

*Rike Barth, Franca Wagner, Melanie Hackenberg und
Frédéric Zubler
Inselspital, Bern*

Zusammenfassung

Die limbische Autoimmunenkephalitis ist oftmals von epileptischen Anfällen begleitet und tritt als paraneoplastisches Syndrom, aber auch rein als Autoimmunerkrankung ohne obligatorische Assoziation mit einem Tumor auf. Die Diagnosestellung ist aufgrund der Vielfalt der klinischen Primärpräsentation schwierig und erfolgt häufig verzögert, was mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert sein kann. Hinsichtlich der Therapie fehlen derzeit noch grössere kontrollierte klinische Studien. Empfohlen wird eine Immuntherapie und – sofern vorhanden und möglich – eine Behandlung der assoziierten Tumorerkrankung. Begleitende epileptische Anfälle zeigen häufig ein unzureichendes Ansprechen auf anfallsunterdrückende Medikamente. Wir präsentieren den Fall einer klassischen paraneoplastischen limbischen Enkephalitis, die sich mit schwierig zu therapierenden epileptischen Anfällen manifestierte.

Epileptologie 2018; 35: 181 – 185

Schlüsselwörter: EEG, serielle Anfälle, Autoimmunenkephalitis, paraneoplastisches Syndrom, Anti-Hu-Antikörper, Anti-SOX-1-Antikörper

A case of autoimmune limbic encephalitis with serial epileptic seizures

Autoimmune limbic encephalitis is often accompanied by epileptic seizures. It can occur as a paraneoplastic syndrome as well as an autoimmune disease without associated tumour. Its diagnosis can be challenging due to the variety of clinical symptoms. This often leads to a delayed begin of therapy, which can be associated with an unfavourable outcome. In absence of controlled clinical studies, treatment guidelines are based on experts' opinion and retrospective case series. The current therapy consists of immunotherapy and – if required – treatment of the underlying tumour. Concomitant epileptic seizures frequently show an incomplete response to seizure suppressive drugs alone. Here we present the case of a patient with classic paraneoplastic limbic encephalitis, which manifested with epileptic seizures that were difficult to treat.

Keywords: EEG, repetitive seizures, autoimmune encephalitis, paraneoplastic syndrome, anti-Hu antibodies, anti-SOX1 antibodies

Un cas d'encéphalite limbique autoimmune associée à des crises sérielles

L'encéphalite limbique autoimmune est souvent associée à des crises épileptiques. Elle peut être d'origine paranéoplastique ou autoimmune sans association tumorale. Le diagnostic peut être difficile en raison de la variété des présentations possibles, ce qui peut retarder le début du traitement et péjorer le pronostic. En l'absence de larges études contrôlées, les recommandations concernant le traitement se fondent sur les opinions d'experts et sur des séries rétrospectives. La thérapie comporte un volet immunologique (cortisone ou immunoglobulines) et – en cas de tumeur – une prise en charge oncologique. Les crises ne répondent que partiellement au traitement anti-épileptique. Nous présentons ici un cas typique d'encéphalite limbique paranéoplastique associée à des crises sérielles difficiles à contrôler.

Mots-clés : EEG, crises sérielles, encéphalite autoimmune, syndrome paranéoplastique, anticorps anti-HU, anticorps anti-SOX-1

Klinische Präsentation

Die notfallmässige Zuweisung der bis anhin gesunden 51-jährigen Patientin erfolgte aufgrund eines erstmaligen sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfalls. Bereits seit drei Tagen waren der Patientin stereotype Episoden mit Schwindel, Nausea, okzipitalen Kopfschmerzen sowie passagerer Desorientiertheit aufgefallen. Darüber hinaus bestanden keine körperlichen Beschwerden, insbesondere Fieber, Nachtschweiss oder Gewichtsverlust wurden verneint. Keine regelmässige Medikamenteneinnahme, aktiver Tabakkonsum.

In der klinisch-neurologischen Untersuchung bei Aufnahme fand sich eine leichte Aphasie bei ansonsten normalen Befunden.

Im initialen EEG auf der Notfallstation (**Abb. 1**) zeigten sich links temporal periodische steile Signale (lateralized periodic discharges, L-PDs [1]) mit rezidivierenden epileptischen Anfällen. Das MRI des Schädels zeigte den in **Abb. 2** dargestellten Befund. In der MR-Angiographie der supraaortalen Gefäße fiel in der

miterfassten apikalen Lunge eine spikulierte noduläre, primär tumorsuspekte Raumforderung im rechten Oberlappen auf. Im Labor fand sich eine leichte Hyponatriämie von 128 mmol/L (Referenz 136-145 mmol/L). Die Lumbalpunktion zeigte eine isolierte Proteinerhöhung von 0.55 g/L (Referenz 0.20-0.40 g/L).



Abbildung 1: *Initiales EEG* (bipolare Montage, 15 Sekunden). Initial links temporal periodische steile Signale um 1 Hz (L-PDs; [1]), welche dann in eine monomorphe, rhythmische Theta-Aktivität um 5 Hz übergehen. Dieses Muster zeigt sich wiederholt während der Ableitung, teilweise auch mit räumlicher Ausbreitung nach posterior und kontralateral.

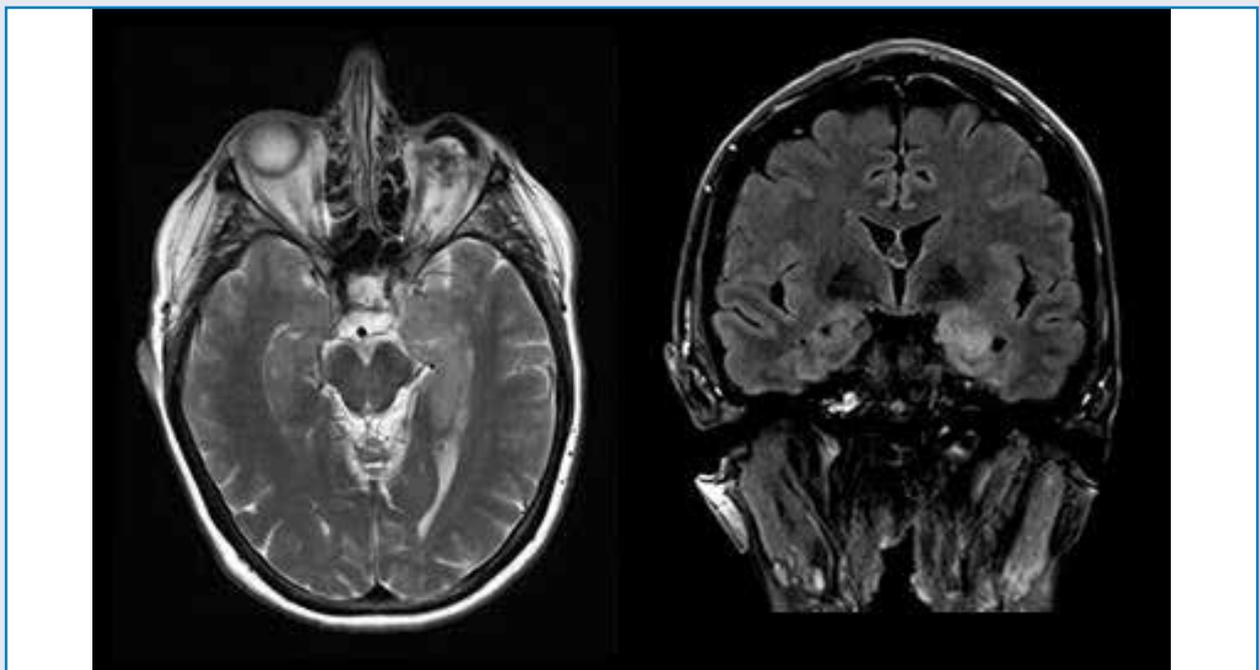


Abbildung 2: *MR Schädel*; links: axiale T2w; rechts: koronare FLAIR mit Fettsaturation nach Kontrastmittelapplikation. Es zeigt sich eine deutlich ödematös aufgetriebene und hyperintens signalalterierte Hippokampusformation links ohne Enhancement nach Kontrastapplikation. Das übrige Hirnparenchym stellt sich unauffällig dar; nebenbefundlich zeigt sich ein Status nach Enukleation links mit Bulbusprothese.

Therapie und Verlauf

Eine intravenöse anfallsunterdrückende Therapie mit Levetiracetam und Clonazepam wurde auf der Notfallstation begonnen. Bei Persistenz der epileptischen Abläufe im Langzeit-EEG erfolgte einige Stunden später zusätzlich eine Aufsättigung mit Phenytoin. Bei hochgradigem klinischem und radiologischem Verdacht auf eine Autoimmunenzephalitis (a.e. paraneoplastisch aufgrund der primär tumorsuspekten Raumforderung im rechten Lungenoberlappen und der Hyponatriämie) wurde zusätzlich eine Kortison-Stosstherapie (1g Methylprednisolon für 5 Tage) begonnen.

Die Differentialdiagnose einer viralen Enzephalitis war aufgrund der normalen Zellzahl im Liquor nach dreitägiger Symptomatik und des in seiner räumlichen Ausbreitung begrenzten, nicht kontrastmittelreichen MRI-Befundes zwar weniger wahrscheinlich, jedoch initial nicht ausgeschlossen, weswegen pragmatisch eine Therapie mit Aciclovir bis zum Erhalt einer negativen Herpes-simplex-Virus-PCR begonnen wurde.

Die weitere Abklärung der Raumforderung mittels CT-Thorax und Biopsie erbrachte die Diagnose eines

kleinzelligen Bronchiolarkarzinoms. Bei positiven Anti-Hu- und SOX-1 Antikörpern im Serum wurde die Diagnose einer paraneoplastischen Enzephalitis bestätigt. Die weiteren Antikörper für eine Autoimmunenzephalitis waren negativ.

Während der ersten drei Tage zeigte sich trotz Ausbau der anfallsunterdrückenden Therapie (bis hin zu einer passageren Fünffach-Therapie mit Levetiracetam, Phenytoin, Lacosamid, Topiramaten und Clonazepam) keine Befundverbesserung im Langzeit-EEG (**Abb. 3A**). Klinisch dominierte eine Orientierungs- sowie Kurzzeitgedächtnisstörung. Nach Beginn einer zusätzlichen intravenösen Immunglobulingabe verbesserte sich das EEG-Muster zunehmend (**Abb. 3B und C**). Bei einer sich zeitgleich einstellenden klinischen Verbesserung wurde auf eine weitere Eskalation der anfallsunterdrückenden Therapie mit therapeutischer Burst-Suppression verzichtet.

Ein Verlaufs-EEG nach dem ersten Zyklus Chemotherapie zeigte den in **Abb. 4** dargestellten Befund ohne LPDs oder ictale Aktivität, aber noch mit links-hemisphärischer Verlangsamung. Die anfallsunterdrückende Therapie konnte im Verlauf langsam reduziert



Abbildung 3: Abschnitte der kontinuierlichen Ableitung (bitemporale Reihe, bipolare Ableitung, 15 Sekunden). Initial lateralized periodic discharges (LPDs) links mit fokalem Anfall links temporal (A: erster Tag), im Verlauf v.a. im Schlaf weiterhin Strecken rhythmischer Aktivität mit jedoch graduellem Verlust der LPDs und der Evolution (in Frequenz, Amplitude und räumlicher Ausbreitung), so dass wir diese – auch in Zusammenschau mit der sich einstellenden klinischen Besserung – nicht mehr als sicheres Anfallsäquivalent interpretierten (B: 3. Tag; C: 5. Tag).

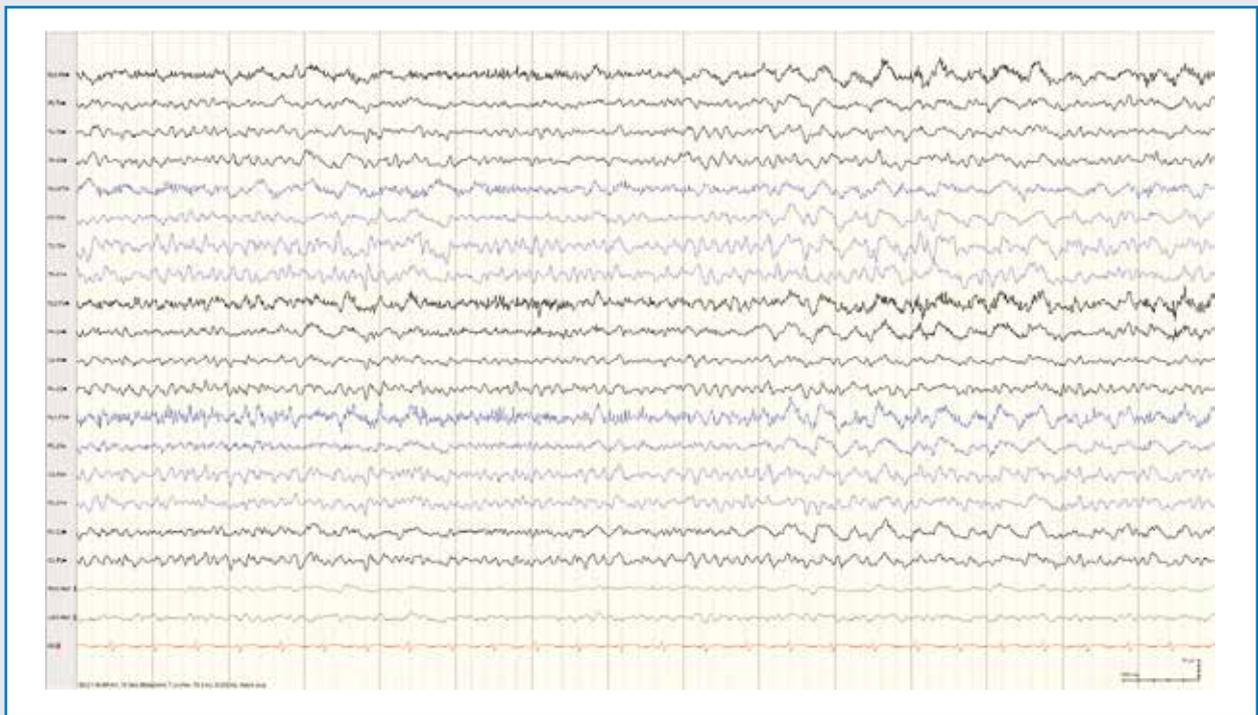


Abbildung 4: Bildausschnitt über 15 Sekunden, bipolare Montage. Leichte Allgemeinveränderung mit linkstemporalem Verlangsamungsherd und intermittierend generalisierter rhythmischer Delta-Aktivität (G-RDA; [1]).

werden, ohne dass es zu weiteren epileptischen Anfällen oder einer Verschlechterung im EEG kam.

Diskussion

Die Autoimmunenzephalitis ist eine immunvermittelte Erkrankung, die typischerweise die mesiotemporalen (limbischen) Strukturen betrifft, es sind jedoch Lokalisationen entlang der gesamten Neuroachse möglich. Sie kann – wie im vorliegenden Fall – paraneoplastisch bedingt sein und ist dann häufig mit den klassischen onkoneuronalen, intrazellulären Antikörpern (z.B. Anti-Hu, Anti-Yo, Anti-Ri-AK) vergesellschaftet.

Neben der paraneoplastischen Form der limbischen Enzephalitis gibt es auch Erkrankungsformen, die rein autoimmun ohne Assoziation mit einem Malignom auftreten oder nur in einem Teil der Fälle mit einem Malignom assoziiert sind. Diese Erkrankungsformen wurden in den letzten Jahren als eine Ursache von neu auftretenden Temporallappenepilepsien im Erwachsenenalter identifiziert [2] und seit nun etwas mehr als einer Dekade wurden verschiedene, überwiegend extrazelluläre Antikörper gegen synaptische Rezeptoren, Ionenkanäle und andere Zelloberflächenproteine charakterisiert, welche mit diesen Erkrankungen verbunden sind [3]. Diese extrazellulären Antikörper spielen in der Pathophysiologie der nur fakultativ paraneoplastischen Enzephalitiden eine direkte Rolle, indem sie die Struktur und Funktion des Zielproteins und/oder -rezeptors verändern und damit zu einer reversiblen neuronalen Schädigung führen.

Gewisse Antikörper konnten mit einem charakteristischen klinischen Bild (z.B. faziobrachiale dystone Anfälle bei der Enzephalitis mit LGI1-Antikörpern [4]) oder charakteristischen Befunden der Zusatzuntersuchungen (Hyponatriämie bei Enzephalitis mit LGI1-Antikörpern [4, 5], Delta-Brushes im EEG bei NMDA-Rezeptor-Enzephalitis [5]) in Verbindung gebracht werden.

Gemäss einer britischen Multicenterstudie sind die Autoimmunenzephalitiden mit Antikörpern gegen Zelloberflächenproteine für etwa 7% aller Enzephalitiden (einschliesslich derer mit einer infektiösen Ursache) verantwortlich [6]. Sie sind häufiger als die paraneoplastischen limbischen Enzephalitiden, betreffen alle Altersgruppen und gehen häufig mit einer Prodromalsymptomatik (leichtes Fieber, Kopfschmerzen, Unwohlsein) einher. Epileptische Anfälle treten bei 88% der Patienten mit einer Antikörper-vermittelten Enzephalitis auf (im Vergleich zu 52% bei allen Enzephalitiden und beispielsweise 63% der Patienten mit einer Herpesenzephalitis). Weitere klinische Charakteristika sind Amnesie, Desorientiertheit und psychiatrische Symptome.

Kürzlich wurden klinisch-radiologische Kriterien erarbeitet, anhand derer eine definitive oder wahrscheinliche Autoimmunenzephalitis unabhängig von ihrer Ätiologie diagnostiziert werden kann [7]. Dies ermöglicht einen raschen Therapiebeginn auch ohne Vorliegen der Resultate der Antikörperdiagnostik, was das Outcome verbessern kann und die Tatsache berücksichtigt, dass bislang nicht alle Antikörper bekannt zu sein scheinen (sog. Autoantikörper-negative Autoimmunenzephalitiden).

Die aktuellen Therapieempfehlungen beruhen aufgrund fehlender grösserer klinischer Studien auf Expertenempfehlungen und retrospektiven Fallserien. Autoimmunenzephalitiden sollten unabhängig von einer zugrundeliegenden paraneoplastischen Genese so früh und so intensiv wie möglich mit einer Immuntherapie behandelt werden (z.B. unmittelbarer Beginn einer Kombination von Steroiden mit intravenösen Immunglobulinen oder Plasmapherese und bei fehlendem Erfolg ca. 3-5 Tage nach letzter Immunglobulingabe/Plasmapherese Beginn mit z.B. Rituximab [8]). Bei einer paraneoplastischen Ätiologie der Enzephalitis, deren Symptomatik in mehr als der Hälfte der Fälle der Diagnose des Malignoms Wochen bis Monate vorausgeht, ist zudem eine Suche und wenn möglich Behandlung des Primärtumors entscheidend. Andere paraneoplastische Manifestationen sollten kontrolliert und ggf. behandelt werden – wie z.B. die im vorgestellten Fall bestehende begleitende Hyponatriämie, welche häufig mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom vergesellschaftet ist.

Epileptische Anfälle, die häufig eines der ersten klinischen Symptome darstellen, sollten ebenfalls aggressiv behandelt werden und bedürfen oft einer Kombination aus einer immunsuppressiven und anfallsunterdrückenden Therapie. Bei Patienten mit hochfrequenten epileptischen Anfällen über mehrere Tage lässt sich häufig – wie auch im vorliegenden Fall – ein Kontinuum zwischen eindeutig epileptischer (**Abb. 3A**) versus rhythmischer, jedoch nicht mehr als sicher epileptisch zu wertender Aktivität (**Abb. 3B/C**) finden. Das EEG und die daraus resultierenden therapeutischen Entscheidungen sollten daher insbesondere bei Situationen mit seriellen Anfällen über einen längeren Zeitraum immer im Gesamtkontext (klinischer Verlauf, bereits installierte Therapie, usw.) interpretiert werden.

Die Autoren danken Margitta Seeck, Stephan Rüegg und Klaus Meyer für ihre wertvollen Kommentare.

Referenzen

1. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol* 2013; 30: 1-27
2. Bien CG, Schulze-Bonhage A, Deckert M et al. Limbic encephalitis not associated with neoplasm as a cause of temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2000; 55: 1823-1828
3. Vincent A, Buckley C, Schott JM et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127: 701-712
4. Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011; 69: 892-900
5. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2012; 79: 1094-1100
6. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *The Lancet Infectious diseases* 2010; 10: 835-844
7. Graus F, Titulaer MJ, Balu R et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology* 2016; 15: 391-404
8. Bartolini L. Practice Current: How do you treat anti-NMDA receptor encephalitis? *Neurology Clinical practice* 2016; 6: 69-72

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Rike Barth
Universitätsklinik für Neurologie
Inselspital
3010 Bern
Tel. 0041 31 632 30 54
Rike.Barth@insel.ch