwit. A) Advies bij anti-NMDA receptorencefalitis. B) Advies bij andere antistofgemedieerde encefalitis. *pulsstherapie heeft de voorkeur boven orale steroïden in verband met de neurocognitieve bijwerkingen tijdens het revalidatieproces. † bij kinderen voorkeur voor RTX, zonder CTX; ‡ met name bij patiënten zonder tumor en bij hoge recidiefkans of chroniciteit. ** Indien RTX was gestart eerst B-celanalyse en eventueel verlenging behandeling, zie 3A. MP = methylprednisolon (3 dagen 1000 mg/dag of 5 dagen 500 mg/dag), IVlg = intraveneuze immunoglobulines (5 dagen 0,4 g/kg/dag), PE = plasmaferese, RTX = rituximab (4 weken 375mg/m² wekelijks), CTX = cyclofosfamide (6 maanden 750 mg/m² maandelijks), AZA = azathioprine (meestal 2 dd 75 mg), MMF = mycofenolzuur (2 dd 720 mg).

selen. Daarna ontwikkelen patiënten stoornissen van gedrag en geheugen, psychiatrische symptomen, afasie, insulpen, slaapproblemen en vaak bewegingsstoornissen. 75% van de patiënten komt op de intensive care vanwege autonome stoornissen en centrale hypoventilatie. Snelle behandeling met immunotherapie is gerelateerd aan een betere uitkomst. Ondanks de ernst van het ziektebeeld functioneert 80% van de patiënten na 2 jaar zelfstandig (mRS 0-2). Overigens is een derde van de patiënten op de kinderleeftijd. Bij hen wordt meestal geen tumor gevonden, en vaak staan insulpen en stereotiepe bewegingen in het begin van de ziekte op de voorgrond.⁷

Therapie

Tumorbehandeling

Bij tumorpatiënten wordt aangenomen dat de immunorespons wordt uitgelokt doordat de tumor een eiwit tot

expressie brengt dat normaliter alleen in of op neuronen voorkomt, zoals het Hu-eiwit. Het wegnemen van de tumor is vereist om de immunoreactie te onderdrukken. Dit geldt ook voor tumoren die niet maligne zijn, zoals benigne ovariumteratomen. Overigens kan een eenmaal gestarte immunorespons ook na verwijdering van de tumor op gang blijven.^{7,24}

Immunotherapie

Het effect van immunotherapie bij patiënten met antistoffen tegen een intracellulair antigeen, met name Hu, Yo en CV2, is beperkt. In gunstige gevallen stabiliseert het neurologische beeld. Een uitzondering daarop zijn de Ma2-antistofgerelateerde ziekten, waarbij een derde van de patiënten verbetering laat zien. Deze relatief goede respons op immunotherapie met tumorbehandeling wordt met name gezien bij jonge mannen met een testistumor.²³ Ook van patiënten met amfyfysine-

antistoffen is recentelijk verbetering op immunotherapie beschreven.²⁵

Bij patiënten met antistoffen tegen een extracellulair eiwit is immunotherapie doorgaans wel zinvol. Het behandeladvies is gebaseerd op ervaring en patiëntenseries, aangezien gerandomiseerde studies ontbreken. Anti-NMDA-receptorencefalitis is veruit het best bestudeerd. In een serie van 500 patiënten was immunotherapie of tumorbehandeling, evenals een vroege start van behandeling, geassocieerd met een betere uitkomst. Bij falen van eerstelijnsbehandeling was tweedelijns therapie zinvol.⁷

Bij anti-NMDA-receptorencefalitis is het advies direct methylprednisolon (MP) en intraveneuze immunoglobulines (IVIg) te starten (zie *Figuur 3A*, pagina 85). IVIg kan worden vervangen door plasmaferese, maar gezien de beperkte beschikbaarheid en bijwerkingen bij onrustige patiënten wordt dit minder toegepast. Indien eerstelijnsbehandeling leidt tot vlotte verbetering, wordt geadviseerd MP na 4 en 8 weken te herhalen ter voorkoming van een recidief. Indien eerstelijns therapie geen vlotte verbetering geeft, wordt na 2 weken gestart met een combinatie van rituximab en cyclofosfamide.^{7,26}

Het advies bij encefalitis met andere dan anti-NMDA-receptorantistoffen wijkt enigszins af (zie *Figuur 3B*, pagina 85), vooral vanwege minder fulminant beloop en/of noodzaak tot langdurige behandeling. In eerste instantie wordt gestart met MP of IVIg (of plasmaferese). Bij patiënten die geen tumor hebben en antistoffen met hoge recidiefkans of chroniciteit wordt geadviseerd aansluitend orale steroïden te starten. Indien deze onderhoudstherapie voor langere tijd nodig is, moet tijdig een steroïdspaarder worden toegevoegd, bijvoorbeeld azathioprine of mycofenolzuur. Enkele weken later kan worden gestart met de afbouw van prednison om de bijwerkingen op lange termijn te beperken. Als de verwachting is dat steroïden langer dan 3 maanden worden gebruikt, dient osteoporoseprofylaxe te worden overwogen.²⁷ Het effect van eerstelijns therapie kan binnen enkele dagen merkbaar zijn, maar pas na 3 tot 4 weken is het maximale effect te beoordelen. Bij tijdelijke verbetering kan de kuur worden herhaald en bij onvoldoende effect kan worden gekozen voor een ander middel uit de eerste lijn, of overstap naar tweedelijnsbehandeling met rituximab, cyclofosfamide of een combinatie van beide.

Casus 3

Een 64-jarige man komt tweemaal in 10 dagen op de spoedeisende hulp vanwege een secundair generaliseerd insult. Vanaf het eerste insult heeft de patiënt subtiele gedragsveranderingen. De liquor

toont een milde pleiocytose en op het EEG worden epileptiforme afwijkingen gezien vanuit links temporaal. Een MRI van de hersenen is normaal. De patiënt wordt behandeld met anti-epileptica. Een week later wordt hij opgenomen vanwege een status epilepticus. Tijdens de opname heeft patiënt nog driemaal een epileptische aanval. Hij ontwikkelt forse geheugenstoornissen en heeft hallucinaties. Zijn gedrag is wisselend agressief en apathisch. Aanvullend onderzoek toont geen aanwijzingen voor een infectie of vasculitis. In afwachting van antistofbepalingen wordt een CT-thorax/abdomen verricht, waarop een afwijking in de long wordt gezien. Het longbiopt toont een kleincellig longcarcinoom. Serum en liquor tonen antistoffen tegen de GABA_B-receptor.

Achtergrond

Antistoffen tegen de GABA_B-receptor veroorzaken een limbische encefalitis, waarbij (refractaire) epileptische insulten op de voorgrond staan. Ruim de helft van de patiënten heeft een kleincellige longtumor. Patiënten met een tumor zijn ouder (mediaan 68 jaar) dan patiënten zonder tumor (mediaan 39 jaar). De neurologische symptomen reageren doorgaans goed op immunotherapie en tumorbehandeling.¹⁹ In de differentiaaldiagnose van een patiënt met een limbische encefalitis en kleincellige longtumor staat ook een anti-Hu-encefalitis. Deze onconeurale antistoffen zijn een marker voor de neurologische ziekte en zijn niet direct pathogeen. Patiënten met een Hu-encefalitis kunnen betrokkenheid hebben van het cerebellum, de hersenstam en/of het limbische systeem, maar meer dan de helft van de patiënten presenteert zich met een sensorische neuropathie. Behandeling met immunotherapie is slechts bij enkele patiënten zinvol, maar tumorbehandeling kan leiden tot stabilisatie van het neurologisch beeld. De mediane overleving is 1 jaar.^{3,28}

Conclusie

De patiëntkarakteristieken en symptomen van een encefalitis verschillen per antistof. Als het aanvullende onderzoek niet afwijkend is, sluit dat een antistofgemedeerde encefalitis niet uit. Met de juiste laboratoriumbepaling kunnen de antistoffen betrouwbaar worden getest. Herkenning van het klinische beeld is essentieel, omdat veel antistofgemedeerde encefaliden behandelbaar zijn met immunotherapie. Hoewel niet alle antistoffen een sterke tumorassociatie hebben, is screening bij alle patiënten geïndiceerd.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Vlotte diagnostiek van antistofgedieerde encefalitis is essentieel, omdat veel syndromen behandelbaar zijn met immunotherapie.
2. Leeftijd, geslacht, kernsymptomen en de aan- of afwezigheid van een tumor zijn richtinggevend voor de waarschijnlijkheidsdiagnose.
3. Bij een deel van de patiënten laat het aanvullende onderzoek (MRI hersenen, EEG, liquor) geen afwijkingen zien.
4. De sensitiviteit en specificiteit van laboratoriumtesten in liquor en serum verschillen per antistof. De keuze voor het juiste materiaal is essentieel voor een betrouwbare uitslag.
5. Bij alle patiënten is tumorscreening geïndiceerd.
6. Behandeling is maatwerk, waarbij een agressievere behandeling zinvol is, maar regelmatig ook geduld nodig is voor de lange termijn.

Contact en lopende studies

Antistofdiagnostiek kan via de volgende link worden aangevraagd: <http://www.erasmusmc.nl/immunologie/diagnostics/lmi.diagnostiekbep/>. Voor deze bepalingen kan worden overlegd met het Laboratorium Medische Immunologie per e-mail (m.schreurs@erasmusmc.nl) of telefoon (010-7044609).

Voor informatie over lopende studies of voor patiënten-overleg kunt u contact opnemen met de auteurs per e-mail (m.titulaer@erasmusmc.nl / p.sillevismitt@erasmusmc.nl) of telefoon (010-7030864).

Lopende studies:

- antistofdiagnostiek bij kinderen met verdenking auto-immuunencefalitis (CHANCE)
- antistofdiagnostiek bij volwassenen met status epilepticus (ACES)
- antistofdiagnostiek bij volwassenen met (snel progressieve) dementie (PARADE)
- natalizumab bij de behandeling van het Hu-syndroom

Referenties

1. Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain* 1968;91:481-96.
2. Szabo A, Dalmau J, Manley G, et al. HuD, a paraneoplastic encephalomyelitis antigen, contains RNA-binding domains and is homologous to Elav and Sex-lethal. *Cell* 1991;67:325-33.
3. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138-48.
4. Sillevis Smitt PA, Manley GT, Posner JB. Immunization with the paraneoplastic encephalomyelitis antigen HuD does not cause neurologic disease in mice. *Neurology* 1995;45:1873-8.
5. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.
6. Francesca M, Gutierrez Cuesta J, Leyboldt F, et al. From Behavior to Synapse: A Murine Model of Passive Transfer of Antibodies from Patients with Anti-NMDAR Encephalitis. AAN 2014 Annual Meeting, Philadelphia. Abstract S63 007.
7. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157-65.
8. Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 2010;9:67-76.
9. Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009;65:424-34.
10. 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.
11. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010;9:776-85.
12. Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, et al. Disruption of LGI1-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:3799-804.
13. Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011;69:892-900.
14. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-40.
15. Van Sonderen A, Schreurs MW, De Bruijn MA, et al. The relevance of VGKC-positivity in the absence of LGI1 and Caspr2 antibodies. *Neurology* 2016;86:1692-9.
16. Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, et al. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain* 2005;128:1764-77.
17. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2014;13:135.

18. Hoffberger R, van SA, Leypoldt F, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology* 2015;84:2403-12.
19. Hoffberger R, Titulaer MJ, Sabater L, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: Novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology* 2013;81:1500-6.
20. Van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology* 2016;in press.
21. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. Clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391-404.
22. Titulaer MJ, Sofiatti R, Dalmau J, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2011;18:19-e3.
23. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004;127:1831-44.
24. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13:682-90.
25. Moon J, Lee ST, Shin JW, et al. Non-stiff anti-amphiphysin syndrome: clinical manifestations and outcome after immunotherapy. *J Neuroimmunol* 2014;274:209-14.
26. Titulaer MJ, Leypoldt F, Dalmau J. Antibodies to N-methyl-D-aspartate and other synaptic receptors in choreoathetosis and relapsing symptoms post-herpes virus encephalitis. *Mov Disord* 2014;29:3-6.
27. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie. 2011.
28. Sillevs SP, Grefkens J, de LB, et al. Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy. *J Neurol* 2002;249:745-53.
29. Lancaster E, Huijbers MG, Bar V, et al. Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol* 2011;69:303-11.
30. Van Sonderen A, Arino H., Petit-Pedrol M, et al. The clinical spectrum of Caspr2-antibody associated disease. *Neurology* 2016;in press.
31. Hoffberger R, Sabater L, Marignier R, et al. An optimized immunohistochemistry technique improves NMO-IgG detection: study comparison with cell-based assays. *PLoS One* 2013;8.
32. Tobin WO, Lennon VA, Komorowski L, et al. DPPX potassium channel antibody: frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients. *Neurology* 2014;83:1797-1803.
33. Arino H, Hoffberger R, Gresa-Arribas N, et al. Paraneoplastic neurological syndromes and glutamic acid decarboxylase antibodies. *JAMA Neurol* 2015;72:874-81.
34. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain* 2008;131:2553-63.
35. de Beukelaar JW, Sillevs Smitt PA. Managing paraneoplastic neurological disorders. *Oncologist* 2006;11:292-305.
36. van Coevorden-Hameete MH, de Graaff E, Titulaer MJ, et al. Molecular and cellular mechanisms underlying anti-neuronal antibody mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmun Rev* 2014;13:299-312.