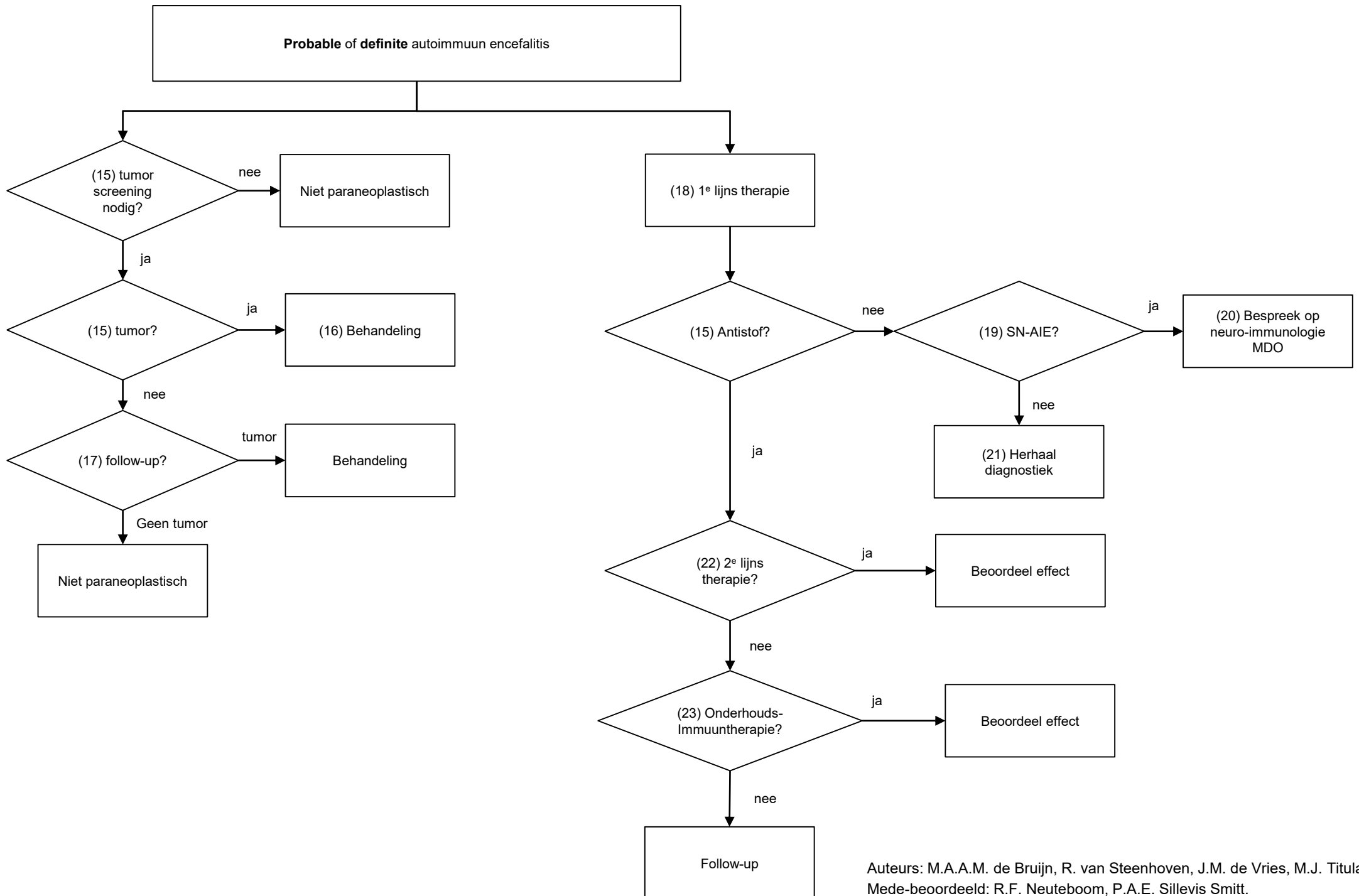


Stroomdiagram I: Diagnostiek van auto-immuun encefalitis



Auteurs: M.A.A.M. de Bruijn, R. van Steenhoven, J.M. de Vries, M.J. Titulaer.
 Mede-beoordeeld: R.F. Neuteboom, P.A.E. Sillevis Smitt.
 Datum eerste versie: 05-04-2016.
 Geldigheidsduur: 2 jaar (laatste revisie feb 2023).

Stroomdiagram II: Screening en behandeling van autoimmuun encefalitis



Richtlijn Autoimmuun Encefalitis

Toelichting stroomdiagram I: Diagnostiek van auto-immuun encefalitis

1. Zie richtlijnen: 'meningitis' en 'virale meningo-encefalitis'.

2.

- Meestal betreft het een subacuut, progressief klinisch beeld (< 6 weken tot 3 maanden). Meest voorkomend:
 - Limbische encefalitis (LE)
 - Stamencefalitis
 - Panencefalitis
 - Cerebellaire degeneratie (CD)
- Minder vaak betreft het een chronisch beloop (>3 maanden) met specifieke kenmerken.
 - Met name patiënten met GAD65, CASPR2 of IgLON5 antistoffen (tabel 1).
- Er zijn bepaalde ziektepresentaties, zoals focale epilepsie en snel progressieve dementie die zouden moeten leiden tot antistof diagnostiek, zie hiervoor tabel 2.

3.

- Lab: altijd bepalen: schildklier-, lever- en nierfunctie, natrium, glucose en BSE.
- MRI hersenen: is vaak normaal, typische afwijkingen zijn mesiotemporale T2/FLAIR afwijkingen, uni- of bilateraal. Afwijkingen kunnen ook aspecifiek zijn.
- EEG: meestal aspecifieke 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. Subacuut ontstaan (< 3 maanden) en snelle progressie van geheugenstoornissen, epilepsie of psychiatrische symptomen.
2. Bilaterale afwijkingen op T2/FLAIR voornamelijk mesiotemporaal.
3. Minstens 1 van onderstaande criteria:
 - Liquor: pleiocytose.
 - EEG: epileptiforme afwijkingen/ trage activiteit met betrokkenheid van temporaal kwabben.
4. Exclusie van andere oorzaken*

* HSV-1, HHV-6, neurosyphilis, HIV, multifocaal glioom. Bij kinderen is de DD uitgebreider.

5. De behandeling met 1^e lijns immunotherapie kan gestart worden vóór de antistof uitslag bekend is (zie 18). Antistoffen moeten altijd ingezet worden, het liefst in serum en liquor. (zie 10).

6.

Criteria probable anti-NMDAR encefalitis

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

1. Subacuut 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 uit groep 1 heeft, én bij aanwezigheid van anti-NMDAR 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. Subacut ontstaan (<3 maanden) van:
 - Cognitieve dysfunctie, en
 - Typische facio-brachio-dystone aanvallen (FBDS) of > 5 (subtiële) stereotiepe focale aanvallen per dag.
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 en 2) kunnen de volgende antistoffen worden aangevraagd:

- Antistoffen tegen intracellulaire nucleaire/cytoplasmatische antigenen
 - Hu, Yo, Ri, Tr/DNER, CV2, Ma1 en Ma2 (als PNS pakket)
 - Techniek: immunoblot (2x en indirecte immunofluorescentie van het cerebellum)
 - Materiaal: serum
 - KLHL-11 en GFAP
 - Techniek: cell-based assay (CBA)
 - Materiaal: liquor
- Antistoffen tegen intracellulaire synaptische antigenen
 - GAD65, amfifysine
 - Techniek: resp. ELISA en immunoblot (amfifysine zit in het PNS pakket)
 - Materiaal: serum (evt. aanvullend liquor)
- Antistoffen tegen extracellulaire antistoffen:
 - VGCC
 - Techniek: radio-immunoassay (RIA).
 - Materiaal: serum
 - NMDAR, LGI1, CASPR2, GABA_BR en AMPAR, DPPX (los of als AIE pakket)
 - Techniek: CBA
 - Materiaal: serum en liquor (gepaard)
 - IgLON5 (serum), GlycineR, (serum) GABA_AR (liquor en serum), mGluR1 (serum) en mGluR5 (serum). Los aan te vragen. De laatste 3 in overleg.

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 (zie tabel 3 en 4).
3. Afwezigheid van bekende neuronale antistoffen in serum en liquor, en minstens 2 van onderstaande criteria:
 - MRI: afwijkingen op T2/FLAIR voornamelijk mesiotemporaal.
 - 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).
- In-house CBA: o.a. GABA_BR-KCTD16, AMPAR, live-NMDAR.
- Live neuronen: vaststellen van immuunreactie (bij verdenking op AIE door extracellulaire antistof).

14. Zie richtlijn: 'chronische meningitis'.

Toelichting stroomdiagram II: Screening en behandeling van autoimmuun encefalitis

15. Zie tabel 5 met adviezen t.a.v. 1^e screening bij antistof-gemedieerde AIE.

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

NB. Een slechte Karnofsky score als gevolg van het PNS is absoluut geen reden van om van tumor behandeling af te zien.

17. Zie tabel 5 m.b.t. adviezen over follow-up.

18. Starten met i.v. methylprednisolon (ivMP; 5 dagen 1000mg/dag, bij kinderen 20mg/kg/dag). Indien een lymfoom of cerebrale infectie niet zijn uitgesloten dan starten met i.v. immunoglobulines (IVIG; 5 dagen 0.4 g/kg/dag).

- Bij bekende antistof of bij ernstig aangedane patiënt (mRS 4-5): gelijktijdig met of direct na ivMP, behandelen met IVIG of plasmaferese (i.p. 5 cycli in 2 weken).

Na behandeling evalueren effect:

- Stabiele/verbeterende patiënt met mRS 1-3, dan evalueren effect na 1-2 weken:
 - Vooruitgang: afwachtend beleid.
 - Achteruitgang ondanks behandeling en nog geen antistof diagnostiek bekend: IVIG of plasmaferese.
- Indien anti-NMDAR encefalitis: ivMP en IVIG kuur 2 keer herhalen na 4 en 8 weken (ivMP 3 dagen 1000 mg/dag en IVIG 0.4g/kg/dag). Indien er na 2 kuren goed klinisch herstel is (mRS 1) kan de 3^e IVIG kuur achterwege worden gelaten.
- Bij VGCC en AIE met intracellulaire (paraneoplastische) antistoffen is het geven van orale prednison na ivMP (evt. gecombineerd met IVIG) alleen zinvol als er effect van initiële behandeling wordt gezien; helaas is dat meestal niet zo.

19. Zie 12 voor criteria.

20. Verdere behandeling bespreken op neuro-immunologie MDO.

21. Advies diagnostiek herhalen (zie tabel 3 en 4 voor DD) en bespreken op neuro-immunologie MDO.

22. Tweedelijns therapie:

- Overleg het starten van tweedelijns immuuntherapie altijd met een auto-immuun/paraneoplastisch stafid of op de neuro-immunologie bespreking en bij kinderen met de kinderneuroimmunoloog.
- Overweeg tweedelijns therapie bij patiënten met een antistof tegen een extracellulaire antigen en achteruitgang na eerstelijns behandeling of bij een aanhoudende mRS van 4-5. De behandeling bestaat uit:
 - Rituximab 2 giften van 1000mg 2 weken uit elkaar (bij kinderen 375mg/m² per week gedurende 4 weken) en/of
 - Cyclofosfamide, volgens werkafpraak (zie intranet):
 - 1^e drie giften: 15mg/kg, maximaal 1200mg per gift; dosisreductie o.b.v. leeftijd, nierfunctie en leucocytengetal.
 - vervolgens maandelijks 1000mg, dan wel tweewekelijks 500mg, afhankelijk van klinische toestand patiënt; bij dosering >10mg/kg ook toevoeging Mesna noodzakelijk
 - continueren tot 3 maanden na optreden klinisch relevant herstel, maximaal 12 maanden geven.
 - Let op: bij kinderen overleg over dosering.
- Voor patiënten met AIE met antistoffen tegen intracellulaire antigenen (paraneoplastische antistoffen) 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:
 - Aanwezigheid van een extracellulaire antistof (bijv. anti-GABA_bR bij anti-Hu).
 - Is de tumor screening adequaat uitgevoerd?
 - Is de tumor adequaat behandeld?
 - Indien er tijdelijke respons is op eerstelijns therapie, maar onvoldoende, valt te overwegen om cyclofosfamide te geven, na overleg op neuro-immunologie bespreking en indien akkoord van behandelend oncoloog. CAVE: o.a. voorzichtig met cyclofosfamide bij anti-Hu vanwege kans op nefrotoxiciteit vanwege interactie met chemotherapie waardoor tumorbehandeling in gedrang komt.

23. Onderhoudsimmuuntherapie (altijd in overleg met auto-immuun/paraneoplastisch stafid of op neuro-immunologie bespreking en bij kinderen met de kinderneuroimmunoloog): combinatie van prednison en azathioprine of myfortic, gevolgd door afbouw prednison en continueren azathioprine of myfortic:

- Prednison oraal: 4-6 weken 40-60 mg/dag, nadien iedere 2 weken verlagen met 10 mg tot 20 mg/dag, vervolgens iedere 2 weken verlagen met 5 mg tot 10 mg/dag, vervolgens iedere 4 weken verlagen met 2.5 mg/dag tot 0.
- Bij kinderen geen onderhoud prednison oraal, behandel in overleg kinderneuroimmunoloog.
- Azathioprine: starten met 2 dd 50 mg, na 2 weken verhogen naar 2 dd 75 mg*.
- Myfortic: 2 dd 720 mg*.
- Overweeg Rituximab bij patiënten refractair onder onderhoudsimmuuntherapie (bijv. anti-LGI1, anti-CASPR2).

*Zie toelichting voor behandeladviezen en labcontroles.

Over het algemeen zal bij anti-LGI1, anti-CASPR2, anti-GAD65, anti-DPPX, anti-GlycineR encefalitis, GFAP astrocytopathie en IgLON5 ziekte onderhoudsimmuuntherapie noodzakelijk zijn.

LET OP: Er zijn uitzonderingen t.a.v. behandelplannen voor de zeldzamere ziektebeelden met een chronische beloop zoals IgLON5 ziekte.

Richtlijn Autoimmuun Encefalitis

Auteurs: M.A.A.M. de Bruijn, R. van Steenhoven, J.M. de Vries, M.J. Titulaer.

Mede-beoordeeld: R.F. Neuteboom, P.A.E. Sillevius Smitt.

Datum eerste versie: 05-04-2016.

Geldigheidsduur: 2 jaar (laatste revisie oktober 2023).

Inhoudsopgave

- Verantwoording	5
- Inleiding	5-6
- Kliniek	6-8
- Aanvullend onderzoek	8-9
- Differentiaal diagnose	9-11
- Antistof diagnostiek	11-12
- Tumor screening	12-14
- Tumor behandeling	14
- Behandeling AIE	15
- Onderhoudsmedicatie	15
- Immuncheckpoint remmers	15
- Referenties	16-17

Verantwoording

In 2016 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. Daarnaast is er in 2021 de PNS Care score gepubliceerd (2), dit is een consensus score die wordt gebruikt voor het diagnosticeren van paraneoplastische neurologische syndromen, ook deze score zal worden gebruikt in de richtlijn.

Inleiding

Auto-immuun encefalitis (AIE) wordt gedefinieerd als een immuun-gemedieerde ontstekingsreactie van het centraal zenuwstelsel, met meestal een (sub)acute presentatie van fluctuerende of progressieve neuro-psiachtrische 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;
 - o Antistoffen tegen intracellulaire cytoplasmatische/nucleaire antigenen,
 - o Antistoffen tegen intracellulaire synaptische antigenen,
 - o Antistoffen tegen extracellulaire antigenen.
- Overige oorzaken met niet (volledig) opgehelderde etiologie:
 - o Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids (CLIPPERS)
 - o Hashimoto encefalitis (HE) = steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT)
 - o Susac syndroom
 - o Seronegatieve AIE

Antistoffen tegen intracellulaire cytoplasmatische/nucleaire antigenen zijn sterk geassocieerd met de aanwezigheid van een systemische tumor of hematologische maligniteit.(3) 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, Tr/DNER, KLHL-11. De antistoffen lijken een epifenomeen. De huidige theorie is dat het klinisch beeld wordt veroorzaakt door een cytotoxische T-cel reactie.(4) Recent is anti-GFAP als intracellulaire antistof beschreven, opvallend is dat er een lagere tumor associatie is en dat de respons op immunotherapie veel beter is.

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.(5) De volgende antigenen zijn bekend: NMDAR, LGI1, CASPR2, GABA_BR, AMPAR, DPPX, GlycineR, GABA_AR, 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 respondeert de meerderheid op immunotherapie. De recidiefkans is wel hoger.(6)

In deze richtlijn zullen we ook het klinisch beeld en diagnostiek van CLIPPERS, HE, Susac syndroom, seronegatieve AIE, seronegatieve paraneoplastische syndromen en AIE of paraneoplastische syndromen geluxeerd door de behandeling met immunotherapie 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, hypothalamie ontregeling, bewegingsstoornissen (katatonie, chorea, dystonie, stereotype bewegingen, orofaciale dyskinesiën), 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. ~50% v/d patiënten.
2. Stereotiepe focale temporale aanvallen: dysautonoom, discognitief of gelastisch, zoals opstijgend gevoel vanuit maagstreek, kippenveld, kortdurende afwezigheid. Duur: langer dan facio-brachio-dystone aanvallen, frequentie: >5x/dag.

De minderheid van de patiënten heeft een chronisch (>3 maanden) beloop van de ziekte, zoals patiënten met anti-CASPR2, anti-LGI1 of anti-IgLON5.

LET OP: er zijn specifieke neurologische beelden die zouden moeten leiden tot antistof diagnostiek (Tabel 2).

Voor de andere oorzaken van AIE:

- CLIPPERS: vaak presentatie met klinisch beeld van stamencefalitis.(7)
- HE: kenmerkend zijn episodes met focale, recidiverende neurologische verschijnselen (stroke-like episodes). De aanvallen komen voor in combinatie met cognitieve disfunctie, verwardheid en veranderingen in bewustzijn. Minder frequent wordt een langzamer progressief beeld gezien met cognitieve achteruitgang, verwardheid, hallucinaties en somnolentie.(8,9)
- Susac syndroom: gekarakteriseerd door klinische trias van encefalopathie, retinatak occlusie en sensorineuraal gehoorverlies.(10)

Antigen	Klinisch beeld	Opmerkingen
Extracellulair		
NMDAR	Pan-encefalitis; prodromale fase gevolgd door psychiatrische en neurologische verschijnselen (cognitieve stoornis, epilepsie, bewegingsstoornissen), autonome stoornissen, hypoventilatie en coma.(11-13)	-37% kinderen. -80% vrouw, (vnl. van vruchtbare leeftijd). - Recidiefkans: 10%
LGI1	LE, FBDS, hyponatriemie, focale temporale epilepsie.(14, 15)	-50% FBDS -Ook minder acute, minder fulminante beelden met vnl. focale epilepsie en cognitieve klachten. - Recidiefkans: tot 35%
CASPR2	Neuromyotonie, LE, Morvan syndroom (encefalopathie, neuromyotonie, dysautonomie en insomnie).(16)	-Vooral bij mannen. -De ziekte kan minder snel progressief zijn, 30% tot > 1 jaar. - Recidiefkans: 25%.
GABA _b R	LE, refractaire epilepsie, snel progressieve dementie.(17)	
DPPX	LE, GI verschijnselen, PERM, pruritis.(18, 19)	
AMPA	LE, epilepsie, psychose.(20, 21)	-Meer bij vrouwen dan bij mannen.
Glycine Receptor	PERM, SPS, LE, epilepsie.(22)	-Zeldzaam, ook bij kinderen.
GABA _a R	LE, refractaire epilepsie.(23,24)	-Zeldzaam, ook bij kinderen.
IgLON5	(non-)REM parasomnie, slaap apnoe, proximale spierzwakte, fasciculaties, bulbaire verschijnselen.(25)	-Kan chronisch beloop hebben. -ALS en PSP 'mimic'
mGluR1	CD (26)	
mGluR5	LE (27)	
VGCC	LEMS, CD (28)	-CD: slechte respons op therapie, zoals bij antistoffen tegen intracellulaire eiwitten.
Intracellulair synaptisch		
GAD65	SPS, LE, CD, PERM, focale epilepsie.(29, 30)	- Relevante concentraties: Serum > 10.000; CSF > 100. - Vaak vrouwen met DM type 1 of andere autoimmuun ziekte - Vaak chronisch beloop
Amfifysine	SPS, encefalomyelitis, sensore/motore neuropathie.(31)	
Intracellulair cytoplasmatisch/nucleair		
Hu	Encefalomyelitis, LE, sensore neuropathie, CD.(32,33)	-Meest voorkomend antistof tegen intracellulaire antigen. -De enige antistof tegen intracellulair antigen die voorkomt bij kinderen (neuroblastoom).
Yo	CD.(34)	
CV2	Encefalomyelitis, LE, chorea, sensore/motore neuropathie, CD, neuritis optica.(35)	
Ri	Opsoclonus-myoklonus, stamencefalitis.(36, 37)	Man:vrouw verdeling: 1:2.
Ma1	LE, hypothalame verschijnselen, stamencefalitis, CD.(38)	
Ma2	LE, stamencefalitis, CD.(39)	
Tr/DNER	CD.(40)	
KLHL-11	CD, stamencefalitis	
GFAP	Encephalomyelitis, neuritis optica	-Pleiocytose liquor -Steroid responsief

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 myasthenic syndrome.

Patient karakteristieken	Advies t.a.v. antistof diagnostiek*
Kinderen tot 12 jaar	NMDAR (liefst in liquor), MOG in serum, GAD65 in serum, anti-Hu (indien opsoclonus-myoklonus, en < 5 jaar)
Snel progressieve dementie	NMDAR in liquor, GABA _B R (serum en liquor), IgLON5 (serum), AMPAR (liquor), GlyR (serum), LGI1 (serum), CASPR2 (serum), GAD 65 (serum), GFAP (liquor).
Volwassenen met focale epilepsie eci (> 6 maanden)	Indien ACES score (41) 2 of meer#: LGI1, Caspr2, GAD65 en GlyR (allen in serum).
Nieuw ontstane status epilepticus eci	NMDAR en AMPAR (liquor), GABA _B R (serum en liquor), CASPR2 (serum), LGI1 (serum), GlyR, GAD65 (serum).
Cerebellaire degeneratie	VGCC, PNS pakket (serum), KLHL-11 (liquor), GAD65 (serum) CASPR2 (serum), GABA _B R (serum en liquor).
Stamencefalitis	PNS pakket in serum (liefst ook in liquor vanwege anti-Ri), KLHL-11 (liquor), GlyR (serum), GFAP (liquor)

Tabel 2. Specifieke patiëntkarakteristieken met advies t.a.v. aanvraag antistof diagnostiek.

* **Let op: er zijn altijd uitzonderingen!**

* De ACES (=Antibodies Contributing to focal Epilepsy Signs and Symptoms) score omvat 6 criteria waarbij voor ieder aanwezig criterium een punt valt te behalen; 1. mesiotemporale T2/FLAIR afwijkingen op MRI scan, 2. andere autoimmuun ziekte in de voorgeschiedenis 3. geheugenklachten 4. gedragsverandering 5. autonome stoornissen 6. spraakstoornissen.

Aanvullend onderzoek

- Laboratorium diagnostiek:
 - Hyponatriemie: anti-LGI1: 60-65%.(42), kan ook bij andere antistoffen voorkomen.
 - BSE kan verhoogd zijn bij PNS.
- MRI hersenen:
 - Antistof-gemedieerd:
 - Mesiotemporale afwijkingen uni- of bilateraal
 - Soms afwijkingen in de basale ganglia.
 - Contrast aankleuring is zeldzaam, en beperkt als het er wel is.
 - Anti-NMDAR encefalitis: 35% heeft afwijkende MRI bij 1^e presentatie. Gedurende de ziekte loopt dit op tot 50%.(13)
 - Anti-NMDAR encefalitis: demyelinisatie komt voor (~4%). Dit is geassocieerd met aquaporine 4 of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) antistoffen.(43)
 - Anti-GFAP astrocytopathie: typisch is een lineair, perivascuair patroon van contrast aankleuring verlopend van periventriculair radiaal in de witte stof.
 - 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.(7)
 - Susac syndroom: altijd betrokkenheid van corpus callosum, microinfarceringen 'snowball-like' laesies en centrale corpus callosum atrofie.(10)
 - Naast MRI hersenen, zijn een consult oogarts (met o.a. fluorescentie angiogram [FAG]) en consult KNO (met o.a. audiometrie) nodig om de diagnose te stellen. Afwijkingen op FAG zijn pathognomonisch: perifere retinatak occlusies.
- 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.(44)
 - HE: 100% afwijkingen op EEG in ictale fase (vertraagd achtergrondpatroon, epileptiforme activiteit), interictaal: 50% afwijkingen.(8)

- Liquor:(45)
 - Meestal een milde lymfocyttaire pleiocytose (~80%), maar kan ook volledig normaal zijn. Een leukocyten getal >100 x 10⁶/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, LGI1, GAD65 en IgLON5).

- Op indicatie (na overleg): FDG-PET hersenen: meestal niet bijdragend, echter bij snel progressieve dementie, met twijfel over auto-immuun of neurodegeneratieve origine kan FDG-PET zinvol zijn. Bij anti-NMDAR is een frontaal en temporaal hypermetabolisme en occipitaal hypometabolisme beschreven. Bij AIE kan zowel een hypo- als hypermetabolisme worden gezien. Bij een hypometabolisme is de sensitiviteit hoog en de specificiteit matig. Bij een hypermetabolisme is de sensitiviteit matig en de specificiteit hoog.(46)

Differentiaal diagnose

De differentiaal diagnose van mogelijke AIE is zeer uitgebreid en bevat zeer uiteenlopende ziektebeelden (tabel 3). De differentiaal diagnose van een typische limbische encefalitis bevat echter een beperkt aantal ziektebeelden (tabel 4). Veelvoorkomende diagnostische valkuilen in de diagnostiek van AIE zijn vals-positieve antistofresultaten in serum en mesiotemporale afwijkingen op de MRI-hersenen (47). Radiologische red flags wijzend op een andere diagnose zijn: wittestof afwijkingen die zich niet beperken tot mesiotemporaal, uitgesproken grillige aankleuring, evidente massawerking, of prominente diffusie afwijkingen.

CNS infectie	HSV1 encefalitis VZV encefalitis Neurosyfilis Neuroborreliose HIV encefalopathie PML HHV6 encefalitis Neuro-Whipple Neurotuberculose
Andere inflammatoire aandoening (met betrokkenheid) van CNS	Neurosarcoidose IgG4 gerelateerde ziekte Neuro-Sjogren SLE PACNS CAA-ri Syndroom van Susac CLIPPERS Hashimoto encefalopathie Bickerstaff hersenstam encefalitis GPA Neuro-Behçet Ziekte van Kikuchi-Fujimoto X-gebonden lymfoproliferatieve ziekte
Neoplasma	Glioom CNS lymfoom Hersenmetastase
Neurodegeneratieve ziekte	Ziekte van Creutzfeldt-Jakob Dementie met Lewy bodies Ziekte van Alzheimer
Epilepsie met niet inflammatoire etiologie	
Metabole stoornis (verworven)	Hepatische encefalopathie

	Wernicke encefalopathie
Medicamenteus	Onthoudingssyndroom (o.a. benzodiazapinen) Maligne neuroleptica syndroom Serotonerg syndroom Metrotrexaat encefalopathie
Intoxicatie	3,4-methyleendioxyamfetamine (MDMA) Cocaine
Genetisch	ANE door RANBP2 mutatie (kinderen) Stofwisselingsstoornis (kinderen) MELAS
Primary psychiatrische stoornis	Functionele stoornis Psychose Depressieve stoornis
Overig	Kleine-Levin syndroom Narcolepsie Syndroom van Reye (kinderen)

Tabel 3. Differentiaal diagnose van mogelijke autoimmuun encefalitis.

Let op: bij kinderen is de DD uitgebreider.

Aandoening	Bilaterale T2/FLAIR mesiotemporale hyperintensiteit	Pleiocytose	Kenmerk	Diagnostiek
Overige aandoeningen				
Herpes simplex virus encefalitis (HSVE)	Ja	Ja	Koorts (>38°C), hemorragische laesies, betrokkenheid structuren buiten mesiotemporaal kwab, diffusierestrictie.	PCR HSV in liquor. Cave vals-negatieve uitslag bij vroege diagnostiek (<72 uur)
HHV-6 encefalitis	Ja	Soms	Bij immuun-gecompromitteerde patiënten	PCR HHV6 in liquor
Glioom	Vaak unilateraal	Nee	MRI-hersenen: aankleuring, betrokkenheid structuren buiten mesiotemporaal kwab, massawerking	Hersenbiopsie
Status epilepticus	Soms	Onbekend	Vaak kinderen en adolescenten. MRI-hersenen: betrokkenheid structuren buiten mesiotemporaal kwab, soms diffusierestrictie.	Follow-up MRI-hersenen (normalisatie afwijkingen, eventueel atrofie).
Neurosyfilis	Soms	Ja	MRI-hersenen: aankleuring, betrokkenheid structuren buiten mesiotemporaal kwab.	Luesdiagnostiek in liquor (TPPA, RPR)
Neuro-Whipple	Ja	Ja	Overige verschijnselen: gewrichtsklachten, diarree,	PCR T. whipplei in liquor

			oculomasticatoire myorhythmie. MRI-hersenen: aankleuring, betrokkenheid structuren buiten mesiotemporaal kwab, massawerking	
HIV	Ja	Ja	Laag CD4 getal	HIV serologie
Limbische encefalitis in het kader van systemische inflammatoire aandoeningen				
Systemische lupus erythematosus	Ja	ja	Systemische en serologische afwijkingen	SLE criteria
Neuro-Sjögren	Unilateraal	Mogelijk	Systemische verschijnselen (o.a. sicca)	SS-A, SS-B antilichamen, speekselklierbiopt
Neuro-Behçet	Ja	Ja	Systemische verschijnselen (orale/genitale ulcera uveitis, polychrondritis)	Neuro-Behçet criteria
Ziekte van Kikuchi-Fujimoto	Ja	Ja	Cervicale lymfadenopathie. MRI-hersenen: betrokkenheid structuren buiten mesiotemporaal kwab.	Lymfklierbiopt.
X-gebonden lymfoproliferatieve ziekte	Ja	Ja	MRI-hersenen: betrokkenheid structuren buiten mesiotemporaal kwab	Genetische diagnostiek

Tabel 4. Differentiaal diagnose van limbische encefalitis. (47)

Antistof diagnostiek

Alle bepalingen worden in het Erasmus MC gedaan:

- anti-GAD65
 - Antistof kan geassocieerd zijn met specifieke neurologische syndromen, maar komt ook voor in gezonde populatie en bij diabeten.
 - Verhoogde titer is relevant: bij passend klinisch beeld (zie tabel 1) EN concentratie > 10.000 IU/ml in serum, en/of >100 in liquor.
- Antistoffen tegen VGCC en VGKC
 - Radio-immunoassay (RIA)
 - Alleen in serum te bepalen.
 - De VGKC concentratie wordt gebruikt om patiënten met anti-CASPR2 of anti-LGI1 encefalitis te vervolgen (3-6-12 maanden na de ziekte en vervolgens jaarlijks), een stijgende VGKC concentratie wordt gezien bij een recidief van de aandoening.
- Antistoffen tegen extracellulaire antigenen
 - Anti-NMDAR 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%).(48)
 - 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, is het advies ook antistoffen in liquor te bepalen. De kans op een fout-positieve uitslag 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 in 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_a).

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. GABA_BR antistoffen en kleincellig longcarcinoom en NMDAR antistoffen en ovarium teratomen).
- 90% van de tumoren wordt ontdekt tijdens screening nadat het PNS is vastgesteld.
- De follow-up en het type screening hangt af van het type antistof (tabel 5).
- Indien het PNS recideert dient een patiënt opnieuw gescreend te worden.

Antigen	Tumor associatie	Type tumor screening	Follow-up
Extracellulair			
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.	-kinderen<5 jaar: neuroblastoom screening -mannen <18 jaar: echo testis. -vrouwen < 12 jaar: echo/MRI 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	Eenmalige 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 ^e 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	Eenmalige screening*
CASPR2	< 20 % thymoom, KCLC, urotheelcelcarcinoom	CT thorax/abdomen, indien negatief dan FDG-PET Op indicatie: icc uroloog/cystoscopie	Eenmalige screening, herhalen na 3-6 maanden*
GABA _B R	KCLC (50%).	CT thorax/abdomen, indien negatief dan FDG-PET	2 ^e 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*
AMPA	Thymoom, KCLC, mammacarcinoom	CT thorax/abdomen, bij vrouwen ook mammogram indien negatief FDG-PET	2 ^e 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 _a R	15% thymoom	CT thorax/abdomen, indien negatief dan FDG-PET	
IgLON5	Blaas/urotheelcelcarcinoom	CT thorax/abdomen, indien negatief dan FDG-PET	Eenmalig
mGluR1/5	Hodgkin lymfoom	Consult hematoloog	Advies hematoloog volgen
VGCC	KCLC (50% bij LEMS en >90% bij CD).	CT thorax/abdomen, indien negatief dan FDG-PET	Afhankelijk van fenotype
Intracellulair synaptisch			
GAD65	8%: Neuroendocriene tumor, lymfoom (25% bij LE)	CT thorax/abdomen	Eenmalige screening, indien klachten < 10 jaar bestaan, bij limbische encefalitis screening eenmaal herhalen*
Amfifysine	95% KCLC, mammacarcinoom	CT thorax/abdomen, bij vrouwen ook mammografie, indien negatief FDG-PET/MRI-mamma	2 ^e screening bij negatieve uitslag: na 3 maanden. Vervolgens iedere 6 maanden herhalen gedurende 4 jaar na presentatie
Intracellulair cytoplasmatisch/nucleair			
Hu	KCLC, prostaatacarcinoom, neuroblastoom bij kinderen <6 jr	CT thorax/abdomen, indien negatief dan FDG-PET	2 ^e 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	Testis- en longcarcinoom	CT thorax/abdomen, echo testis, indien negatief dan FDG-PET	
Ma2	Testis seminoom (jonge mannen)	Echo testis, CT bekken/MRI bekken	
Tr/DNER	Hodgkin lymfoom	Consult hematoloog	
KLHL-11	Testis tumor	Echo testes, indien negatief dan FDG-PET	
GFAP	Ovarium teratoom	CT thorax/abdomen, indien negatief dan FDG-PET	Eenmalig

Tabel 5. Tumor associatie en advies voor screening per antigeen.(2,49)

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

*Bij achteruitgang of geen verbetering overwegen screening te herhalen. Bij recidief tumor screening altijd herhalen.

**CAVE: aanpassing screeningsstrategie bij andere bijkomende antistof (m.n. anti-NMDAR).

Diagnostische PNS criteria

In 2021 is er een update van de diagnostische criteria voor PNS verschenen (2), waarmee de mate van waarschijnlijkheid op een PNS kan worden ingeschat doormiddel van de PNS-Care score. Er wordt onderscheid gemaakt tussen possible, probable en definite PNS. De PNS-Care score is gebaseerd op klinisch fenotype, type antistof, aan- of afwezigheid van een onderliggende tumor en duur van follow-up (tabel 6 en 7).

PNS-Care score	
Kliniek	Punten
- hoog risico fenotype	3
- matig-hoog fenotype	2
- geen associatie met tumor	0
Antistofdiagnostiek	
- hoog risico antistof (>70% tumorassociatie)	3
- matig-hoog risico antistof (30-70%)	2
- laag-risico antistof (<30%) of negatief	0
Onderliggende tumor	
Gevonden, consistent met fenotype en (indien aanwezig) antistof	4
Niet gevonden, follow-up < 2 jaar	1
Niet gevonden, follow-up ≥ 2 jaar	0
Diagnostische score	
Definite	≥ 8
Probable	6-7
Possible	4-5
Non-PNS	≤ 3

Tabel 6. PNS-Care score

Let op: alleen van toepassing voor volwassenen.

Risicoclassificatie (onderdeel PNS-Care score)		
	Fenotype	Antistof
Hoog risico	Encefalomyelitis Limbische encefalitis Snel progressief cerebellair syndroom OMS Sensore neuronopathie Gastro-intestinale pseudo-obstructie LEMS	Hu, CV2/CRMP5, Amfifysine, Ri, Yo, Ma1/Ma2, Tr/DNER, KLHL-11
Matig-hoog risico	Encefalitis Anti-NMDAR encefalitis Hersenstamencefalitis Morvan syndroom Myelopathie SPS Polyradiculopathie	AMPA, GABA _b R, mGluR5, VGCC, NMDAR, CASPR2*
Laag risico		GABA _a R, GFAP, GAD65, LGI1, DPPX, GlyR, mGluR1,

Tabel 7. Risicoclassificatie fenotype en antistof (onderdeel PNS-Care score)

* in geval van Morvan syndroom

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 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.

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(13) 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^e lijns behandeling:
 - i.v. Methylprednisolon
 - IVIG minder risico op infecties, voorkeursbehandeling bij kinderen < 6 jaar, patiënten met ernstige bewegingsstoornis en psychiatrische patiënten.
 - Plasmaferese: werkt sneller, heeft voorkeur bij kinderen van 6 jaar en ouder en patiënten met nierfunctiestoornis. Bij voorkeur niet via centrale lijn.
- 2^e lijns behandeling: bestaat uit rituximab evt. i.c.m. cyclofosfamide.(50)
 - 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^e 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
 - Bij start azathioprine bepaling TPMT-mutatie: indien normaal dan continueren behandeling, indien verlaagde enzymactiviteit dan verlagen dosis, indien afwezige enzymactiviteit dan stoppen middel en switch naar myfortic.

Immuuncheckpoint remmers

In de oncologie neemt het gebruik van immuuncheckpoint remmers exponentieel toe. Deze behandelingen kunnen een autoimmuun encefalitis veroorzaken, vaak kort na het starten van de behandeling, dit kan met of zonder aanwezigheid van antistoffen gepaard gaan. Daarnaast kan een paraneoplastisch syndroom geluxeed worden door de behandeling met deze middelen, vaak is er dan wel een antistof. Het klinisch beeld van deze encefaliden is vaak anders dan het 'typische' fenotype passend bij de antistoffen.

De eerste stap in de behandeling van deze neurotoxiciteit of van het paraneoplastische syndroom is het stoppen van de immuuntherapie, echter deze middelen werken vaak nog maanden door, waardoor strikte follow-up en nodig is. Naast neuro-toxiciteit kan er bij deze patiënten ook sprake zijn van toxiciteit op andere organen. Naast het stoppen van de immuuntherapie is het geven van prednison essentieel. Vaak wordt er gekozen voor een dosering van 1 mg/kg/dag. Indien dit onvoldoende helpt is de 2^e stap plasmaferese. Indien het een paraneoplastisch beeld betreft met een intracellulaire paraneoplastische antistof valt cyclofosfamide te overwegen indien een patiënt ernstig aangedaan is. Indien een herstart van de immuuntherapie nodig is, zeker als er geen goede alternatief behandeling is, dient dit multidisciplinair te worden besproken.

Contactgegevens voor extern overleg:

Encefalitis telefoon: 06-29659257

Studietelefoon: 06-28306007

E-mail: encefalitis.neurologie@erasmusmc.nl

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. Graus F, Vogrig A, Muniz-Castrillo S, Antoine J, Desestret V, Dubey D et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurology N2*. 2021; (8):4.
3. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*. 2008 Apr;7(4):327-40.
4. 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.
5. 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.
6. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012 Jun 19;8(7):380-90.
7. 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.
8. 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.
9. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol*. 2003 Feb;60(2):164-71.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Graus F, Boronat A, Xifro X, Boix M, Svingelj V, Garcia A, et al. The expanding clinical profile of anti-AMPA receptor encephalitis. *Neurology*. 2010 Mar 9;74(10):857-9.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Sillevs 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.
27. 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.

28. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2011 Dec;10(12):1098-1107.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Sutton IJ, Barnett MH, Watson JD, Ell JJ, Dalmau J. Paraneoplastic brainstem encephalitis and anti-Ri antibodies. *J Neurol*. 2002 Nov;249(11):1597-8.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. de Graaff E, Maat P, Hulsboom 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.
41. de Bruijn MA, Bastiaansen AE, Mojzisova H, van Sonderen A, Thijs RD, Majoie HJM, et al. Antibodies Contributing to focal Epilepsy Signs and Symptoms score. *Ann Neurol*. 2021 Apr;89(4):698-710.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Flanagan EP, Geschwind MD, Lopez-Chirboga AS, Blackburn KM, Turaga S, Binks S, et al. Autoimmune Encephalitis misdiagnosis in Adults. *JAMA Neurol* 2023 Jan 1;80(1):30-39.
48. 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.
49. 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.
50. 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