

Handläggning av encefalit



Marie Studahl

Infektion

Sahlgrenska Universitetssjukhuset

2018-05-27

Marie Studahl, Infektion, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset

Initiala symtom lika.....

Vid viral encefalit

Vissa bakteriella encefaliter

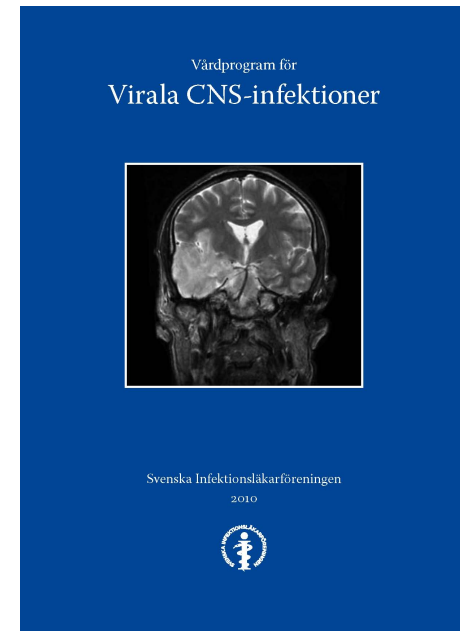
Autoimmun/immunmedierad encefalit

Anamnesen är viktig!

- Tidpunkt för insjuknande
- Dubbelinsjuknande
- Vattkoppor/bältros
- Andra fokala symptom (t.ex. öronvärk)
- Fästingbett
- Djurkontakt
- Vistelseort/resor
- Infektion i omgivningen
- Sexualanamnes
- Vaccinationer
- Läkemedelsbehandling
- Immunsuppression

Akut encefalit – Provtagning

- DT hjärna akut med i.v. kontrast (om MRT ej tillgänglig)
 - utföres före LP om fokalneurologi och/eller kliniska tecken till kraftigt förhöjt intrakraniellt tryck.
- Lumbalpunktion
 - Mätning av öppningstrycket
 - Sp-LPK (poly, mono), -glukos, -albumin/protein, -ery, -laktat
 - Sp-PCR: HSV-1 och 2, VZV-DNA, **enterovirus**
 - Sp-bakterieodling
 - Sp-extrarör (ev. kompletterande analyser)
- Annan provtagning
 - CRP, P-glukos
 - S-prov till Viruslab till frysning
 - S-TBE IgM och IgG (om säsong)
 - Luftvägs-PCR (om symptom)
 - Övriga analyser efter klinik + ev. HIV-test
 - S-extrarör
 - F-prov till Viruslab enligt SOSFS 2006:7 (M)



Likvor-PCR vid encefalit

- Herpesencefalit - sensitivitet > 95 %
- VZV-infektion i CNS - okänt - lägre sensitivitet vid vaskulopati - stroke
- Hög sensitivitet och specificitet vid flertalet virus med vissa undantag (EBV, HHV-6)

EBV DNA i likvor - tolkning

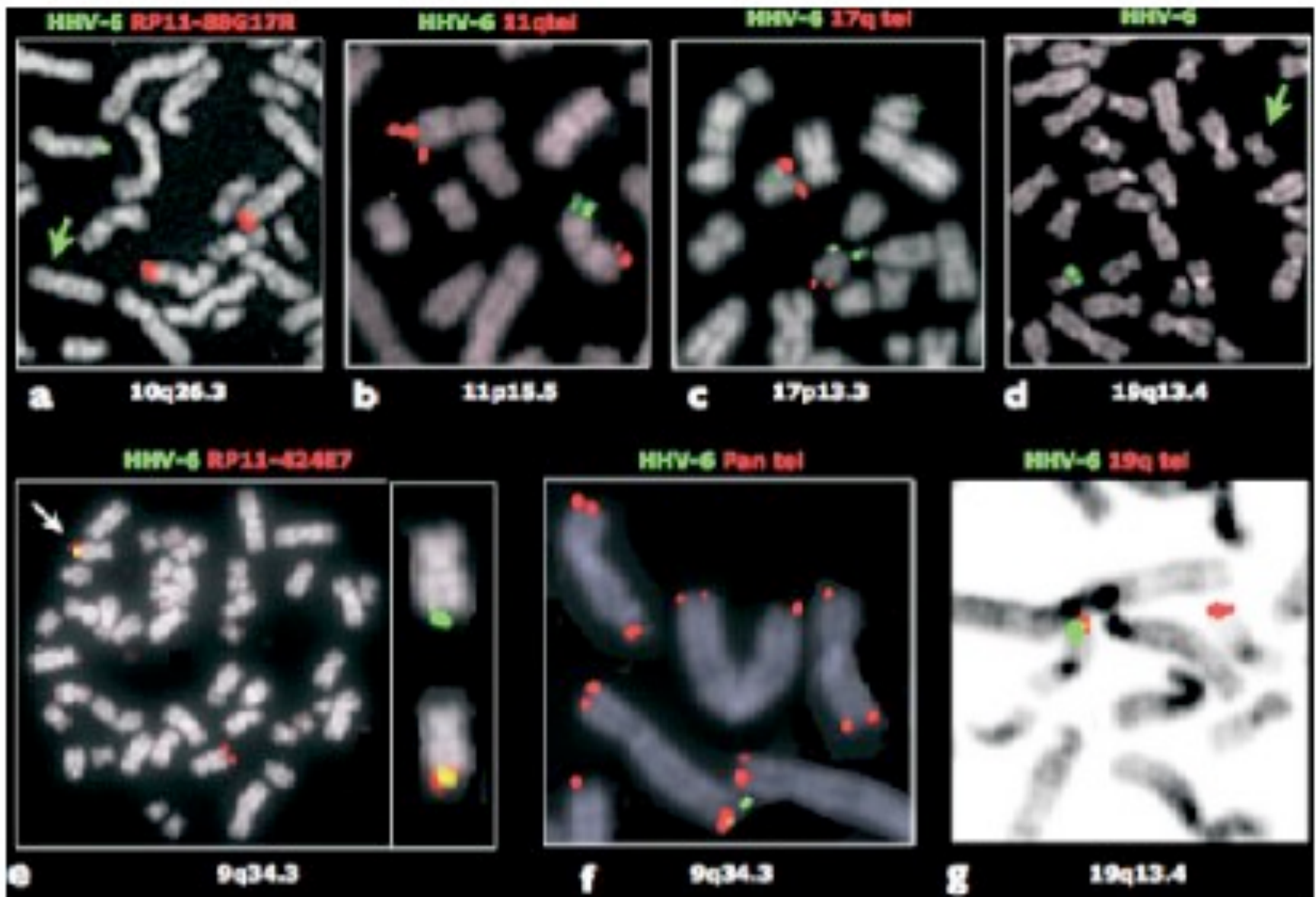
EBV DNA hittas i likvor i samband med andra CNS-sjukdomar ex. tuberkulos, bakteriell meningit, HSE etc.

Låga mängder – sannolikt reaktivering av oklar signifikans

Högre mängder – större sannolikhet för EBV-orsakad encefalit

HHV-6 DNA i likvor - tolkning

- **HHV-6 DNA** hittas i likvor vid/efter primärinfektion i koltålder, vid feberkramper och vid encefalit/myelit, ibland vid annan neurologisk sjukdom
- 0.5 % av blodgivare har integrerat HHV-6



Vidare infektionsutredning

Förnyad likvorundersökning

- Sp-LPK, -glukos, -albumin/protein, -erythrocyter, -laktat
- PCR - **HSV och VZV DNA** (bäst utbyte dag 3-7 efter debut av neurologiska symptom)
- IgG mot HSV och VZV i likvor och serum (intratekal antikroppsproduktion) tidigast 4-5 dagar efter debut av neurologiska symptom, dock bäst utbyte i sent skede (efter 10 dagar)

Intratekal antikroppsproduktion

Utvärderad vid herpesencefalit
(antikropparna kvarstår upp till 11 år) och TBE
(antikropparna kvarstår i 84% efter 1 år)

I viss mån utvärderad för varicella
zostervirusinfektioner i CNS

Ej utvärderad för övriga virus

Diagnostik vid fortsatt oklar etiologi, encefalit

Vid utebliven klinisk förbättring

- Utöver förnyad likvorundersökning och analys av CMV, EBV, HHV-6 och enterovirus på inkomstlikvor och/eller ny likvor
- Nytt TBE IgM och IgG i serum, om TBE-vaccinerad även antikroppar i likvor
- HIV-test
- MRT med diffusionssekvenser
- EEG
- Utredning avseende icke infektiösa differentialdiagnoser inkluderande likvorelektrofores, **anti-neuronala antikroppar** och –cytologi

Diagnostik vid fortsatt oklar etiologi, encefalit, forts.

Överväg även följande

Tb-diagnostik om likvorbild och/eller epidemiologi inger misstanke

Diagnostik för mykoplasma, influenza, borrelia, lues och ev. ytterligare mikrobiologiska agens på klinisk misstanke

Likvor -16S rRNA

Kontakta gärna infektionskonsult vid utredningen!

Att ta prov på "alla" infektioner är omöjligt

Riktad provtagning efter troliga agens utifrån symtombild, epidemiologi och likvorbild

Viral encefalit eller akut bakteriell meningit (ABM)?

I majoriteten av fallen av viral encefalit är misstanken låg på ABM

Men om osäkerhet föreligger under första dygnet/dygnen ges både antibiotika och antiviral behandling (acyclovir i.v.) tills diagnosen klarnat

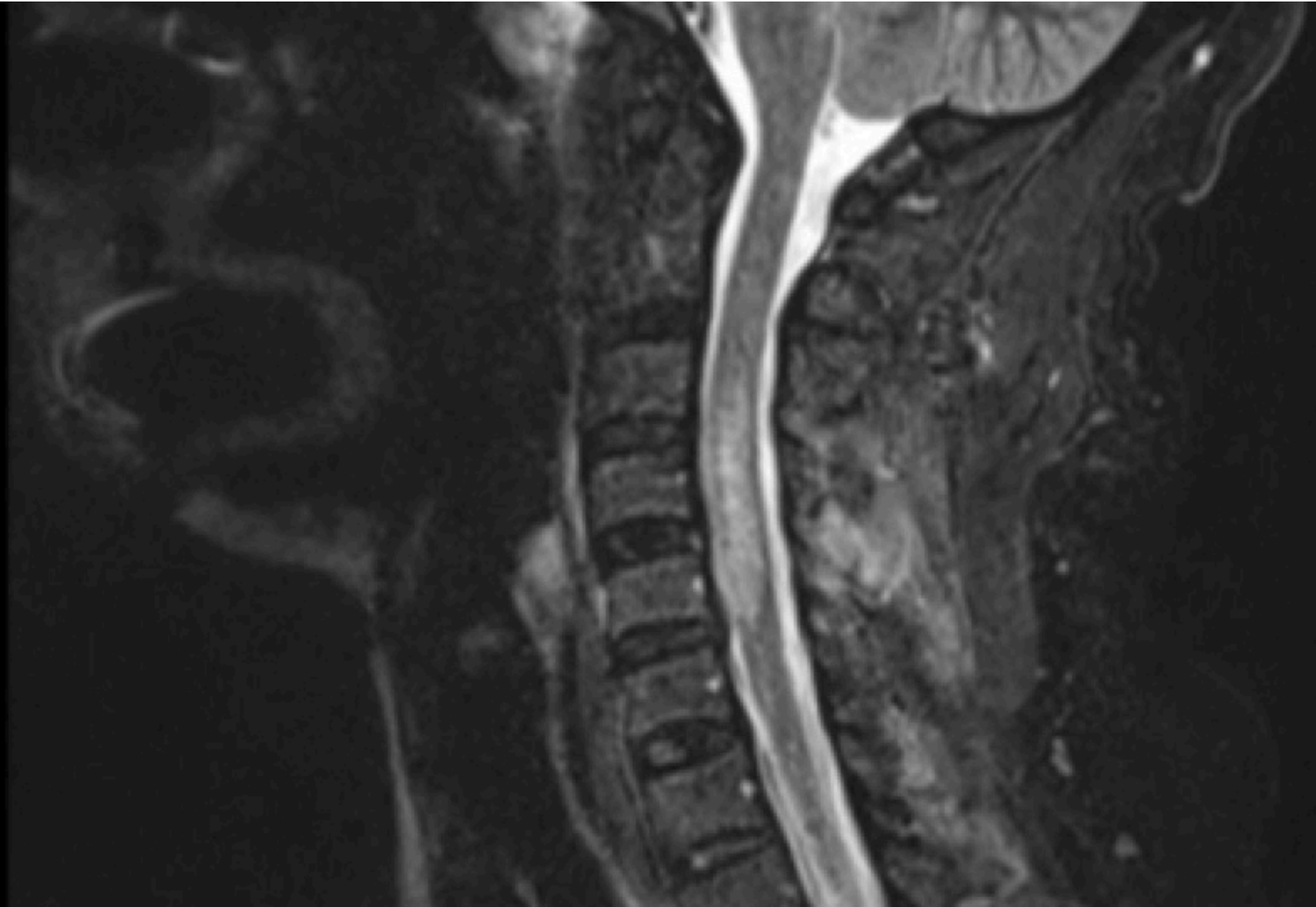
Avslutande av aciklovirbehandling vid misstänkt akut viral encefalit

negativ PCR för HSV-DNA i likvor 3-7 dagar efter debut av neurologiska symptom och avsaknad av MRT-förändringar förenliga med HSV-encefalit mer än 3 dagar efter debut av neurologiska symptom (AII)

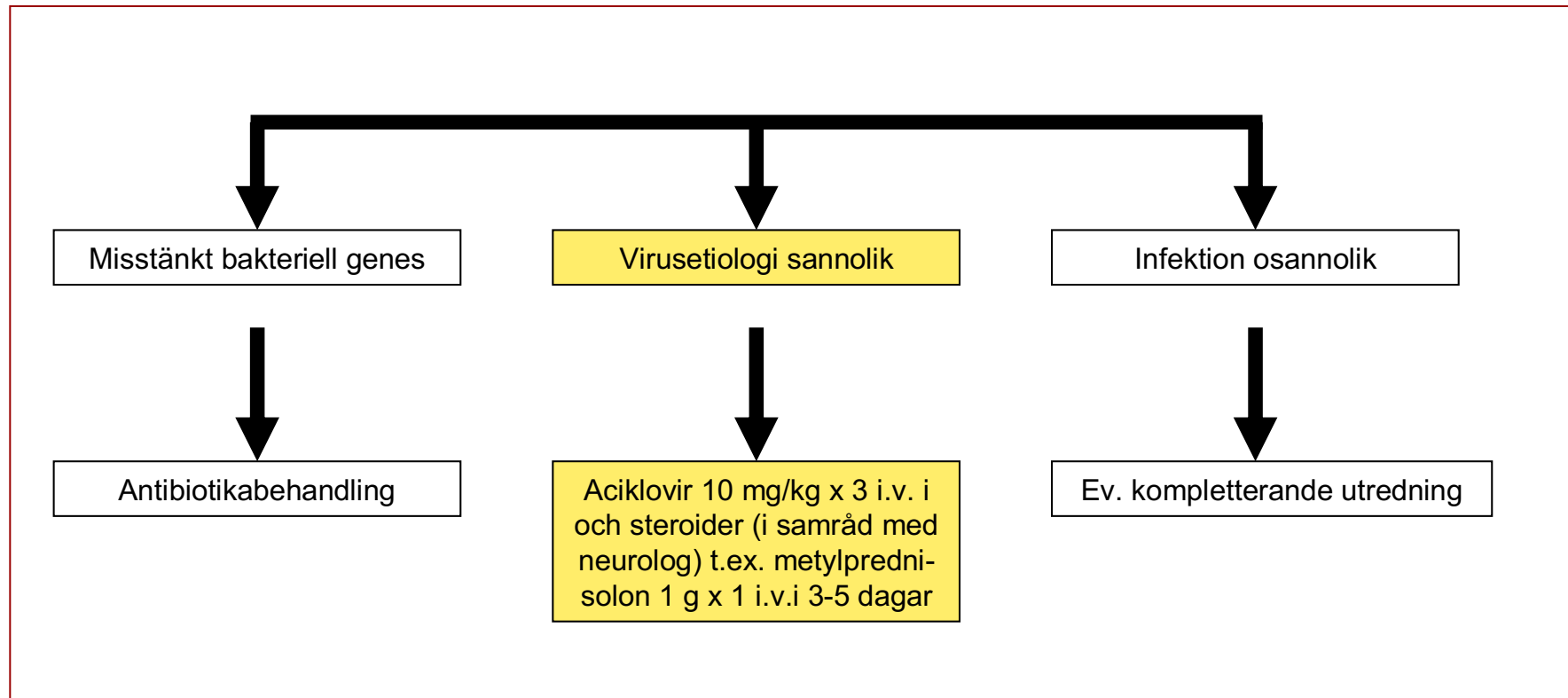
och

negativ PCR för VZV-DNA i likvor, avsaknad av blåsor och avsaknad av förändringar på **MRT** med diffusionssekvenser sekundära till VZV-vaskulopati (ischemi, blödning, stroke) mer än 3 dagar efter debut av neurologiska symptom (BIII)*

Infektiösa myeliter



Initial handläggning vid misstanke om akut infektiös myelit



Initial handläggning vid misstanke om akut infektiös **myelit** hos immunkompetenta vuxna

MR hjärna och ryggmärg akut

Lumbalpunktion

- Mätning av öppningstrycket (cm H₂O)
- Sp-LPK, -glukos, -alb/prot, -ery, -laktat
- **Sp-PCR: HSV-1 och 2, VZV, enterovirus**
- Sp-elfores, cytologi
- Sp-borreliaantikroppar
- Sp-bakterieodling
- Sp-extrarör (ev. kompletterande analyser)

Annan provtagning

- CRP, P-glukos
- S-prov till Viruslab för frysning*
- **S-TBE IgM och IgG** (om säsong)
- S-extrarör
- F-prov till Viruslab enligt HSLF – FS

Anamnes

- Tidpunkt för insjuknande
- Föregående infektionsinsjuknande
- Tidigare eller aktuella blåsor
- Infektion i omgivningen
- Vistelseort, resor
- Djurkontakt
- Fästingbett
- Sexualanamnes
- Vaccinationer
- Immunsuppression***

Fortsatt utredning infektiös myelit

Överväg diagnostik av

- CMV, EBV, HHV-6
- HIV
- Mykoplasma
- Parotitvirus
- Brucella
- HTLV-1
- Syfilis
- Influensavirus
- Icke-inhemiska agens: ex. Denguevirus, Chikungunya virus, West Nile virus
- Icke-infektiös genes

Parechovirus – emerging infectious disease

Neurologiska manifestationer

Encefalit

Myelit

Neonatal sepsis/encefalit

Främst nyfödda och barn

Britton et al, Pediatrics, 2018

VZV myelit – kan vara orsakad av vaskulit

Ovanligt hos immunkompetenta

Progressiv och ibland dödlig hos immunsupprimerade

Oklar patogenes - vid fatala fall invasion av VZV i ryggmärgen och nervrötter, men VZV kan också orsaka infarkt i ryggmärgen

Klein-Schmidt deMaster et al, Arch Pathol Lab Med, 2001; Devinsky et al, Brain 1991; Orme et al, Neurology 2007

Herpes simplex typ-2 meningit/meningomyelit

HSV-2 orsakar nära 20% av

alla serösa meningiter

HSV-2 är den vanligaste

orsaken till serös meningit

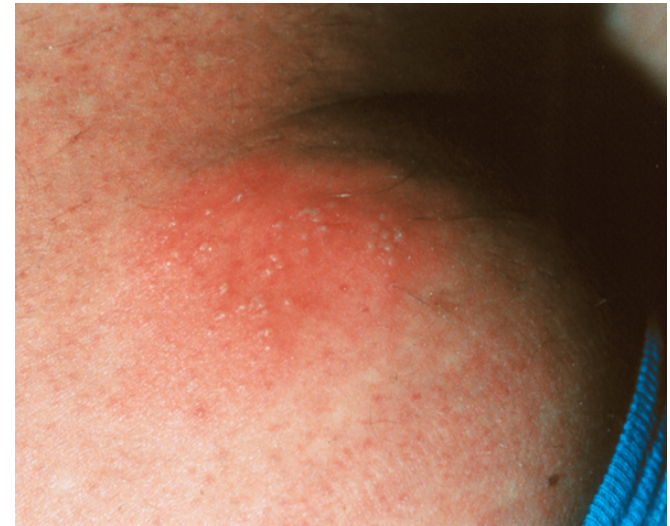
bland unga kvinnor

HSV-2 är den dominerande

orsaken till recidiverande serös

meningit

Vid primärmeningit är det vanligare med myelit/myelopati än vid
recidivmeningit



Rekurrent HSV-2 meningit

Cirka 30% får recidivmeningit

50% av patienterna har inga blåsor genitalt eller sakralt

Huvudvärken ofta karakteristisk, feber och nackstyvhet saknas relativt ofta

Sensitivitet PCR -herpesmeningit - primär cirka 87%, reaktiverad 70%

Patienten känner ofta igen symtomen från tidigare meningit

Zoonoser som orsak till CNS-symtom



TBE-virus

- Tillhör flavivirus-gruppen
- 70 olika virus, varav 55% orsakar sjukdom hos människa
- Närbesläktade är virus som orsakar Denguefeber, gula febern, japansk B-encefalit, West Nile feber/encefalit
- 3 subtyper: European (även kallad Western eller Central European), Siberian och Far Eastern subtype (f. d Russian spring-summer encephalitis)





2018-05-27

Marie Studahl, Infektion, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset

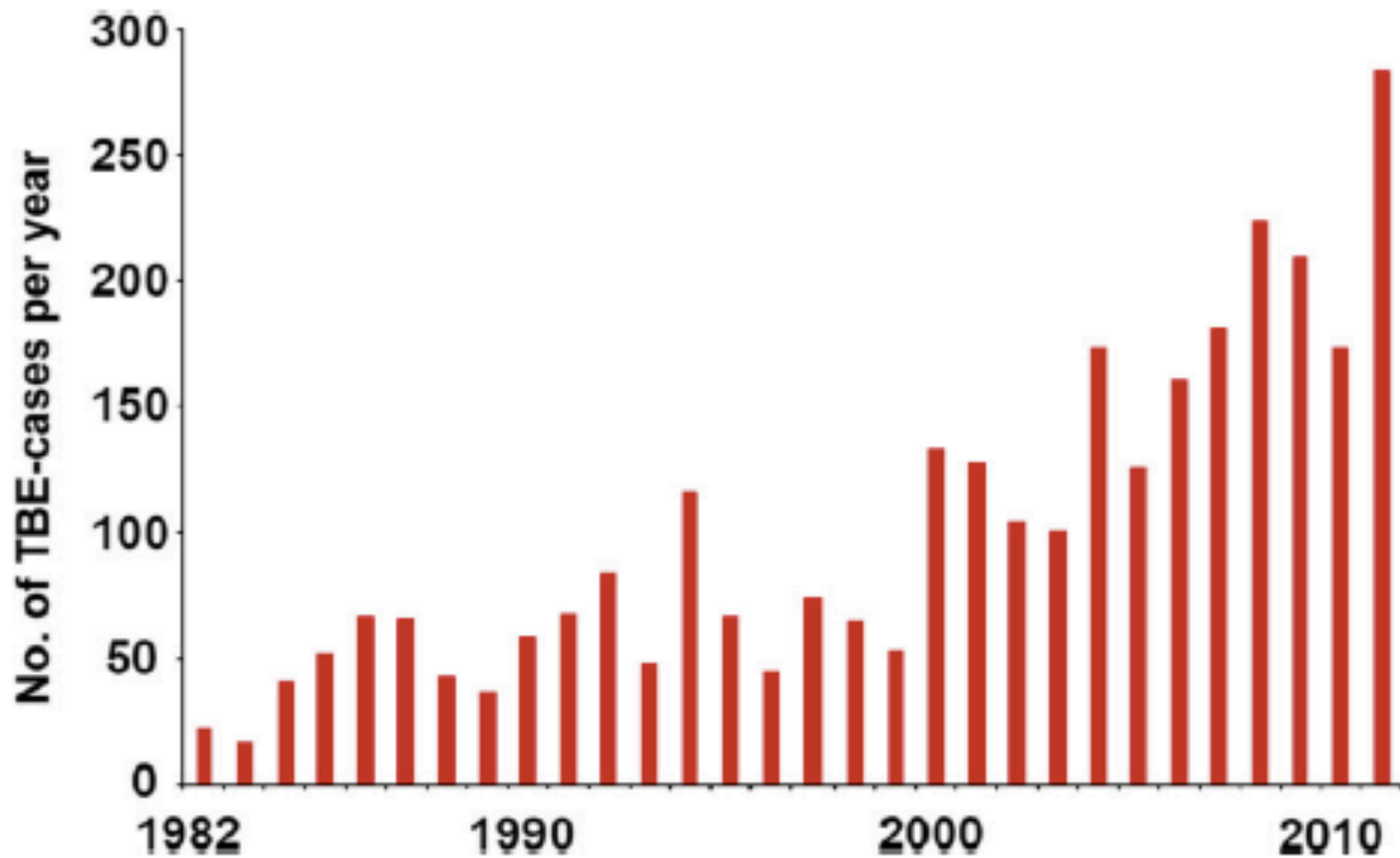
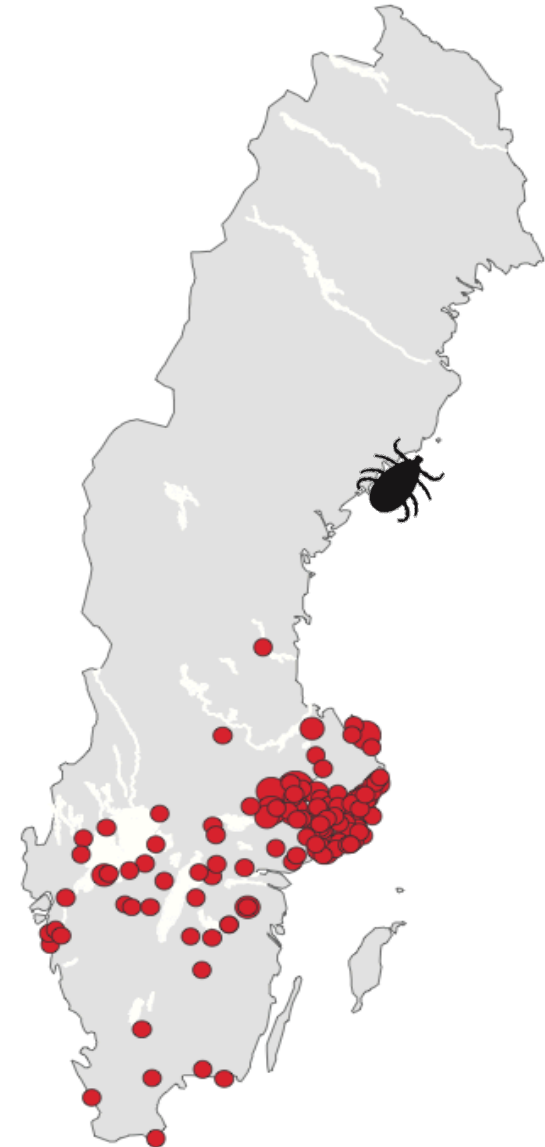


Figure 1 Total numbers of reported human TBE cases in Sweden each year for the 30-year period 1982–2011.

Tick-borne encephalitis

Year	Cases in Sweden	Cases in Western Gotaland
2004	185	-
2005	131	16
2006	163	20
2007	187	17
2008	224	21
2009	210	24
2010	175	20
2011	284	27
2012	287	22
2013	209	15
2014	178	16
2015	268	39
2016	238	25
2017	391	60



Kliniskt förlopp TBE

- Inkubationstid 1-2v (2-28 dagar)
-
- Bifasiskt insjuknande
- Viremisk fas
 - huvudvärk, feber, trötthet, leuko-trombocytopeni
- Fritt intervall, median 8 dagar
- CNS-fas (25% av infekterade)
 - huvudvärk, medvetandepåverkan, fokalsymtom

TBE-manifestationer

Lindrig sjukdom

55 %

Meningit, meningoencefalit
eller lättare encefalit

Måttlig

37 %

Monofokala symptom
/mer uttalad encefalit

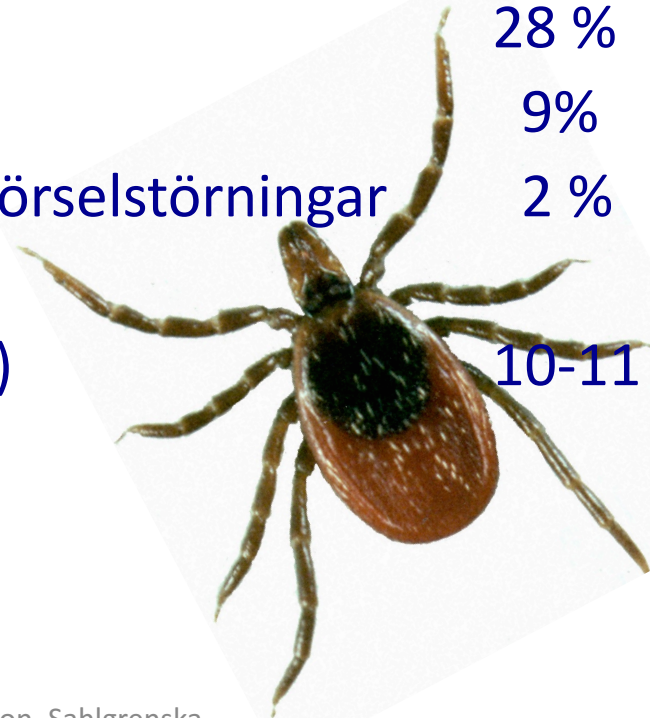
Allvarlig sjukdom

8 %

Multifokala symptom
/allvarlig encefalit

TBE-symtom

Ataxi –försämrade koordination i armar och ben	26 %
Dysfasi, koncentrations-och minnesstörningar	20 %
Medvetanderubbning, somnolens, konfusion	20 %
Ljus-och ljudirritabilitet	28 %
Tremor	9%
Kranialnervspåverkan –syn och hörselstörningar	2 %
Kramper- ovanligt	
Nervparalys (ev. respiratorbehov)	10-11 %



TBE-diagnostik



Aktuell infektion fastställs med hjälp av påvisning av **IgM-antikroppar i serum och IgG-titerstegring mellan akut- och konvalescentsera (AI)**

MRT bör utföras vid svår encefalit av differential-diagnostiska skäl, men bidrar inte till diagnosen (EII)

TBE-hos vaccinerade



27 patienter

Medianålder 59 (7-82) år

70 % > 50 år

2-7 doser TBE-vaccin tidigare

70 % hade måttlig till svår encefalit



Immunsvaret karakteriserades av påvisande av IgG och neutraliserande antikroppar i första serumprovet och långsam IgM-stegring

Andersson, Vaccine 2010

TBE-diagnostik hos vaccinerade



Hos vaccinerade individer ställs diagnosen med påvisning av **intratekal antikroppsproduktion (AI)**

Om ospecifika antikroppstitrar misstänks (t.ex. korsreaktion mot andra Flavivirus) skall **neutralisationstest (NT)** utföras (AI) (Folkhälsomyndigheten)



Andersson, Vaccine 2010

TBE hos immunsupprimerade

2 rituximab-behandlade patienter med allvarlig TBE

PCR-positiva i likvor och utvecklade inte antikroppar

2 rituximab-behandlade patienter med fatal TBE. TBEV

RNA påvisades i hjärnvävnad i ena fallet.

1 immunsupprimerad patient som avled, var PCR –
positiv i urin, IgM-positiv.

Steininger et al, Open Forum Infectious Diseases 2017;
Knight et al, Rheumatology 2017 : Veje et al, J Clin
Microbiol, 2014

TBE-komplikationer vid svår sjukdom

Autonom dysfunktion

hjärta- bradykardi (normaliserad inom 3 månader)

övre och nedre gastrointestinala symtom

hypotension

urinretention

Respiratorisk insufficiens pga nervparalys, tetrapares med behov av respiratorvård

Kleiter et al, Eur J Med Res, 2006



Första fallet av West Nile fever i Sverige

25 oktober 2012



För första gången har virussjukdomen West Nile fever upptäcks hos en person i Sverige – men Smittskyddsinstitutet ser inte sjukdomen som något stort hot.

Det var i samband med en semesterresa till Serbien som en 65-årig man från Västra Götaland drabbades av sjukdomen West Nile fever.

– Han smittades någon gång i juli-augusti och kom till oss i början av september efter att han vårdats på sjukhus i Serbien. Då visade han vanliga tecken på hjärninflammation, som till exempel förvirring, men febern hade givit med sig, säger Marie Studahl, överläkare vid infektionskliniken på Sahlgrenska universitetssjukhuset, till SVT Nyheter.

Ännu inte symtomfri

Marie Studahl, Infektion, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset

 Facebook (1)

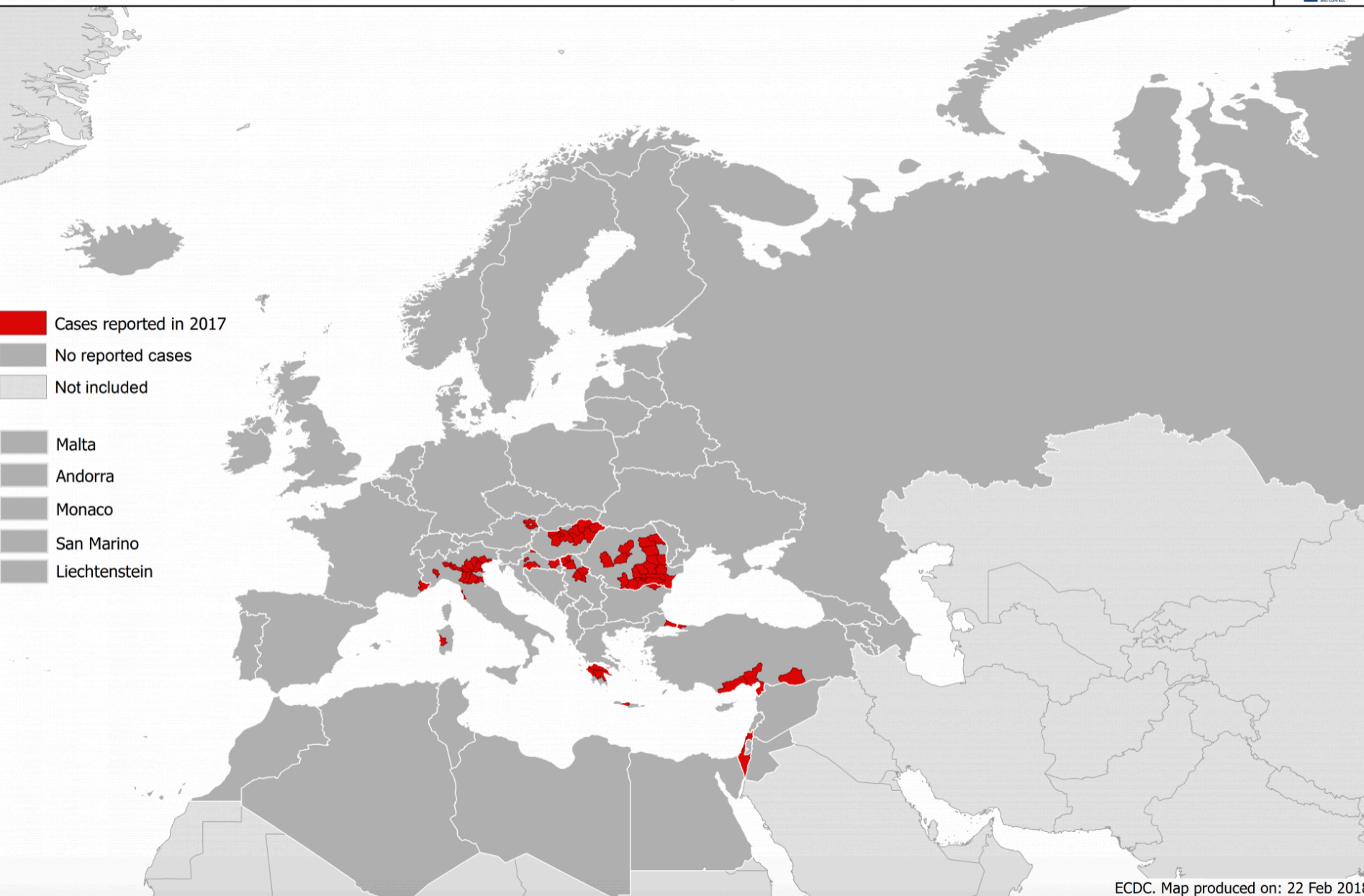
 Twitter

E-post

Skriv ut

Distribution of West Nile fever cases by affected areas, European region and Mediterranean basin

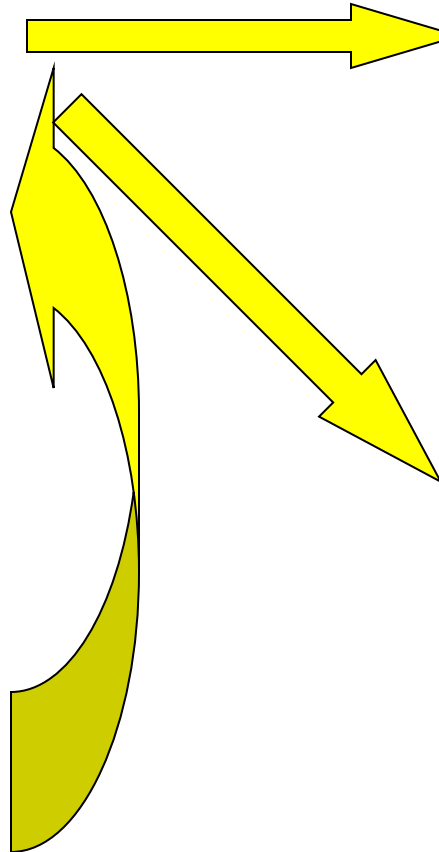
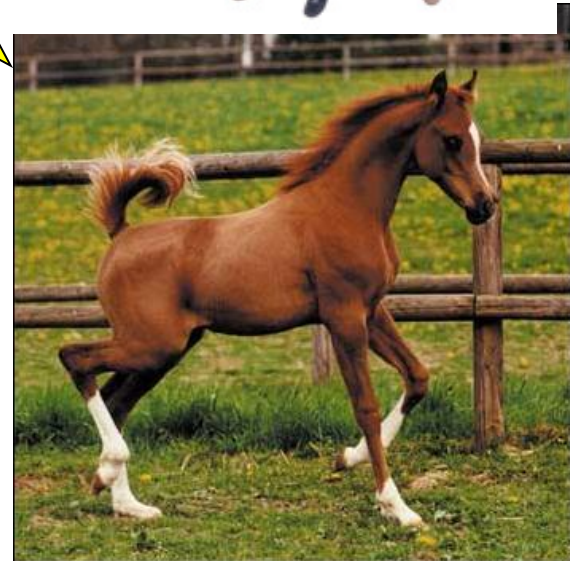
Transmission season 2017; latest data update 21 Feb 2018



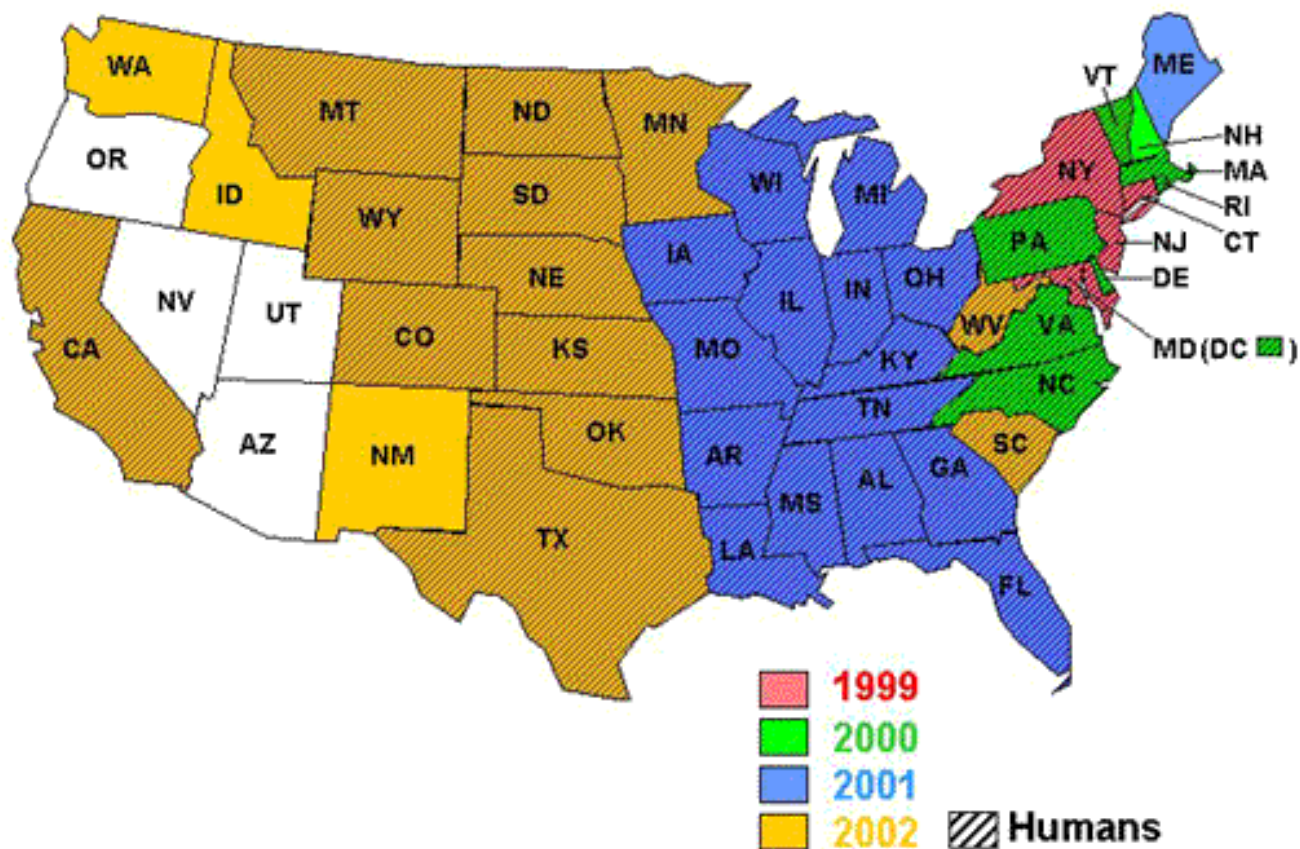
West Nile transmission



Crows



West Nile Virus in the United States, 1999 - 2002



West Nile encephalitis

Flavivirus

Reservoir: vilda fåglar (> 200 olika arter)

Vektor: mygga (culex pipiens, aedes vexans, anopheles)

Epidemiologi: Afrika, Västra Asien, Mellanöstern, 90-talet
Europa: Rumänien (1996), Tjeckien (1997), Frankrike (2003),
Grekland (2010)

Utbrott i New York 1999 och åren därefter (flest
fall 2002, 2003, 2012)

Klinik: Meningit, meningoencefalit, encefalit,
myelit, Guillain-Barre´
Hematogen spridning till hjärnan

Behandling: Symtomatisk. Specifikt
immunglobulin och INF-alfa provas i
studie. Vaccinstudier pågår.



Första svenska fallet av lassafeber upptäckt

Publicerad 1 apr 2016 kl 15.05

f Rekommendera

348

🐦 Tweeta

g+ Dela

✉ Mejla

MEDICIN. Lassafeber, en akut blödarfeber, har konstaterats på en patient i Göteborg.

Sjukdomen har klara likheter med ebola.

– Risken är påtaglig att man avlider, säger Anders Tegnell, statsepidemiolog vid Folkhälsomyndigheten till TT.

För första gången i Sverige vårdas en patient efter att ha insjuknat i lassafeber, som liksom ebola är en akut blödarfeber. Personen, en kvinna, som vårdats vid Sahlgrenska universitetssjukhuset och nu hålls isolerad i Linköping, insjuknade efter en resa i Västafrika.

– Patienten är på bättringsvägen men eftersom det rör sig om en form av blödarfeber kommer patienten att flyttas till högisoleringsenheten i Linköping enligt de nationella riktlinjer som finns, säger Anne Haglund Olmarker, chefläkare på Sahlgrenska Universitetssjukhuset i ett pressmeddelande.

Grahn et al, Open Forum Infectious Diseases, 2016

Zika virus infektion - mikrocefali och Guillain Barre'-syndrom

Arbovirus känt sedan 40-talet i Uganda

Låggradig feber, konjunktivit, muskel-ledvärk

Inkubationstid upp till 10 dagar

Sprids via *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*



88 publikationer fram till 2014
180521 : 4102

1947

2007

2013

Våren 2015

Afrika

**Yap
Island**

**Franska
Polynesien**

Brasilien

Viruset
isoleras
i en apa

Utbrott
5000 fall

Utbrott
30 000 fall,
Ökning av
GBS

Ökad incidens
sjukdom m. utslag

Zika-infektioner
fastställs



Kina

Nordamerika

YAP ISLAND



Papua Nya Guinea

Indonesia

Australien

Nya Zeeland

Stilla havet

Sydamerika



**FRANSKA
POLYNESIEN**

Brasilien:

maj 2015

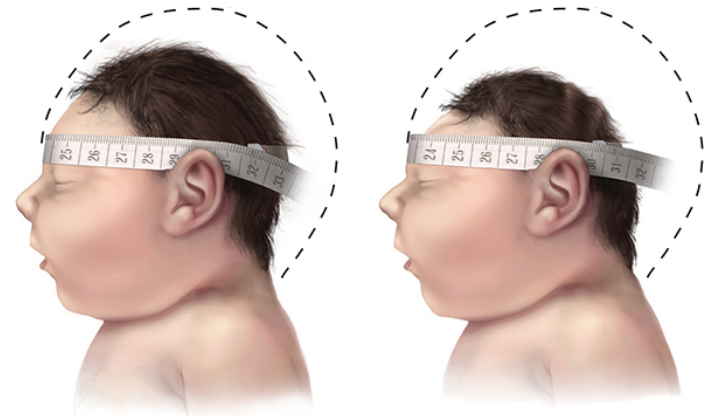
Zika-infektioner
fastställs

juli 2015

5-faldig
ökning av GBS
i nordöstra
Brasilien

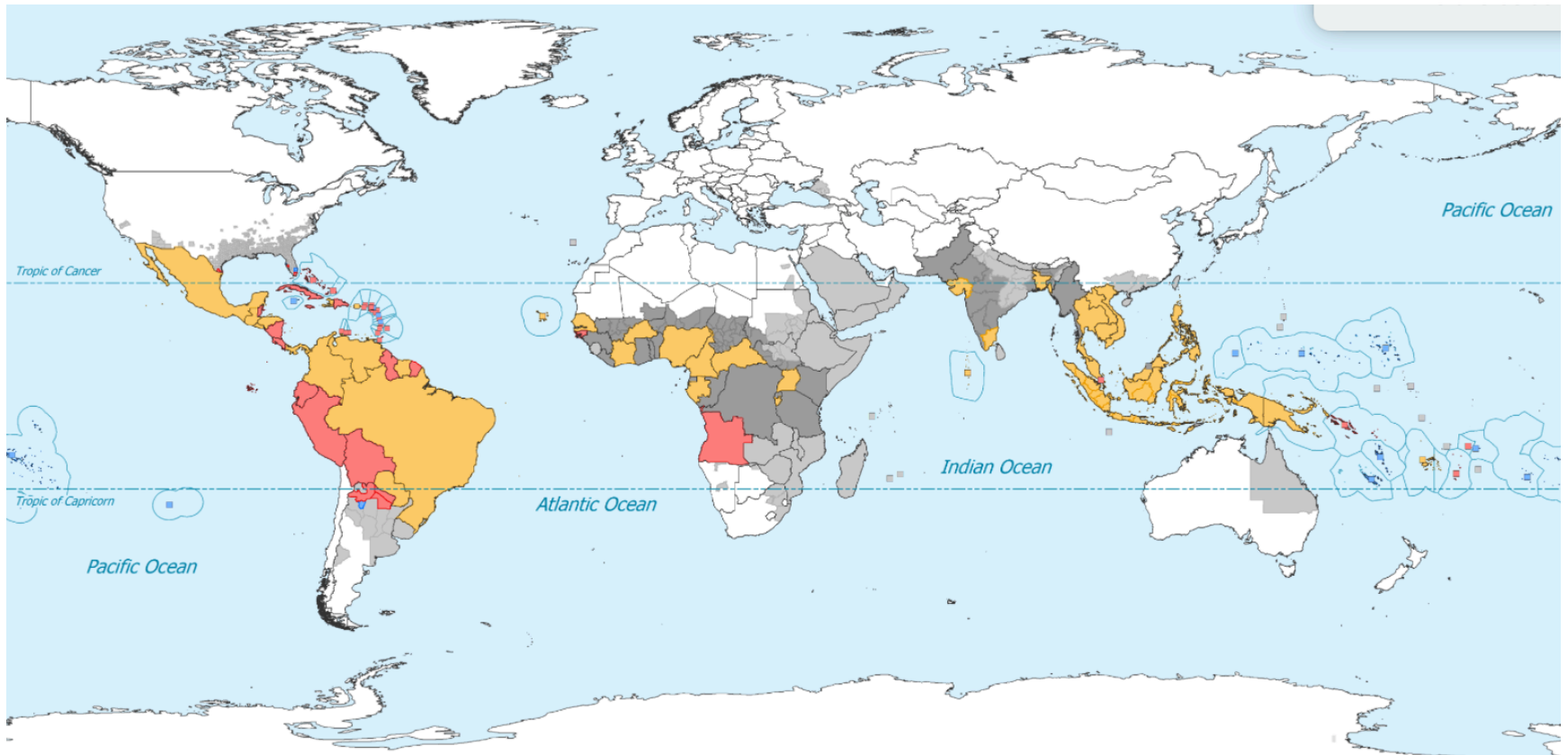
okt 2015

Nyfödda med
mikrocefali



MMWR / March 11, 2016; [Mlakar et al, NEJM, 2016](#)
[Cao-Lormeau et al, Lancet, 2016](#); [Brasil et al, Lancet 2016](#)

Zika virus transmission



Neurologiska komplikationer vid zikavirusinfektion

- Kongenital infektion i hjärnan inkl. mikrocefali
- Guillain Barre´syndrom
- Encephalitis/meningoencephalitis
- ADEM, myelitis
- Cerebrovascular complications (ischemic infarction; vasculopathy)
- Seizures and encephalopathy
- Sensory polyneuropathy