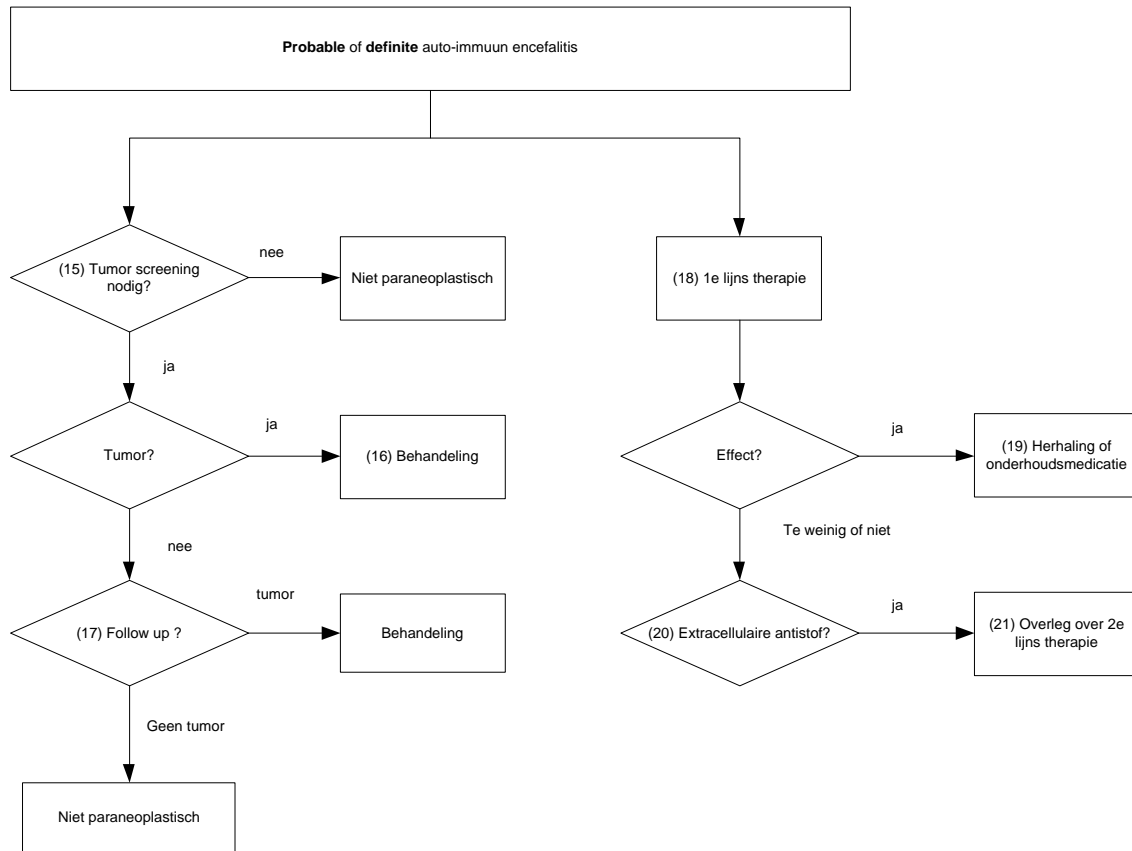


## Stroomdiagram I: Diagnostiek van auto-immuun encefalitis



Auteurs: M.A.A.M. de Bruijn, A. van Sonderen, P.A.E. Sillevius Smitt, M.J. Titulaer.  
 Datum: 05-04-2016.  
 Geldigheidsduur: 2 jaar (revisie april 2018). 2018: kleine wijziging. Revisie april 2020

## Stroomdiagram II: Screening en behandeling van auto-immuun encefalitis



Auteurs: M.A.A.M. de Bruijn, A. van Sonderen, P.A.E. Sillevius Smitt, M.J. Titulaer.  
Datum: 05-04-2016.  
Geldigheidsduur: 2 jaar (revisie april 2018). 2018: kleine wijziging. Revisie april 2020

## Toelichting stroomdiagram I: Diagnostiek van auto-immuun encefalitis

1. Zie richtlijnen: 'meningitis' en 'virale meningo-encefalitis'.
2. Subacuu, progressief klinisch beeld. Ontstaan < 6 weken tot 3 maanden. Meest voorkomend:
  - o Limbische encefalitis (LE)
  - o Stamencefalitis
  - o Panencefalitis
  - o Cerebellaire degeneratie (CD)
3.
  - Lab: altijd bepalen: schildklier-, lever- en nierfunctie, natrium, glucose en BSE.
  - MRI hersenen: afwijkingen op T2/FLAIR mesotemporaa, uni- of bilateraal. De afwijkingen kunnen specifiek zijn.
  - EEG: meestal specifieke afwijkingen: traag en minder vaak epileptiforme afwijkingen.
  - Liquor: milde pleiocytose, verhoogd totaal eiwit, verhoogde IgG index en aanwezigheid van oligoklonale banden (OCB).LET OP: zowel MRI, EEG als liquor kunnen volledig normaal zijn.

4.

### Criteria definite auto-immuun limbische encefalitis (AIE)

**De diagnose kan gesteld worden indien aan alle 4 onderstaande criteria wordt voldaan:**

1. Subacuu ontstaan (< 3 maanden) en snelle progressie van geheugenstoornissen, epilepsie of psychiatrische symptomen.
2. Bilaterale afwijkingen op T2/FLAIR voornamelijk mesotemporaa.
3. Minstens 1 van onderstaande criteria:
  - Liquor: pleiocytose.
  - EEG: epileptiforme afwijkingen of trage activiteit met betrokkenheid van temporaal kwabben.
4. Exclusie van andere oorzaken\*

\*HHV-6, HSV-1, neurosyphilis, HIV. Bij kinderen is de differentiaal diagnose uitgebreider.

5. De behandeling kan gestart worden vóór de antistof uitslag bekend is. Antistoffen moeten altijd ingezet worden, het liefst in serum en liquor. Overweeg ook inzetten van andere antistoffen, afhankelijk van kliniek (zie 10).

6.

### Criteria probable anti-NMDAR encefalitis

**De diagnose kan gesteld worden indien aan alle 3 onderstaande criteria wordt voldaan:**

1. Subacuu ontstaan (<3 maanden) van minstens 4 symptomen uit onderstaande 6 groepen:
  - Abnormaal (psychiatrisch) gedrag en cognitieve dysfunctie
  - Epileptische aanvallen
  - Spraakproblemen (verminderd spreken, mutisme)
  - Bewegingsstoornis, dyskinesie of rigiditeit/abnormale houding
  - Verminderd bewustzijn
  - Autonome dysfunctie of hypoventilatie
2. Minstens één van de volgende bevindingen:
  - EEG: focaal of diffuus vertraagd, epileptische activiteit of extreme delta brush patroon.
  - Liquor: pleiocytose of aanwezigheid van oligoclonale banden.
3. Exclusie van andere oorzaken.

**De diagnose kan ook gesteld worden bij aanwezigheid van een systemisch teratoom + 3 symptomen uit groep 1.**

7. De definitieve diagnose anti-NMDAR encefalitis kan gesteld worden als:

- de patiënt één of meer symptomen, van bovenstaande 6, uit groep 1 heeft, én
- bij aanwezigheid van anti-NMDAR antistoffen in liquor. Als de antistoffen alleen in serum worden aangetoond zijn aanvullende testen noodzakelijk om de definitieve diagnose te stellen (zie 13).

## 8.

### Criteria probable anti-LGI1 encefalitis

**De diagnose kan gesteld worden indien aan beide onderstaande criteria wordt voldaan:**

1. Subacuut ontstaan (<3 maanden) van:
  - Cognitieve dysfunctie, en
  - Typische facio-brachio-dystone aanvallen of zeer frequente, (meermalen per dag) subtiele stereotiepe focale aanvallen.
2. Exclusie van andere oorzaken.

9. De definitieve diagnose anti-LGI1 encefalitis kan gesteld worden als:

- de patiënt één van bovenstaande symptomen heeft, én
- bij aanwezigheid van LGI1 antistoffen in serum en evt. liquor.

10. Afhankelijk van het klinisch beeld (tabel 1) kunnen de volgende antistoffen worden bepaald:

- Antistoffen tegen intracellulaire nucleaire/cytoplasmatische antigenen (Hu, Yo, Ri, Tr/DNER, CV2, Ma1 en Ma2):
  - Techniek: immunoblot.
- Antistoffen tegen intracellulaire synaptische antigenen (GAD65, amfifysine):
  - Techniek: resp. ELISA en immunoblot.
- Antistoffen tegen extracellulaire antistoffen:
  - Radio-immunoassay (RIA): antistoffen tegen VGCC en VGKC complex (alleen in serum gevalideerd)
    - Bij een positieve of inconclusieve VGKC test (respectievelijk >100pmol/l en 51-100 pmol/l wordt een cell-based assay (CBA) gedaan voor anti-LGI1 en anti-CASPR2.
  - Cell-based assay:
    - Los aan te vragen: NMDAR, LGI1, CASPR2, GABA<sub>B</sub>R en AMPAR, DPPX antistoffen.
    - In overleg: Glycine receptor, GABA<sub>A</sub>, IgLON5, mGluR1 en mGluR5 antistoffen.
- Voor bepalen van serum en/of liquor zie toelichting.

## 11.

### Criteria probable Hashimoto encefalopathie

**De diagnose kan gesteld worden indien aan alle 6 onderstaande criteria wordt voldaan:**

1. Encefalopathie met epilepsie, myoclonus, hallucinaties of stroke-like episodes.
2. Subklinische of milde schildklierziekte (meestal hypothyreoïdie).
3. Normale MRI hersenen of aspecifieke afwijkingen.
4. Aanwezigheid van serum thyroid antistoffen (anti-TPO of anti-Tg).
5. Afwezigheid van een bekende neuronale antistof in serum en liquor.
6. Exclusie van andere oorzaken.

## 12.

### Criteria probable seronegatieve auto-immuun encefalitis

**De diagnose kan gesteld worden indien aan alle 4 onderstaande criteria wordt voldaan:**

1. Subacuut ontstaan (<3 maanden) en snelle progressie van geheugenstoornissen, psychiatrische symptomen of verwardheid.
2. Exclusie van bekende oorzaken voor auto-immuun encefalitis (zoals CLIPPERS, Bickerstaff, ADEM).
3. Afwezigheid van bekende auto-antistoffen in serum en liquor, en minstens 2 van onderstaande criteria:
  - MRI: afwijkingen op T2/FLAIR voornamelijk mesotemporaal.
  - Liquor: pleiocytose, aanwezigheid van oligoclonale banden en/of verhoogde IgG index.
  - Hersen biopsie: inflammatoire infiltraten en exclusie andere ziekten.
4. Exclusie van andere oorzaken.

13. In overleg:

- Immunohistochemie: vaststellen van immuunreactie tegen neuropil (extracellulaire antistoffen) of kernen (onconeurale antistoffen).  
Live neuronen: vaststellen immuunreactie (bij verdenking op AIE door extracellulaire antistof).

14. Zie richtlijn: 'chronische meningitis'.

## **Toelichting stroomdiagram II: Screening en behandeling van auto-immuun encefalitis**

15. Zie tabel 2 in de richtlijn met adviezen t.a.v. 1<sup>e</sup> screening bij antistof-gemedieerde AIE.

16. Multidisciplinaire tumor behandeling. Agressieve en snelle behandeling geeft de grootste kans op herstel.

17. Zie tabel 2 m.b.t. adviezen over follow-up.

18. Starten met methylprednisolon (3 dagen, 1000mg/dag of 5 dagen 1000mg/dag als patiënt ernstig is aangedaan), na eind kuur evalueren effect:

- Stabiele/verbeterende patiënt met mRS 1-3, dan evalueren effect na 1-2 weken:
  - Vooruitgang: afwachtend beleid.
  - Regressie na initiële verbetering: na 2 weken herhalen MP kuur.
- Achteruitgang ondanks behandeling:
  - i.v. immunoglobulines (IvIG; 5 dagen 0.4 g/kg/dag), of
  - i.v. plasmaferese
- Ernstig aangedane patiënt (mRS 5): gelijktijdig met of direct na MP Ivlg/plasmaferese.

19.

Anti-NMDAR encefalitis:

- MP kuur 2 keer herhalen (1 en 2 maand(en) na 1<sup>e</sup> kuur) .
- Geen onderhoudsmedicatie.

Onderhoudsmedicatie (altijd in overleg met auto-immuun/paraneoplastisch stafid of op neuro-immunologie bespreking): combinatie van prednison en azathioprine/myfortic, gevolgd door afbouw prednison en continueren azathioprine/myfortic:

- Prednison oraal: 4-6 weken 60 mg/dag, iedere 2 weken verlagen met 10 mg tot 30 mg/dag, vervolgens iedere 2 weken verlagen met 5 mg tot 15 mg/dag, gevolgd door iedere 2 weken verlagen met 2.5 mg/dag tot 0.
- Azathioprine: starten met 50 mg, na 2 weken ophogen naar 2 dd 50 mg, na 2 weken verhogen naar 2 dd 75 mg\*, of
- Myfortic: 2 dd 720 mg\*.

\*Zie toelichting voor labcontrole.

Over het algemeen zal voor GAD65, DPPX en Glycine Receptor antistoffen onderhoudsmedicatie noodzakelijk zijn. Bij VGCC en antistoffen tegen intracellulaire antigenen is onderhoudsbehandeling alleen zinvol als er effect van initiële behandeling wordt gezien; helaas is dat meestal niet zo; dan alleen i.v. MP, gevolgd door een taper van 4-6 weken. Patiënten met LGI1 en Caspr2 antistoffen hebben een vrij grote kans op een recidief (35%), vaak wordt er ook bij deze patiënten dus gekozen voor onderhoudsmedicatie.

Bij andere antistoffen is meestal geen steroïdspaarder nodig en is alleen orale prednison na initiële behandeling vaak afdoende.

20.

Voor AIE met antistoffen tegen intracellulaire cytoplasmatische/nucleaire antigenen is niet bewezen dat tweedelijns therapie zinvol is. Bij een ernstig aangedane patiënt (mRS 4-5) of bij achteruitgang van het klinisch beeld ondanks adequate eerstelijns therapie, moeten eerst onderstaande stappen doorlopen worden alvorens behandeling te overwegen:

- Overwegen aanwezigheid van een extracellulaire antistof (bijv. anti-GABA<sub>b</sub>R bij anti-Hu).
- Is de tumor screening adequaat uitgevoerd?

- Is de tumor adequaat behandeld?

**21.** Overleg over starten van tweedelijns immuuntherapie altijd met een auto-immuun/paraneoplastisch stafid of bij neuro-immunologie bespreking.

Tweedelijns therapie overwegen bij achteruitgang na eerstelijns behandeling of mRS 4-5.

De behandeling is voor alle extracellulaire antistoffen hetzelfde:

- Rituximab 2 giften van 1000mg 2 weken uit elkaar en/of
- Cyclofosfamide, volgens werkafpraak:
  - 1<sup>e</sup> drie giften: 15mg/kg, maximaal 1200mg per gift; dosisreductie o.b.v. leeftijd, nierfunctie en leucocytengetal(48)
  - vervolgens maandelijks 1000mg, danwel tweewekelijks 500mg, afhankelijk van klinische toestand patient; bij dosering >10mg/kg ook toevoeging Mesna noodzakelijk
  - doorgaan tot 3 maanden na optreden klinisch relevant herstel, maximaal 12 maanden.

## Richtlijn: diagnostiek en behandeling van auto-immuun encefalitis

Auteurs: M.A.A.M. de Bruijn, A. van Sonderen, P.A.E. Sillevius Smitt, M.J. Titulaer.

Datum: 05-04-2016.

Geldigheidsduur: 2 jaar (revisie april 2018). 2018: kleine wijziging. Revisie april 2020

### Inhoudsopgave

- Verantwoording
- Inleiding
- Kliniek
- Aanvullend onderzoek
- Antistof diagnostiek
- Tumor screening
- Tumor behandeling
- Behandeling AIE
- Onderhoudsmedicatie
- Referenties

### Verantwoording

Recent is de internationale richtlijn over diagnostiek van auto-immuun encefalitis (AIE) verschenen.(1) Hierin wordt geadviseerd om voor het stellen van de (waarschijnlijkheids-) diagnose en het starten van behandeling niet te wachten op antistof bepalingen, maar deze beslissingen juist te baseren op het klinisch beeld en de algemeen beschikbare aanvullende onderzoeken. Een deel van de inhoud van deze richtlijn (bijv. verschillende criteria voor stellen van 'probable' en 'definite' AIE) is overgenomen uit de internationale richtlijn.

### Inleiding

Auto-immuun encefalitis (AIE) wordt gedefinieerd als een immuun-gemedieerde ontstekingsreactie van het centraal zenuwstelsel, met (sub)acute presentatie van fluctuerende of progressieve neuro-psychiatrische symptomen. Vanwege variatie in presentatie, beloop en ernst van de ziekte, kunnen meerdere specialisten (neurologen, psychiaters, kinderartsen, intensivisten), betrokken zijn bij de diagnostiek en behandeling van AIE.

In deze richtlijn bespreken we:

- Antistof-gemedieerde AIE, met;
  - Antistoffen tegen intracellulaire cytoplasmatische/nucleaire antigenen,
  - Antistoffen tegen intracellulaire synaptische antigenen,
  - Antistoffen tegen extracellulaire antigenen.
- Overige oorzaken met niet (volledig) opgehelderde etiologie:
  - Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids (CLIPPERS)

- Hashimoto encefalitis (HE)
- Susac syndroom
- Seronegatieve AIE

Antistoffen tegen intracellulaire cytoplasmatische/nucleaire antigenen zijn sterk geassocieerd met de aanwezigheid van een systemische tumor of hematologische maligniteit.(2) Het klinisch beeld wordt een paraneoplastisch syndroom (PNS) genoemd. PNS zijn variabel. AIE is beschreven bij de volgende antigenen: Hu, Yo, CV2, Ri, Ma1, Ma2, amfifysine en Tr/DNER. De antistoffen lijken een epifenomeen. De huidige theorie is dat het klinisch beeld wordt veroorzaakt door een cytotoxische T-cel reactie.(3)

Antistoffen tegen extracellulaire antigenen binden aan een (extra-)synaptische receptor op het membraanoppervlak, hierdoor wordt de functie van het doeleiwit verstoord en leidt binding van deze antistoffen tot een direct pathogeen effect.(4) De volgende antigenen zijn bekend: NMDAR, LGI1, CASPR2, GABA<sub>B</sub>R, AMPAR, DPPX, Glycine Receptor, GABA<sub>A</sub>R, IgLON5, mGluR1 en mGluR5. In vergelijking met de antistoffen tegen intracellulaire antigenen zijn deze antistoffen minder vaak geassocieerd met tumoren, zijn patiënten jonger, hebben ze minder co-morbiditeit en reageren zij vaak beter op immunotherapie. De recidiefkans is wel hoger.(5)

In deze richtlijn zullen we ook het klinisch beeld en diagnostiek van CLIPPERS, HE, Susac syndroom en seronegatieve AIE bespreken.

### Kliniek

Onderstaand de meest voorkomende klinische beelden van antistof-gemedieerde AIE, met de bijpassende symptomen (zie tabel 1 voor beschrijving kliniek per antistof):

- Limbische encefalitis (LE): met o.a. amnesie, verwardheid, verlaagd bewustzijn, gedrags- en stemmingsveranderingen, emotionele labiliteit, katatonie, epilepsie, autonome stoornissen.
- Stamencefalitis: met o.a. verlaagd bewustzijn, diplopie (supranucleaire laesie, of laesie n. III, IV en/of VI), uitval andere hersenzenuwen, nystagmus, opsoclonus, ataxie, dysartrie, betrokkenheid van tractus corticospinalis of sensibele banen.
- Panencefalitis: met o.a. gedragsveranderingen, epilepsie, cognitieve problemen, spraakstoornis, verlaagd bewustzijn, hypothalame ontregeling, bewegingsstoornissen (katatonie, chorea, dystonie, stereotype bewegingen, orofaciale dyskinesieën), autonome verschijnselen (o.a. hypoventilatie), slaapstoornissen.
- Cerebellaire degeneratie (CD): met o.a. ataxie, dysartrie, verminderde rompbalans, nystagmus.

Typisch voor anti-LGI1 encefalitis:

1. Facio-brachio-dystone aanvallen: frequente aanvallen (>8/dag) met contractie van het gelaat en een dystone houding van de arm. Duur: < 30 seconden.
2. Subtiële stereotiepe focale aanvallen: dysautonom, dyscognitief of gelastisch, zoals opstijgend gevoel vanuit maagstreek, kippenvel, kortdurende afwezigheid. Duur: langer dan facio-brachio-dystone aanvallen, frequentie: meermalen per dag.

LET OP: Zelden is er sprake van een geïsoleerd symptoom, zoals een psychiatrische stoornis, een status epilepticus/refractaire epilepsie of een snel progressieve dementie.

Voor de andere oorzaken van AIE:

- CLIPPERS: vaak presentatie met klinisch beeld van stamencefalitis.(6)
- HE: kenmerkend zijn episodes met focale, recidiverende neurologische verschijnselen (stroke-like episodes). De aanvallen komen voor in combinatie met cognitieve dysfunctie, verwardheid en veranderingen in bewustzijn. Minder frequent wordt een langzamer progressief beeld gezien met cognitieve achteruitgang, verwardheid, hallucinaties en somnolentie.(7, 8)
- Susac syndroom: gekarakteriseerd door klinische trias van encefalopathie, retinatak occlusie en sensorineuraal gehoorverlies.(9)

Antigen	Klinisch beeld	Opmerkingen
<b>Extracellulair</b>		
NMDAR	Pan-encefalitis; prodromale fase gevolgd door psychiatrische en/of neurologische verschijnselen, bewegingsstoornissen, autonome stoornissen,	-37% kinderen. -80% vrouw, (vnl. van vruchtbare leeftijd).

	hypoventilatie en coma.(10-12)	
LGI1	LE, FBDS, hyponatriemie.(13, 14)	Focale aanvallen en FBDS vaak erg subtiel.
CASPR2	Neuromyotonie, LE, Morvan syndroom (encefalopathie, neuromyotonie, dysautonomie en insomnie).(15)	Vooral bij mannen. De ziekte kan minder snel progressief zijn, 30% tot >1 jaar.
GABA <sub>B</sub> R	LE, refractaire epilepsie, snel progressieve dementie.(16)	
DPPX	LE, GI verschijnselen, PERM.(17, 18)	Enkele kinderen beschreven.
AMPA	LE, epilepsie, psychose.(19, 20)	Meer bij vrouwen dan bij mannen.
Glycine Receptor	PERM, SPS, LE, epilepsie.(21)	Zeldzaam, ook bij kinderen.
GABA <sub>A</sub> R	LE, refractaire epilepsie.(22, 23)	Zeldzaam, ook bij kinderen.
IgLON5	(non-)REM parasomnie, slaap apnoe.(24)	Zeldzaam
mGluR1	CD.(25)	
mGluR5	LE.(26)	5 patiënten beschreven.
VGCC	LEMS, PC(27)	CD: slechte respons op therapie, zoals bij antistoffen tegen intracellulaire eiwitten.
<b>Intracellulair synaptisch</b>		
GAD65	SPS, LE, CD.(28, 29)	Alleen hoge titers (>>1000 zijn relevant)
Amfifysine	SPS, encefalomyelitis, sensore/motore neuropathie.(30)	
<b>Intracellulair cytoplasmatisch/nucleair</b>		
Hu	Encefalomyelitis, LE, sensore neuropathie, CD.(31,32)	Meest voorkomend antistof tegen intracellulaire antigen. De enige antistof tegen intracellulair antigen die voorkomt bij kinderen (neuroblastoom).
Yo	CD.(33)	
CV2	Encefalomyelitis, LE, chorea, sensore/motore neuropathie, CD, neuritis optica.(34)	
Ri	Opsoclonus-myoklonus, stamencefalitis.(35, 36)	Man:vrouw verdeling: 1:2.
Ma1	LE, hypothalame verschijnselen, stamencefalitis, CD.(37)	
Ma2	LE, stamencefalitis, CD.(38)	
Tr/DNER	CD.(39)	

**Tabel 1: Beschrijving klinisch beeld per antigen.**

LE: limbische encefalitis, CD: cerebellaire degeneratie, SPS: stiff person syndrome, PERM: progressive encephalomyelitis, rigidity and myoclonus, FBDS: facio-brachial-dystonic seizures, GI: gastro-intestinaal, LEMS: Lambert-Eaton myasthen syndroom.

#### **Aanvullend onderzoek**

- Laboratorium diagnostiek:
  - AIE door anti-LGI-1: 60-65% hyponatriemie.(40)
  - Verhoogde bezinking is ongewoon, maar bij AIE als PNS kan het wel verhoogd zijn.
- MRI hersenen:
  - Antistof-gemedieerd:
    - Soms afwijkingen in de basale ganglia.
    - Contrast aankleuring is zeldzaam.
    - Anti-NMDAR encefalitis: 35% heeft afwijkende MRI bij 1<sup>e</sup> presentatie. Gedurende de ziekte loopt dit op tot 50%.(12)
    - Anti-NMDAR encefalitis: demyelinisatie komt voor (~2%). Dit is geassocieerd met aquaporine 4 of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) antistoffen.(41)



- HE: > 50% normaal; afwijkingen zijn vergelijkbaar met antistof-gemedieerde AIE.(8)
- CLIPPERS: karakteristiek beeld ('peper en zout') met (symmetrische), aankleurende laesies in pons, cerebellaire pendunkel, medulla en mesencephalon. Ook kan myelum aankleuren (cervicaal > thoracaal). MRI met gadolineum is noodzakelijk, hierop worden vaak meer afwijkingen gezien.(6)
- Susac syndroom: altijd betrokkenheid van corpus callosum, microinfarceringen 'snowball-like' laesies en centrale corpus callosum atrofie.(9)
  - Naast MRI hersenen, zijn een fluorescentie angiogram (FAG) en audiometrie nodig om de diagnose te stellen. Afwijkingen op FAG zijn pathognomonisch: perifere retinatak oclusies.
- EEG:
  - Antistof-gemedieerde AIE:
    - Meest voorkomend: vertraagd achtergrondpatroon, epileptiforme afwijkingen, voornamelijk temporaal.
    - anti-NMDAR encefalitis: bij 30% van patiënten op IC, toont het EEG een extreme delta brush patroon (EDB), pathognomonisch voor de ziekte. Het gaat om een combinatie van continue delta activiteit met snelle beta activiteit, het patroon is symmetrisch en vooral aanwezig in de frontale gebieden.(42)
  - HE: 100% afwijkingen op EEG in ictale fase (vertraagd achtergrondpatroon, epileptiforme activiteit), interictaal: 50% afwijkingen.(7)
- Liquor:(43)
  - Meestal een milde lymfocyttaire pleiocytose (~80%), soms normaal. Een leukocyten getal  $>100 \times 10^6/l$  is uitzonderlijk.
  - Het totaal eiwit is meestal normaal, in de minderheid licht tot sterk verhoogd (~20%).
  - De IgG index is regelmatig verhoogd (>50%).
  - Oligoclonale banden (OCB): 50%. Naarmate de ziekte vordert wordt het percentage lager. OCB kunnen tot 10 dagen na start ziekte gevormd worden.
  - LET OP: liquor kan helemaal normaal zijn (m.n. bij anti-CASPR2 en LGI1).

- Op indicatie (na overleg):

- FDG-PET: meestal niet bijdragend, echter bij snel progressieve dementie, met twijfel over auto-immuun of neurodegeneratieve origine kan FDG-PET zinvol zijn. Bij neurodegeneratieve ziekten wordt een hypometabolisme gezien, bij AIE is een frontaal en temporaal hypermetabolisme en occipitaal hypometabolisme beschreven. Sensitiviteit en specificiteit zijn zeker geen 100%.(44)

### Antistof diagnostiek:

Alle bepalingen worden in het Erasmus MC gedaan:

- Antistoffen tegen intracellulaire antigenen:
  - Worden bij aanvraag van 1 antistof altijd allemaal bepaald.
  - Zowel serum als liquor bepalingen zijn zeer sensitief en specifiek.
- anti-GAD65:
  - Antistof kan pathogeen zijn, maar komt ook voor in gezonde populatie (bijv. positieve familie anamnese voor auto-immuun ziekten) en diabeten.
  - Verhoogde titer is relevant: bij passend klinisch beeld EN titer  $\gg 1000$  IU/ml.
  - 6% van patiënten geïsoleerde afwijkingen in liquor.
- Antistoffen tegen VGKC en VGCC
  - Radio-immunoassay (RIA)
    - Alleen in serum te bepalen.
    - Bij een positieve of inconclusieve VGKC test worden anti-LGI1 en CASPR2 ingezet. Deze 2 antigenen vallen onder het VGKC complex.
    - Een positieve VGKC uitslag is meestal irrelevant als LGI1 en CASPR2 negatief zijn.
    - Een patiënt met een positieve VGKC RIA heeft niet altijd anti- LGI-1 of CASPR2, waarschijnlijk spelen ook andere, nog niet geïdentificeerde, antistoffen een rol.(45)
- Antistoffen tegen extracellulaire antigenen:

- Anti-NMDAR, GABA<sub>b</sub>R en AMPAR bepalingen zijn in liquor sensitiever dan in serum.
- Anti-NMDAR bepaling: Sensitiviteit: liquor 100%, serum 70-85%; Specificiteit van zowel liquor als serum is hoog (resp. 100%; 97-99%).(46)
- Sensitiviteit van anti-LGI1 is veel hoger bij testen van serum (~100% vs 55-60% met commerciële test).

Let op: bij positieve serum test, maar niet compatibel klinisch beeld, adviseren we om ook antistoffen in liquor te bepalen. De kans op een fout-positieve is in dit geval namelijk hoog. Ook bij een reële verdenking, maar een negatieve serum test is het aan te raden antistoffen in liquor te bepalen. Alternatief: screening onderzoeksverband (zie 13).

HE is een controversiële diagnose. Aanvankelijk werd gedacht dat er een 1 op 1 relatie was tussen het voorkomen van thyroid antistoffen (anti-TPO, anti-Tg) en het ontstaan van een encefalitis. Inmiddels is duidelijk dat thyroid antistoffen vaak een epifenomeen zijn.

- ~ 10% van de algemene bevolking heeft deze antistoffen.
- Een verhoogde titer wordt ook gezien bij patiënten/familie anamnese met auto-immuunziekten (~20-30%).
- ~ 25% heeft een pathogene antistof (bijv. anti-NMDAR, anti-GABA<sub>a</sub>).

#### Tumor screening:

- Antistoffen tegen intracellulaire cytoplasmatische/nucleaire antigenen zijn sterk geassocieerd met systemische tumoren.
- Antistoffen tegen extracellulaire antigenen zijn minder vaak geassocieerd met tumoren, echter bij sommige antistoffen is er weldegelijk een verhoogd risico (bijv. NMDAR antistoffen en ovarium teratomen).
- 90% van de tumoren wordt ontdekt tijdens screening nadat PNS is vastgesteld.
- De follow-up en het type screening hangt af van het type antistof (tabel 2).
- Indien het PNS recidiveert dient een patiënt opnieuw gescreend te worden.

#### Tumor behandeling:

Vroege detectie en behandeling van de onderliggende maligniteit geeft hogere kans op curatieve behandeling van de tumor en betere reactie op immuuntherapie. De behandeling is multidisciplinair. De neurologische symptomen zijn door behandeling van de tumor en de encefalitis vaak reversibel. Een lagere Karnofsky score door PNS moet geen invloed hebben op behandelbeslissingen.

Antigen	Tumor associatie	Type tumor screening	Follow-up
<b>Extracellulair</b>			
NMDAR	-Zeldzaam bij vrouwen < 12 jaar en mannen tot 45 jaar. -55% ovarium teratoom: vrouwen 12-45 jaar. -25% KCLC, thymoom, mamma/ovarium/ Testis/pancreas carcinoom: mannen en vrouwen >45 jaar.	-mannen <18 jaar: echo testis. -vrouwen < 12 jaar: echo bekken. -mannen 18-45 jaar: echo testis en CT thorax/abdomen. -vrouwen 12-45 jaar: echo bekken, MRI bekken. -mannen en vrouwen >45 jaar: CT thorax/abdomen, bij vrouwen ook mammogram indien negatief FDG-PET	Enmalige screening: mannen 0-45 jaar en vrouwen < 12 jaar.  Screening eenmalig herhalen: mannen en vrouwen >45 jaar.  4 jaar screenen: vrouwen van 12-45 jaar, 2 <sup>e</sup> screening: -geen verbetering: na 3 maanden. -verbetering: na 6 maanden. Vervolgens iedere 12 maanden gedurende 4 jaar.
LGI-1	Zelden tumor associatie.	CT thorax/abdomen, indien negatief dan FDG-PET	Enmalige screening*
CASPR2	< 20 % thymoom, KCLC	CT thorax/abdomen, indien negatief dan FDG-PET	Enmalige screening, herhalen na 3-6 maanden*
GABA <sub>b</sub> R	KCLC (50%).	CT thorax/abdomen, indien negatief dan FDG-PET	2 <sup>e</sup> screening bij negatieve uitslag: -Verbetering: na 6 maanden.

			-Geen verbetering of achteruitgang: na 3 maanden Vervolgens iedere 6 maanden tot 4 jaar na presentatie
DPPX	10% B-cel neoplasma, mantelcellymfoom (CLL en GI lymfoom)	Consult hematoloog	Afhankelijk van advies hematoloog, in principe eenmalig*
AMPAR	Thymoom, KCLC, mammacarcinoom	CT thorax/abdomen, bij vrouwen ook mammogram indien negatief FDG-PET	2 <sup>e</sup> screening bij negatieve uitslag: -Verbetering: na 6 maanden. -Geen verbetering of achteruitgang: na 3 maanden. Vervolgens iedere 6 maanden tot 4 jaar na presentatie
Glycine Receptor	<10 % Thymoom, KCLC	CT thorax/abdomen, indien negatief dan FDG-PET	Eenmalige screening*
GABA <sub>a</sub> R	Niet beschreven	Op indicatie	
IgLON5	Niet beschreven	Op indicatie	
mGluR1/5	Hodgkin lymfoom	Consult hematoloog	Advies hematoloog volgen
VGCC	KCLC (50% bij LEMS en >90% bij CD).		
<b>Intracellulair synaptisch</b>			
GAD65	8%: Neuroendocriene tumor (25% bij LE)	CT thorax/abdomen	Eenmalige screening, bij limbische encefalitis screening eenmaal herhalen*
Amfifysine	95% KCLC, mammacarcinoom	CT thorax/abdomen, bij vrouwen ook mammografie, indien negatief FDG-PET/MRI-mamma	2 <sup>e</sup> screening bij negatieve uitslag: na 3 maanden. Vervolgens iedere 6 maanden herhalen gedurende 4 jaar na presentatie
<b>Intracellulair cytoplasmatisch/nucleair</b>			
Hu	KCLC, prostaatacarcinoom, neuroblastoom bij kinderen	CT thorax/abdomen, indien negatief dan FDG-PET	2 <sup>e</sup> screening bij negatieve uitslag: na 3 maanden. Vervolgens iedere 6 maanden herhalen gedurende 4 jaar na presentatie
Yo	Ovarium en mammacarcinoom	CT bekken en MRI mamma, indien negatief dan FDG-PET	
CV2	KCLC, thymoom	CT thorax/abdomen, indien negatief dan FDG-PET	
Ri	KCLC, mammacarcinoom	CT thorax/abdomen, bij vrouwen ook mammografie, indien negatief FDG-PET/MRI-mamma	
Ma1/Ma1	Testis- en longcarcinoom	CT thorax/abdomen, echo testis, indien negatief dan FDG-PET	
Tr/DNER	Hodgkin lymfoom	Consult hematoloog	

**Tabel 2: Tumor associatie en advies voor screening per antigen.(47)**

KCLC= kleincellig longcarcinoom, CLL= Chronische lymfatische leukemie, GI= gastro-intestinaal.

\*Bij achteruitgang of geen verbetering overwegen screening te herhalen.

## Behandeling AIE

Doel therapie: verwijderen van antistoffen en het verlagen van de productie van antistoffen door het verlagen en deactiveren van B-cellen.

De medicatie adviezen die worden gegeven in deze richtlijn zijn gebaseerd op 1 grote cohort studie bij anti-NMDAR encefalitis (12) en eigen ervaringen. Er zijn geen gecontroleerde trials gedaan naar behandeling van auto-immuun encefalitis. Ernst van de ziekte, duur van de ziekte en de ervaring van de behandelaar met het middel bepalen vaak de keuze van het middel.

Globale opbouw behandeling:

- 1<sup>e</sup> lijns behandeling:
  - Methylprednisolon
  - Ivlg: minder risico op infecties, voorkeursbehandeling bij kinderen, patiënten met ernstige bewegingsstoornis en psychiatrische patiënten.
  - Plasmaferese: werkt sneller, heeft voorkeur bij patiënt met nierfunctiestoornis. Bij voorkeur niet via centrale lijn.
- 2<sup>e</sup> lijns behandeling: bestaat uit rituximab evt. i.c.m. cyclofosfamide.(48)
  - Kinderen vanaf 16 jaar en volwassenen: rituximab gecombineerd met cyclofosfamide.
  - Kinderen tot 16 jaar: monotherapie met rituximab, omdat er meer ervaring is met dit middel en angst voor cyclofosfamide wegens kans op prematuur gonadaal falen en verhoogde kans op maligniteit op lange termijn. Het risico op maligniteiten is cumulatief. Onderzoeken laten zien dat doseringen bij kinderen <10 gram en bij volwassenen <20 gram geen verhoogd risico op maligniteiten geven vergeleken met de normale populatie.

## Onderhoudsmedicatie

- Azathioprine/myfortic:
  - Lab controle: leverfunctie, leukocyten, trombocyten en differentiatie.
    - 1<sup>e</sup> acht weken: wekelijks.
    - volgende 2 maanden: 2 keer per maand.
    - Na 4 maanden - 1 jaar na starten behandeling: maandelijks.
    - Na 1 jaar: iedere 3 maanden

## Referenties

1. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016 Apr;15(4):391-404.
2. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol.* 2008 Apr;7(4):327-40.
3. Albert ML, Austin LM, Darnell RB. Detection and treatment of activated T cells in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol.* 2000 Jan;47(1):9-17.
4. van Coevorden-Hameete MH, de Graaff E, Titulaer MJ, Hoogenraad CC, Sillevs Smitt PA. Molecular and cellular mechanisms underlying anti-neuronal antibody mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmun Rev.* 2014 Mar;13(3):299-312.
5. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol.* 2012 Jun 19;8(7):380-90.
6. Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN, Giannini C, van den Aemele J, De Herdt V, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain.* 2010 Sep;133(9):2626-34.
7. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, Vernino S, Lucchinetti C, Swanson J, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol.* 2006 Feb;63(2):197-202.
8. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol.* 2003 Feb;60(2):164-71.

9. Greco A, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Turchetta R, Tombolini M, et al. Susac's syndrome--pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev.* 2014 Aug;13(8):814-21.
10. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008 Dec;7(12):1091-8.
11. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Iizuka T, Kawachi I, Bataller L, et al. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2013 Sep 17;81(12):1058-63.
12. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangue T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013 Feb;12(2):157-65.
13. Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol.* 2011 May;69(5):892-900.
14. Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, 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 Sep;133(9):2734-48.
15. Lancaster E, Huijbers MG, Bar V, Boronat A, Wong A, Martinez-Hernandez E, et al. Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol.* 2011 Feb;69(2):303-11.
16. Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol.* 2010 Jan;9(1):67-76.
17. Balint B, Jarius S, Nagel S, Haberkorn U, Probst C, Blocker IM, et al. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: a new variant with DPPX antibodies. *Neurology.* 2014 Apr 29;82(17):1521-8.
18. Boronat A, Gelfand JM, Gresa-Arribas N, Jeong HY, Walsh M, Roberts K, et al. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann Neurol.* 2013 Jan;73(1):120-8.
19. Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol.* 2009 Apr;65(4):424-34.
20. Graus F, Boronat A, Xifro X, Boix M, Svigelj V, Garcia A, et al. The expanding clinical profile of anti-AMPA receptor encephalitis. *Neurology.* 2010 Mar 9;74(10):857-9.
21. Hutchinson M, Waters P, McHugh J, Gorman G, O'Riordan S, Connolly S, et al. Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: a novel glycine receptor antibody. *Neurology.* 2008 Oct 14;71(16):1291-2.
22. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2014 Mar;13(3):276-86.
23. Pettingill P, Kramer HB, Coebergh JA, Pettingill R, Maxwell S, Nibber A, et al. Antibodies to GABAA receptor alpha1 and gamma2 subunits: clinical and serologic characterization. *Neurology.* 2015 Mar 24;84(12):1233-41.
24. Sabater L, Gaig C, Gelpi E, Bataller L, Lewerenz J, Torres-Vega E, et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. *Lancet Neurology.* 2014 Jun; 13(6):575-86.

25. Sillevius Smitt P, Kinoshita A, De Leeuw B, Moll W, Coesmans M, Jaarsma D, et al. Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *N Engl J Med*. 2000 Jan 6;342(1):21-7.
26. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, Boulos M, Weaver S, Antoine JC, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology*. 2011 Nov 1;77(18):1698-701.
27. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2011 Dec;10(12):1098-1107.
28. Gresa-Arribas N, Arino H, Martinez-Hernandez E, Petit-Pedrol M, Sabater L, Saiz A, et al. Antibodies to inhibitory synaptic proteins in neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase autoimmunity. *PLoS One*. 2015 Mar 16;10(3):e0121364.
29. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, Gonzalez F, Bataller L, Casamitjana R, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain*. 2008 Oct;131(Pt 10):2553-63.
30. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, Benarroch EE, Mokri B, Stephan CL, et al. Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol*. 2005 Jul;58(1):96-107.
31. Dalmau J, Furneaux HM, Gralla RJ, Kris MG, Posner JB. Detection of the anti-Hu antibody in the serum of patients with small cell lung cancer--a quantitative western blot analysis. *Ann Neurol*. 1990 May;27(5):544-52.
32. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu--associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992 Mar;71(2):59-72.
33. Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, Delattre JY, Ramon JM, et al. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology*. 2000 Sep 12;55(5):713-5.
34. Antoine JC, Honnorat J, Camdessanche JP, Magistris M, Absi L, Mosnier JF, et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann Neurol*. 2001 Feb;49(2):214-21.
35. Sutton IJ, Barnett MH, Watson JD, Eil JJ, Dalmau J. Paraneoplastic brainstem encephalitis and anti-Ri antibodies. *J Neurol*. 2002 Nov;249(11):1597-8.
36. Luque FA, Furneaux HM, Ferziger R, Rosenblum MK, Wray SH, Schold SC, Jr, et al. Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann Neurol*. 1991 Mar;29(3):241-51.
37. Dalmau J, Gultekin SH, Voltz R, Hoard R, DesChamps T, Balmaceda C, et al. Ma1, a novel neuron- and testis-specific protein, is recognized by the serum of patients with paraneoplastic neurological disorders. *Brain*. 1999 Jan;122 ( Pt 1)(Pt 1):27-39.
38. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, Posner JB, Blumenthal D, Thiessen B, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain*. 2004 Aug;127(Pt 8):1831-44.
39. de Graaff E, Maat P, Hulsenboom E, van den Berg R, van den Bent M, Demmers J, et al. Identification of delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor as the Tr antigen in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol*. 2012 Jun;71(6):815-24.
40. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol*. 2010 Aug;9(8):776-85.

41. Titulaer MJ, Hoffberger R, Iizuka T, Leypoldt F, McCracken L, Cellucci T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol*. 2014 Mar;75(3):411-28.
42. 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 Sep 11;79(11):1094-100.
43. 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 Jan;10(1):63-74.
44. Leypoldt F, Buchert R, Kleiter I, Marienhagen J, Gelderblom M, Magnus T, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: distinct pattern of disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jul;83(7):681-6.
45. van Sonderen A, Schreurs MW, de Bruijn MA, Boukhrissi S, Nagtzaam M, Hulsenboom ES, et al. The relevance of VGKC-complex associated antibodies. *Neurology*. In press.
46. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2014 Feb;13(2):167-77.
47. Titulaer MJ, Soffiotti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2011 Jan;18(1):19-e3.
48. de Groot, K; Harper, L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. MD; Pulse Versus Daily Oral Cyclophosphamide for Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody—Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2009;150(10):670-680