

## Autoimmun-Enzephalitis bei einer 14 Jahre alten Patientin

### Fallbericht

Eine 14 Jahre alte Patientin mit unauffälliger Eigen- und Familienanamnese beklagte seit 2 Wochen bestehende Kopfschmerzen. Zur stationären Aufnahme in einem peripheren Krankenhaus führten stärkste Zephalgie (8/10) und unstillbares Erbrechen (ohne Fieber bzw. Durchfall) seit dem Vortag. Es entwickelte sich eine progrediente, sich rasch verschlechternde neurologische Funktionsstörung, im Sinne von Visusverlust, Gleichgewichtsstörung, verwaschener Sprache und Apathie, weiterhin ohne Fieber. Das führte zur Akutverlegung in unsere intensivmedizinische Betreuung.

### Klinik

In der klinischen Untersuchung zeigte sich ein 14-jähriges Mädchen in deutlich reduziertem Allgemeinzustand, orientiert, aber mit verlangsamten Reaktionen, stärksten Kopfschmerzen ohne meningitische oder Infekt-Zeichen, intern keine Auffälligkeiten bis auf Tachykardie sowie hypertone RR-Werte (145/95 mmHg). Haut reizlos, ohne Petechien, äußerlich sichtbare Verletzungen, Exantheme oder Ekzeme, unauffälliger Gelenkstatus, keine Organomegalie.

### Labor

Die Laboruntersuchungen zeigten initial keine Entzündungszeichen: Blutbild und Differenzierung sowie BSR und CRP unauffällig und verblieben während des ganzen Aufenthaltes normwertig. Die serologischen Untersuchungen ergaben bis auf schwach positive IgM- und IgG-Antikörper gegen Coxsackievirus und am 2. stationären Tag in unserer Klinik positive IgA-Antikörper für Adenoviren, ansonsten keine Hinweise auf eine infektiöse Ursache. Aufgrund des rezidivierenden Erbrechens zeigte sich initial eine Azidose mit Basenüberschuss von  $-10,7$  mmol/l bei normwertigen Elektrolyten. Blut- und Liquorkulturen verblieben mehrfach ohne Wachstum von Bakterien und Pilzen. Die untersuchten virologischen Direktnachweise aus Plasma und Liquor blieben unauffällig.

### Bildgebung

Das im peripheren Krankenhaus durchgeführte erste MRT schloss eine Blutung bzw. tumoröse Veränderung aus und zeigte eine Zerebellitis: ödematöse Veränderungen kortikal im Zerebellum bei raumfordern-

der Wirkung auf den 4. Ventrikel und diskret eingeeengten basalen Zisternen; leicht erweitertes Ventrikelsystem supratentoriell im Sinne einer Liquorzirkulationsstörung ohne supratentorielle Parenchym-Manifestation.

### Therapie

Nach Verlegung wurde eine Lumbalpunktion durchgeführt, die eine Pleozytose zeigte, sodass initial antimikrobiell mit Cefotaxim und Aciclovir behandelt wurde. Es erfolgte eine antiemetische Therapie mit Ondansetron, supportiv wurde mit Paracetamol, Ibuprofen bzw. Novaminsulfon behandelt, im Verlauf Eskalation mit Morphin bzw. Piritramid.

Die Patientin sprach nicht auf die antimikrobielle Therapie an und es persistierten die bestehenden neurologischen Ausfälle. Am 5. Tag kam es zu einer neu aufgetretenen Harninkontinenz und die Bildgebung (MRT-Schädel-/Wirbelsäule) zeigte eine unveränderte Zerebellitis ohne Hinweis auf eine enzephalitische Mitbeteiligung oder eine Ausdehnung nach spinal. Eine autoimmune Genese der aseptischen Zerebellitis wurde nach Ausschluss von MS bzw. ADEM oder einer anderen spinalen Ursache der Symptomatik vermutet und es wurde eine Methylprednisolon-Pulstherapie über 3 Tage und eine hochdosierte Immunglobulintherapie für 5 Tage durchgeführt. Darunter kam es zu einer milden Besserung der Symptomatik. Am 12. stationären Behandlungstag trat erneut eine Visusstörung auf, die sich im MRT durch eine Störung im blickmotorischen Hirnstammzentrum (zerebelläre Herde im Arteria-cerebelli-anterior-inferior-Gebiet bds.) erklärte, sodass ein erneuter Methylprednisolon-Puls für 3 Tage und anschließende orale Prednisolon-Therapie (nach Neuritis-N.-optici-Schema) initiiert wurde unter supportiver Behandlung mit Carboanhydrase-Hemmer bei noch bestehendem zerebellärem Ödem.

Ursache dieses Geschehens war letztlich eine in der Lumbalpunktion nachgewiesene Glutamat-Rezeptor (Typ N-methyl-D-Aspartat, NMDA)-Enzephalitis mit intrazellulärem Inositol-1,4,5-Triphosphat-Rezeptor-Typ-1 (iTPR1)-Autoantikörper-positive Zerebellitis. Anti-NMDA-Antikörper ließen sich nur im Liquor, nicht jedoch im Serum

nachweisen. Die Untersuchungen auf sonstige autoimmunologische oder immunologische Erkrankungen blieben unauffällig. Im Verlauf wurde auf Plasmapherese verzichtet, jedoch die Therapie mit anti-CD20 monoklonalen Antikörpern – Rituximab (insgesamt 6 Pulse) – begonnen, was zu einer raschen Besserung der neurologischen Symptomatik führte. Unter intensiver Physiotherapie und rehabilitativer Anschlussheilbehandlung kam es zu einer Restitutio ad integrum, die Patientin besucht die Schule und ist beschwerdefrei, wird aber aufgrund der iatrogenen B-Zell-Depletion immunologisch überwacht.

### Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

Die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis ist die häufigste Autoimmunenzephalitis mit Nachweis von IgG-Antikörpern gegen die glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 1 (GluN1)-Untereinheit des N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptors (NMDAR). Dies blockiert die Interaktion zwischen NMDAR und Ephrin-Typ-B-Rezeptor 2 (EphB2), sodass der Rezeptor internalisiert wird. Betroffen sind insbesondere exzitatorische und inhibitorische Neurone des Hippocampus. Die NMDA-Rezeptor-Enzephalitis wurde 2007 erstbeschrieben und früher der Gruppe der unspezifischen Enzephalitis bzw. der limbischen Enzephalitis zugeordnet [1, 2].

Bei einem Teil der Patienten besteht eine Assoziation mit einer Tumorerkrankung (Ovarialteratome bei Frauen < 50 Jahren). Auch eine Assoziation mit Herpes-simplex-Enzephalitis ist beschrieben [1, 3].

Zur Prävalenz der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis liegen aktuell noch keine genauen Daten vor. Frauen sind ca. 4 × häufiger betroffen als Männer. Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten, meist bereits im jungen Erwachsenenalter, ca. 37 % der Patienten sind jünger als 18 Jahre [1, 4].

Die klinischen Symptome können mit einer Prodromalphase beginnen und beinhalten anfangs unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit und Appetitlosigkeit. Im Verlauf entwickeln sich neurologische Auffälligkeiten wie Gedäch-

nis- bzw. Bewusstseinsstörungen, neu aufgetretene epileptische Anfälle, Sprach- bzw. Bewegungsstörungen, autonome Funktionsstörungen (z. B. Dysregulation von Blutdruck- und Körpertemperatur), aber auch psychische oder psychiatrische Auffälligkeiten wie Verhaltensstörungen, Verwirrtheit oder Halluzinationen [4–7].

Zur Diagnosestellung können bei V. a. Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis die Antikörper im Liquor, teilweise auch im Serum, nachgewiesen werden. Nicht immer sind aber die im Liquor nachgewiesenen Autoantikörper auch im Serum nachweisbar, sodass die Liquoranalyse aufgrund der höheren Sensitivität bevorzugt eingesetzt wird. Veränderungen im Elektroenzephalogramm (EEG) können vorhanden sein, wie fokale oder diffuse Verlangsamung, Dysrhythmien, epileptietypische Aktivität oder „extreme delta brushes“. Auffällige Befunde in der kranialen Magnetresonanztomografie (cMRT) sind aber nur bei ca. der Hälfte der Patienten nachweisbar und das cMRT kann anfangs sogar bei bis zu 90 % der Betroffenen unauffällig sein.

Stellen sich Pathologien dar, können die Veränderungen sehr variabel sein. Die Flair- oder T2-Sequenzen können Hyperintensitäten im medialen Temporallappen, zerebraler oder zerebellärer Kortex, Basalganglien und Hirnstamm zeigen. Bei unauffälligen Befunden und typischer psychiatrischer Symptomatik ist eine zeitnahe Liquordiagnostik zwingend erforderlich, wobei eine Pleozytose im Liquor oder Nachweis oligoklonaler Banden möglich sind [5, 8]. Daneben sollte eine Tumorsuche initiiert werden, insbesondere gynäkologische bzw. urologische Diagnostik, um möglicherweise assoziierte Tumoren erkennen und mitbehandeln zu können [1, 4].

Andere Ursachen einer Enzephalitis wie Virusenzephalitiden, Lues, progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), Intoxikationen, Kollagenosen (z. B. SLE, Sjögren-Syndrom), ZNS-Vaskulitis, septische Enzephalitis, metabolische Enzephalopathien, Meningeosis carcinomatosa, NHL und Schizophrenie sollten ausgeschlossen sein. Differenzialdiagnosen stellen auch die limbische Enzephalitis bzw. weitere Formen der Autoimmunenzephalitis dar. Hier können Antikörper u. a. gegen AMPAR, GABA-B-Rezeptor, LGI1 oder CASPR2 oder Anti-mGluR5- oder Neurexin-3 $\alpha$ -Antikörper vorliegen [3, 4, 7, 8].

Bisher gibt es für die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis keine validierte Therapie. Glukokortikoide aber auch intravenöse Immunglobuline (IVIG) spielen eine große Rolle, weiterhin kommen Rituximab, ergänzend eventuell Cyclophosphamid zum Einsatz. In Fallberichten ist der Proteaseinhibitor Bortezomib verabreicht worden [4, 9, 10].

Bei Assoziation ist eine Tumorsektion günstig für die Prognose. Rund 75 % der Patienten genesen vollständig oder mit nur leichten bleibenden neurologischen Einschränkungen. Etwa  $\frac{1}{3}$  überlebt mit schweren Schäden und in ca. 4 % ist die Prognose infaust. Rezidive sind in 10–15 % der Fälle innerhalb von 2 Jahren beschrieben [4, 9, 10].

### FAZIT

Als seltene Ursache einer Enzephalitis sollte differenzialdiagnostisch eine Autoimmunenzephalitis bedacht werden und entsprechende Autoantikörperdiagnostik im Liquor veranlasst werden.

### Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

### Autorin



#### Maria Faßhauer

Pädiatrische Rheumatologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig, Leipzig

### Korrespondenzadresse

**Dr. med. Maria Faßhauer**  
Pädiatrische Rheumatologie  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig  
Delitzscher Straße 141  
04129 Leipzig  
Deutschland  
Maria.Fasshauer@SanktGeorg.de

### Literatur

- [1] Dalmau J, Tüzün E, Wu HY et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61(1): 25–36
- [2] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7 (12): 1091–1098
- [3] Dalmau J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse. *Neurology* 2016; 87(23): 2471–2482
- [4] Mann AP, Grebenciucova E, Lukas RV et al. Anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis: diagnosis, optimal management, and challenges. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 517–525
- [5] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurology* 2011; 10(1): 63–74
- [6] Creten C, van der Zwaan S, Blankespoor RJ et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: a new axis-III disorder in the differential diagnosis of childhood disintegrative disorder, early onset schizophrenia and late onset autism. *Tijdschr Psychiatr* 2012; 54(5): 475–479
- [7] Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis. *Schizophr Res* 2016; 176(1): 36–40. doi: 10.1016/j.schres.2014.10.007. Epub 2014 Oct 25
- [8] Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A et al. Diagnosis and significance of antibody titers in anti-NMDA receptor encephalitis, a retrospective study. *Lancet Neurol* 2014; 13(2): 167–177
- [9] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12(2): 157–165
- [10] Mann A, Machado NM, Liu N et al. A multidisciplinary approach to the treatment of anti-NMDA-receptor antibody encephalitis: a case and review of the literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012; 24(2): 247–254

### Bibliografie

arthritis + rheuma 2023; 43: 57–58  
DOI 10.1055/a-2006-9574  
ISSN 0176-5167  
© 2023. Thieme. All rights reserved.  
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart, Germany