

Nyupptäckt autoimmun encefalit misstogs för psykisk sjukdom

Anti-NMDA-receptorencefalit ställer krav på korrekt differentialdiagnostik



FREDRIK PIEHL, professor, överläkare, funktionsansvarig, neuroimmunologi, neurologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

fredrik.piehl@ki.se
KAJSA WINNERBÄCK, ST-läkare, Psykiatri Nordväst, Danderyds sjukhus

Encefaliter kan uppkomma av olika skäl, inte minst i samband med infektioner, men kan också vara resultatet av en parainfektös eller paraneoplastisk autoimmun reaktion. Ett flertal olika intracellulära neuronala antigener som kan vara mål för autoantikroppar är kända, tex anti-Hu och anti-Ma. Autoimmunitet uppkommer vanligen i samband med olika cancerformer, och den kliniska bilden går ofta med psykiska symtom då det limbiska systemet är påverkat, därav termen limbisk encefalit. Incidensen av klassisk icke-infektös limbisk encefalit är låg, med ett fåtal fall per år och miljon personer [1].

Nyligen har man från patienter med encefalitsyndrom även kunnat isolera och karakterisera antikroppar mot neuronala membranantigener [2-4]. Den som rönt störst uppmärksamhet är en autoantikropp riktad mot NR1-subenheten av N-metyl-D-aspartat (NMDA)-receptorn, inte minst som man nyligen kunnat redovisa en fallserie omfattande hela 100 patienter [2]. Tillståndet kan därför utgöra en relativt mer vanlig form av autoimmun encefalit än de traditionella formerna.

Symtombilden gör ofta att man initialt misstänker en psykisk störning. Med tanke på att tillståndet kräver en helt annan behandling är det viktigt att behandlare som kommer i kontakt med denna typ av patienter är uppmärksamma på vikten av korrekt differentialdiagnostik, något som belyses i denna fallbeskrivning.

FALLBESKRIVNING

En 51-årig kvinna, ursprungligen från ett utomeuropeiskt land, insjuknade relativt akut med tilltagande personlighetsförändring sedan någon vecka. Hon uppgavs vara tidigare frisk med undantag för en tablettbehandlad depression några år tidigare.

Utredning på medicinklinik med lumbalpunktion (LP) visade på monocytär pleocytos ($97 \times 10^6/l$). Borreliaserologi utföll negativt. Hon erhöll antiviral behandling tills provsvar för PCR-påvisning av herpes simplex-virus 1 och 2, humant herpesvirus 6, varicella-zoster och enterovirus i likvor anlände, som samtliga var negativa.

Förvirrat uppträdande

MR-undersökning av hjärna var helt normal med undantag för signalförändringar, framför allt frontalt, bilateralt i den vita substansen med sannolik degenerativ genes. EEG visade på viss diffus förlångsamning men inte på säkert patologiskt avvikande fynd. På avdelningen uppträdde patienten förvirrat och var i perioder agiterad. Den psykiatriska konsulten be-

dömde att patienten hade splittrat tankeförlopp, fastnade i meningar och hade tanketrängsel, nedstämdhet och minnes-svårigheter.

Troligen ett psykosliknande tillstånd

Bedömningen var att det rörde sig om ett konversionssyndrom/psykoslikt tillstånd där sjukdomsinsikt saknas, vilket ligger till grund för vårdintyg enligt lagen om psykiatrisk tvångsvård (LPT). Vid inskrivningen på psykiatrisk vårdavdelning medverkade hon till samtal, även om hon var tystlåten. Hon föreföll inte vara närvarande i samtalet och såg frågande ut. Hon var orienterad till person och visste vilket sjukhus hon befann sig på men inte på vilken klinik. Hon tog fel på dag och månad men rätt på år.

Efter endast något dygn blev hon medvetlös och misstänkt pulslös, varför hon återfördes till medicinklinik för telemetriövervakning, som utföll normal. Vid återkomst till psykiatrisk vårdavdelning kunde hon inte längre medverka till samtal. Hon stirrade rakt ut i luften, som om hon såg något på väggen, gav obefintlig emotionell kontakt, fastnade i katatona kroppspositioner, svarade enstavigt ja och nej, vid några tillfällen utan att verka förstå vad hon svarade på. Hon måste helt stela lyftas från soffan till rullstol efter läkarsamtal.

Nytt EEG talade emot psykisk sjukdom

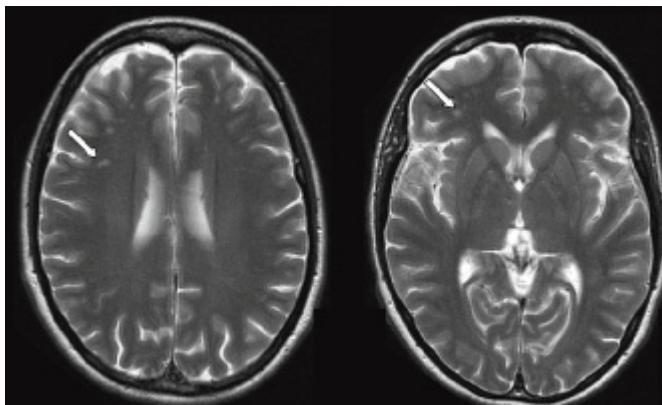
I samband med somatisk kroppsundersökning fick patienten misstänkta partiella epileptiska kramper och var därefter trött men kortvarigt adekvat i kontakten. Nytt EEG visade progress av tidigare långsam rytm, som vid generell cerebral påverkan. Detta fynd i kombination med fluktuerande medvetande- och orienteringsgrad hos en tidigare frisk kvinna talade emot psykisk sjukdom, varför kontakt togs med neurologisk klinik för vidare utredning.

Vid intagning på neurologisk vårdavdelning hade patienten ett neurologstatus utan tydliga fokala avvikelser men uppvisade ett närmast bisarrt beteende. När patienten leddes in i

■ sammanfattat

Encefaliter uppkommer normalt som en följd av infektion men kan också orsakas av en autoimmun paraneoplastisk eller parainfektös reaktion. **Den kliniska presentationen** vid autoimmun encefalit är vanligen i form av sk limbisk encefalit, som ofta går med psykiska symtom. **Sedan tidigare** finns flera kända autoantikroppar riktade mot intracellulära autoan-

tigener, bl a anti-Hu och anti-Ma. **Nyligen har limbisk encefalit** orsakad av autoantikroppar mot N-metyl-D-aspartat (NMDA)-receptorn identifierats. **Det kan utgöra** en relativt mer vanlig typ än de traditionella formerna av limbisk encefalit. **Tillståndet svarar** normalt på immunmodulerande terapi.



Figur 1. MR-undersökning av hjärnan visade på förändringar i vit substans utan säker patologisk signifikans (markerade med pilar) på T2-viktade bilder, normala diffusionsviktade bilder och avsaknad av patologisk kontrastuppladdning.

undersökningsrummet gick hon rakt fram och stannade först då hon stoppades av en vägg.

Förnyad undersökning av ryggmärgsvätska

Patienten genomgick förnyad utredning med LP och infektionsserologisk utredning, som visade på genomgången hepatit A-, cytomegalovirus- och Epstein-Barr-virusinfektion. Hon konstaterades ha en kronisk aktiv hepatit C-infektion (typ 1b, 4,2 miljoner IU/ml), som tidigare inte varit känd. Man såg fortsatt en måttlig monocytär pleocytos ($56 \times 10^6/l$), förhöjt IgG-index men avsaknad av oligoklonala band selektivt påvisbara i ryggmärgsvätska. Intratekal produktion av antikroppar mot herpesvirus saknades.

Ryggmärgsvätska skickades för analys av NR1-antikroppar till Angela Vincent (John Radcliffe Hospital, Oxford, England).

Limbisk encefalit – immunglobulinbehandling inleddes

Ny MR-undersökning visade på oförändrad bild med förändringar i vit substans utan säker patologisk signifikans (Figur 1). På den kliniska bilden av limbisk encefalit genomgick patienten DT torax och buk, som inte visade på tumör.

Patienten erhöll behandling ex juvantibus med metylprednisolon (1 g/d) i fem dagar och därefter fem dagars immunglobulinbehandling (totalt 2 g/kg kroppsvikt). Kliniskt svarade patienten med långsam förbättring. Hon var inte längre desorienterad, var uppegående och adekvat men hade kvarstående minnesstörning. Hon utskrevs för fortsatt vård till en rehabiliteringsklinik, där hon fortsatt förbättrades.

Efter utskrivningen anlände provsvar som visade på förekomst av NR1-antikroppar i likvor, vilket fastställer diagnosen. I status två månader efter insjuknandet var patienten helt återställd förutom att hon hade lättare kvarstående uppmärksamhetsstörning och nedsättning av arbetsminne. Hon följs upp på infektionsklinik avseende hepatit C-infektionen.

DISKUSSION

Autoantikropsmedierad encefalit riktad mot NMDA-receptorer beskrevs första gången 2007 i en fallserie med tolv

kvinnliga patienter [5]. Den kliniska bilden karakteriserades av uttalad psykisk störning, amnesi, epileptiska anfall, dyskinesier och fluktuerande medvetandegrad, och hos samtliga patienter kunde man diagnostisera teratom, varav elva i ovarium och ett i mediastinum.

Nyligen beskrevs en uppföljande fallserie om hela 100 patienter med limbisk encefalit medierad av autoantikroppar mot NMDA-receptorer [2]. En stor majoritet var kvinnor (91 procent) och flertalet unga eller i medelåldern. Tillståndet kan också drabba barn [6].

Uttalad psykisk symtombild initialt

En intressant observation är att drygt tre fjärdedelar, liksom vår patient, först kom under psykiatrisk vård, vilket belyser den uttalad psykiska symtombilden. Personlighets- och beteendeförändringar förekommer bla vid psykosjukdomar som schizofreni. Vanligen ser man där dock en längre prodromal fas, där individen långsamt förändras och tex drar sig undan sociala kontakter. Hallucinationer gäller vanligtvis hörsel. Synhallucinos, som kunde misstänkas hos denna kvinna, förekommer däremot ofta vid akuta hjärnskador till följd av tex intoxicationer, abstinens och traumatiska hjärnskador, något som inte gick att belägga hos vår patient. Vid depressioner med psykotiska symtom finns vanligen en lång anamnes på tilltagande depression innan psykotiska symtom tillkommer. Akuta psykosser kan se mycket olika ut, men patienten brukar inte fluktuera i orientering och medvetandegrad.

Vår patient uppvisade också mer klassiska neurologiska manifestationer i form av misstänkta epileptiska anfall och dyskinesier. I den nämnda fallserien förekom epileptiska manifestationer hos 76 procent och dyskinesier (vanligast orofaciala) hos 86 procent [2]. En majoritet av patienterna uppvisade tecken till autonom instabilitet och central hypoventilation, ibland ledande till behov av invasivt ventilatorstöd.

Avvikande fynd i lumbalvätska

Diagnostiskt är det värt att observera att endast 55 procent uppvisade avvikande fynd på MR hjärna. Däremot förekom avvikande fynd i ryggmärgsvätska hos 95 procent, vanligtast i form av lymfocytär pleocytos (91 procent), samt EEG-avvikelser med långsam (71 procent) eller epileptisk (21 procent) aktivitet [2]. Sammantaget är det en bild som stämmer väl med den fallbeskrivning som här presenteras.

Tumörer och infektioner

Hos 58 av 98 undersökta patienter kunde man diagnostisera tumörer; hos kvinnor vanligen teratom i ovarier och hos två män teratom i testis respektive småcellig lungcancer [2]. Genesen hos övriga är oklar, men i en mindre fallserie har man nyligen beskrivit en koppling till mykoplasma [7], vilket stöder hypotesen att encefaliten kan uppstå också som ett parainfektöst fenomen. Vår patient konstaterades ha en kronisk aktiv hepatit C-infektion, men någon koppling till denna typ av encefalit finns ännu inte rapporterad. Hos flertalet av de beskrivna 100 fallen var encefaliten monofasisk, men 15 patienter uppvisade ett till flera återfall [2].

Prognosen vid anti-NMDA-receptorencefalit är gynnsam i jämförelse med andra former av limbisk encefalit: av 100 patienter avled 7, 18 hade svåra restsymtom, medan övriga upp-

visade inga eller lindriga restsymtom, vanligen i form av nedsatt uppmärksamhet, impulsivitet samt minnes- och sömnstörningar [2].

Immunmodulerande behandling bör övervägas

Ur behandlingssynvinkel är förstahandsbehandlingen hos patienter med underliggande tumör förstås att denna avlägsnas. Vid histopatologisk undersökning av teratom från patienter med anti-NMDA-receptorencefalit kan man se uttryck av NMDA-receptorer i tumörceller, vilket sannolikt driver den autoimmuna reaktionen [2].

Immunmodulerande behandling bör också starkt övervägas, tex i form av steroider och immunglobulin (eller plasmaferes), även om evidensbaserade behandlingsriktlinjer fortfarande saknas. Mer kraftfull immunmodulerande behandling, tex med azatioprin, rituximab och cyklofosfamid, har också prövats [2]. Med tanke på att förloppet vanligtvis är monofasiskt och att prognosen hos flertalet är gynnsam bör dessa behandlingar endast komma i fråga för patienter med utdragen eller svårare sjukdom.

KONKLUSION

Anti-NMDA-receptorencefalit är ett nyupptäckt tillstånd med dominerande psykisk symtombild, åtminstone initialt, som ställer krav på klinisk vaksamhet och adekvat differentieldiagnostisk utredning med EEG, MR och ryggmärgsvätske-

analys eftersom tillståndet är potentiellt allvarligt och behandlingsbart.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

1. Wada-Isoe K, Kusumi M, Kai T, Awaki E, Shimoda M, Yano H, et al. Epidemiological study of acute encephalitis in Tottori Prefecture, Japan. *Eur J Neurol*. 2008;15:1075-9.
2. 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;7:1091-8.
3. 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;65:424-34.
4. 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;71:1291-2.
5. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61:25-36.
6. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*. 2009;66:11-8.
7. Gable MS, Gavali S, Radner A, Tilley DH, Lee B, Dyner L, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(12):1421-9.