

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

Übersetzte und bearbeitete Ausgabe von
„The General Practice Guide to Autoimmune Diseases“,
herausgegeben von Y. Shoenfeld und P. L. Meroni,
Pabst Science Publishers 2012



PABST SCIENCE PUBLISHERS
Lengerich, Berlin, Bremen, Miami,
Riga, Viernheim, Wien, Zagreb

Bibliografische Information Der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnis, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwendet haben, dass diese Angaben genau dem *Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes* entsprechen. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Benutzer außerhalb der Bundesrepublik Deutschland müssen sich nach den Vorschriften der für sie zuständigen Behörde richten.

© 2013 Pabst Science Publishers, 49525 Lengerich

<http://www.pabst-publishers.de>

Druck: AZ-Druck, Berlin

Satz+Produktion: Hilmar Schlegel, Berlin

Cover: Agentur für zeitgemäße Kommunikation Kaner Thompson
www.kanerthompson.de

ISBN 978-3-89967-888-8

Autoimmune Enzephalitis

Albert Saiz, Francesc Graus

übersetzt und geringfügig geändert von Florian Deisenhammer

1 Einleitung

Bis vor kurzem wurde der Begriff autoimmune Enzephalitis auf ein Syndrom beschränkt, das als paraneoplastische limbische Enzephalitis (LE) — eine seltenes neurologisches Syndrom, das meistens in Zusammenhang mit Lungenkarzinomen auftritt — beschrieben wird [1]. Die paraneoplastische LE verläuft trotz Tumorentfernung und intensiver Immuntherapie ungünstig. Durch die Charakterisierung neuer und verschiedener neuronaler Oberflächenantigene konnten in den letzten fünf Jahren andere Typen der LE oder enzephalitischer Syndrome identifiziert werden. Es ist wichtig, diese Formen zu erkennen, da sie häufig auf Immuntherapie ansprechen und manchmal mit Frühstadien von Tumorerkrankungen assoziiert sind, also einem Zeitpunkt, wenn die Heilungschancen höher sind. Solche Syndrome sind häufiger als früher angenommen und eine retrospektive Analyse konnte zeigen, dass etwa 1 % aller auf Intensivstationen aufgenommenen Fälle mit unklarer Enzephalitis letztendlich autoimmuner Genese waren.

2 Fachärztliche Diagnostik

Bei Verdacht auf autoimmune Enzephalitis gilt es zuerst festzustellen, ob die klinischen Symptome und die bildgebenden Befunde mit einer LE vereinbar sind [2]. Die LE präsentiert sich mit einer Reihe verschiedener Symptome. Darunter sind Verwirrung, Agitiertheit, Depression, Ängstlichkeit, Gedächtnisstörungen und Demenz, wobei das typische klinische Bild in subakut einsetzender Verwirrung begleitet von einer deutlichen Kurzzeitgedächtnisstörung geprägt wird. In der zerebralen Magnetresonanztomographie (MRT) zeigen sich bilaterale Hyperintensitäten im Hippocampus und den Nuclei amygdalae in den FLAIR Sequenzen, die kaum Kontrastmittel aufnehmen (Abb. 1). Bei allen Patienten mit der Diagnose einer LE stellt der Nachweis von antineuralen Antikörpern ein wichtiges Kriterium dar, um die paraneoplastische Genese zu unterstützen, und weist den Weg zum Tumorscreening [3]. Die onkoneuralen Antikörper Hu (ANNA-1), CV2 (CRMP5)

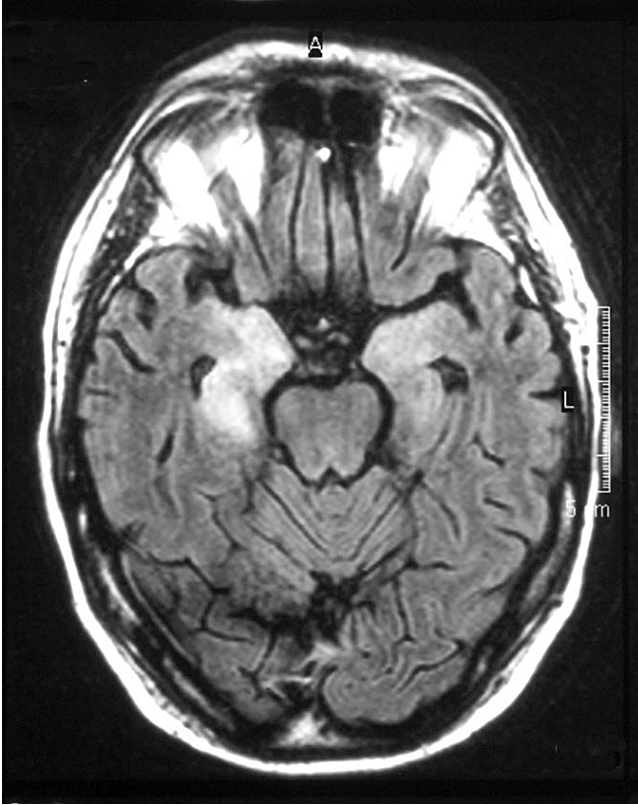


Abbildung 1. Zerebrales MRT eines Patienten mit LE, Hu-Antikörper und kleinzelligem Lungenkarzinom: diffuse Hyperintensitäten in der FLAIR Sequenz entlang der bilateralen mesialen Temporalappen.

Tabelle 1. Onkoneurale Antikörper und paraneoplastischer LE.

Antikörper	Tumor	Antikörper-positive, kreisfreie Patienten*	Häufigkeit bei Krebspatienten ohne LE*
Hu (ANNA1)	SCLC	2 %	16 %
CV2 (CRMP5)	SCLC, Thymom	4 %	9 %
Amphiphysin	SCLC	5 %	1 %
Ma2	Hodenkrebs	4 %	0 %

* Übersichtsartikel siehe [2].

und Amphiphysin sind mit Lungenkarzinomen — fast immer kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC) — assoziiert. Anti-Ma2 Antikörper weisen auf ein testikuläres Seminom hin (Tabelle 1). Antikörper gegen neuronale Oberflächen-Antigene können bei Patienten mit LE gefunden werden, weisen aber weniger häufig auf eine paraneoplastische Genese hin. Mindestens 50 % von Patienten mit LE, bei denen Antikörper gegen AMPA- oder GABA-Rezeptoren gefunden werden, leiden an einem SCLC. Anti-AMPA-Rezeptor-Antikörper können auch bei LE-Patientinnen mit Mamma-Karzinomen gefunden werden. Bei Patienten mit Antikörpern gegen Kaliumkanal-Komplex-Proteine (LGII und weniger häufig CASPR2) oder Anti-GAD-Antikörpern ist die LE praktisch niemals paraneoplastischer Genese (Tabelle 2) [4]. Es sollte darauf hingewiesen werden, dass für die Diagnose einer LE der Nachweis zirkulierender antineuraler Antikörper nicht unbedingt notwendig ist, dass aber bei allen LE-Patienten auch ohne antineurale Antikörper der Tumorauschluss erfolgen muss [2].

Eine schwerwiegende — aber auf Therapie ansprechende — Enzephalitis wurde im Zusammenhang mit Antikörpern gegen NR1, eine essentielle Untereinheit des NMDA-Rezeptors, beschrieben [5]. Die meisten Betroffenen sind Kinder oder junge Frauen, die nicht die klassische LE entwickeln. Mitunter werden diese Patienten wegen akuter Ängstlichkeit, Verhaltensstörungen oder psychotischen Zei-

Tabelle 2. Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene bei LE.

Antikörper	Tumoren (%)	CSF Pleozytose (%)/ IT Synthese	Kommentar
LGII*	keine	41/nein	Vor allem Männer betroffen; mit Rapid Eye Movement (REM)-Schlaf-Verhaltensstörung assoziiert; häufige Hyponatriämie (> 70 %)
NMDA-Rezeptor	Ovarteratom (9–56)	91/ja	Vor allem Frauen betroffen; bei 45 % normales MRI, Häufigkeit von Tumoren größer in Patienten über 18 Jahren. Rezidive bei 20 %.
AMPA-Rezeptor	SCLC, Brustkrebs, Thymom (70)	90/ja	Vor allem Frauen betroffen; häufige Rezidive (60 %)
GABA _B Rezeptor	SCLC (47)	80/ja	Apoplex bei 86 %. Gleichzeitig GAD-Antikörper bei 3 Patienten.

* Weniger als 5 % zeigen CASPR2-Antikörper anstatt LGII-Antikörper.

chen, gefolgt von Tagen mit epileptischen Anfällen, Bewusstseinsstörung, Aphasien und Bewegungsstörungen an psychiatrische Kliniken zugewiesen. Es kann bis zur Atemstörung und autonomem Versagen kommen, so dass die intensivmedizinische Versorgung notwendig wird. Bei ovariellen Teratomen kann dieses Syndrom paraneoplastisch sein, deren Häufigkeit bei Frauen über 18 Jahren höher ist (56 %) als bei Mädchen unter 14 Jahren (9 %).

3 Anforderungen an den Hausarzt

Autoimmune Enzephalitiden sind selten, aber häufig potentiell behandelbar. Es ist daher ein hohes Maß an Wachsamkeit notwendig, um Patientinnen schon in einem frühen Stadium zu erkennen und die Behandlung so bald wie möglich einzuleiten. Das Vorliegen einer Anti-NMDAR-Enzephalitis muss in Betracht gezogen werden bei Kindern und jungen Frauen, die rasch psychiatrische Symptome entwickeln, welche nicht einer typischen Psychose entsprechen, insbesondere wenn zusätzlich Anfälle, Dyskinesien sowie expressive Sprachstörungen und Dysarthrien auftreten. Eine normale MRT des Gehirns liegt bei 50 % der Patienten vor und schließt die Diagnose nicht aus. Allerdings ist der Liquorbefund fast immer abnormal, welcher verschiedene Ausprägungsgrade einer Pleozytose aufweisen kann.

Die Möglichkeit einer LE muss auch bei jungen Männern in Betracht gezogen werden (die in Zusammenhang mit Ma2-Antikörpern und testikulärem Karzinom ein erhöhtes Risiko aufweisen) sowie bei älteren Patienten beiderlei Geschlechts, die rasch ein amnestisches Syndrom entwickeln, das vor allem durch einen Verlust des Kurzzeitgedächtnisses, mehr oder weniger starke Verwirrung, Verhaltensstörung und Anfälle gekennzeichnet ist [2]. Anfälle können das dominante Symptom bei GAD- oder GABA-Rezeptor-Antikörper-assoziiertes LE sein. LE assoziiert mit Antikörpern gegen Proteine des Kaliumkanal-Komplexes (LGI1 häufiger als CASPR2) kommt häufiger bei Männern vor und präsentiert sich meist mit dem klinischen Bild der klassischen LE. Rapid eye movement (REM)-Schlaf- und Verhaltensstörungen setzen mit dem Beginn einer LE ein, werden aber selten berichtet, wenn nicht gezielt danach gefragt wird. Eine Hyponatriämie kann häufig gefunden werden, während eine geringe Liquor-Pleozytose in 41 % der Betroffenen vorliegt. Manche Patienten können einen prädominanten Myoklonus entwickeln, was zur Verdachtsdiagnose eine Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung führen kann.

4 Verlauf

Klinischer Verlauf

Der Verlauf ist subakut und Betroffene müssen zur Überwachung der Vitalparameter und Immuntherapie stationär aufgenommen werden. Die Diagnostik umfasst zerebrale MRT, Ganzkörper-CT und/oder Positronenemissions-Tomogra-

phie (PET) zur Detektion von Tumoren, Bestimmung von antineuralen Antikörpern in Liquor und Serum.

Blutuntersuchungen

Bei LE-Patientinnen mit onkoneuralen Antikörpern besteht keine Notwendigkeit zur Testwiederholung, weil keine Korrelation zum klinischen Verlauf existiert. Bei Patientinnen mit autoimmuner Enzephalitis assoziiert mit Antikörpern gegen Oberflächenantigene ist ein rückläufiger Trend der Antikörpertiter mit klinischer Besserung zu beobachten. Allerdings können niedrige Antikörperspiegel jahrelang bestehen bleiben. Es gibt zurzeit keine Empfehlungen bezüglich der klinischen Wertigkeit von Testwiederholungen.

Prognose

Die Prognose hängt von der Form der Enzephalitis ab. LE gemeinsam mit onkoneuralen Antikörpern und Karzinomen bessert sich selten, bleibt aber nach Wochen unter Immun- und Tumortherapie mit schweren Defiziten stabil. Die autoimmune Enzephalitis assoziiert mit Antikörpern gegen Oberflächenantigene bessert sich im Allgemeinen unter Immuntherapie. Insbesondere sprechen LGII- und NMDA-Antikörper assoziierte Enzephalitiden gut auf Therapie an, wenn damit rechtzeitig begonnen wird und ein gegebenenfalls zugrunde liegendes Ovarialteratom entfernt wird [4, 5]. Rückfälle sind nicht ungewöhnlich bei Enzephalitiden mit Anti-AMPA-R und Anti-NMDA-Antikörpern, insbesondere bei Patientinnen ohne Tumornachweis.

5 Therapie

Der frühe Nachweis und die Behandlung eines zugrunde liegenden Tumors ist der Zugang, der die größten Chancen für eine Verbesserung und Stabilisierung des neurologischen Syndroms bietet. Daher ist die gründliche Tumorabklärung bei allen Betroffenen unerlässlich. Bei LE mit onkoneuralen Antikörpern ist die Wahrscheinlichkeit eines Tumors am größten und die PET Untersuchung indiziert, wenn andere Verfahren keinen Tumornachweis erbrachten. Patienten mit Ma2-Antikörpern ist die elektive Orchiektomie und regelmäßige Folgeuntersuchung der Testikel angezeigt, wenn ein hohes Karzinomrisiko besteht, wie z. B. Kalzifikationen und fehlender Testikeldeszens. Bei Frauen mit Anti-NMDA-Antikörper assoziierter Enzephalitis sind die Ovarialteratome meist sehr klein und asymptomatisch. Bei negativem Tumorscreening ist die Oophorektomie nicht indiziert, aber schon kleine zystische und persistente Veränderungen sind suspekt und sollten entfernt werden.

Es gibt keine übereinstimmenden Leitlinien, was die Art der Immuntherapie betrifft. Es sollte aber so früh wie möglich begonnen werden, auch wenn

histologische Befunde eventueller Tumore noch nicht vorliegen. Patienten werden häufig mit intravenösen Immunglobulinen und/oder Kortikosteroiden behandelt. Bei Patientinnen mit onkoneuralen Antikörpern führt diese Behandlung zu keiner Besserung, aber bei manchen kommt es zur klinischen Stabilisierung. Ob diese Patientinnen eine aggressivere Therapie benötigen ist fraglich und hängt davon ab, wie weit die Erkrankung fortgeschritten ist. Bis zu 80 % der Patientinnen mit Antikörpern gegen Oberflächen-Antigene assoziierter Enzephalitis sprechen auf die Ersttherapie an. Therapieversager sollten nach Expertenmeinung mit den Medikamenten der zweiten Wahl Rituximab und/oder Cyclophosphamid behandelt werden. Daten bezüglich Langzeitbehandlung zur Vermeidung von Rückfällen bei Anti-NMDA assoziierter Enzephalitis liegen nicht vor.

6 Diagnostische Tests

Onkoneurale Antikörper (Ma2, Hu (ANNA-1), CV2 (CRMP5) und Amphiphysin) werden mittels indirekter Immunfluoreszenz und Line-Immunoassays unter Verwendung von rekombinanten Antigenen detektiert. Verschiedene kommerzielle Tests sind erhältlich. Diese Antikörper können bei Tumor-Patientinnen ohne paraneoplastisches Syndrom entdeckt werden und sind daher nur im klinischen Kontext zu interpretieren. Umgekehrt schließt ein negativer Befund eine paraneoplastische LE nicht aus.

Anti-GAD Antikörper werden mit RIA nachgewiesen und nur hohe Titer unterstützen die Diagnose eines paraneoplastischen Syndroms. Niedrige Titer findet man bei Diabetes mellitus Typ I und autoimmunen polyendokrinen Syndromen ohne neurologische Syndrome.

Antikörper gegen oberflächliche Antigene werden mit Immunfluoreszenztests detektiert, bei denen HEK293 Zellen mit den entsprechenden Antigenen transfiziert werden. Es gibt einen kommerziellen Test, bei dem Antikörper gegen NMDA-R, GABA-R, AMPA-R, LGII und CASPR2 gleichzeitig bestimmt werden können. Bei Patientinnen mit Anti-NMDA-Enzephalitis können die Antikörper im Liquor bei negativem Befund im Serum nachgewiesen werden, während bei Patientinnen mit einer nicht-paraneoplastischen LE mit LGII-Antikörpern die Titer im Serum üblicherweise höher als im Liquor sind und dort ggf. auch negativ sein können.

Literatur

- [1] Gultekin HS, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481–94.
- [2] Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135–40.

- [3] Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 2010; 257: 509–17.
- [4] Irani SR, Alexander S, Waters P, 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; 133: 2734–48.
- [5] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63–74.