

Een atypisch beloop op de geheugenpolikliniek: Een man met snel progressieve cognitieve stoornissen

Marjolein Diekhuis^{1*}, Liesbeth Hempenius¹, Arjan Minneboo², Niek Verwey³

Samenvatting

Geheugenproblemen komen vaak voor op oudere leeftijd. Soms worden patiënten verwezen naar een geheugenpolikliniek voor verdere diagnostiek. Geheugenproblemen worden vaak veroorzaakt door een neurodegeneratieve aandoening. Kenmerkend hierbij is een langzaam progressief beloop. Bij een afwijkend beloop moet men bedacht zijn op minder vaak voorkomende aandoeningen. Deze klinische les is hiervan een voorbeeld.

Trefwoorden: encefalitis, neurodegeneratieve aandoening, geheugenstoornissen, neurobeeldvorming

1 Geheugencentrum Fryslân, Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden

2 Afdeling radiologie, Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden

3 Afdeling neurologie, Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden.

* Corresponderend auteur: m.diekhuis@nwz.nl

An atypical course of disease at the memory clinic: A man with rapidly progressive cognitive impairment

Marjolein Diekhuis^{1*}, Liesbeth Hempenius¹, Arjan Minneboo², Niek Verwey³

Abstract

Memory problems are common in older patients. Sometimes patients are referred to a memory clinic for further analysis. Memory problems are often caused by neurodegenerative conditions. A characteristic feature of dementia is a slowly progressive course. When the clinical course is different than expected, one must be aware of less common conditions. This case report is an example.

Keywords: encephalitis, neurodegenerative disorder, memory disorders, neuroimaging

Introductie

Geheugenproblemen komen vaak voor bij ouderen en zijn de meest voorkomende reden voor verwijzing naar een geheugenpolikliniek. Op de geheugenpoli wordt de patiënt in één dagdeel in kaart gebracht. Hierbij wordt naast de analyse van het cognitief functioneren, ook aandacht besteed aan de somatische, de psychische en de sociale problematiek van de patiënt. Indien nodig wordt aanvullend onderzoek verricht, bijvoorbeeld in de vorm van neuropsychologisch onderzoek, beeldvorming of analyse door de ergotherapeut. Patiënten (en hun naasten) die zich presenteren op de geheugenpoli zijn vaak bang dat sprake is van een neurodegeneratieve aandoening zoals dementie. Echter, er kunnen ook andere oorzaken zijn voor het ontwikkelen van geheugenklachten. Met name bij een snel progressief beloop is alertheid op minder voorkomende, maar potentieel behandelbare aandoeningen, geboden. In deze klinische les bespreken we een illustratieve casus.

1 Memory Center Fryslân, Medical Center Leeuwarden, Leeuwarden

2 Department of Radiology, Medical Center Leeuwarden, Leeuwarden

3 Department of neurology, Medical Center Leeuwarden, Leeuwarden

* Corresponding author: m.diekhuis@nwz.nl

Casusbeschrijving

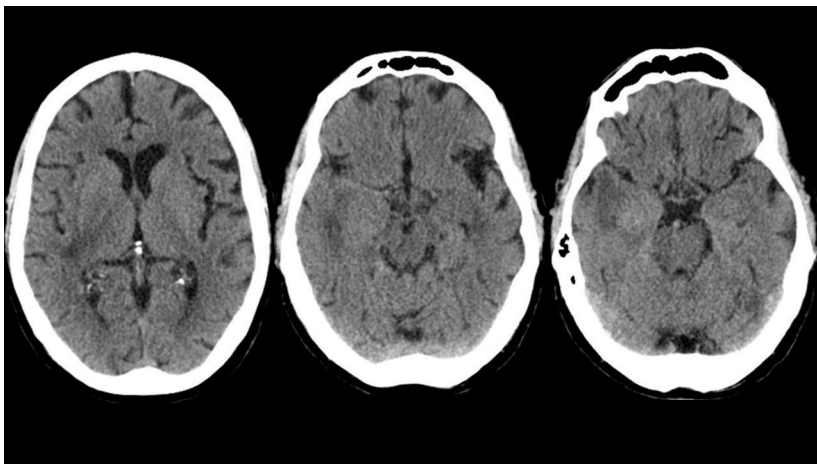
Een 78-jarige man met in de voorgeschiedenis cardiale problematiek en maculadegeneratie werd door zijn huisarts verwezen naar de geheugenpolikliniek geriatrie in verband met problemen met het 'korte termijn geheugen' en een lager dan verwachte score op de Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Twee maanden na de verwijzing volgde het polibezzoek. De patiënt vertelde dat het geheugen achteruit ging en dat hij meer moest zoeken naar woorden. Een goede hetero-anamnese ontbrak gezien zijn echtgenote bij het eerste bezoek niet mee kon komen; aanwezige stiefdochter wist niet alle ins en outs met betrekking tot het functioneren. Wel werd duidelijk dat patiënt en echtgenote zich zonder professionele hulp konden redden maar dat echtgenote patiënt steeds meer moest aansturen. Fysiek waren er geen beperkingen, patiënt liep zonder hulpmiddel. Er waren anamnestiche geen stoornissen in gedrag of executief functioneren. Patiënt had qua opleiding LTS en scheepsbouwkunde gedaan en heeft zich later omgeschoold tot edelsmid, waarin hij tot aan zijn pensioen in 2003 een eigen bedrijf had. Patiënt was ex-roker (50 packyears) en dronk 2EH alcohol per week. Familieanamnese omvatte COPD (vader), hart- en vaatziekten (moeder en zus), DVT (moeder).

Bij onderzoek werd een niet-zieke man gezien, lichamelijk en neurologisch onderzoek toonden geen afwijkingen. Bij klinimetrie werd een score van 18 uit 30 punten behaald op de MoCA (een score ≤ 26 is indicatief voor cognitieve stoornissen) en de Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) was afwijkend met een score van 3,75 (een score $> 3,6$ is indicatief voor cognitieve stoornissen). Het laboratoriumonderzoek toonde behoudens een milde normocytair anemie geen afwijkingen. Geconcludeerd werd dat sprake was van evidente geheugenproblemen en stoornissen in executief functioneren maar dat interferentie in dagelijks leven niet voldoende zeker was. Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan Mild Cognitive Impairment (MCI) of dementie. Besloten werd om een ergotherapeut mee te laten kijken in de thuissituatie.

Bij observaties van huishoudelijke taken zoals koffie/thee zetten en een rondleiding door het huis van patiënt vielen geheugenproblemen op. Bij aanvullende hetero-anamnese door de ergotherapeut met echtgenote, vertelde zij dat sinds kort het besef van tijd van patiënt veranderd was, dat het tanken van de auto hem niet meer lukte en dat het bedienen van de televisie moeizamer ging. Patiënt reed nog auto maar echtgenote keek wel meer mee in verband met het overzicht op de weg. De ergotherapeut stelde vast dat sprake was van interferentie in het dagelijks leven, waarbij patiënt een verminderd probleemoplossend vermogen had, met stoornissen in oriëntatie (tijd) en geheugen. Concluderend waren er stoornissen op de domeinen geheugen en executief functioneren met interferentie in het dage-

lijks leven. Daarmee kon de diagnose dementie gesteld worden, licht van ernst, een score van 1 op de Clinical Dementia Rating Scale (CDR). De nosologie was echter nog niet geheel duidelijk. Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan de ziekte van Alzheimer (echter pleitten snelle progressie en intact ziektebesef hier tegen) of vasculaire dementie.

Toen patiënt samen met echtgenote een maand na het eerste bezoek terug kwam op de poli om de uitslag van het bezoek van de ergotherapeut te bespreken, gaf echtgenote aan dat patiënt snel achteruit ging. Executieve stoornissen stonden nu meer op de voorgrond, zo lukte het patiënt bijvoorbeeld niet meer om soep te maken. Verder was patiënt overmatig somnolent (sliep wel 20 uur per dag). Bij lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gezien, met name geen aandachtstoornis. Gezien de snelle progressie van klachten werd nog diezelfde dag een Computer Tomografie (CT) scan van de hersenen gemaakt (afbeelding 1). Dit ter uitsluiten van andere intracerebrale pathologie zoals een ruimte innemend proces of subduraal hematoom. Hierop werd een global cortical atrofie (GCA) graad 1, Fazekas graad 1, medial temporal atrophy (MTA) graad 0 gezien (deze scores zijn allen normaal bij zijn leeftijd). Verder viel een confluërende hypodensiteit in de basale ganglia rond crus posterior capsula interna uitbreidend in de witte stof rechts temporaal op.

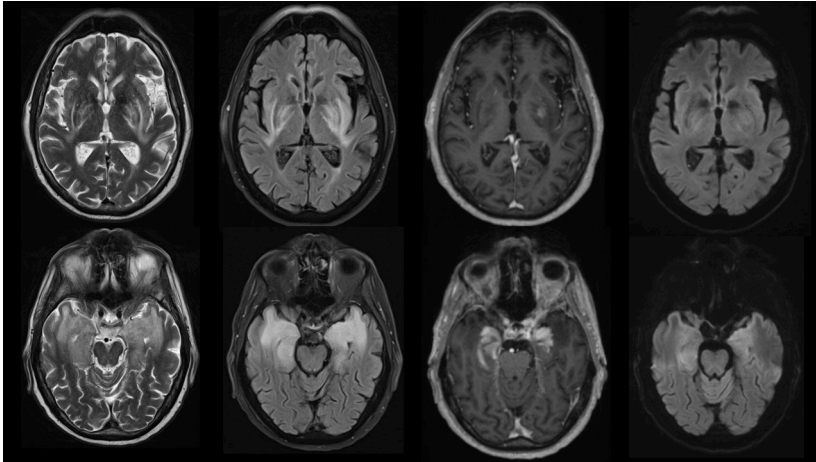


Afbeelding 1 CT-hersenen: Confluërende hypodensiteit basale ganglia rond crus posterior capsula interna uitbreidend in witte stof rechts temporaal

In het radiologieverslag werd de differentiaaldiagnose semirecent infarct, (herpes) encefalitis en ruimte innemend proces genoemd en geadviseerd om een aanvullende Magnetic Resonance Image (MRI) scan met contrast te verrichten. Een infarct leek onwaarschijnlijk gezien de klachten niet plotseling waren ontstaan, er geen lateralisatie was bij neurologisch onderzoek en de scan een symmetrisch beeld toonde. Ook een encefalitis werd niet waarschijnlijk geacht gezien patiënt niet ziek was en andere neurologische symptomen ontbraken. Conform advies van de radioloog werd een MRI-scan aangevraagd ter nadere analyse van de afwijkingen die zichtbaar waren op de CT-scan.

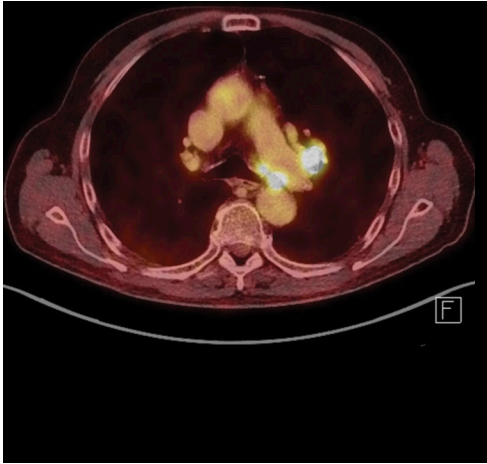
Twee weken later nam de huisarts contact op met de geheugenpolikliniek in verband met een niet-pluis gevoel bij snelle progressie: patiënt had geen idee meer hoe zich aan te kleden, kon zijn eigen huis niet terug vinden en sliep nog steeds het grootste deel van de dag. Patiënt werd daarop vervroegd terug gezien op de poli. Het viel op dat patiënt nu apraktisch was en het denken was inhoudelijk leeg. Ziektebesef en -inzicht ontbraken. Er was een achteruitgang op de MOCA score (nu 8 uit 30 punten). Neurologisch onderzoek toonde opnieuw geen afwijkingen.

Gezien de achteruitgang werd patiënt opgenomen op de afdeling Klinische Geriatrie. Bij opname werden behandelbeperkingen afgesproken (niet reanimeren, geen intensive care opname), maar werd gezien zijn voorheen goede fysieke (goede mobiliteit, geen noemenswaardige afwijkingen bij uitgebreid laboratorium onderzoek) en functionele performance en de wens van patiënt om iets aan zijn klachten te doen niet getwijfeld over vervolg stappen in het beleid. De afgesproken MRI-hersenen met contrast werd vervroegd en de neuroloog werd in consult gevraagd. Bij onderzoek door de neuroloog was patiënt helder en alert en waren er duidelijk geheugen- en executieve stoornissen. Behoudens pronatie van de rechter arm (zonder uitzakken) waren er geen verdere neurologische uitvalsverschijnselen. De MRI-hersenen liet afwijkingen in de temporaal pool beiderzijds zien met aankleuring van de hippocampus beiderzijds. Gedacht werd aan limbische encefalitis (afbeelding 2); de achterliggende etiologie kon auto-immuun, paraneoplastisch, danwel infectieus (bacterieel of viraal) zijn. Daarnaast kon gedacht worden aan een maligniteit, zoals een lymfoom. Verder werden, gezien de beeldvorming, neuroborreliose, Creutzfeldt-Jakob Disease, Humaan immunodeficientievirus (HIV) en neurolues minder waarschijnlijk geacht.



Afbeelding 2 MRI-hersenen: Praktisch symmetrisch confluerende T2-hyperintensiteit met name hippocampaal met uitbreiding temporaal, insulair en in basale ganglia. Na contrast intense aankleuring hippocampus beiderzijds.

Gezien herpes encefalitis in de differentiaaldiagnose stond werd direct gestart met aciclovir intraveneus. Een lumbaalpunctie (LP) werd verricht om de differentiaaldiagnose te bevestigen danwel te ontkrachten; de liquor was helder en kleurloos, totaal eiwit en leukocyten waren verhoogd (resp. 0,84 g/L en $7 \times 10^6/l$), overige celtelling was normaal. Herpes als oorzaak werd niet heel waarschijnlijk geacht omdat de progressie hiervoor te langzaam was (al enkele maanden), algeheel ziek zijn en hoofdpijn ontbraken, en de leukocyten in liquor maar licht verhoogd waren. Derhalve werd ook meteen een positron emissie tomografie (PET-)CT scan aangevraagd ter analyse van een onderliggende infectie of maligniteit als oorzaak van de encefalitis. Na bespreken van genoemde werkdagnose met de familie werd patiënt overgeplaatst naar de afdeling neurologie. De liquor polymerase-chain reaction (PCR) bleek negatief voor herpes; aciclovir werd gestaakt. Flowcytometrie toonde geen aanwijzing voor lymfoomlokalisatie. De meest waarschijnlijke diagnose was derhalve een limbische encefalitis o.b.v. auto-immuunziekte of paraneoplastisch fenomeen (diagnosis per exclusionem). Op de PET-CT scan bleek naast de bekende intracerebrale afwijkingen sprake van metabool actieve vergrote lymfeklieren hilair en mediastinaal en een laesie in de linker long. Zie afbeelding 3.



Afbeelding 3 PET-CT whole body: Sterk metabool actieve vergrote lymfeklieren links hilair en links mediastinaal, de bekende intracerebrale afwijkingen zijn eveneens sterk actief. Verder een laesie in de linker bovenkwab van 8 mm, niet aantoonbaar actief.

Gezien deze combinatie werd gedacht aan een onderliggend lymfoom of longcarcinoom en werd de longarts betrokken. Er werd een 'Endo Bronchial Ultra Sound' (EBUS) verricht om materiaal te verkrijgen voor pathologisch onderzoek; hieruit bleek sprake van een niet-kleincellig longcarcinoom. Screening naar anti-neuronale antistoffen in serum en liquor toonde een positief anti-Ma2 antistof, welke geassocieerd is met longcarcinoom.

Beloop

Concluderend was het klinisch beeld van encefalitis veroorzaakt als paraneoplastisch verschijnsel bij longcarcinoom. Behandeling bestond uit intraveneuze toediening van methylprednisolon 1000 mg gedurende 5 dagen en intraveneus immunoglobuline 0,4 g/kg gedurende 5 dagen. Patiënt herstelde niet en kreeg te maken met complicaties in de vorm van een delier en slikklachten. Zijn lichamelijke conditie verslechterde. Uiteindelijk werd besloten af te zien van verdere curatieve behandeling en werd comfort nagestreefd. Patiënt ging met palliatieve zorg naar huis waar hij na enkele dagen overleed.

Beschouwing

Encefalitis is een ontsteking van het hersenparenchym, meestal veroorzaakt door ofwel een infectie ofwel een auto-immunreactie. Laatstgenoemde kan post-infectieus, paraneoplastisch of idiopathisch van origine zijn. Patiënten presenteren zich klassiek met een combinatie van koorts, veranderd gedrag, cognitieve stoornissen, veranderd bewustzijn, neurologische (uitvals)verschijnselen, insulten, mobiliteit stoornissen en/of autonome instabiliteit.¹ De presentatie is afhankelijk van waar in de hersenen de ontsteking is gelokaliseerd. De geschatte incidentie van encefalitis (alle oorzaken) varieert van 3,5 tot 12,3 per 100.000 patiënten per jaar¹ en de geschatte incidentie van auto-immun encefalitis is 1-2 per 100.000 patiënten per jaar.²

De grote variëteit aan symptomen bij presentatie maakt encefalitis een moeilijk te diagnosticeren ziektebeeld, en dit wordt initieel dan ook vaak gemist. Werkdiagnoses in eerste instantie zijn dan bijvoorbeeld dementie, epilepsie, psychiatrische aandoeningen, TIA/CVA, meningitis, cerebellitis.³

De diagnostische criteria voor encefalitis volgens het 'International Encephalitis Consortium' behelzen:⁴ veranderd bewustzijn gedurende minimaal 24 uur zonder alternatieve verklaring, in combinatie met ten minste twee van de volgende symptomen:

- Koorts > 38°C binnen 72 uur voor of na presentatie
- Insulten niet gerelateerd aan een eerder bestaande stoornis met insulten
- Nieuwe focale neurologische afwijkingen
- Pleiocytose (verhoogd celgetal) in de liquor
- Nieuwe bevindingen op neurologische beeldvorming passend bij encefalitis
- Afwijkingen op het elektro-encefalografie (EEG) die passen bij encefalitis.

Belangrijk hierbij is de hetero-anamnese waarbij familie aangeeft dat patiënt 'niet zichzelf is'. Iedere patiënt met veranderd bewustzijn en koorts zonder duidelijke oorzaak zou behandeld moeten worden als een infectie van het centraal zenuwstelsel totdat het tegendeel bewezen, dit volgens de 'Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines'.¹ Uiteraard is in de geriatrische populatie de kans op een delier hoger dan de voorafkans op een CZS infectie, echter neemt dat niet weg dat wanneer dit laatste hoog in de differentiaal-diagnose staat, er moet worden gestart met behandeling.

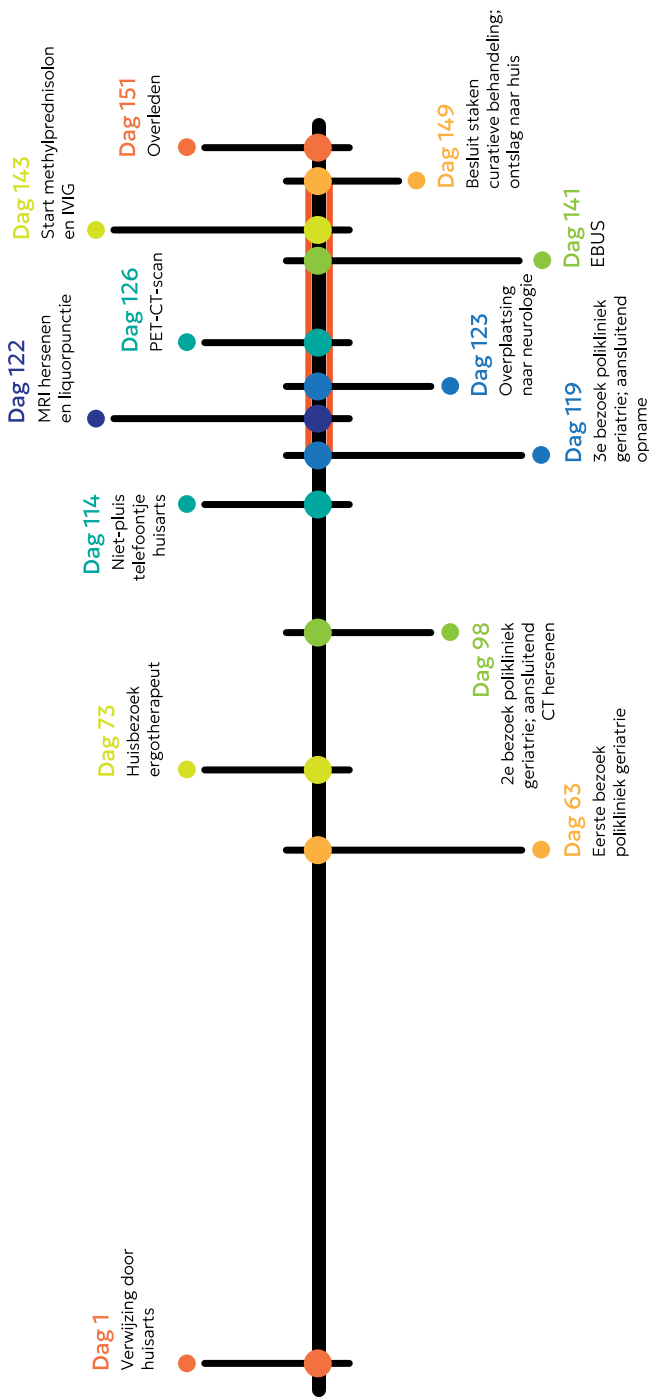
Diagnostiek en behandeling vindt plaats in de 2^e lijn. De eerste stap in de diagnostiek is een liquorpunctie (LP) om een onderliggende infectie uit te sluiten danwel te bevestigen.¹

Beeldvorming van de hersenen, in de vorm van een MRI hersenen met contrast, wordt aanbevolen om de differentiaaldiagnose uit te werken (temporaal/hippocampale afwijkingen passend bij encefalitis, danwel om een ruimte innemend proces of vasculaire oorzaken uit te sluiten, en om eventuele regionale afwijkingen te zien, passend bij neurodegeneratie). Als de MRI hersenen geen afwijkingen laat zien en/of de patiënt encephalopatisch is, en/of er sprake is van epileptische aanvallen, kan overwogen worden om een EEG te verrichten (hierop kunnen lokale corticale afwijkingen gezien worden, zoals temporale afwijkingen bij een herpes encefalitis). Dit kan aanvullende informatie geven ten aanzien van de differentiaaldiagnose en kan gebruikt worden om de patiënt te monitoren en te vervolgen.⁵ Indien geen sprake is van een virale pathogenese, is een PET-scan zinvol om onderliggende oorzaak (andere infectie /maligniteit) aan te tonen.

Behandeling van encefalitis is afhankelijk van de onderliggende oorzaak. Ook al is de diagnostiek nog niet compleet; bij verdenking op encefalitis dient, totdat een virale oorzaak is uitgesloten, behandeld te worden met antivirale therapie middels aciclovir. Mocht het zo zijn dat er een ander pathogeen gevonden is, dan moet vanzelfsprekend de behandeling aangepast worden. Als er geen verdenking is op een infectieuze/virale oorzaak, en bij een werkdiagnose auto-immuun encefalitis bestaat de behandeling uit immuunsuppressie door middel van hoge dosis steroïden. Dit met of zonder immuunglobulinen en/of plasmaferese, dit afhankelijk van de kliniek en veelal in overleg met de derde lijn. Bij persisterende klachten kan overwogen worden om de behandeling met rituximab of cyclofosfamide uit te breiden. Een onderliggende oorzaak voor paraneoplastische antilichamen dient onderzocht en eventueel behandeld te worden.¹

Als we nu terug kijken naar de casus kunnen we ons afvragen of de diagnose eerder gesteld had kunnen worden. De huisarts verwees patiënt (zonder spoed) naar de geheugenpoli en bij het eerste polibezoek was er geen niet-pluis gevoel; de bevindingen leken te passen bij een 'normaal beloop' van een neurodegeneratieve aandoening. Totdat de MRI-hersenen verricht is waren er alleen progressieve cognitieve stoornissen bij het neurologisch onderzoek waarneembaar. Heteroanamnestisch was er wel sprake van slaperigheid aanwezig. Bij het neurologisch onderzoek, verricht door de neurologie consulent, twee dagen voor de MRI viel dat niet op. Er waren geen motorische afwijkingen bij het neurologisch onderzoek tijdens de gehele periode. Achteraf gezien speelde het ontbreken van een goede hetero-anamnese door afwezigheid van echtgenote bij het eerste polibezoek hierbij een belangrijke rol. Ten tijde van het bezoek van de ergotherapeut anderhalve week later en het controle bezoek een maand na het eerste polibezoek werden de eerste signalen van een afwijkend beloop gezien. De toen met spoed gemaakte CT-scan ondersteunde

een neurodegeneratief proces niet. Wel werd er een MRI-hersenen aangevraagd om de differentiaal diagnostische suggesties, die de radioloog in het verslag had genoemd, te onderzoeken. Pas enkele weken later nam de huisarts contact op in verband met een niet-pluis gevoel, waarop patiënt vervroegd terug werd gezien. De daaropvolgende klinische opname leidde tot een stroomversnelling qua diagnostiek waarna de diagnose snel rond was. Al met al zat er tussen verwijzing en diagnose 4 maanden (afbeelding 4); hierbij was sprake van een combinatie van patiënt delay en doctors delay (door zowel huisarts als specialist). Deze casus toont het belang van acteren op bevindingen die anders zijn dan verwacht.



Afbeelding 4 Tijdlijn van het beloop van de casus vanaf moment van verwijzing tot overlijden

Conclusie

Op de geheugenpolikliniek presenteren de meeste patiënten zich met langzaam ontstane klachten die geen acuut ingrijpen behoeven. Bij een atypische presentatie van cognitieve stoornissen moet men dan ook bedacht zijn op een andere oorzaak dan een neurodegeneratieve aandoening, zoals encefalitis. Snelle diagnostiek is dan van belang. Patiënten met encefalitis kunnen zich presenteren met zeer diverse klachten waardoor de diagnose initieel vaak wordt gemist. Beeldvorming kan bijdragen aan het stellen van de juiste diagnose en als hierop afwijkingen te zien zijn die passen bij encefalitis is het gerechtvaardigd om hiernaar nadere diagnostiek in te zetten en de casus multidisciplinair te bespreken. Voor een succesvolle behandeling is het van groot belang om in een vroeg stadium de diagnose te stellen en te starten met behandeling.

Referenties

1. Alam AM, Easton A, Nicholson TR, et al. Encephalitis: diagnosis, management and recent advances in the field of encephalitides. *Postgraduate Medical Journal* 2023;99(1174):815-825.
2. Crijnen YS, de Vries JM, Schreurs MWJ, et al. Symptomen van een auto-immunencefalitis; Leidraad tot tijdige herkenning en behandeling. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2019;163:D3848.
3. Baumgartner A, Rauer S, Hottenrott T, et al. Admission diagnoses of patients later diagnosed with autoimmune encephalitis. *J Neurol.* 2019 Jan;266(1):124-132.
4. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the International encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis* 2013;57:1114-1128.
5. Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021 Jul;92(7):757-768.