

University of Groningen

Acute neuropsychiatrie

Eppinga, Hester; Smook, Simone P; Jiawan, C R; Bosma, Ingeborg; van Zelst, Willeke H

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2019

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Eppinga, H., Smook, S. P., Jiawan, C. R., Bosma, I., & van Zelst, W. H. (2019). Acute neuropsychiatrie: verwarring bij patiënt en specialist. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 163, [D4024].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTVG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTVG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Acute neuropsychiatrie

Verwarring bij patiënt en specialist

Hester Eppinga, Simone P. Smook, C. R. (Vincent) Jiawan, Ingeborg Bosma en Willeke H. van Zelst

Samenvatting

Achtergrond

Encefalitis door auto-antistoffen tegen de N-methyl-D-aspartaat-receptor (NMDAR) is een progressieve auto-immuunziekte die onbehandeld een slechte prognose heeft.

Casus

Een 58-jarige man met een blanco voorgeschiedenis bezocht de SEH na een collaps op zijn werk. Binnen enkele uren ontstonden acute neuropsychiatrische symptomen met een wisselend bewustzijn, gedragsverandering, agressie, incoherentie en motorische onrust. Aanvankelijk liet aanvullend onderzoek van het bloed en de liquor geen afwijkingen zien en was ook het eeg niet afwijkend. In de daaropvolgende dagen ontstonden katatonie, orofaciale dyskinesieën en autonome functiestoornissen die uiteindelijk leidden tot respiratoire insufficiëntie en opname op de Intensive Care. Nu toonde het eeg wel encefalopathische afwijkingen en was er bij liquoronderzoek een geringe pleiocytose. Patiënt werd behandeld met intraveneus methylprednisolon en immunoglobulinen. Anti-NMDAR-antistoffen waren aanwezig in het bloed en de liquor. Bij screenend onderzoek naar een maligniteit werd een kleincellig longcarcinoom vastgesteld, waarvoor patiënt behandeld werd met cytostatica.

Conclusie

Acute neuropsychiatrische symptomen bij een patiënt van middelbare leeftijd met een blanco psychiatrische voorgeschiedenis zijn suggestief voor een onderliggende somatische oorzaak. Tijdige herkenning en behandeling van een anti-NMDAR-encefalitis is van groot belang voor de prognose.

Bij een patiënt met acuut ontstane neuropsychiatrische symptomen kan het een uitdaging zijn om een primair neurologische oorzaak van een primair psychiatrisch ziektebeeld te onderscheiden. Dit onderscheid is van groot belang, omdat het tijdig vaststellen van behandelbare oorzaken een grote invloed kan hebben op de prognose.

Ziektegeschiedenis

Patiënt, een 58-jarige man, kwam te laat op zijn werk bij de tabaksfabriek. Dat was opmerkelijk, want hij werkte al jarenlang 40 uur per week bij deze tabaksfabriek, zonder ook maar een dag te laat te komen. Terwijl hij aan zijn bureau zat, viel hij plotseling voorover. Zijn collega's begonnen prompt met reanimatie, waarop hij snel weer bij bewustzijn kwam.

Eenmaal op de SEH had patiënt geen lichamelijke klachten, behoudens dat hij zich 'vreemd' voelde. Kort geleden was zijn relatie geëindigd. Hij rookte fors, maar gebruikte geen alcohol of andere drugs. Zijn medische voorgeschiedenis vermeldde geen bijzonderheden. Wij zagen een alerte en adequaat reagerende man. Bij lichamelijk onderzoek waren er geen afwijkingen, behoudens een verhoogde bloeddruk van 182/118 mmHg. Oriënterend bloedonderzoek, een röntgenfoto van de thorax en een CT-scan van de hersenen lieten geen afwijkingen zien. Op het ecg waren hoog-gevolteerde bifasische T-toppen in de afleidingen V2 en V3 en negatieve T-toppen in V4, V5 en V6 zichtbaar. Er werd een transthoracaal echocardiogram verricht, dat een hypertrofische cardiomyopathie toonde. Hoewel er twijfels waren over een cardiale oorzaak van de collaps, werd patiënt gezien de elektro- en echocardiografische afwijkingen voor ritmeobservatie opgenomen op de afdeling Cardiologie.

Eenmaal op de afdeling werd patiënt plots verward, onrustig en agressief. De neuroloog, die patiënt eerder op de SEH al had gezien, trof nu een man die op bed lag met halfopen ogen en sporadisch naar links of rechts keek zonder reactie op aanspreken. Wanneer een pijnprikkel werd toegediend, grimaste patiënt enigszins zonder een verdere verbale of motorische reactie te geven. De neuroloog concludeerde op basis van ogenschijnlijke inconsistenties bij het onderzoek dat patiënt waarschijnlijk een functionele stoornis had en sprak af om patiënt over een aantal uren opnieuw te beoordelen. Na vertrek van de neuroloog werd patiënt opnieuw ernstig geagiteerd, waarna de psychiatrie in consult werd gevraagd.

Inmiddels was de zus van patiënt gearriveerd, maar patiënt leek haar niet te herkennen. Zij gaf aan dat ze het gedrag van haar broer

totaal niet herkende.

Bij psychiatrisch onderzoek viel het op dat patiënt afwisselend verbaal agressief en – op onverwachte momenten – vriendelijk in het contact was. Hij sprak beurtelings in het Engels, Duits en Frans, gaf weinig informatieve antwoorden en was slecht te verstaan. De aandacht was niet vast te houden en het denken was incoherent. Zijn stemming was wisselend. Het affect was inadequaar, incongruent en heftig modulerend. Er was geen ziektebesef of ziekte-inzicht.

De psychiater concludeerde dat het klinisch beeld in combinatie met de blanco psychiatrische voorgeschiedenis pleitten voor een encefalopathie. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een inflammatoire oorzaak (paraneoplastisch of auto-immuun gemedieerd), een infectieuze oorzaak (bijvoorbeeld door een herpesinfectie, neurosyfilis of HIV), of een metabole encefalopathie door een intoxicatie. Behandeling met haloperidol en lorazepam tegen de onrust kon niet voorkomen dat fixatie nodig was. Bij herbeoordeling door de neuroloog had patiënt nog steeds een wisselend bewustzijn en was hij motorisch onrustig. Hij was niet coöperatief en zijn denken was inadequaar met bijzondere uitlatingen zoals 'I am trapped', 'ik zit in een prullenbak' en 'laat me eruit'. Om infectieuze en inflammatoire oorzaken aan te tonen dan wel uit te sluiten, werd een lumbaalpunctie verricht. Het leukocytenaantal was niet verhoogd ($5 \times 10^6/l$; referentiewaarde: < 7) en het eiwit- en glucosegehalte waren niet afwijkend. De hypertrofische cardiomyopathie werd op dat moment geduid als toevalsbevinding, waarvoor patiënt in een later stadium poliklinisch behandeld kon worden. Gezien de ernst van de acute neuropsychiatrische symptomen werd patiënt overgeplaatst naar de afdeling Neurologie. In afwachting van de PCR-bepaling op verwekkers van een virale meningo-encefalitis werd patiënt behandeld met intraveneus aciclovir. Er werd een eeg verricht dat geen afwijkingen liet zien. De screening op intoxicaties en de hiv- en hepatitis tests waren negatief. In de liquor kon geen herpes-simplexvirus worden aangetoond en ook de 'Treponema pallidum particle agglutination'-test en 'rapid plasma reagin'-test voor neurosyfilis waren negatief. Door deze testuitslagen ontstond twijfel over de somatische aard van het klinisch beeld, maar in de ogen van de psychiater was een somatische oorzaak nog altijd waarschijnlijker dan een primair psychiatrisch ziektebeeld.

In de daaropvolgende dagen ontwikkelde patiënt een katatoon beeld met een aanhoudend verlaagd bewustzijn. Wij besloten tot aanvullende serum- en liquordiagnostiek naar zeldzamere oorzaken die dit beeld zouden kunnen verklaren, waaronder een auto-immune encefalitis en paraneoplastische syndromen. In de liquor was nu sprake van een geringe pleiocytose ($8 \times 10^6/l$ mononucleaire leukocyten); het eiwitgehalte was niet verhoogd.

Op dag 10 van de opname ontwikkelde patiënt orofaciale dyskinesieën, ging hij fors transpireren en was er sprake van hypoventilatie. Herhaalde eeg's lieten een verandering van het achtergrondpatroon zien met delta-activiteit en hooggevolteerde deltagolven ('delta brushes'), wat past bij een encefalopathie. Er werd geen epileptische activiteit waargenomen. Op basis van het klinisch beeld, de liquoruitslagen en de eeg-bevindingen werd de waarschijnlijkheidsdiagnose 'encefalitis door auto-antistoffen tegen de N-methyl-D-aspartaat-receptor (NMDAR)' gesteld. Er werd geen aanvullend beeldvormend onderzoek van de hersenen verricht. In afwachting van de uitslagen van de anti-NMDAR-antistoftiterbepaling werd gestart met een 5-daagse kuur intraveneuze methylprednisolon en immuunglobulinen, gevolgd door prednisolon 60 mg 1dd per os.

Ondanks deze behandeling werd patiënt suffer en dreigde er respiratoire insufficiëntie nadat hij eenmalig clonazepam 0,5 mg intraveneus kreeg om de dyskinesieën te doorbreken. Patiënt werd geïntubeerd en opgenomen op de afdeling Intensive Care (IC). Gedurende 2 weken werd hij daar volledig geseedeerd met midazolam om nieuwe dyskinesieën en dystonie van de armen te voorkomen.

De diagnose 'anti-NMDAR-encefalitis' werd 3 weken na opname bevestigd met sterk verhoogde anti-NMDAR-antistoftiters in de liquor en het serum. Inmiddels was al onderzoek ingezet naar een onderliggende maligniteit. Echografie van de testes en een CT-scan van de hals, de thorax en het abdomen lieten geen afwijkingen zien. Op de ^{18}F -FDG-PET-scan was er echter een verhoogde opname van de tracer in de mediastinale en subcarinale lymfeklieren. Uit een punctie van deze klieren bleek dat er sprake was van een kleincellig longcarcinoom. Nadat de klinische conditie van patiënt was verbeterd met de immunotherapie, werd overgegaan tot verdere behandeling met chemotherapie in de vorm van carboplatine en etoposide.

Patiënt kon na een opnameduur van bijna 3 maanden worden overgeplaatst naar een revalidatiecentrum, waar een langdurige revalidatie volgde. Inmiddels, ruim een jaar later, is het longcarcinoom in remissie en heeft patiënt zijn werkzaamheden in de tabaksfabriek hervat.

Beschouwing

Anti-NMDAR-encefalitis is een auto-immuunziekte die door de variatie in klinische verschijnselen vaak pas laat wordt herkend.^{1,2} Achteraf gezien was het ziektebeloop bij onze patiënt typisch voor een anti-NMDAR-encefalitis, maar het aanvankelijk ontbreken van typische neurologische symptomen, in combinatie met de niet-afwijkende testuitslagen van aanvullend onderzoek, zorgde voor

twijfel of er sprake was van een primair somatische of psychiatrische oorzaak.

Tussen neurologie en psychiatrie

De symptomen van een auto-immune encefalitis bevinden zich veelvuldig op het snijvlak van de neurologie en de psychiatrie. De ziekte uit zich vaak abrupt met geheugenstoornissen, veranderingen in het gedrag en de persoonlijkheid, angsten, paranoïde wanen en hallucinaties. In een later stadium kunnen bewustzijnsdaling en katatonie optreden, gevolgd door autonome instabiliteit en respiratoire insufficiëntie. Patiënten met een anti-NMDAR-encefalitis die moeten worden opgenomen op de IC hebben een slechtere prognose dan patiënten bij wie die niet nodig is. Verder kunnen dyskinesieën voorkomen, met name orofaciaal, en ontwikkelen patiënten vaak extrapiramidale symptomen bij relatief lage doseringen van antipsychotica. Een enkele keer zijn er helemaal geen neurologische verschijnselen.⁴

Bij onze patiënt ontstonden duidelijke neurologische symptomen pas na meer dan een week, waarna de ziekteverschijnselen snel toenamen, met risico op overlijden en noodzakelijke opname op de IC. De blanco psychiatrische voorgeschiedenis op middelbare leeftijd pleitte desalniettemin voor een somatische oorzaak van zijn symptomen. Later kwamen daar katatonie en autonome functiestoornissen bij, die ook richting een somatische oorzaak wezen. Ook de extreme incoherentie was een alarmsymptoom voor onderliggend somatisch lijden. Een patiënt met een psychose door een somatische oorzaak heeft doorgaans andere symptomen dan bijvoorbeeld een patiënt met een 'floride' psychose bij schizofrenie. De aard van een psychose moet beoordeeld worden door een psychiater, omdat hier geen eenduidig criterium voor is.

Diagnostiek naar een anti-NMDAR-encefalitis

Anti-NMDAR-antistoffen kunnen zowel in het bloed als in de liquor worden aangetoond, maar het onderzoek van de liquor is het meest sensitief en specifiek voor een auto-immune encefalitis. Het duurt meestal ongeveer 2 weken voordat de uitslag van deze testen beschikbaar is. Omdat een anti-NMDAR-encefalitis een ernstige aandoening is waarvan de prognose beter is bij snelle behandeling, wordt aanbevolen om te beginnen met immunotherapie bij elke patiënt met een klinisch vermoeden van een anti-NMDAR-encefalitis.³ Als de antistofbepaling positief is, moet er diagnostiek plaatsvinden naar een onderliggende maligniteit. Het risico op een onderliggende maligniteit is bij vrouwen 46% en bij mannen 8%; dit risico is hoger bij patiënten van 12-45 jaar dan bij kinderen < 12 jaar.⁴

Conclusie

De symptomen van een anti-NMDAR-encefalitis bevinden zich veelvuldig op het snijvlak van de neurologie en de psychiatrie. Wees bij een patiënt met acute neuropsychiatrische symptomen op uw hoede voor onderliggend somatisch lijden wanneer de psychiatrische voorgeschiedenis blanco is. Tijdige herkenning en behandeling van een anti-NMDAR-encefalitis is van groot belang voor de prognose.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D4024
- Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen. Afd. Psychiatrie: dr. H. Eppinga, aios; drs. C.R. Jiawan en dr. W.H. van Zelst, psychiaters. Afd. Neurologie: drs. S.P. Smook, aios; dr. I. Bosma, neuroloog.
- Contactpersoon: H. Eppinga (h.eppinga@umcg.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Aanvaard op 5 oktober 2019
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2019;163:D4024

Literatuur

1. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis in psychiatry. *Curr Psychiatry Rev.* 2011;7:189-93. [doi:10.2174/157340011797183184](https://doi.org/10.2174/157340011797183184). [Medline](#)
2. Gable MS, Gavali S, Radner A, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28:1421-9. [doi:10.1007/s10096-009-0799-0](https://doi.org/10.1007/s10096-009-0799-0). [Medline](#)
3. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15:391-404. [doi:10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9). [Medline](#)
4. 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. [doi:10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1). [Medline](#)

Kernpunten

- Encefalitis door auto-antistoffen tegen de N-methyl-D-aspartaat-receptor (NMDAR) kenmerkt zich door acuut ontstane, progressieve neuropsychiatrische symptomen.
- Acute neuropsychiatrische symptomen bij een patiënt van middelbare leeftijd met een blanco psychiatrische voorgeschiedenis hebben relatief vaak een somatische oorzaak.
- Wanneer het eeg en het aantal leukocyten in de liquor aanvankelijk niet afwijkend zijn, kan er nog steeds sprake zijn van een anti-NMDAR-encefalitis.
- Bij het vermoeden van een anti-NMDAR-encefalitis is het van belang om zo snel mogelijk de antistoftiters te bepalen en de patiënt in afwachting van de uitslagen te behandelen met immunotherapie.