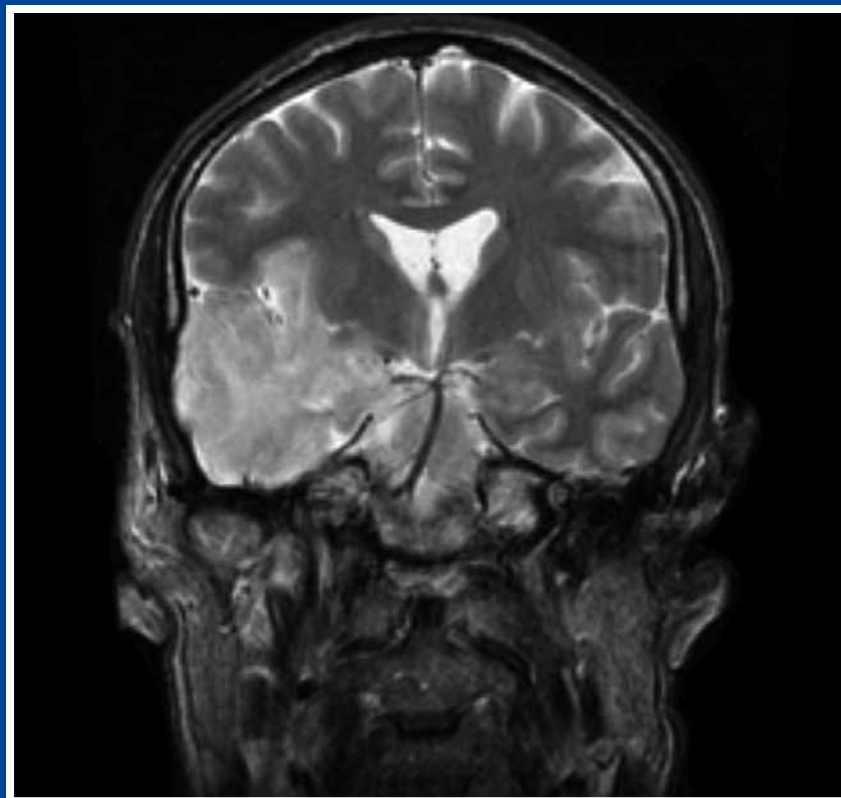


Vårdprogram för

# Virala CNS-infektioner



Svenska Infektionsläkarföreningen 2016

Vårdprogram för

# Virala CNS-infektioner

**Svenska Infektionsläkarföreningen 2016**

Programgruppens sammansättning:

Elisabeth Aurelius, Stockholm (sammanställande)

Malin Bengnér, Jönköping

Jan Fohlman, Växjö

Elisabeth Franzen-Röhl, Stockholm

Göran Günther, Uppsala

Lars Lindquist, Stockholm

Silvia Schliamser, Lund

Marie Studahl, Göteborg

Gabriel Westman, Uppsala

# Vårdprogram för

# Virala CNS-infektioner

## INNEHÅLL:

Förord .....	3
Bakgrund .....	6
Definitioner .....	8
Handläggning: utredning, behandling och uppföljning .....	9
Herpes simplexvirus typ 1 och 2 (HSV-1 och -2)	
Herpes simplexencefalit (HSE) .....	16
Herpes simplexmeningit (HSM) .....	25
Varicella zostervirus (VZV) .....	32
Cytomegalovirus (CMV) .....	40
Epstein-Barrvirus (EBV) .....	43
Humant herpesvirus 6 (HHV-6) .....	46
Fästingburen encefalit (Tick-borne encephalitis, TBE).....	49
Enterovirus .....	58
Influensavirus .....	64
Morbilli, parotit, rubella (MPR) .....	68
Puumala-, adeno- parvo-, rota- och jc-virus .....	77
Herpes B.....	82
Icke inhemska virala CNS-infektioner.....	84
Rabies.....	86
Virologisk diagnostik.....	98
Infektiösa differentialdiagnoser.....	103
Icke infektiösa differentialdiagnoser .....	114
Neuroradiologi .....	119
Neurofysiologi .....	123
Neurorehabilitering.....	124
Smittskydd.....	128

# Förord

---

## Vårdprogrammet

På uppdrag av Svenska Infektionsläkarföreningen arbetade vi fram ett nationellt vårdprogram som publicerades 2010 och som nu reviderats och uppdaterats 2015-2016. Det är sprunget ur ett behov av att sammanfatta aktuell kunskap och erfarenhet av diagnostik och behandling av virusinfektioner i centrala nervsystemet (CNS).

Avsikten är att komma fram till rimlig och praktisk handläggning. Dokumentet är baserat på en grundlig litteraturgenomgång. Evidensgradering har gjorts avseende vanliga och viktiga agens. Vi har i första hand fokuserat på vuxna, immunkompetenta patienter. I den reviderade versionen finns kortare tillägg om immunsupprimerade under vissa avsnitt.

Handläggningen av virala CNS-infektioner låter sig inte nedtecknas helt lätt som kokboksrecept. I första delen presenteras förslag på flödesscheman till stöd för behandlande läkare utifrån den kliniska bild som dominerar, akut encefalit, meningit eller myelit. I andra delen finns agens-specifika avsnitt där viktiga vanliga virus särskilt har lyfts fram med rekommendationer avseende diagnostik och behandling.

Programgruppen som består av infektionsläkare ansvarar gemensamt för dokumentet i sin helhet. Externa experter har bidragit med avsnitt om infektiösa och icke infektiösa differentialdiagnoser, smittskyddsaspekter, virologisk diagnostik, radiologi och neurofysiologi vid virala CNS-infektioner. Behovet av uppföljning av patienten har uppmärksamrats i ett avsnitt om neurorehabilitering.

## Bevisgraderingssystemet

Den amerikanska infektionsläkarföreningens bevisgraderingssystem har använts. Varje rekommendation består av en bokstav som anger dels om vi tillråder eller avråder, dels styrkan i rådet. En romersk siffra anger vad rekommendationen grundas på (se s. 3).

## Gruppens sammansättning

Elisabeth Aurelius, Stockholm (sammanställande)

Malin Bengnér, Jönköping

Britt-Marie Eriksson, Uppsala (tidigare författare)

Jan Fohlman, Växjö

Elisabeth Franzen-Röhl, Stockholm

Göran Günther, Uppsala

Lars Lindquist, Stockholm

Silvia Schliamser, Lund

Marie Studahl, Göteborg

Gabriel Westman, Uppsala

Vi vill rikta ett varmt tack till de externa experter som bidragit med avsnitt inom sina respektive specialområden:

Docent Claes Ahlm, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå (puumalavirus)

Med dr Anders Lundqvist, Södra Älvsborgs sjukhus (parvovirus B19)

Med dr Leif Dotevall, Smittskyddsenheten i Västra Götaland, Göteborg (infektiösa differentialdiagnoser)

Docent Karin Eeg-Olofsson, Akademiska sjukhuset, Uppsala (neurofysiologi)

Professor Sten Fredrikson, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge (icke infektiösa differentialdiagnoser)

Professor Tomas Bergström, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg (virologisk diagnostik)

Docent Anders Lilja, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna (neuroradiologi)

Dr Märta Berthold-Lindstedt, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge (neurorehabilitering)

### **Styrka i rekommendationen**

#### *Definition*

- A Stark rekommendation för användning/åtgärd
- B Måttligt stark rekommendation för användning/åtgärd
- C Svag rekommendation för användning/åtgärd
- D Måttligt stark rekommendation mot användning/åtgärd
- E Stark rekommendation mot användning/åtgärd

### **Beviskvalitet**

#### *Definition*

- I Bevis från  $\geq 1$  adekvat randomiserad, kontrollerad studie
- II Bevis från  $\geq 1$  väldesignad klinisk studie utan randomisering; från kohort eller fall-kontrollanalyserade studier (helst från  $> 1$  center); från multipla fallserier; eller dramatiska resultat från okontrollerade experiment
- III Baserad på åsikter från respekterade auktoriteter, på klinisk erfarenhet, deskriptiva studier eller rapporter från expertkommittéer

# Bakgrund

---

Virus är den vanligaste orsaken till infektioner i centrala nervsystemet (CNS). En mängd agens kan ge upphov till ett brett spektrum av neurologiska manifestationer via olika patogenetiska mekanismer. Encefalit drabbar ett fåtal individer per år men ger inte sällan bestående neurologiska skador som kan vara invalidiserande och orsaka ansevärda kostnader för individ och samhälle. Den rapporterade incidensen varierar i olika studier mellan 3-5/100 000. Majoriteten av virala CNS-infektioner utgörs dock av självbegränsande akuta aseptiska meningiter med en uppskattad incidens på 10-20/100 000. Systematisk registrering har saknats men sedan 2004 är viral meningoencefalit en anmälningspliktig sjukdom. I anmälan ingår numera uppgift om symptombilden – meningit, encefalit eller annan neurologisk manifestation.

## Föränderligt etiologiskt panorama

De påvisade orsakerna till virala CNS-infektioner har förändrats påtagligt under det senaste halvsekl. Vaccination mot polio och införandet av den allmänna barnvaccinationen mot mässling, påssjuka och röda hund har medfört att CNS-manifestationer av dessa virus numera är rariteter i vårt land. Andra skäl till att vi ser ett förändrat etiologiskt panorama är förändrad utbredning av olika virus, ökad observans och förbättrad diagnostik.

Den vanligaste orsaken till viral meningit i Sverige numera är enterovirus tätt följt av TBE och HSV-2. Antalet rapporterade fall av TBE har fyrdubblats sedan slutet av 1980-talet. Detta beror sannolikt på en ökad observans men också på att det geografiska området med infesterade fästingar har vidgats, möjligen på grund av klimatförändringar. PCR-diagnostiken har bl.a. medfört att även lindrig herpesencefalit diagnostiseras och färre fall missas. HSV-2 påvisas i en betydande andel av serösa meningiter och VZV har identifierats som orsak till olika CNS-manifestationer, även i fall utan blåsor.

Utomlands har en rad "emerging infectious diseases" beskrivits och en stor del av dessa är av viralt ursprung och drabbar CNS. Exempel på detta är infektioner med Nipah- och Hendravirus. "Gamla" virus har blivit "nya" genom att de fått en annan utbredning. Till exempel har Chikungunyavirus spritts från Afrika till Indien och Sydeuropa. West Nile - och Zikavirus har överförts från Afrika, Europa och Mellanöstern till den amerikanska kontinenten. Toscanavirus är numera den vanligaste orsaken till serös meningit i Italien och echovirus 71 ökar kontinuerligt sin utbredning i Ostasien.

## Etiologisk diagnostik värdefull

Vid mötet med patienten kan värdet av en noggrann anamnes knappast överskattas. Epidemiologiska uppgifter är viktiga. Dit hör exempelvis säsong, resor, djurkontakt och infektionssymptom i omgivningen. Snabb, riktad diagnostik och adekvat behandling är väsentlig vid allvarliga tillstånd som encefalit. Vid akuta neurologiska symptom är diagnostiken viktig även ur differentialdiagnostisk synpunkt. Den kliniska bilden vid virala CNS-infektioner kan exempelvis initialt likna den vid bakteriella infektioner.

Omfattningen av den etiologiska diagnostiken kan diskuteras utifrån värdet för den enskilda patienten, samhällets behov av epidemiologisk övervakning och ekonomiska aspekter. Etiologisk diagnostik innebär att man påvisar, alternativt utesluter, allvarliga och behandlingsbara agens. Därutöver är det värdefullt i sig att veta vilket agens som orsakat sjukdomssymptomen, särskilt i fall med meningit eller meningoencefalit med långdraget förlopp eller där det uppstår komplikationer. Klarlagd viral etiologi bidrar till att minska onödig utredning och antibiotikabehandling. I efterförloppet kan överkonsumtion av sjukvård undvikas. För patienten är en etiologisk diagnos betydelsefull och information om prognosen underlättas.

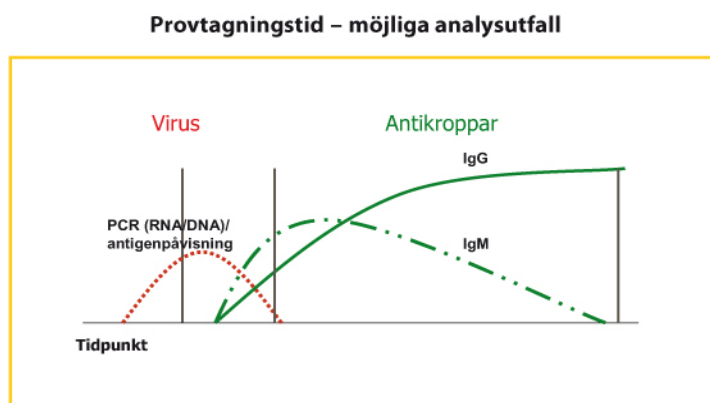
Att upprätthålla och utveckla etiologisk diagnostik vid virala CNS-infektioner är också av vikt för epidemiologisk övervakning och är en förutsättning för att upptäcka nya eller förändrade virus. Informationen är nödvändig exempelvis när vaccinationsstrategier tas fram för TBE, varicella zostervirus m.fl., för övervakning av polio och upptäckten av neuropatogena enterovirusstammar.

### Diagnostiken förbättras

För ett par decennier sedan kunde man påvisa en specifik patogen i mindre än 25 % av misstänkta virala CNS-infektioner beroende bl.a. på bristfällig diagnostik. I nya studier har en andel av encefaliterna visats ha autoimmun genes. Den molekylärbiologiska utvecklingen med PCR har avsevärt ökat sensitiviteten och specificiteten i diagnostiken. Numera kan etiologiskt agens detekteras vid encefalit i cirka 50 % av fallen och vid icke-bakteriell meningit i upp till 70 %. Utveckling av allt effektivare molekylärbiologiska metoder såsom NGS (next-generation sequencing) och djupsekvensering kommer att ytterligare förbättra diagnostiken.

Kunskap om de diagnostiska metodernas möjligheter och begränsningar är nödvändig. Olika metoder är mer eller mindre utvärderade för olika virusinfektioner i CNS.

Virusisolering i likvor har hög specificitet och tyder på replikerande virus i CNS. PCR i likvor har oftast både hög sensitivitet och specificitet, men fynd av exempelvis EBV och HHV-6 DNA i likvor bör tolkas med försiktighet. Påvisning av intratekala antikroppar är bäst utvärderad vid herpesencefalit och TBE men är användbar även vid VZV-infektion i CNS. Tidpunkten för provtagning i sjukdomsförloppet är avgörande för vilken diagnostisk metod som har bäst förutsättningar att ge diagnos.



Utvecklingen har hittills skett mest på det diagnostiska området och mindre på det terapeutiska. Kvantitativ PCR-analys kan vid vissa virusinfektioner vara vägledande i diagnostiken och också vara användbar för att monitorera effekt under pågående antiviral behandling. Förfinad diagnostik är en av förutsättningarna för fortsatt utveckling av effektiv antiviral behandling.

### Definition av den kliniska bilden nödvändig

Att definiera det kliniska tillståndet utifrån patientens symptom (meningit, meningoencefalit, meningomyelit, meningoencefalomyelit, myelit eller encefalit) är väsentligt eftersom det styr diagnostiken, eventuell antiviral terapi och övrig behandling. Dessutom är det väsentligt att den definierade kliniska bilden bifogas den kliniska anmälan av "viral meningoencefalit" för att meningsfull och användbar information skall kunna samlas nationellt.



# Definitioner

Under 2013 publicerades ett konsensusdokument från en internationell encefalitgrupp inkluderande standardiserade falldefinitioner för encefalit och encefalopati, användbara för epidemiologisk kartläggning samt i klinisk forskning (Venkatesan et al. Clin Infect Dis 2013). Vi har valt definitionerna nedan som kan vara vägledande vid den akuta handläggningen. Gränsdragningen mellan meningit och encefalit är inte alltid enkel eftersom det föreligger ett kontinuerligt spektrum av symptom alltifrån enkel meningit till svår encefalit med blandformer såsom meningoencefalit eller meningomyelit. Av praktiska skäl är den föreslagna provtagningen inriktad efter de symptom som dominerar. Vid inslag av encefalitsymptom bör diagnostik och behandling följa rekommendationen vid encefalit.

## Sannolik encefalit

- Symptom och/eller statusfynd talande för hjärnengagemang såsom fokalneurologi, kramper, medvetande-påverkan eller förvirring oftast förenat med feber och neuroradiologiska eller neurofysiologiska fynd
- Sp-LPK  $>5 \times 10^6/L^*$
- Annan orsak till parenkymatöst CNS-engagemang osannolik

## Sannolik aseptisk meningit

- Symptom och/eller statusfynd förenliga med meningit såsom feber, huvudvärk, illamående/kräkningar, nackstyvhet och ljus- och ljudkänslighet
- Avsaknad av symptom och statusfynd talande för encefalit
- Bakteriell orsak osannolik
- Sp-LPK  $>5 \times 10^6/L^*$

## Sannolik myelit

- Symptom och/eller statusfynd talande för ryggmärgsengagemang såsom pareser, sensibilitetsnedsättning och eventuella MRT-fynd
- Sp-LPK  $>5 \times 10^6/L^*$

\*I enstaka fall kan meningit, encefalit och myelit föreligga utan cellstegring, särskilt tidigt i förloppet. Initialt förekommer inte sällan polynukleär övervikt, men monocytär pleocytos ses vanligen.

# Handläggning: utredning, behandling och uppföljning

## Initial handläggning vid misstanke om akut viral encefalit hos immunkompetenta vuxna

### DT hjärna akut med i.v kontrast i differentialdiagnostiskt syfte, om MRT ej tillgänglig

Utföres före LP om fokalneurologi och/eller kliniska tecken till kraftigt förhöjt intrakraniellt tryck

### Lumbalpunktion (om ingen kontraindikation föreligger)

- Mätning av öppningstrycket (cm H<sub>2</sub>O)
- Sp-LPK, -glukos, -alb/prot, -ery, -laktat
- **Sp-PCR: HSV-1 och 2, VZV, enterovirus**
- Sp-bakterieodling
- Sp-extrarör (ev. kompletterande analyser)

### Annan provtagning

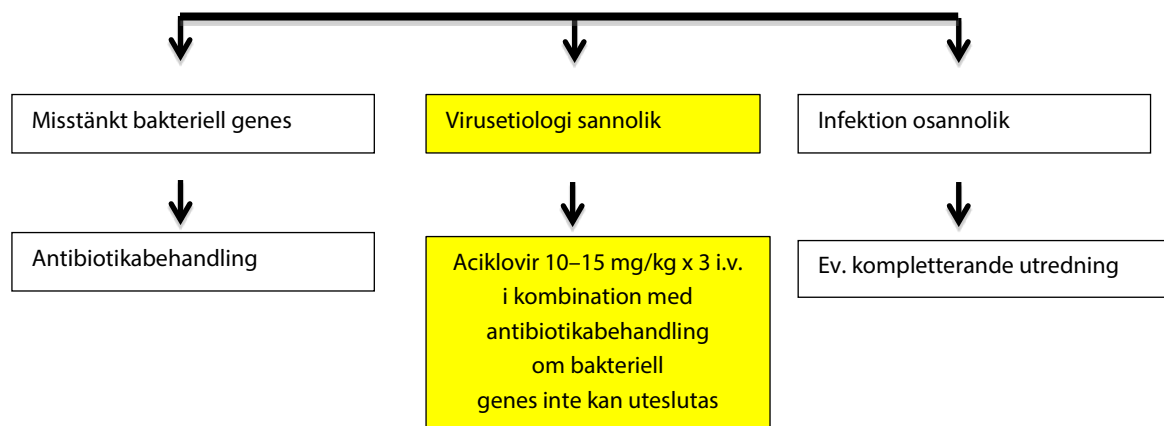
- CRP, P-glukos
- S-prov till Viruslab för frysning\*
- **S-TBE IgM och IgG** (om säsong)
- Luftvägs-PCR (om symptom)
- Övriga analyser efter klinik + ev. HIV-test
- S-extrarör
- F-prov till Viruslab enligt HSLF-FS 2015:5\*\*

### Anamnes

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

### EEG

- Vid misstanke på kramper/icke konvulsiv epilepsi



\* Viruslab bör alltid ha ett akutserum, som inte nödvändigtvis analyseras, men som kan vara ovärderligt för jämförelse i ett senare skede vid oklar etiologi.

\*\* Enligt Folkhälsomyndighetens krav för att utesluta polio, se avsnittet Smittskydd.

\*\*\* I detta vårdprogram berörs immunsupprimerade patienter endast översiktligt.

## Diagnostik vid fortsatt oklar etiologi vid encefalit

### Förnyad likvor- och serumundersökning

- Sp-LPK, -glukos, -albumin/protein, -erythrocyter, -laktat
- PCR mot HSV och VZV (bäst utbyte dag 3-7 efter debut av neurologiska symptom)
- IgG mot HSV och VZV i likvor och serum (intratekal antikroppsproduktion). Bäst utbyte i sent skede (efter 10 dagar), men kan i undantagsfall vara av värde tidigare ( $\geq 5$  dagar efter debut av neurologiska symptom).
- Serum till HIV-test

### Vid utebliven klinisk förbättring

- Utöver förnyad likvorundersökning enligt ovan 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
- MRT med diffusionssekvenser
- EEG
- Intratekala antikroppar mot HSV och VZV i sent skede (dag 10-14)

### Överväg även

- Tb-diagnostik om likvorbild och/eller epidemiologi inger misstanke
- Diagnostik för mykoplasma, influensa, borrelia, lues och ev. ytterligare agens på klinisk misstanke
- Utredning avseende icke infektiösa differentialdiagnoser inkluderande likvorelektrofores, anti-neuronala antikroppar, cytologi och flödescytometri. Samråd med neurologkonsult. I enstaka fall hjärnbiopsi. (Se avsnittet om icke-infektiös differentialdiagnostik)

## Avslutande av aciklovirbehandling vid misstänkt akut viral encefalit

### Aciklovirbehandlingen kan avslutas vid

- 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)\*

\* Vid HSE finns data på förekomst och duration av HSV-DNA och antikroppar (se separat avsnitt). Liknande studier vid VZV-infektion i CNS saknas. Dock finns studier vid vaskulopati av VZV (se separat avsnitt).

## Uppföljning av encefalit

- Återbesök
- Vid okänd etiologi görs uppföljande antikroppsanalys i serum (samtidig analys av akut- och konvalescenssera). Överväg lumbalpunktion för analys av intratekala antikroppar.
- Vid kvarstående neurologiska symptom, inkl. kognitiv påverkan, vidare utredning med neuropsykologisk testning och rehabiliteringsmedicinsk bedömning
- Om kramper förekommit eller vid kvarstående neurologiska symptom tas ställning till framförande av fordon - remiss till neurolog

## Initial handläggning vid misstanke om akut viral meningit hos immunkompetenta vuxna

### Lumbalpunktion

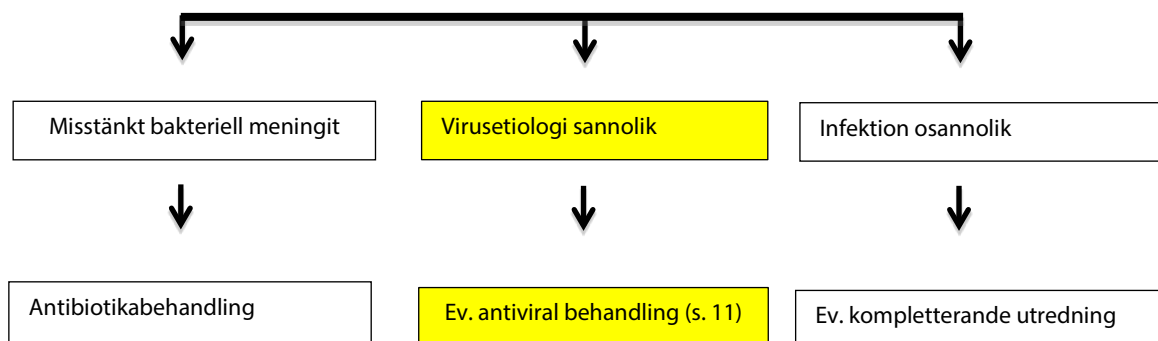
- Mätning av öppningstrycket (cm H<sub>2</sub>O)
- Sp-LPK, -glukos, -alb/prot, -ery, -laktat
- **Sp-PCR: HSV-1 och 2, VZV, enterovirus**
- Sp-bakterieodling
- Sp-extrarör (ev. kompletterande analyser)

### Annan provtagning

- CRP, P-glukos
- S-prov till Viruslab för frysning\*
- Blodkem. analyser
- **S-TBE IgM och IgG** (om säsong), ev. HIV-test
- S-extrarör
- F-prov till Viruslab enligt HSLF – FS 2015:5\*\*

### Anamnes

- Tidpunkt för insjuknande
- Dubbelinsjuknande
- Tidigare eller aktuella blåsor
- Tidigare aseptisk meningit
- Andra fokala symptom (t.ex. öronvärk)
- Fästingbett
- Djurkontakt
- Vistelseort, resor
- Infektion i omgivningen
- Sexualanamnes
- Vaccinationer
- Läkemedelsbehandling
- Immunsuppression \*\*\*



\* Viruslab bör alltid ha ett akutserum, som inte nödvändigtvis analyseras, men som kan vara ovärderligt för jämförelse i ett senare skede vid oklar etiologi.

\*\* Enligt Folkhälsomyndighetens krav för att utesluta polio (se avsnitt Smittskydd).

\*\*\* I detta vårdprogram berörs immunsupprimerade patienter endast översiktligt.

## Behandling av viral meningit

### Vid misstanke om primär HSV-2-meningit

Om aktuell eller nyligen genomgången primär mukokutan herpes:  
ge valaciklovir 1 g x 3 p.o. (alternativt aciklovir 5-10 mg/kg x 3 i.v.) (A III)

### Vid misstanke om recidiverande meningit orsakad av HSV-2

Om tidigare herpesmeningit eller om >2 misstänkta virala meningiter av okänd genes:  
erbjud valaciklovir 1 g x 3 p.o. (alternativt aciklovir 5-10 mg/kg x 3 i.v.) (B III)

### Vid misstanke om VZV-meningit

överbäg valaciklovir 1 g x 3 p.o. (alternativt aciklovir 5-10 mg/kg i.v. x 3) (CIII)

## Diagnostik vid fortsatt oklar etiologi och behov av fortsatt utredning på grund av uttalade symptom vid meningit

### Förnyad likvorundersökning

- Sp-LPK, -glukos, -albumin/protein, -erythrocyter, -laktat

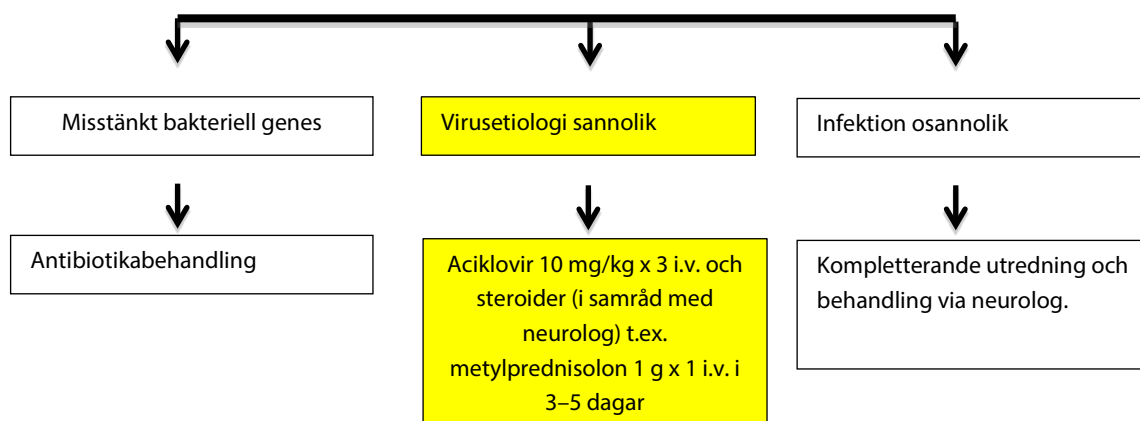
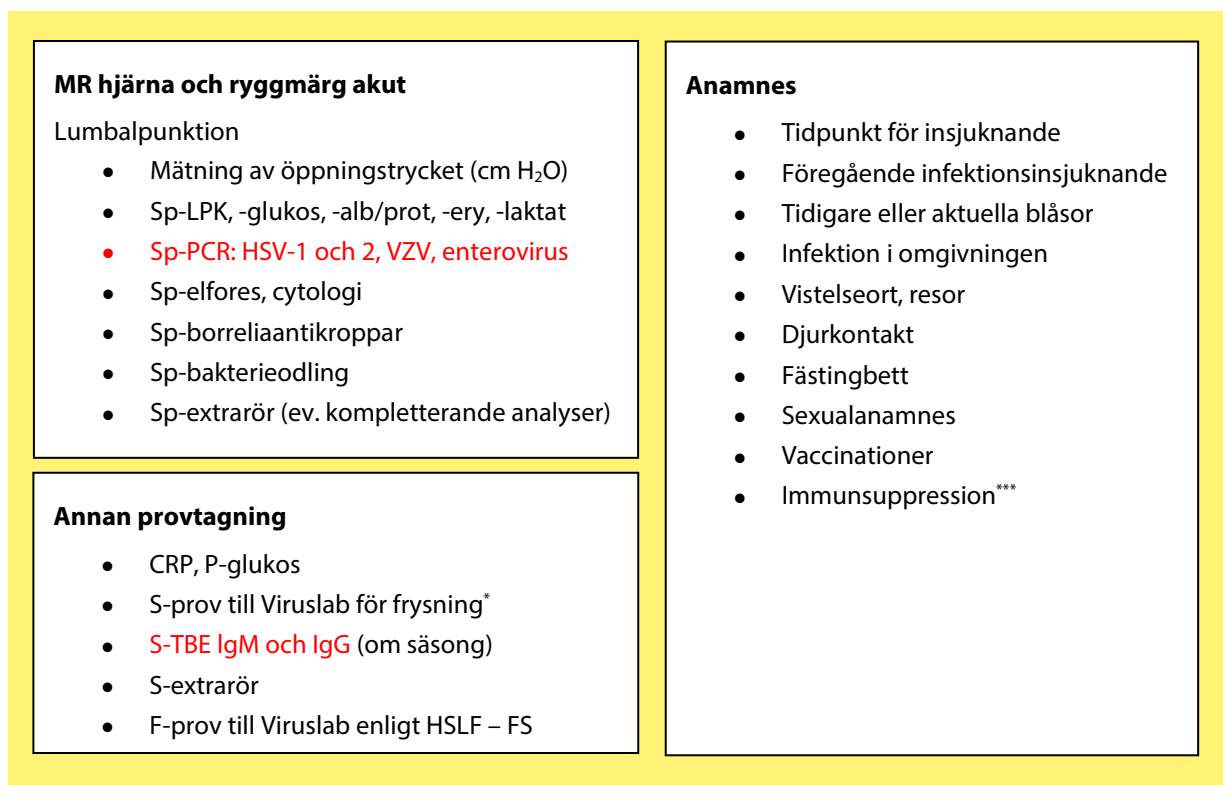
### Övrig diagnostik

- DT/MRT hjärna
- HIV-test
- Nytt TBE IgM och IgG i serum, om TBE-vaccinerad även antikroppar i likvor
- Diagnostik för CMV, EBV, HHV-6 och ev. ytterligare virus på klinisk misstanke
- Tb-diagnostik om likvorbild och/eller epidemiologi inger misstanke
- Överbäg övriga infektiösa differentialdiagnoser såsom lues, borrelia etc.
- Överbäg icke infektiösa differentialdiagnoser med provtagning inkluderande likvorelektrofores, cytologi och flödescytomertri

## Uppföljning av meningit

- Enterovirus– telefonkontakt och vid behov återbesök
- TBE – återbesök
- HSV-2, VZV – återbesök
- Okänd etiologi– telefonkontakt och eventuellt uppföljande serologi (akut- och konvalescenssera) och vid behov återbesök

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



\* Viruslab bör alltid ha ett akutserum, som inte nödvändigtvis analyseras, men som kan vara ovärderligt för jämförelse i ett senare skede vid oklar etiologi.

\*\* Enligt Folkhälsomyndighetens krav för att utesluta polio (se avsnittet Smittskydd).

\*\*\* I detta vårdprogram berörs immunsupprimerade patienter endast översiktligt.

## Vid fortsatt oklar etiologi vid misstänkt 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

### Referenser:

Andersen O. Myelitis. Curr Opin Neurol 13: 311-6, 2000.

Ghezzi A, Baldini SM, Zaffaroni M. Differential diagnosis of acute myelopathies. Neurol Sci 22: S20-S64, 2001.

Irani DN. Aseptic meningitis and viral myelitis. Neurol Clin 26 (3) 2008.



# Herpes simplexencefalit (HSE)

---

## Rekommendationer

### Diagnostik

- HSE diagnostiseras etiologiskt i akutskedet med påvisning av HSV-DNA i likvor med PCR (AI).
- I fall med negativ PCR i det första provet och fortsatt stark misstanke om HSE rekommenderas bibehållen behandling och ny provtagning för PCR på likvor, dock tidigast 3 dygn efter neurologiskt insjuknande (AII).
- Påvisning av HSV-specifik intratekal antikroppssyntes är användbar för att bekräfta HSE-diagnosen med efterhand ökande känslighet; bäst utbyte efter 10 dagar och därefter under lång tid (år) (AI).
- Neuroradiologisk undersökning bör göras så snart som möjligt vid misstänkt HSE, inte minst i differentialdiagnostiskt syfte. MRT påvisar encefalitförändringar tidigare än DT som görs när MRT inte är tillgänglig (AII).
- EEG utförs akut vid kramper eller på vida indikationer vid misstanke om icke konvulsiv epilepsi (förvirrad eller medvetandesänkt patient med "tyst" status epilepticus eller partiellt status epilepticus) (AIII).

### Behandling

- Antiviral terapi med aciklovir ges snarast på misstanke om HSE utan att svar inväntas på etiologisk diagnostik (AI).
- Aciklovir ges i dosen 10 mg/kg x 3 i.v. (AI). Dosering upp till 15 mg/kg x 3 kan ges initialt till yngre, njurfriska patienter (CIII).
- Aciklovir i.v. ges under 14-21 dagar (AIII).
- Inför utsättning av aciklovir bör LP med analys av HSV-DNA övervägas och vid positivt fynd behandlingen förlängas (B III).
- Steroider rekommenderas i akutskedet vid tecken till hjärnödem (AIII).
- Värdet av regelmässig anti-inflammatorisk behandling är hittills inte tillräckligt utvärderat.
- Antiepileptisk profylax rekommenderas efter upprepade kramper (BII).

Herpes simplex virus (HSV) orsakar i sällsynta fall en aggressiv akut fokal nekrotiserande inflammation huvudsakligen lokaliserad till temporala och subfrontala områden i hjärnan – herpes simplexencefalit (HSE).

### **Klinisk bild**

HSE karakteriseras i akutskedet kliniskt av huvudvärk (74-81 %) och feber (90-100 %). Febern är oftast hög 39-40°C. Sjukdomen progredierar under loppet av timmar-dagar med tillkomst av varierande grad av diffusa och fokala neurologiska symptom – desorientering, sänkt medvetandegrad (24-97 %), personlighetsförändring (24-87 %), kramper (33-67 %), dysfasi (28-76 %) och pareser (24-40 %) (1, 2). Kramper är vanligare vid HSE än vid andra infektiösa encefaliter (3, 4). I senare studier rapporteras färre patienter med sänkt medvetandegrad sannolikt p.g.a. att diagnosen misstänks tidigare under förloppet (5-7). Neuropsykiatriska symptom som hallucinationer och/eller agitation förekommer ibland tidigt (8). En prodromalfas med ospecifika symptom som feber, huvudvärk och allmän sjukdomskänsla rapporteras i ca hälften av fallen (9).

### **Epidemiologi och virologi**

HSE förekommer över hela världen och fördelar sig jämnt mellan könen. Mer än 90 % orsakas av HSV-1, övriga av HSV-2 (10, 11). De båda virustyperna är genetiskt höggradigt homologa men skiljer sig åt bl.a i glykoproteinerna D och G, vilket utnyttjas i diagnostiska test. Incidensen har beräknats till 2-4 fall/miljon och år (1, 12, 13). HSE efter neonatalperioden ses i alla åldrar; men cirka 10 % inträffar i 20- till 30-årsåldern, och mer än 70 % bland individer äldre än 50 år (13). Av seroepidemiologiska studier att döma rör det sig i 1/3 av fallen om primär HSV-infektion, medan 2/3 orsakas av reaktiverad infektion (14). Förekomst av recidiverande labiala eller genitala herpesblåsor är inte vanligare bland HSE-patienter (2). Särskilda riskfaktorer eller triggnande händelser har inte identifierats hos immunkompetenta individer.

### **Patogenes**

Virus ger upphov till en uttalad inflammatorisk reaktion med ödem och fokala nekroser, blödningar och akut neuronal destruktion. Virusantigen är påvisbart i såväl neuron som gliaceller under första veckan och försvinner sedan gradvis. Inflammationen avtar med tiden och reaktiv glios och fibros uppträder. Neuron-skademarkörer såsom neurofilament når maximala nivåer inom en månad och sjunker långsamt (15). Nekroserna övergår senare i cystiska områden.

Det är ofullständigt klarlagt varför det huvudsakligen är de frontotemporala delarna av hjärnan som angrips. Spridning kan ske via tractus olfactorius vid primär infektion och från reaktivering i trigeminus- eller olfactorieganglierna, alternativt från reaktivering i själva CNS. En bidragande förklaring kan vara distributionen av HSV-specifika cellytareceptorer (16).

Varför ett så vida spritt virus i sällsynta fall ger upphov till denna svåra manifestation i CNS är oklart. Immunsystemet spelar en väsentlig, men till stora delar ännu oklar, roll i patogenesen. Typisk HSE drabbar framförallt generellt icke immunkomprometterade individer, hos vilka en lokal och lytisk HSV-infektion utlöser uttalad cytotoxicitet och ett hyperaktivt immunsvaret begränsat till det intratekala rummet. Denna immunaktivering är långvarig; markörer för T-cellsaktivering är förhöjda i årtal (17, 18). Den intratekala inflammationen och mekanismerna bakom utvecklingen av hjärnskadan vid HSE studeras. Ökande evidens har framkommit för att HSE kan trigga autoimmunitet i hjärnan. Under sjukdomsförloppet har utveckling av auto-antikroppar påvisats – anti-NMDAr (N-metyl-d-Aspartat-receptor) m.fl. (19, 20, 77). Den kraftiga intratekala inflammationen och även lokaliseringen till hippocampus bidrar sannolikt till att kramper och epilepsi är vanliga vid HSE (21, 22). Den genetiska regleringen av immunsvaret vid HSE har studerats i djurmodell och hos människa (23-26). Flera olika förändringar i det ospecifika immunförsvaret har rapporterats i fall av HSE hos för övrigt friska barn (24-26).

## **Immunsupprimerade**

Medan bilden vid HSE hos immunkompetenta är karakteristisk och avhängig av immunsvaret är den hos immunsupprimerade ofta atypisk med färre prodromalsymptom, inte sällan avsaknad av likvorpleocytos och inga eller atypiska DT-fynd. Ofta är hjärnförändringarna mer utbredda i storhjärnan och ibland i lillhjärnan och hjärnstammen. Den kliniska symptom bilden varierar från subakut progredierande encefalit till ett mer akut fulminant förlopp (27-30). Det har uppmärksamats att tillståndet sannolikt underdiagnostiserats och att adekvat diagnostik fördröjs trots att virusmängden i likvor ofta är hög och diagnosen kan erhållas via likvor-PCR. Medvetenhet om detta är av största vikt då tillståndet är behandlingsbart och infektionen utan tidig antiviral terapi kan progrediera snabbt med hög morbiditet och mortalitet till följd. Fall av HSE vid behandling med biologiska läkemedel rapporteras och skärpt uppmärksamhet rekommenderas (31-32), Risken för HSE tycks ökad vid hjärntumör, i synnerhet efter strålterapi mot hjärnan (33-35).

## **Diagnostik**

Den kliniska diagnosen baseras utöver anamnes och status på likvorfynd, neuroradiologi och EEG. Den etiologiska diagnosen fastställs med påvisning av HSV- DNA i likvor med PCR. I senare skede kan diagnosen konfirmeras med påvisning av intratekal HSV-antikroppssyntes.

## **Likvorfynd**

Leukocyttallet är vanligen lätt till måttligt stegrad. Mononukleära leukocyter dominerar men polynukleära kan förekomma. Proteinhalten i likvor är vanligen lätt till måttligt stegrad. Leukocyttal mellan 20 och 300 x 10<sup>6</sup>/L (median 145) och proteinkoncentrationer mellan 0,3 och 2,5 g/L (median 0,78 g/L) sågs i den svenska multicenterstudien av HSE (1). Färre än 5 leukocyter x 10<sup>6</sup>/L fanns hos 4/53 patienter och rapporteras i 3-8 % i litteraturen (2, 7, 11). I fall med normala likvorparametrar initialt kan ökade leukocyttal och/eller förhöjt protein som regel påvisas i prov tagna något - några dygn senare under förloppet (2, 7). Ökat antal erythrocyter rapporteras frekvent och xantokromi förekommer. Glukoshalten i likvor och glukoskvoten är som regel normala även om man i sällsynta fall ser lätt sänkt glukoskvot (2).

## **Neuroradiologi**

Neuroradiologisk undersökning bör göras snarast och inte minst differentialdiagnostiskt gentemot fokala expansiva processer av annan genes som cerebrovaskulär lesion, abscess eller tumör. För närvarande görs i Sverige vanligen DT med intravenös kontrast vid inkomsten. MRT är överlägsen DT för tidig diagnostik av encefalit och ödem kan påvisas (36, 37). Förändringarna är oftast lokaliserade i cortex i temporalloben, insulas bark, gyrus cinguli och delar av frontalloben. Encefaliten är vanligen mest uttalad på en sida men spridning ses inte sällan till andra sidan. Lesioner i parietal- eller occipitalloberna förekommer, men är mer sällsynta och än mer sällan ses förändringar i övriga delar av hjärnan (7, 36-39).

På MRT framträder ödem i tidigt skede med högsignalerande förändringar på T2-viktade bilder och lågsignalerande på T1-viktade bilder. MRT utan abnormiteter under någon del av förloppet av HSE är sällsynt. Ödemet är cytotoxiskt med inskränkt diffusion. Oftast ses ett hemorragiskt inslag i encefalithärden. Kontrastuppladdning ses ofta senare under förloppet. Med DT kan typiska lågattenuerande förändringar påvisas men kan saknas i tidigt skede (7, 35). Upprepade DT-bilder under förloppet ökar känsligheten och påvisar fokala lesioner i temporalloben i nära 90 %, och ofta i inferiora frontalloben, insula och gyrus cinguli. Det inflammatoriska området kan bli stort och ge upphov till s.k. masseffekt med förskjutning av medellinjestrukturer och minskad 4:e ventrikel. Blödningar i encefalithärden ses som lågattenuerande avgränsade områden och girlandformade mönster kan påvisas i randzonen mellan encefaliträddad och frisk vävnad. I senare skede kan atrofi, cystiska hålrum och förkalkningar iakttas.

## EEG

Sensitiviteten för att påvisa förändringar vid herpesencefalit är hög, mer än 80 %, men specificiteten är låg och mönstret kan fluktuera under förloppet (5, 36). Fokala förändringar som spikes och slow waves och asymmetrisk aktivitet kan påvisas. Förekomst av periodisk lateraliserad epileptiform aktivitet (PLEDs) över den ena eller båda temporalloberna är associerad med, men inte patognomon för, HSE. PLEDs förekommer intermittent och ses vid enstaka registrering hos mindre än 1/3 av patienterna men oftare vid upprepad registrering (5, 38, 39). EEG-undersökning rekommenderas på vida indikationer i tidigt skede. Hos medvetandesänkta patienter kan icke-konvulsiv epilepsi identifieras.

## Etiologisk diagnostik

### *Likvor-PCR*

Diagnosen verifieras i akutskedet med detektion av HSV-DNA (HSV-1 eller -2) i likvor med PCR (42). Metoden är snabb och specifik och har också mycket hög sensitivitet (>95 %). DNA återfinns dock en begränsad tid i likvor (10, 42). Det detekteras vanligen under någon vecka efter påbörjad antiviral behandling och försvinner under de följande 1-2 veckorna. Falskt negativt resultat förekommer framförallt vid mycket tidigt tagna prov, dag 0-3 efter neurologiskt insjuknande (10, 42-46). Numera används framförallt kvantitativa PCR-metoder, som är känsliga och visat sig vara snabbare än de tidigare använda kvalitativa metoderna (47-50).

### *Påvisning av antikroppar i likvor och serum*

Diagnosen kan i ett senare skede bekräftas med påvisning av HSV-specifik intratekal antikroppsproduktion, vars sensitivitet ökar efter hand och är nära 100 % 10-12 dagar efter symptomdebut (14, 51). I fall med negativ PCR i det första provet och fortsatt misstanke om HSE rekommenderas bibehållen behandling och ny provtagning för PCR på likvor och i senare skede samtidiga likvor- och serumprov för bestämning av HSV-specifik intratekal antikroppsproduktion. Specifik intratekal antikroppsproduktion kan som regel påvisas under många år efter akut HSE (14, 51, 52).

## Behandling

### *Antiviral terapi*

Utan antiviral behandling är prognosen vid HSE dyster med 70 % dödlighet och hög neurologisk morbiditet bland överlevande. Två stora behandlingsstudier under 1980-talet visade aciklovirs överlägsenhet gentemot tidigare prövade antivirala medel, med klart minskad mortalitet och också minskade restsymptom bland överlevarna. Trots tidigt insatt aciklovir i den studerade doseringen (10 mg/kg x 3 i.v. under 10 dagar) sågs hög mortalitet (19-28 %) och betydande neurologiska resttillstånd (1, 12). I fatala fall har replikerande virus isolerats i hjärnvävnad trots 6-10 dagars behandling (53). Kliniskt och laboratoriemässigt finns indikationer på att HSV orsakar en kronisk och potentiellt recidiverande inflammation i hjärnan (17, 18, 54).

Antiviral behandling skall sättas in så snart misstanken på HSE har väckts och utan att svar inväntas på etiologisk diagnostik, då tidigt insatt behandling korrelerar till bättre prognos (6, 7). Den gängse rekommenderade dosen av aciklovir är 10 mg/kg x 3 (55), men i avsikt att nå en tillräckligt hög koncentration i hjärnvävnaden ges ofta 15 mg/kg x 3 till yngre, njurfriska patienter. Om denna högre dos ges skall det ske under noggrann övervakning. Alla intravenöst aciklovirbehandlade patienter skall vara adekvat hydrerade och dosen anpassas vid nedsatt njurfunktion. Aciklovirs potentiella neurotoxicitet, i synnerhet vid njurinsufficiens, har uppmärksamats (56). Det kan vara svårt att skilja de toxiska symptomen från

encefalitsymptom. Möjligheter finns att mäta koncentrationen av aciklovir och av en potentiellt neurotoxisk metabolit, CMMG (56).

I strävan att förbättra prognosen har behandlingstiden med i.v. aciklovir tenderat att förlängas. För närvarande rekommenderas aciklovir i.v. under 14-21 dagar. I senare studier har mortaliteten vid 6 månader varit lägre (6-15 %), vilket kan bero på att fler fall med lindrigare encefalit identifierats och lägre genomsnittsålder, men också längre duration av antiviral behandling (5-7). Kvarstående DNA-positivitet i likvor har visats korrelera till sämre prognos men hittills endast i enstaka mindre studier. Förlängd behandling vid fynd av DNA i likvor inför utsättning av den antivirala behandlingen bör övervägas (50, 57). Minskad återfallsfrekvens har påvisats retrospektivt bland barn som fått längre behandling jämfört med kortare (58, 59). Förlängd behandling med valaciklovir 2 g x 3 p.o. under 90 dagar efter fullföljd akut behandling med aciklovir i.v. har undersökts i en stor prospektiv randomiserad internationell multicenterstudie. Någon säker effekt på prognosen kunde inte påvisas (60).

#### *Kortikosteroider*

Steroider ges inte sällan i den akuta fasen vid kliniska tecken på hjärnödem. I djurstudier har man sett en viss fördröjning av virusclearance och måttlig reduktion av inflammationen men inte ökad virusmängd med aciklovir och kortison kontra enbart aciklovir (61-63). I en retrospektiv japansk studie av 45 patienter fann man att behandling med kortikosteroider och aciklovir korrelerade till bättre prognos än enbart aciklovirbehandling (64). Resultat från prospektiva studier av anti-inflammatorisk behandling saknas hittills. En prospektiv kontrollerad tysk studie av dexametason i tillägg till aciklovir initialt vid HSE har pågått sedan 2006 (GACHE-studien) men nu stängts för inklusion. En ny brittisk-internationell studie av aciklovir och steroider vid HSE har aviserats av Solomon et al 2015. Patogenetiska studier bedrivs bl.a. med syfte att få fram riktad immunmodulerande behandling som komplement till den antivirala behandlingen vid HSE (23, 65).

#### *Krampehandling*

Specifika studier av krampehandling vid HSE saknas. Epileptiska kramper är vanliga under förloppet. Behandling ges ofta initialt med fenytoin-preparat intravenöst och senare med perorala preparat. Studier avseende den optimala durationen av antiepileptisk behandling saknas. I en svensk landsomfattande studie var kramper den vanligaste orsaken till förnyad inläggning i efterförloppet till HSE. Hela 21 % av totalt 236 patienter återinlades av denna anledning och kramperna inträffade ofta sent efter HSE-diagnos (median 9 mån) (13). Antiepileptisk profylax under det närmsta året efter akut HSE rekommenderas om patienten får återkommande epileptiskt anfall men rekommenderas f.n. inte generellt vid HSE eller om patienten enbart haft ett okomplicerat anfall i initialt skede (22, 66).

#### *Försiktighet med antikoagulantibehandling*

Ökad blödningsbenägenhet i de nekrotiska encefalitförändringarna har uppmärksamats och viss försiktighet vid insättning av antikoagulantia förordas (67, 68).

### **Relaps**

Episoder med återkommande encefalitsymptom, relaps, har rapporterats i ett antal enskilda fall. I en svensk studie fann man relaps i 10 % (3/26) av aciklovirbehandlade vuxna (54). Huvudparten av de relaps som rapporterats inträffar under de första 4 månaderna men de kan inträffa efter många år. Patogenesen vid relaps är oklar. Virus har isolerats från hjärnvävnad i ett fåtal fall men resultatet av virusisolering på biopsi har även varit negativt. Likvor-PCR är negativ i flertalet fall av relaps och det finns endast enstaka rapporter om fynd av HSV- DNA i likvor. Studier av cytokinprofilen och halten av markörer för neuron- och gliacellsönderfall i

likvor vid relaps jämfört med akutskedet talar för att immunologiskt medierad cytotoxicitet dominerar vid relaps jämfört med den virusutlösta cytolysen vid akut HSE (54). En kontinuerlig eller återkommande, lokal eller låggradig, bakomliggande virusreplikation är emellertid möjlig. Steroider i nedtrappande dosering rekommenderas jämte aciklovir 10 mg/kg x 3 i.v. i 14-21 dagar. Ett stigande antal publikationer rapporterar om autoimmunitet och påvisning av bl.a anti-NMDAr-antikroppar vid DNA-negativ relaps av HSE (20, 69-72). I dessa fall uppvisar patienterna ett nyinsjuknande där symptombilden i mycket liknar den som beskrivits vid annan anti-NMDAr-encefalit med feber och huvudvärk, psykiatriska och kognitiva symptom, kramper, rörelsejuka (dyskinesi, koreoatetos, dystoni, rigiditet) m.m., främst rapporterat hos barn. Somliga förbättras spontant, i andra fall har olika typer av immunmodulerande terapi (IVIG, steroider, rituximab, cyklofosfamid) givits, ibland under lång tid, och följts av förbättring.

## Prognos

Mortaliteten efter 6 månader är i senare studier 6-15 %. Morbiditeten bland överlevarna är alltså betydande. 30-50 % av patienterna återhämtar sig väl och får milda eller inga restsymptom medan 30-50 % får måttligt svåra eller allvarliga resttillstånd (5-7). Högre ålder och lägre medvetandenivå vid ankomsten till sjukhus påverkar prognosen negativt. En viktig och påverkbar faktor för prognosen är tiden från ankomst till sjukhus till insatt antiviral behandling (6, 7). Utbredningen av MR-förändringar i akutskedet har i en studie visats vara associerad med sämre prognos (73). Lokalisationen av encefalitförändringarna är av betydelse för prognosen, bl.a. är bilateralt engagemang av hippocampus prediktivt för grav närminnesstörning (74). De vanligaste handikappen är verbala och icke-verbala minnesstörningar, i synnerhet närminnesstörningar. Personlighets- och beteendestörningar beskrivs hos nästan hälften och psykiatriska besvär (depressivitet, ångest, emotionell labilitet, sömnsvårigheter) hos upp till en tredjedel av patienterna. Anosmi, epilepsi och dysfasi förekommer också relativt ofta (6, 75, 76).

P.g.a. det heterogena och ibland dolda panoramat av restsymptom är remiss för neurorehabiliteringsmedicinsk teambedömning väsentlig för att kunna upprätta och genomföra en anpassad rehabiliteringsplan (se även avsnittet om neurorehabilitering).

## Referenser

1. Sköldenberg B, Forsgren M, Alestig K, Bergström T, Burman L, Dahlqvist E et al. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. *Lancet* 1984; 2:707-11.
2. Whitley RJ, Soong S-J, Linneman C, Liu C, Pazin G, Alford CA. Herpes simplex encephalitis. Clinical assessment. *JAMA* 1982; 247:317-20.
3. Graneröd J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, Cunningham R et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentation in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010 Dec;10 (12):835-44.
4. Mailles A, Stahl JP. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis*, 49 (2009) 1838-47.
5. Domingues RB, Tsanaclis AM, Pannuti CS, Mayo MS, Lakeman FD. Evaluation of the range of clinical presentations of herpes simplex encephalitis by using polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid samples. *Clin Infect Dis* 1997; 25:86-91.
6. McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, Powell KF. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63:321-6.
7. Raschilas F, Wolff M, Delatour F, Chaffaut C, De Broucker T, Chevret S et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicentre study. *Clin Infect Dis* 2002; 35:254-60.
8. Schlitt M, Lakeman FD, Whitley RJ. Psychosis and herpes simplex encephalitis. *South Med J* 1985; 78:1347-50.
9. Kennedy PG. A retrospective analysis of forty-six cases of herpes simplex encephalitis seen in Glasgow between 1962 and 1985. *QJ Med* 1988; 68:533-40.

10. Aurelius E, Johansson B, Sköldenberg B, Forsgren M. Encephalitis in immunocompetent patients due to herpes simplex virus type 1 or 2 as determined by type-specific polymerase chain reaction and antibody assays of cerebrospinal fluid. *J Med Virol* 1993; 39: 179-86.
11. Dennett C, Cleator GM, Klapper PE. HSV-1 and HSV-2 in herpes simplex encephalitis: a study of sixty-four cases in the United Kingdom. *J Med Virol* 1997; 53:1-3.
12. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, Schooley RT, Luby JP, Aoki FY et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 1986; 314:144-9.
13. Hjalmarsson A, Blomqvist P, Sköldenberg B. Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990-2001: Incidence, morbidity, and mortality. *Clin Infect Dis* 2007;45, 875-880.
14. Forsgren M, Sköldenberg B, Jeansson S, Grandien M, Blomberg J, Juto P et al. Serodiagnosis of herpes simplex encephalitis by indirect enzyme-linked immunosorbent assay, experience from a Swedish antiviral trial. *Serodiagn Immunother Infect Dis* 1989; 3:259-71.
15. Studahl M, Rosengren L, Günther G, Hagberg L. Difference in pathogenesis between herpes simplex virus type 1-encephalitis and tick-borne encephalitis demonstrated by means of cerebrospinal fluid markers of glial and neuronal destruction. *J Neurol* 2000; 247:636-42.
16. Vahlne A, Svennerholm B, Lycke E. Evidence of herpes simplex virus type selective receptor on cellular plasma membranes. *J Gen Virol* 1979; 44:217-25.
17. Aurelius E, Forsgren M, Sköldenberg B, Strannegård Ö. Persistent intrathecal immune activation in patients with herpes simplex encephalitis. *J Infect Dis* 1993; 168:1248-52.
18. Aurelius E, Andersson B, Forsgren M, Sköldenberg B, Strannegård Ö. Cytokines and other markers of intrathecal immune response in patients with herpes simplex encephalitis. *J Infect Dis* 1994; 170:678-81.
19. Prüss, H, Finke C, Höltje M, Hofmann J, Klingbeil C, Probst C et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol*. 2012 Dec;72(6):902-11.
20. Armangué T, Leyboldt F, Málaga I, Raspall-Chaure M, Martí I, Nichter C, Pugh J. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol* 2014 Feb;75(2):317-23.
21. Wu HM, Huang CC, Chen SH, Liang YC, Tsai JJ, Hsieh CL. Herpes simplex virus type 1 inoculation enhances hippocampal excitability and seizure susceptibility in mice. *Eur J Neurosci*, 2003 Dec; 18 (12):294-304.
22. Sellner J, Trinka E. Seizures and epilepsy in herpes simplex virus encephalitis: current concepts and future directions of pathogenesis and management. *J Neurol* 20012; 259:2029-30.
23. Berezsky-Veress B, Lidman O, Sabri F, Bednar I, Granath F, Bergström T et al. Host strain-dependent difference in susceptibility in a rat model of herpes simplex type 1 encephalitis. *J Neuro-virol* 2008; 14:102-18.
24. Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, Jouanguy E, Puel A, Yang K et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science* 2006; 314:308-12.
25. Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S, Smahi A, Elain G, Romero P et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science*. 2007; 317:1522-7.
26. Wong T, Yeung J, Hildebrand KJ, Junker AK, Turvey SE. Human primary immunodeficiencies causing defects in innate immunity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:607-13.
27. Grover D, Newsholme W, Brink N, Manji H, Miller R. Herpes simplex virus infection of the central nervous system in human immunodeficiency virus-type 1-infected patients. *J STD AIDS* 2004 Sep;15(9):597-600.
28. Shiff D, Rosenblum MK. Herpes simplex encephalitis (HSE) and the immunocompromised: a clinical and autopsy study of HSE in a setting of cancer and human immunodeficiency virus type 1 infection. *Hum Pathol* 1998 Mar;(3): 215-22.
29. Tan IL, Mc Arthur JC, Venkatesan A, Nath A. Atypical manifestations and poor outcome of herpes simplex encephalitis in the immunocompromised. *Neurology*. 2012 Nov 20;79(21):2125-32.
30. Jakob NJ, Lenhard T, Schnitzler P, Rohde S, Ringleb PA, Steiner T, Wildemann B. Herpes simplex virus encephalitis despite normal cell count in cerebrospinal fluid. *Crit Care Med* 2012;40:1304-8.
31. Bradford RD, Pettit AC, Wright PW, Mulligan MJ, Moreland LW, McLain DA et al. Herpes simplex encephalitis during treatment with tumor necrosis factor -alpha inhibitors. *Clin Infect Dis* 2009 Sep 15; 49 (6):924-7.
32. Fine A, Sorbello A, Kortepeter C, Scarazzini L. Central nervous system herpes simplex and varicella zoster virus infections in natalizumab-treated patients. *Clin Infect Dis* 2013 Sep;57(6):849-52.
33. Berzero G, Di Stefano AL, Dehais C, Sanson M, Gaviani P, Silvani A et al. Herpes simplex encephalitis in glioma patients: a challenging diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015 Apr;86(4):374-7.
34. Sermer DJ, Woodley JL, Thomas CA, Hedlund JA. Herpes simplex encephalitis as a complication of whole-brain radiotherapy: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol* 2014; 7:774–79.
35. Graber JJ, Rosenblum MK, DeAngelis LM. Herpes simplex encephalitis in patients with cancer. *J Neurooncol* 2011;105:415-21.

36. Domingues RB, Fink MC, Tsanacis AM, deCattr CC, Cerri GG, Mayo MS et al. Diagnosis of herpes simplex encephalitis by magnetic resonance imaging and polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci* 1998; 157:148-53.
37. Maschke M, Kastrup O, Forsting M, Diener HC. Update of neuroimaging in infectious central nervous system disease. *Curr OpinNeurol* 2004;17:475-80.
38. Hindmarsh T, Lindqvist M, Olding-Stenkvis E, Forsgren M, Sköldenberg B. Accuracy of computer tomography in the diagnosis of herpes simplex encephalitis. *Acta Radiol* 1986; 209:192-6.
39. Bergey GK, Coylr PK, Krumholz A, Niedermeyer E. Herpes simplex encephalitis with occipital localization. *Arch Neurol* 1982; 39:312-3.
40. Brodtkorb E, Lindqvist M, Jansson M, Gustafsson Å. Diagnosis of herpes simplex encephalitis. A comparison between electroencephalography and computed tomography findings. *Acta Neurol Scand* 1982; 66:462-71.
41. De Tiege, Heron B, Lebon P, Ponsot G, Rozenberg F. Limits of early diagnosis of herpes simplex encephalitis in children: a retrospective study of 38 cases. *Clin Infect Dis* 2003; 1335-9.
42. Aurelius E, Johansson B, Sköldenberg B, Staland A, Forsgren M. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Lancet* 1991; 337:189-92.
43. Puchhammer-Stöckl E, Presterl E, Croy C, Aberle S, Popow-Kraupp T, Kundi M et al. Screening for possible failure of herpes simplex virus PCR in cerebrospinal fluid for the diagnosis of herpes simplex encephalitis. *J Med Virol* 2001; 64:531-6.
44. Guffond T, Dewilde A, Lobert PE, Caparros-Lefebvre D, Hober D, Wattré P. Significance and clinical relevance of the detection of herpes simplex virus DNA by the polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid from patients with presumed encephalitis. *Clin Infect Dis* 1994; 18:744-9.
45. Weil AA, Glaser CA, Amad Z, Forghani B. Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1154-7.
46. Studahl M, Hagberg L, Bergström T. Acute viral encephalitis in adults – a 4 year prospective study. *Scand J Infect Dis* 1998; 30:215-20.
47. Domingues RB, Lakeman FD, Mayo MS, Whitley RJ. Application of competitive PCR to cerebrospinal fluid samples from patients with herpes simplex encephalitis. *J Clin Microbiol* 1998; 36:2229-34.
48. Wildemann B, Ehrhart K, Storch-Hagenlocher B, Meyding-Lamade U, Steinvorth S, Hacke W et al. Quantitation of herpes simplex virus type 1 DNA in cells of cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex virus encephalitis. *Neurology* 1997; 48:1341-6.
49. Revello MG, Baldanti F, Sarasini A, Zella D, Zavattoni M, Gerna G. Quantitation of herpes simplex virus DNA in cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis by the polymerase chain reaction. *Clin Diagn Virol* 1997; 7:183-91.
50. Schloss L, Falk KI, Skoog E, Brytting M, Linde A, Aurelius E. Monitoring of herpes simplex virus DNA type 1 and 2 viral load in cerebrospinal fluid by real-time PCR in patients with herpes simplex encephalitis. *J Med Virol* 2009; 81:1432-7.
51. Aurelius E, Forsgren M, Skoog E, Sköldenberg B. Serodiagnosis of herpes simplex encephalitis by antibody capture enzyme-linked immunosorbent assay. *Serodiagn Immunother Infect Dis* 1989; 3:249-58.
52. Vandvik B, Sköldenberg B, Forsgren M, Stiernstedt G, Jeansson S, Norrby E. Long term persistence of intrathecal virus specific antibody responses after herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol* 1985; 231: 307-12.
53. Whitley RJ. The frustrations of treating herpes simplex virus infections of the central nervous system. *JAMA* 1988; 259:1067.
54. Sköldenberg B, Aurelius E, Hjalmarsson A, Sabri F, Forsgren M, Andersson B et al. Incidence and pathogenesis of clinical relapse after herpes simplex encephalitis in adults. *J Neurol* 2006; 253:163-70.
55. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 47:303-27.
56. Helldén A, Odar-Cederlöf I, Diener P, Barkholt L, Medin C, Svensson JO et al. High serum concentrations of the acyclovir main metabolite 9-carboxymethoxy-methylguanine in renal failure patients with acyclovir-related neuropsychiatric side effects: an observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1135-41.
57. Cinque P, Cleator GM, Weber T, Monteyne P, Sindic CJ, van Loon AM. The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: a consensus report. The EU Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61:339-45.
58. Kimura H, Aso K, Kuzushima K, Hanada N, Shibata M, Morishima T. Relapse of herpes simplex encephalitis in children. *Pediatrics* 1992; 89:891-4.
59. Ito Y, Kimura H, Yabuta Y, Ando Y, Murakami T, Shiomi M, Morishima T. Exacerbation of herpes simplex encephalitis after successful treatment with acyclovir. *Clin Infect Dis* 2000; 30:185-7.
60. Gnann J, Sköldenberg B, Hart J, Aurelius E, Schliamser S, Studahl M et al. Herpes Simplex Encephalitis: Lack of Clinical Benefit of Long-Term Valacyclovir Therapy. *Clin Infect Dis* 2015; 61(5):683-91.
61. Baringer JR, Klassen T, Grumm F. Experimental herpes simplex virus encephalitis. Effect of corticosteroids and pyrimidine nucleosides. *Arch Neurol* 1976; 33:442-6.



62. Meyding-Lamade UK, Oberlinner C, Rau PR, Seyfwer S, Heiland S, Sellner J et al. Experimental herpes simplex virus encephalitis: a combination therapy of acyclovir and glucocorticosteroids reduces the long-term magnetic resonance imaging abnormalities. *J Neurovirol* 2003; 9:118-25.
63. Thompson KA, Blessing WW, Wesselingh SL. Herpes simplex replication and dissemination is not increased by corticosteroid treatment in a rat model of focal herpes encephalitis. *J Neurovirol* 2000; 6:25-32.
64. Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, Mizutani T, Itoyama Y, Takasu T et al. Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1544-9.
65. Zhang SY, Boisson-Dupuis S, Chappier A, Yang K, Bustamante J, Puel A et al. Inborn errors of interferon (IFN)-mediated immunity in humans: insights into the respective roles IFN-alpha/beta, IFN-gamma, and IFN-lambda in host defense. *Immunol Rev* 2008; 226:29-40.
66. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi, M, Sainio L, Salonen O, Kennedy PG. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2010 Aug;17 (8):999-1007.
67. Jabbour PM, Ojeman SG. Herpes simplex encephalitis; is anticoagulation safe? *Neurologist* 2005; 11:187-9.
68. Politei JM. Herpes simplex encephalitis: is anticoagulation safe? *Neurologist* 2006; 12:276.
69. Armangué T, Titulaer MJ, Málaga I, Bataller L, Gabilondo I, Graus F, Dalmau J; Spanish Anti-N-methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis Work Group. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr*. 2013 Apr;162(4):850-6.
70. Hacohen Y, Deiva K, Pettingill P, Waters P, Siddiqui A, Chretien P et al. Lim MJ. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in post-herpes simplex virus encephalitis neurological relapse. *Mov Disord* 2014 Jan;29(1):90-6.
71. Titulaer MJ1, Leypoldt F, Dalmau J. Antibodies to N-methyl-D-aspartate and other synaptic receptors in choreoathetosis and relapsing symptoms post-herpes virus encephalitis. *Mov Disord* 2014 Jan;29(1):3-6.
72. Wickström R, Fowler A, Cooray G, Karlsson-Parra A, Grillner P. Viral triggering of anti-NMDA receptor encephalitis in a child - an important cause for disease relapse. *Eur J Paediatr Neurol* 2014 Jul;18(4):543-6..
73. Sili U, Kaya A, Mert A; HSV encephalitis study group. Herpes simplex encephalitis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients. *J Clin Virol* 2014;60(2):112-8.
74. Kapur N, Barker S, Burrows EH, Ellison D, Brice J, Ilis LS et al. Herpes simplex encephalitis: long-term magnetic resonance imaging and neuropsychological profile. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:1334-42.
75. Gordon B, Selnes OA, Hart J Jr, Hanley DF, Whitley RJ. Longterm cognitive sequelae of acyclovir-treated herpes simplex encephalitis. *Arch Neurol* 1990; 47:646-7.
76. Utley TFM, Ogden JA, Gibb A, McGrath N, Anderson N. The long-term neuropsychological outcome of herpes simplex encephalitis in a series of unselected survivors. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1997; 10:180-9.
77. Westman G, Studahl M, Ahlm C, Eriksson B-M, Persson B, Rönnelid J, Schliamser S, Aurelius E. N-Methyl-D-Aspartate Receptor Autoimmunity Affects Cognitive Performance in Herpes Simplex Encephalitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Nov;22(11):934-40.

# Herpes simplexmeningit (HSM)

## Rekommendationer

### Diagnostik

- Vid tidigare eller aktuell genital herpes och/eller tidigare herpes simplexmeningit (HSM) eller aseptisk meningit av okänd genes ska HSM misstänkas (AIII). Hud/slemhinneherpes saknas i hälften av fallen.
- Diagnosen verifieras med påvisning av HSV-2-DNA med PCR på likvor, vars sensitivitet är hög vid primär meningit men lägre vid recidivmeningit (AII).
- Fynd av HSV-DNA i genitala/sakrala blåsor ger stöd för diagnosen (BII).
- Vid primär meningit kan serokonversion mot HSV-2 med typspecifik ELISA bekräfta diagnosen (AI), men serokonversionen kan komma sent.
- Vid recidiverande meningit har man utöver anamnesen stöd av påvisning av HSV-2-antikroppar i serum, som tecken på tidigare HSV-2-infektion (AI).

### Behandling

- Vid förstagångsmeningit ges valaciklovir 1 g x 3 p.o. i 7 dagar, alternativt ges initialt aciklovir 5-10 mg/kg x 3 i.v. (AIII). Vid associerade neurologiska symptom, exempelvis blåspares, kan längre behandling övervägas (BIII).
- Vid recidiverande meningit kan tidig behandling enligt ovan övervägas (BIII).
- Vid HSV-mylit ges antiviral behandling i 14-21 dagar. Aciklovir 10 mg/kg x 3 i.v. ges initialt med ev. övergång till valaciklovir 1-2 g x 3 p.o. (AIII). Steroider kan ges i tillägg (BIII).

Herpes simplexvirus typ 2 (HSV-2) orsakar vanligen blåsor och sår i hud och slemhinnor genitalt eller lumbosakralt. HSV-2 kan också inducera ett brett spektrum av neurologiska sjukdomsbilder med eller utan föregående eller samtidiga hudsymptom (1). Den vanligaste neurologiska HSV-2-manifestationen bland vuxna immunkompetenta individer är primär och recidiverande aseptisk meningit. Ibland ses dessutom en övergående mild-måttlig encefalit, myeloradikulit eller neurit.

### Klinisk bild

De kliniska symptomen vid primär herpes simplexmeningit (HSM) är till stora delar lika dem vid annan virusmeningit, d.v.s. vanligen intensiv huvudvärk, varierande grad av nackstyvhet, ljuskänslighet, illamående och kräkningar. Symptomen utvecklas under loppet av någon eller några dagar (2). Feber är vanlig men inte obligat (3). De akuta symptomen vid primär meningit är inte sällan påtagliga och relativt långdragna. Det kan ta 1-2 veckor innan de spontant går tillbaka. Meningoencefalit med relativt lindriga övergående encefalitsymptom förekommer och har dokumenterats vid såväl primär- som recidivmeningit (4). Den akuta HSV-2-meningiten har två särdrag: associerade mukokutana symptom och associerade neurologiska symptom.

### **Associerade mukokutana symptom**

Herpeslesioner i hud eller slemhinnor kan föregå meningiten med ca 2-14 dagar (2, 5, 6). De mukokutana symptomen kan också uppträda först efter ett neurologiskt skov och de olika typerna av skov kan uppträda oberoende av varandra. Mer än hälften av patienterna med herpesmeningit (39/65, 60 %) har aldrig noterat några herpesblåsor (7).

### **Associerade neurologiska symptom**

Dysestesi, utstrålade smärta lumbosakralt och svaghet i nedre extremiteterna förekommer ofta liksom urinretention och obstipation, i synnerhet vid primär HSM. I större serier har associerade neurologiska symptom setts i cirka hälften av fallen med primär meningit medan det är mer ovanligt vid recidivmeningit (4).

En bild som domineras av myelit med oftast bilateral, muskelsvaghet i benen, sensibilitetsstörningar och blås- och rektal pares, är sällsynt. I litteraturen beskrivs företrädesvis enstaka fall och fallserier. Bilden varierar från mild och självbegränsande till allvarig transvers myelit och ascenderande nekrotisk myelit, framförallt hos immunsupprimerade patienter. Med förbättrad diagnostik med PCR och påvisning av intratekala antikroppar har fler fall kunnat identifieras (23). Behandling med aciklovir ges oftast intravenöst i akutskedet, ibland med övergång till p.o. valaciklovir, jämte kortikosteroider av olika slag och duration. Varken diagnostik eller behandling har systematiskt utvärderats. Val av glukokortikoid, dosering och behandlingstid får avgöras individuellt, förslagsvis metylprednisolon 1 g i.v. dagligen i 3-5 dagar alternativt prednisolon eller prednison 1 mg/kg/dag p.o. nedtrappande under 10 dagar.

### **Recidivmeningit**

Recidivmeningiterna varierar i intensitet men är ofta lindrigare och kortvarigare. Bilden är inte sällan bedräglig, med avsaknad av ett eller flera karakteristiska symptom som feber och tydlig nackstyvhets (2, 8). Mollaret beskrev på 1940-talet ett syndrom med upprepade attacker av aseptisk meningit med karakteristiska cellfynd i likvor åtskilda av symptomfria intervall (9). Vi vet idag att recidiverande benign lymfocytär meningit till största delen orsakas av HSV-2 och enstaka fall orsakade av HSV-1 har beskrivits (10-13). Således bör HSV-2-etologi sökas i första hand vid recidiverande benign lymfocytär meningit och diagnosen Mollaret-meningit reserveras för fall där andra orsaker utesluts.

### **Epidemiologi och virologi**

HSV-2 är spritt över hela världen med varierande seroprevalens, som i Sverige anges till ca 20 % bland vuxna (14, 15). HSV-2 är en vanlig orsak till serös meningit. I en stor svensk studie av patienter med akut aseptisk meningit vårdade på infektionsklinik orsakades 19 % (78/419) av HSV-2 (16). De flesta fallen av HSM inträffar bland unga vuxna (2, 4-6, 16). I en stor retrospektiv studie var 82 % yngre än 50 år och bara 9 % var över 60 år (3). Kvinnor drabbas betydligt oftare än män. Andelen kvinnor i förhållande till män anges till 2:1- 6:1 (2, 4, 6, 16, 17). I en brittisk studie var HSV-2 den vanligaste orsaken till serös meningit bland unga vuxna kvinnor. HSV-1 orsakar primärt blåsor och sår i munhålan och vid recidiv vanligen labial herpes. Genital herpes orsakad av HSV-1 har ökat de senaste årtiondena i Sverige och ca hälften av primär genital herpes orsakas av HSV-1 (15). Trots detta ses endast sällan meningit av HSV-1 (16).

### **Patogenes**

Ingångsporten för virus är mukosan, varifrån det sprids hematogent och/eller neuronalt (1). Virus persisterar latent i nervganglier framförallt sakralt (18). Efter reaktivering vandrar virus utmed sensoriska axoner mot hud eller slemhinnor där det orsakar blåsor och sår eller utsöndras asymtomatiskt. Virus kan också migrera

till meningierna där det kan ge upphov till en inflammatorisk reaktion. Spridning inom nervsystemet kan ske tidigt, illustrerat av associerade neurologiska symptom vid primär meningit. I många fall leder inte reaktivering till tydliga kliniska symptom, något som visats vid genital herpes där virusutsöndring påvisats vid ringa eller okarakteristiska symptom och utan kliniska symptom (19). Huruvida virusreaktivering regelmässigt leder till migration mot meningierna är inte känt, eller huruvida sådan migration nödvändigtvis leder till overt klinisk meningit. Virusreaktiveringen kan ibland passera obemärkt, men kan sannolikt också orsaka återkommande symptom såsom attacker av huvudvärk och/eller allmänsymptom utan andra kliniska eller laboriemässiga fynd (5, 6, 20-22).

Virus- och värdfaktorer kan ha betydelse i patogenesen. Hos virus kan neuropatogena och invasiva karakteristika vara av betydelse (24). De båda virustyperna är sedan länge biologiskt anpassade till olika delar av kroppen – "HSV-1 ovan och HSV-2 nedom bältet". Orala recidiv orsakas mest sannolikt av HSV-1 och genitala recidiv av HSV-2 (25). Primär och recidiverande meningit är mycket vanligare vid HSV-2 infektion, trots att genital HSV-1-infektion ökar (16, 26). Kvinnor löper större risk än män för neurologisk komplikation vid herpes. Större slemhinneyta hos kvinnor och därmed ökad risk för exposition för högre smittdos har föreslagits som orsak. Högre grad av viremi vid primär genital herpes har visats hos kvinnor (27).

Immunkompetens är avgörande för bibehållen latens vid herpesinfektion. Faktorer i det specifika konstitutiva eller adaptiva immunsvaret kan sannolikt vara av betydelse för om en i övrigt immunkompetent individ drabbas av symptomgivande infektion och av recidiv (28, 29). Tidigare serologiskt verifierad HSV-1-infektion ger visst skydd mot symptomgivande infektion med HSV-2 inklusive meningit (22, 30, 31).

Recidivmeningit kan föregås av psykisk stress såväl som nedre ryggtrauma (1). Hos immunkompetenta är en rad andra stimuli, såsom hormonförändringar och andra infektioner, kända för att trigga reaktivering av latent HSV-infektion. Hos immunsupprimerade kan HSV-infektion orsaka allvarlig och ibland fulminant CNS-infektion. Neurologiska sekvelae och död beskrivs vid herpesmeningit hos gravt immunsupprimerade med AIDS och hematologiska maligniteter (32). Vid behandling med biologiska läkemedel finns ökad risk också för herpesmeningit rapporterad. Se f.ö. herpesencefalit-avsnittet.

## **Diagnostik**

Anamnes på tidigare eller aktuell genital herpes och/eller tidigare aseptisk meningit bör leda tanken till HSV som möjlig orsak till den aktuella meningiten.

## **Likvorfynd**

Vid primär meningit ses typiskt lindrig - måttlig monocytär pleocytos med i genomsnitt ca 400 leukocyter x  $10^6/L$  (5-1600) och proteinstegring 1-1,6 g/L (0,4-3), albumin 648 mg/L (250-1580), glukoskvot > 0,5 och normal laktatkonzentration (2, 6, 7). Hypoglychorré rapporteras i ett antal fall och sporadiskt stegrat laktat (7, 8, 21, 33).

Vid recidivmeningit är den inflammatoriska reaktionen i likvor som regel mindre uttalad – i genomsnitt 195 leukocyter x  $10^6/L$  (13-722), protein 0,99 g/L (0,41-2,96) och albumin 434 mg/L (200-950) (7).

## **Etiologisk diagnostik**

### *Påvisning av HSV-DNA med PCR*

Diagnosen verifieras med detektion av HSV-2 DNA i likvor med PCR, som har hög sensitivitet vid primär infektion men lägre vid recidivmeningit. Kvantitativa PCR-metoder är fördelaktiga då de är snabbare, kan utföras på mycket små likvormängder och kombineras med analyser för andra agens (17). I en utvärdering uppskattades sensitiviteten med kvantitativ realtids-PCR till 87 och 70 % vid primär respektive recidivmeningit. Fler HSM kunde identifieras med realtids-PCR än med tidigare använd kvalitativ PCR (7).

Virusmängden var signifikant högre vid primär meningit jämfört med recidivmeningit och korrelerade med inflammationsgraden.

PCR för påvisning av HSV-DNA i hud- och slemhinnelesioner i anslutning till meningiten är en sensitiv metod (34) och användbar som stöd för diagnosen.

#### *Virusisolering, antigenpåvisning*

Virusisolering som tidigare var den enda tillgängliga metoden för att påvisa virus i likvor är en mindre känslig metod än PCR. HSV påvisades i likvor hos mellan 0.5 och 3 % av patienter med aseptisk meningit, och då framförallt vid primär meningit, och metoden har numera ersatts av likvor-PCR i rutindiagnostik av HSM. På blåsprov har PCR också ersatt isolering och antigenpåvisning med immunofluorescens. Resistensbestämning kan utföras på virus påvisat med PCR vid misstanke om resistent virusstam. Resistensutveckling av klinisk betydelse är dock sällsynt hos immunkompetenta individer (35, 36).

#### *Serologi*

Vid primär meningit kan serokonversion mot HSV-2 med typspecifik ELISA bekräfta diagnosen. Man måste dock vara medveten om att påvisbar serokonversion kan dröja. I genomsnitt ses den efter ca 3 veckor men ibland inte förrän efter 4-5 veckor (2) och kan i enstaka fall detekteras först sent i förloppet – upp till månader-år efter akutskedet. Vid recidivmeningit har man utöver anamnesen stöd av påvisning av HSV-2-antikroppar i serum, som tecken på tidigare HSV-2-infektion och därmed förutsättning för reaktivering. Ingående studier av det intratekala antikroppssvaret vid HSM saknas, eftersom upprepade lumbalpunktioner sällan görs av praktiska och etiska skäl vid detta tillstånd. HSV-2 immunoblotting kan vara användbar för att påvisa intratekalt immunsvär (2, 37), som tycks bli kraftigare med ökat antal meningitepisoder. Metoden är otillräckligt utvärderad vid HSM och används inte rutinmässigt. I komplicerade PCR-negativa fall där en etiologisk diagnos eftersöks, kan en senare LP och likvor- och serumanalys avseende intratekal antikroppssyntes vara av värde.

### **Behandling**

Antiviral behandling av HSV-2-meningit har dokumenterats sedan 1980-talet men kontrollerade studier saknas. I ett antal fallrapporter beskrivs aciklovirbehandling vid förstagångsmeningit där läkemedlet antas ha förkortat symptomdurationen (20, 38-40). Det är inte känt huruvida antiviral behandling i akutskedet inverkar på långtidsförloppet. Sannolik effekt av intermittent eller kontinuerlig suppressionsbehandling med aciklovir vid recidiverande meningitattacker finns beskriven. Patienter med tidigare frekventa meningitrecidiv blev recidivfria under kontinuerlig aciklovirsuppression (21, 41).

Vid förstagångsmeningit förefaller antiviral intervention berättigad, i analogi med rekommendationen vid primär genital herpes (20, 42) med tanke på den ofta långa symptomdurationen utan behandling. Vid svåra symptom och illamående eller kräkningar kan intravenös aciklovir (5-10 mg/kg x 3) ges men för övrigt kan peroral terapi användas. Valaciklovir 1 g x 3 torde resultera i erforderliga likvorkoncentrationer för anti-HSV-effekt (43). Vid misstanke på urinretention kan bladderscan verifiera denna och en tids KAD eller intermittent kateterisering kan bli nödvändig.

Vid recidivmeningit avgörs behandlingen i samråd med patienten. Recidivmeningit kan, med kännedom om tidiga symptom, behandlas prompt och sannolikt förkorta symptomdurationen. Då förloppet oftast är lindrigare än vid primär meningit kan man komma fram till att avstå från antiviral behandling. Patientens herpesanamnes bör penetreras i avsikt att identifiera mönster i förloppet, möjliga utlösande faktorer och tidsperioder med ökad risk för recidiv. Ett framgångsrikt alternativ till tidig episodisk behandling kan vara

intermittent korttidsprofylax vid befarat skov (42). För immunsupprimerade rekommenderas generellt snar behandling av herpesmeningit (32, 44).

En nyligen genomförd svensk prospektiv kontrollerad studie kunde inte påvisa att recidiv av meningit kan förhindras med suppressionsbehandling med valaciklovir 0,5 g x 2 under ett år efter akut herpes simplexmeningit och antiviral suppression rekommenderas inte generellt efter herpesmeningit (22). Vid frekventa recidiv kan i vissa fall en tids kontinuerlig suppressionsbehandling övervägas. Dosen bör då titreras individuellt med målet att nå minsta effektiva dosering för att undvika symptomgenombrott. Ofta används valaciklovir p.g.a. dess stabilare biotillgänglighet. Patienten bör följas kliniskt och labbmässigt med blodprovsanalys avseende potentiella biverkningar. Möjligheten att avstå från fortsatt kontinuerlig behandling bör utvärderas.

## Prognos

Förloppet vid akut HSM är självbegränsande och den enskilda meningitattacken läker utan specifik behandling. Efter att de akuta meningitsymptomen avtagit kan symptom som huvudvärk, emotionell labilitet, koncentrationssvårigheter, ljus- och ljudkänslighet och ökad uttröttbarhet kvarstå i veckor-månader (4, 5, 12, 31). Prognosen vid associerade lumbosakrala myeloradikulitsymptom är generellt god med gradvis försvinnande symptom inom veckor-månader (2, 5, 22, 45). I en studie kvarstod myeloradikulitsymptomen inte hos någon av 10 patienter efter 6 månader (2).

Efter primärinfektionen är risken för återkommande neurologiska symptom mer än 30 %. Nya episoder av aseptisk meningit eller myeloradikulit är vanliga men attacker av huvudvärk och mindre distinkta neurologiska symptom förekommer också (4, 12, 21, 22, 24). Attackerna med recidivmeningit varierar i intensitet men förlöper oftast med lindrigare och kortvarigare symptom. De uppträder mer eller mindre frekvent och efter kortare eller längre tid, en eller flera gånger upp till 20 eller fler. Det symptomfria intervallet kan variera från månader till år eller t.o.m. decennier. Vid immunsuppression ses en sämre prognos med risk för neurologiska sekvele (33, 44).

## Referenser:

1. Sasadeusz JJ, Sacks SL. Herpes latency, meningitis, radiculomyelopathy and disseminated infection. *Genitourin Med* 1994; 70:369-77.
2. Bergström T, Vahlne A, Alestig K, Jeansson S, Forsgren M, Lycke E. Primary and recurrent herpes simplex virus type 2-induced meningitis. *J Infect Dis* 1990; 162:322-30.
3. O'Sullivan CE, Aksamit AJ, Harrington JR, Harmsen WS, Mitchell PS, Patel R. Clinical spectrum and laboratory characteristics associated with detection of herpes simplex virus DNA in cerebrospinal fluid. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1347-52.
4. Aurelius E, Forsgren M, Gille E, Sköldenberg B. Neurologic morbidity after herpes simplex virus type 2 meningitis: a retrospective study of 40 patients. *Scand J Infect Dis* 2002; 34:278-83.
5. Sköldenberg B, Jeansson S, Volontis S. Herpes simplex virus type 2 and acute aseptic meningitis. *Scand J Infect Dis* 1975; 7:227-32.
6. Corey L, Adams HG, Brown ZA, Holmes KK. Genital herpes simplex virus infections: Clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med* 1983; 98:958-72.
7. Franzén-Röhl E, Tiveljung-Lindell A, Grillner L, Aurelius E. Increased detection rate in diagnosis of herpes simplex virus typ 2 meningitis by real-time PCR using cerebrospinal fluid samples. *J Clin Microbiol* 2007; 2516-20.
8. Bachmayer C, de la Blachardiere A, Lepercq J, Dhote R, Grateau G, Detilleux M et al. Recurring episodes of meningitis (Mollaret's meningitis) with one showing an association with herpes simplex virus typ 2. *J Infect* 1996; 32(3):247-48.
9. Mollaret P. La meningite endothelio-leukocytaire multirecurrente benigne: syndrome nouveau ou maladie nouvelle? *Rev Neurol (Paris)* 1944; 76:57-76.
10. Picard FJ, Dekaban GA, Silva J, Rice GP. Mollaret's meningitis associated with herpes simplex type 2-infection. *Neurology* 1993; 43:1722-7.
11. Tedder DG, Ashley R, Tyler KL, Levin MJ. Herpes simplex virus infection as a cause of benign recurrent lymphocytic meningitis. *Ann Intern Med* 1994; 121:334-8.
12. Kallio-Laine K, Seppänen M, Kautiainen H, Lokki ML, Lappalainen M, Valtonen V et al. Recurrent lymphocytic meningitis positive for herpes simplex virus type 2. *Emerg Infect Dis* 2009; 15:1119-22.

13. Yamamoto LI, Tedder DG, Ashley R, Levin MJ. Herpes simplex virus type 1 DNA in cerebrospinal fluid of a patient with Mollaret's meningitis. *N Engl J Med* 1991; 325:1082-5.
14. Forsgren M, Skoog E, Jeansson S, Olofsson S, Giesecke J. Prevalence of antibodies to herpes simplex virus in pregnant women in Stockholm in 1969, 1983 and 1989: implications for STD epidemiology. *Int J STD AIDS* 1994; 5:113-6.
15. Löwhagen GB, Tunbäck P, Andersson K, Bergström T, Johannisson G. First episodes of genital herpes in a Swedish STD population: a study of epidemiology and transmission by the use of herpes simplex virus (HSV) typing and specific serology. *Sex Transm Infect* 2000; 76:179-82.
16. Franzén-Röhl E, Larsson K, Skoog E, Tiveljung-Lindell A, Grillner L, Aurelius E and Glimåker M. High diagnostic yield by CSF-PCR for enterovirus and herpes simplex viruses and TBEV serology in adults with acute aseptic meningitis in Stockholm. *Scand J Infect Dis* 2008; 40:914-21.
17. Read SJ and Kurtz JB. Laboratory diagnosis of common viral infections of the central nervous system by using a single multiplex PCR screening assay. *J Clin Microbiol* 1999; 37:1352-5.
18. Baringer JR. Recovery of herpes simplex virus from human sacral ganglions. *N Engl J Med* 1974; 291:828-30.
19. Wald A, Zeh J, Selke S, Warren T, Ryncarz AJ, Ashley R et al. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med*. 2000; 342:844-50.
20. Bergström T, Alestig K. Treatment of primary and recurrent herpes simplex virus type 2 induced meningitis with acyclovir. *Scand J Infect Dis* 1990; 22:239-40.
21. Jensenius M, Myrvang B, Storvold G, Bucher A, Hellum KB, Bruu AL. Herpes simplex virus type 2 DNA detected in cerebrospinal fluid of 9 patients with Mollaret's meningitis. *Acta Neurol Scand*. 1998; 98:209-12.
22. Aurelius E, Franzen-Röhl E, Glimåker M, Akre O, Grillner L, Jorup-Rönström C et al. Long-term valacyclovir suppressive treatment after herpes simplex virus type 2 meningitis: a double-blind, randomised, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012 May;54(9):1304-13.
23. Nakajima H, Furutama D, Kimura F, Shinoda K, Ohsawa N, Nakagawa T et al. Herpes simplex virus myelitis: clinical manifestations and diagnosis by the polymerase chain reaction. *Eur Neurol* 1998;39:163-7.
24. Bergström T, Alestig K, Svennerholm B, Horal P, Sköldenberg B, Vahlne A. Neurovirulence of herpes simplex virus types 1 and 2 isolates in diseases of the central nervous system. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9:751-7.
25. Klapper PE, Cleator GM. Herpes simplex virus. *Intervirology* 1997; 40:62-71.
26. Langenberg AG, Corey L, Ashley RL, Leong WP, Straus SE. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. Chiron HSV Vaccine Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:1432-8.
27. Johnston C, Margaret A, Selke S, Remington M, Corey L, Wald A. Herpes simplex viremia during primary genital infection. *J Infect Dis* 2008; 198:31-4.
28. Svensson A, Bergin AM, Löwhagen GB, Tunbäck P, Bellner L, Padyukov L, et al. A 3'-untranslated region polymorphism in the TBX21 gene encoding T-bet is a risk factor for genital herpes simplex virus type 2 infection in humans. *J Gen Virol* 2008; 89:2262-8.
29. Franzen-Röhl E. In: Diagnosis in aseptic meningitis and immune response in herpes simplex virus infections. Thesis Karolinska Institutet, 2009.
30. Benedetti JK, Corey L, Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Ann Intern Med* 1994; 122:847-54.
31. Aurelius E. Neurological disease in herpes simplex virus type 2 (HSV-2) infection. In: Studahl, Cinque, Bergström, editors. *Herpes simplex viruses*. N.Y.: Taylor and Francis; 2006 p. 317-32.
32. Mommeja-Marin H, Lafaurie M, Scieux C, Galicier L, Oksenhendler E, Molina JM. Herpes simplex virus type 2 as a cause of severe meningitis in immunocompromised adults. *Clin Infect Dis* 2003;37:1527-33.
33. Brenton DW. Hypoglycorrhachia in herpes simplex type 2 meningitis. *Arch Neurol* 1980; 37:317.
34. Schmutzhard J, Merete Riedel H, Zwegberg Wirgart B, Grillner L. Detection of herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, and varicella-zostervirus in skin lesions. Comparison of real-time PCR, nested PCR and virus isolation. *J Clin Virol* 2004; 29:120-6.
35. Danve-Szatanek C, Aymard M, Thouvenot D, Morfin F, Agius G, Bertin I, et al. Surveillance network for herpes simplex virus resistance to antiviral drugs: 3-year follow-up. *J Clin Microbiol* 2004; 42:242-9.
36. Piret J, Boivin G. Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: mechanisms, prevalence, and management. *AAC* 2011, Feb;459-72.
37. Monteyne P, Laterre EC, Sindic CJ. Encephalitis in immunocompetent patients due to herpes simplex virus type 1 or 2: determination by polymerase chain reaction and detection of intrathecal virus-specific oligoclonal antibodies. *Acta Neurol Belg* 1997; 97:233-39.
38. Levy DM, Sagar HJ. Herpes simplex type 2 meningitis treated with acyclovir. *Levy DM, Sagar HJ. Postgrad Med J* 1984; 60:282-3.
39. Schlesinger Y, Tebas P, Gaudreault-Keener M, Buller RS, Storch GA. Herpes simplex virus type 2 meningitis in the absence of genital lesions: improved recognition with use of the polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 1995; 20:842-8.

40. Cohen BA, Rowley AH, Long CM. Herpes simplex type 2 in a patient with Mollaret's meningitis: demonstration by polymerase chain reaction. *Ann Neurol* 1994; 35:112-6.
41. Berger JR. Benign aseptic (Mollaret's) meningitis after genital herpes. *Lancet* 1991; 337:1360-1.
42. Farmakoterapi vid herpes simplex, varicella och herpesinfektioner – behandlingsrekommendationer. Information från Läkemedelsverket 2005; 4:35-47.
43. Lycke J, Malmeström C, Ståhle L. Acyclovir levels in serum and cerebrospinal fluid after oral administration of valacyclovir. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:2438-41.
44. Noska A, Kyrillos R, Hansen G, Hirigoyen D, Williams D. The role of antiviral therapy in immunocompromised patients with herpes simplex virus meningitis. *Clin Infect Dis* 2015; 60(2): 237-42.
45. Corey L, Spear PG. Infections with herpes simplex viruses (1). *N Engl J Med* 1986; 314:686-91.



# Varicella zostervirus (VZV)

## Rekommendationer

### Diagnostik

- Diagnosen ställs med påvisning av VZV-DNA i likvor med PCR och/eller intratekala antikroppar i likvor (AI).
- Vattkoppor, bältros eller fynd av VZV-DNA i hudblåsor ger stöd för diagnosen (CII).
- Vid VZV-orsakad encefalit rekommenderas MRT med diffusionssekvenser för att upptäcka ischemiska förändringar (AII).
- Vid fynd av ischemi bör angiografisk undersökning utföras (DT-angiografi, MRT-angiografi, konventionell angiografi) (AII).

### Behandling

- Vid allvarliga CNS-symptom (myelit, encefalit, hjärninfarkt, svåra fall av cerebellit) ges aciclovir 10-15 mg/kg x 3 i.v. (den lägre dosen till äldre och vid njurinsufficiens) (AIII) i 7-14 dagar (BIII).
- Vid vaskulopati/vaskulit kan steroider övervägas tillsammans med antiviral behandling (BII).
- Vid myelit bör steroider övervägas tillsammans med antiviral behandling (BIII).
- Vid kranialnervs-engagemang (t.ex. Ramsay Hunt syndrom) bör behandling ges med antiviralt läkemedel, i svåra fall i.v. aciklovir 10-15 mg x 3, i lindrigare fall p.o. valaciklovir 1g x 3 och kortikosteroider (BII).
- Vid meningit kan p.o. valaciklovir 1 g x 3 i 7 dagar övervägas (CIII).

## Klinisk bild

Varicella zostervirus (VZV) kan orsaka ett brett spektrum av CNS-infektioner såsom meningit, akut cerebellär ataxi, meningoencefalit, encefalit, myelit, kranialnervsengagemang, encefalopati, hjärnstamsencefalit och hjärninfarkt/hjärnblödning. I en svensk studie av VZV-infektioner i CNS dominerade meningiter och utgjorde en tredjedel av fallen. Därefter var encefaliter/meningoencefaliter och kranialnervsengagemang mest förekommande (1). En del patienter uppvisar flera olika symptombilder exempelvis encefalit och Ramsay Hunt syndrom (kranialnervsengagemang och blåsor).

Ungefär hälften av alla patienter med påvisbara CNS-symptom orsakade av VZV har inga blåsor på huden (1-3). När blåsor förekommer debuterar de oftast innan de neurologiska symptomen. Blåsor kan också utvecklas vid eller efter debuten av neurologiska symptom.

Vid primärinfektion är den vanligaste CNS-komplikationen akut cerebellär ataxi (ACA). Symptomen drabbar företrädesvis förskolebarn och startar oftast inom 1-(3) veckor efter vattkoppsinsjuknande. Barnen kan ha dysartri, bredspårig gång och ataxi i bålen och/eller extremiteterna (4). Meningit, meningoencefalit, kranialnervsengagemang, hjärninfarkt eller encefalit kan också debutera i samband med vattkoppor.

Reyes syndrom är associerat till vattkoppor men är ovanligt numera efter rekommendation att inte administrera acetylsalicylsyra till barn med virusinfektioner. Syndromet kännetecknas av akut encefalopati, förhöjt ammoniak i blod och leverförfettning och anses vara en mitokondriell sjukdom.

Majoriteten av CNS-komplikationer är reaktiverade infektioner och förekommer både hos vuxna och hos barn. Reaktiverad infektion kan ge upphov till meningit, encefalit, meningoencefalit, encefalopati, cerebrovaskulära symptom (hjärninfarkt/blödning) och kranialnervsengagemang. Vid encefalit dominerar

symptom på medvetandesänkning och desorientering medan kramper förekommer hos mindre än en femtedel (1). Hjärnstamsencefalit och myelit är sällsynta komplikationer.

Hjärninfarkt/blödning uppkommer sekundärt till VZV-orsakad vaskulit och förekommer hos både barn och vuxna. Symptomen har rapporterats debutera mellan några dagar till flera månader efter primärinfektion med varicella hos barn (5), medan vuxna nyligen kan ha haft herpes zoster alternativt sakna blåsor. Nyligen har retrospektiva, epidemiologiska studier visat på en ökad risk för stroke under det första halvåret - året efter herpes zoster liksom efter varicella (6-8). Risken är speciellt ökad vid herpes zoster oftalmicus, vilket tidigare beskrivits med ipsilateralt hjärnengagemang och en kontralateral hemipares. Vid varicellaorsakad stroke kan transienta ischemiska attacker (TIA) och reinfarkter förekomma (9).

Bland kranialnerver drabbas framför allt nummer sju och åtta. Facialisparesen är perifer och i ungefär hälften av fallen ses också påverkan på åttonde kranialnerven med yrsel, hörselnedsättning, tinnitus och nystagmus. Paresen är oftast unilateral, men bilateralt engagemang finns beskrivet. Blåsor kan finnas på ytterörat, i hörselgången och mer sällan i gومتaket. Om blåsor är synliga kallas tillståndet Ramsay Hunt syndrom.

Subklinisk infektion i CNS förekommer hos patienter med herpes zoster. I en studie sågs pleocytos i likvor hos 21/46 (46 %) immunkompetenta zosterpatienter utan kliniska tecken på meningit, encefalit eller myelit och VZV-DNA påvisades i likvor med PCR hos 10/42 (24 %) (10).

## **Epidemiologi och virologi**

VZV är ett  $\alpha$ -herpesvirus och tillhör herpesgruppens virus. Man infekteras i tidig ålder och över 98 % av svenska 12-åringar har antikroppar mot VZV (11). Personer som kan vara i riskzonen för primärinfektion i vuxen ålder är de som vuxit upp i tropiska och subtropiska länder där seroprevalensen är lägre än i Sverige (12).

Alla åldrar kan drabbas av neurologiska komplikationer. Akut cerebellär ataxi och meningit påvisas oftare hos barn och yngre vuxna medan encefalit och Ramsay Hunt syndrom företrädesvis drabbar äldre. I den svenska retrospektiva studien av 97 patienter, där diagnosen ställdes med påvisning av VZV-DNA med PCR i likvor, var medianåldern 40 (12-94 år) vid meningit (n=34), 72 (3-86) vid encefalit/meningoencefalit (n=28), 59 (9 mån-81) vid kranialnervs-engagemang (n=20), 38 (13-83) vid encefalopati (n=5), och 63 (3-79) vid cerebrovaskulär infarkt/ blödning (n=6).

Ökad frekvens av CNS-komplikationer orsakade av VZV har observerats sista årtiondet och beror sannolikt på förbättrad diagnostik med gendetektion och kännedom om att CNS-symptom förekommer utan att patienten har tecken på blåsbildning i huden (1-3).

Ökad frekvens av CNS-komplikationer efter vattkoppor har observerats i studier bland annat i Italien (13). I Tyskland har man i en nationell studie sett att CNS-symptom, i form av akut cerebellär ataxi, meningit och encefalit, är vanligare komplikationer än hud- och mjukdelsinfektioner (4). ACA är vanligast och drabbar cirka 1/4000 vattkopps-infekterade barn (14).

Incidensen av encefalit i samband med vattkoppor hos barn uppges till 0,2/100 000 i en studie från Storbritannien och Irland (15). Rapporterna kommer framför allt från länder som inte har allmän vaccination mot vattkoppor. I studier av patienter med misstänkt viral CNS-infektion har VZV-DNA påvisats i likvor i varierande frekvens upp mot 10 %. I en finsk studie av 144 aseptiska meningiter påvisades VZV-DNA i likvor hos 8 % av patienterna (16). Låg frekvens av VZV-utlöst encefalit påvisades i en studie från USA där man vaccinerar mot vattkoppor sedan 1995 (17).

## Patogenes

Det är oklart om virus sprids till hjärnan hematogent genom T-celler eller neuronalt eller via en kombination av spridningssätten. VZV-DNA kan påvisas i likvor samtidigt som de neurologiska symptomen utvecklas. VZV-DNA-negativa fall har beskrivits där patienterna oftast var lumbalpunkterade sent i förloppet och diagnosen ställts genom påvisning av intratekala antikroppar mot VZV (18).

ACA har tidigare ansetts vara en immunologisk reaktion på vattkoppsinfektion, men en direkt påverkan av virus är inte utesluten. Det finns en studie där VZV-DNA påvisats i likvor hos barn med kvalitativ PCR i 3 av 5 fall (19) och cerebellitsymptomen kan i sällsynta fall debutera innan vattkoppsutslagen (20).

Vid vaskulopati/vaskulit misstänks virus spridas via afferenta fibrer från trigeminusgangliet till blodkärlen i hjärnan (21). Obduktionsstudier av immunsupprimerade patienter med herpes zoster och neurologiska symptom har påvisat vaskulopati i små och stora artärer i hjärnan och VZV-antigen har detekterats i artärerna (22, 23). VZV-DNA har också detekterats i artärvägg post mortem i studier av immunkompetenta med fördröjd kontralateral hemipares och då företrädesvis i de stora artärerna (24). Det är en stor variation av utbredningen och graden av inflammation och nekros i blodkärlen vid obduktion (21). Både ischemiska och hemorragiska infarkter ses i såväl grå som vit substans kortikalt och subkortikalt (21, 23). Mycket talar för att flera CNS-manifestationer av VZV- CNS-infektion, inklusive encefalit, är associerade med vaskulopati/vaskulit (25, 26). Kronisk VZV-vaskulopati kan leda till aneurysmutveckling, cervikal arteriell dissektion och subarachnoidalblödning (25). Vid myelit är patogenesen okänd och inte systematiskt studerad då det är en ovanlig sjukdom. Både direkt viral invasion av ryggmärgsceller och/eller en vaskulär infektion med ischemisk nekros är möjlig (27).

Utbredningen av VZV-vaskulopati hos immunkompetenta är inte enbart lokaliserad till stora kärl vilket man tidigare trott (24). I en studie där 23 av 30 patienter med VZV-vaskulopati undersökts med cerebral angiografi sågs patologiska förändringar i både stora och små artärer hos 10/19 immunkompetenta, i små artärer hos 6/19 och enbart i stora artärer hos bara 3 (28).

## Immunosupprimerade

Eftersom nedsatt T-cellsfunktion predisponerar för herpes zoster riskerar immunsupprimerade individer (HIV/AIDS, transplanterade, behandling med immunsuppressiva läkemedel) i högre utsträckning att få disseminerad infektion med viremi och organengagemang inklusive CNS-komplikationer (26, 27). Patienter med autoinflammatoriska eller autoimmuna sjukdomar, med eller utan immunsuppressiv behandling, kan drabbas av CNS-komplikationer till följd av grundsjukdomen där symtomen och de radiologiska fynden kan vara snarlika VZV CNS-vaskulopati. Herpesvirusinfektioner i CNS har nyligen rapporterats hos patienter behandlade med natalizumab (Mb Crohn, multipel skleros). Vid behandling sänks kvoten CD4(+)/CD8(+) T-lymfocyter i likvor och därmed minskar skyddet mot allvarlig och fatal infektion (28).

## Diagnostik

Vid meningit, ACA, meningoencefalit, encefalit, myelit, kranialnervs-engagemang, encefalopati, eller hjärnstamsencefalit bör VZV-diagnostik utföras liksom vid herpes zoster eller vattkoppor och samtidiga CNS-symptom. Vid infarkt eller blödning i hjärnan hos barn bör VZV i CNS vara en differentialdiagnos. Hos vuxna som insjuknat med hjärninfarkt och saknar cerebrovaskulära riskfaktorer bör VZV beaktas som orsak.

## Likvorfynd

Likvor uppvisar oftast mononukleär pleocytos och förhöjt protein. I den svenska studien var medianvärdet på likvorprotein vid VZV-meningit 1 070 mg/L och vid encefalit/meningoencefalit 800 mg/L och 400 mg/L vid

kranialnervsengagemang. Vid vaskulopati förekommer det att pleocytos saknas hos såväl immunkompetenta som immunsupprimerade (29).

#### *Etiologisk diagnostik*

Den virologiska diagnosen ställs i akutskedet med påvisning av VZV-DNA med PCR i likvor och påvisning av intratekala antikroppar.

#### *Påvisning av VZV-DNA med PCR*

Sensitiviten och specificiteten för PCR-diagnostiken är inte systematiskt undersökt. Vid CNS-vaskulopati och sent i förloppet anses sensitiviteten vara låg. I en studie av 30 patienter med CNS-vaskulopati där misstanken väckts om VZV-genes var kvalitativ PCR positivt hos 3/19 immunkompetenta patienter (29). I en annan studie, där 34 patienter med herpes zoster och olika CNS-symptom var inkluderade, var 15 av 34 PCR-negativa. Fyra av de 15 var lumbalpunkterade första veckan, medan de övriga 11 var provtagna mer än en vecka efter blåsdebut (18). Kvantitativ realtids-PCR används numera och verkar vara mer sensitiv än kvalitativ PCR (1). Vid svåra VZV CNS-infektioner såsom encefalit och meningoencefalit har höga nivåer av VZV-DNA i likvor påvisats i akut skede (1, 30, 31). I det svenska materialet hade även meningiterna höga nivåer medan patienter med kranialnervs-engagemang hade signifikant lägre nivåer. Kvantitativ PCR kan vara användbart för att monitorera virologisk respons på antiviral terapi med sjunkande VZV-DNA-mängder i likvor under behandlingen och negativitet efter avslutad behandling.

VZV-DNA påvisat med PCR i sekret från hudblåsor kan användas till stöd för diagnos. VZV-DNA i serum har visats vara positivt hos nästan hälften av patienter med VZV CNS-infektion, vanligare vid encefalit (Grahns, Bergström, Studahl, 2016). Hos patienter med herpes zoster har saliv-PCR visats vara positiv för VZV-DNA medan kontroller var negativa (32). Även studier av kranialnervs-engagemang med eller utan blåsor har visat att saliv-PCR är positivt hos både barn och vuxna med eller utan synliga blåsor i varierande frekvens (33, 34), medan kontroller varit negativa (35).

#### *Virusisolering, antigenpåvisning*

Virusisolering av VZV används i forskningssyfte eller vid misstanke på viral resistens och har i diagnostiken ersatts av PCR. PCR ersätter numera även antigenpåvisning med immunofluorescens.

#### *Påvisning av antikroppar mot VZV*

Vid primärinfektion påvisas IgM (immunofluorescens, ELISA) i hög utsträckning i serum. Påvisning av VZV-specifik intratekal antikroppsproduktion (samtidig analys av serumprov) är speciellt värdefull i de ofta sent provtagna fall där VZV-DNA inte kan påvisas i likvor, och vid reaktiverad infektion när IgM-antikroppar kan saknas i serum. I en studie av patienter med CNS-symptom och herpes zoster kunde antikroppar i likvor inte påvisas under första sjukdomsveckan utan först efter 7 dagar (18). I Nagels studie av 30 patienter med CNS-vaskulopati hade 17/19 immunkompetenta patienter VZV-specifika intratekala antikroppar. Intratekala antikroppar mot HSV kunde inte påvisas (29). Intratekala antikroppar mot VZV har tidigare kunnat påvisas hos patienter med herpesencefalit samtidigt som HSV-antikroppar detekteras och vice versa, vilket visats bero på korsreaktivitet (36-38).

### **Neuroradiologi**

De radiologiska fynden finns främst beskrivna som fallrapporter och fallserier i litteraturen. MRT kan påvisa kontrastuppladdningar i hjärna, hjärnstam eller ryggmärg, men kan även vara normal vid encefalit, myelit och Ramsay Hunt syndrom. Förändringarna kan vara lokaliserade i såväl vit som grå substans och kan även ses på gränsen mellan vit och grå substans (39). Vid meningoencefalit associerad med primärinfektion kan MRT visa

diffusa, multifokala förändringar, som även involverar cortex, på T2-viktade bilder (40), medan radiologiska undersökningar oftast är normala vid cerebellit. Vid kranialnervs-engagemang kan kontrastuppladdning ses vid sjunde och åttonde kranialnerven (40). Vid myelit är det vanligt att MR och/eller DT visar lesioner (41).

CNS-vaskulit kan vara svår att visualisera men DT-angiografi eller MR-angiografi kan visa segmentella konstriktioner, ocklusioner och kaliberväxlingar oftast i de proximala delarna av a. cerebri media och a. cerebri anterior (29). Hjärninfarkter eller blödningar kan ibland observeras i samma område (40). MRT med diffusionsssekvenser ökar sensitiviteten vid ischemiska förändringar (42). Vid misstanke på VZV-orsakad CNS-vaskulit bör undersökning med MRT-angiografi (MRA) eller DT-angiografi utföras. Om inte MRA eller DT-angiografi är diagnostisk går man vidare med konventionell cerebral angiografi som är en mer känslig metod, särskilt vid småkärlsengagemang (43).

### **Profylax**

Vaccination med levande attenuerat varicella zostervirus minskar frekvensen av symptomgivande primärinfektioner och sannolikt därmed även komplikationer, dock har inga specifika studier avseende CNS-komplikationer utförts. Encefalitstudier i vaccinerad befolkning visar på låg incidens av encefalit orsakad av VZV (17), medan det är vanligare i länder som inte har vaccinerat (16). Zostervaccinet, som registrerades i EU 2006 och blev tillgängligt i Sverige hösten 2013, minskar frekvensen herpes zoster hos äldre och minskar sannolikt även neurologiska komplikationer (44). Det pågår prövningar av vaccin baserat på glykoprotein E med lovande resultat avseende skydd mot herpes zoster (45).

### **Behandling**

Det saknas behandlingsstudier av varicella zostervirusinfektioner i CNS. Vid allvarliga CNS-symptom (myelit, encefalit, hjärninfarkt, svåra fall av cerebellit) ges intravenöst aciklovir 10-15 mg/kg x 3 i.v. till vuxna i 7-14 dagar. Varicella zostervirus är mindre känsligt än herpes simplexvirus för aciklovir och högre doser kan därför behövas. Kontroll av njurfunktionen bör göras då kreatininstegring kan inträffa vid högre doser speciellt hos äldre eller patienter med redan nedsatt njurfunktion. Ackumulering av metaboliter av aciklovir i likvor kan ge neuropsykiatriska biverkningar (46). Immunsupprimerade individer behöver sannolikt längre behandling än immunkompetenta och kan behöva profylax efter behandlingen. Vid vaskulopati/ vaskulit rekommenderas tillägg med glukokortikoider (25). Val av glukokortikoid, doser och längd av behandlingen får avgöras individuellt. Förslagsvis ges prednisolon eller prednison (Deltison®) 1 mg/kg/ dag p.o. i nedtrappande dos under 7-10 dagar alternativt metylprednisolon 1 g i.v. dagligen i 3-5 dagar (47).

Även vid kranialnervs-engagemang anses att kortikosteroider bör läggas till den antivirala terapin, men randomiserade studier saknas. Två icke randomiserade behandlingsstudier vid Ramsay Hunt syndrom har visat att aciklovir/valaciclovir och kortison ger signifikant bättre utläkning än kortison enbart (48, 49). Den största studien omfattade 138 patienter varav 91 erhöll metylprednisolon i 7 dagar + aciklovir 4 g peroralt dagligen i en vecka och 47 patienter fick enbart steroider i samma dos. 82/91 läkte med aciklovir plus metylprednisolon jämfört med 30/47 med enbart metylprednisolon och skillnaderna var statistiskt signifikanta (48). Tidig behandling d.v.s. inom 3 dagar efter debut av facialis pares har rapporterats ge utläkning i större utsträckning än behandling insatt mer än 4 dagar efter debut av facialis pares (50).

### **Prognos**

Det finns få studier med långtidsuppföljning efter CNS-infektioner orsakade av VZV. Vid meningit anses prognosen oftast god, men långdragen huvudvärk förekommer. Vid encefalit var dödligheten upp till 35 % utan behandling i tidigare studier men lägre i senare studier när patienterna behandlats med antivirala läkemedel. I den svenska studien av patienter med VZV-infektion i CNS var den totala mortaliteten endast

2 % (2/97), men 9 % (2/22) i gruppen med encefalit. Långdragna resttillstånd, upp till 3-6 månader, sågs hos 25 respektive 12 patienter av 50 uppföljda (1). Prognosen är varierande; allt från självläkning till kvarstående neurologiska restsymptom i form av kognitiv nedsättning och försämrat minne (26, 51). Vid akut cerebellär ataxi är prognosen oftast god med tillfrisknande inom 2-4 veckor, i undantagsfall längre. Långtidsuppföljning av barn efter ACA saknas.

Patienter med Ramsay Hunt syndrom löper stor risk att få bestående hörselnedsättning och defektläkning av ansiktsförslamningen speciellt vid komplett pares då endast 10 % (7/67) läkte ut utan behandling (52). Med behandling (kortison och antiviralt läkemedel) läkte facialisparesen ut i 90 % (82/91 patienter) i den största publicerade studien (48). Vid hjärninfarkt efter varicella beskrivs varierande prognos med förbättring hos de flesta, dock förekommer recidiv i form av ischemiska attacker eller reinfarkter (9).

#### Referenser:

1. Persson A, Bergström T, Lindh M, Studahl M. Varicella-zoster virus CNS disease – viral load, clinical manifestations and sequels. *J Clin Virol* 2009; 46: 249-53.
2. Bergström T. Polymerase chain reaction for diagnosis of varicella zoster virus central nervous system infections without skin manifestations. *Scand J Infect Dis Suppl* 1996; 100:41-5.
3. Koskiniemi M, Piiparinen H, Rantalaiho T, Eränkö P, Färkkilä M, Räihä K, Salonen EM, Ukkonen P, Vaheri A. Acute central nervous system complications in varicella zoster virus infections. *J Clin Virol* 2002; 25:293-301.
4. Ziebold C, von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt HJ. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: A 1-year survey. *Pediatrics* 2001; 108:1-6.
5. Braun KP, Bulder MM, Chabrier S, Krikham FJ, Uiterwaal CS, Tardieu M, Sebire G. The course and outcome of unilateral arteriopathy in 79 children with ischaemic stroke. *Brain* 2009; 132:544-7.
6. Kang JH, Ho JD, Chen YH, Lin Hc. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population-based follow-up study. *Stroke* 2009; 40(11): 3443-8.
7. Langan SM, Minassian C, Smeeth L, Thomas SL. Risk of stroke following herpes zoster: a self-controlled case-series study. *Clin Infect Dis* 2014; 58(11): 1497-503.
8. Thomas SL, Minassian C, Ganesan V, Langan SM, Smeeth L. Chickenpox and risk of stroke: a self-controlled case series analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 59(1): 61-8.
9. Hattori H, Higuchi Y, Tsuji M. Recurrent strokes after varicella. *Ann Neurol* 2000; 47:136.
10. Haanpää M, Dastidar P, Weinberg A, Lapinlampi A, Laippala P, Nurmikko T. CSF and MRI findings in patients with acute herpes zoster. *Neurology* 1998; 51:1405-11.
11. Svahn A, Berggren J, Parke A, Storsaeter J, Thorstensson R, Linde A. Changes in sero-prevalence to four herpes-viruses over 30 years in Swedish children aged 9-12 years. *J Clin Virol* 2006; 37: 118-23.
12. Sauerbrei A. Differences in varicella-zoster virus seroepidemiology between temperate and tropical regions. *Indian J Med Sci* 2007; 61:123-4.
13. Frenos S, Galli L, Chiappini E, de Martino M. An increasing incidence of chickenpox central nervous system complications in children: What's happening in Tuscany? *J Clin Virol* 2007; 38:358-61.
14. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, et al. Population-based studies of varicella complications. *Pediatrics*; 1986; 78:723-7.
15. Cameron JC, Allan G, Johnston F, Finn A, Heath PT, Booy R. Severe complications of chickenpox in hospitalised children in the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2007; 92:1062-6.
16. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilainen P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology* 2006; 66:75-80.
17. Glaser CA, Gilliam S, Schnurr D, Forghani B, Honarmand S, Khetsuriani N, Fischer M, Cossen CK, Anderson LJ. In search of encephalitis etiologies: Diagnostic challenges in the California Encephalitis Project, 1998-2000. *Clin Infect Dis* 2003; 36:731-42.
18. Gregoire SM, van Pesch V, Goffette S, Peeters A, Sindic CJ. Polymerase chain reaction analysis and oligoclonal antibody in the cerebrospinal fluid from 34 patients with varicella-zoster virus infection of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:938-42.
19. Puchhammer-Stöckl E, Popow-Kraupp T, Heinz FX, Mandl CW, Kunz C. Detection of varicella-zoster virus DNA by nested polymerase chain reaction in the cerebrospinal fluid of patients suffering from neurological complications associated with chickenpox or herpes zoster. *J Clin Microbiol* 1991; 29:1513-6.

20. Dangond F, Engle E, Yessayan L, Sawyer MH: Pre-eruptive varicella cerebellitis confirmed by PCR. *Pediatr Neurol* 1993; 9:491-3.
21. Kleinschmidt-DeMasters BK, Gilden DH. Varicella-zoster virus infections of the nervous system. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125:770-80.
22. Linneman CC, Alvira MM. Pathogenesis of varicella-zoster angiitis in the CNS. *Arch Neurol* 1980; 37:239-40.
23. Amlie-Lefond C, Kleinschmidt-DeMasters BK, Mahalingam R, Davis LE, Gilden DH. The vasculopathy of varicella-zoster virus encephalitis. *Ann Neurol* 1995; 37:784-90.
24. Melanson M, Chalk C, Georgevich L, Fett K, Lapierre Y, Duong H, Richardson J, Marineau C, Rouleau GA. Varicella zoster-virus DNA in CSF and arteries in delayed contralateral hemiplegia: evidence for viral invasion of cerebral arteries. *Neurology* 1996; 47:569-70.
25. Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurology* 2009; 8:731-40.
26. Grahm A, Studahl M. Varicella-zoster virus in the central nervous system – prognosis, diagnostics and treatment. Review. *Journal of Infection*, 2015; 71(3):281-93.
27. Gilden DH, Klein-Schmidt-DeMasters BK, LaGuardia LL, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurological complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *New Engl J Med* 2000; 342(9): 635-45.
28. Fine A, Sorbello A, Kortepeter C, Scarazzini L. Central nervous system herpes simplex and varicella zoster virusinfections in natalizumab-treated patients. *Clin Infect Dis*. 2013 Sep;57(6):849-52.
29. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, Wellish MC, Forghani B, Schiller A et al. The varicella zoster virus vasculopathies: Clinical, CSF, imaging, and virologic features *Neurology* 2008; 70: 853-60.
30. Aberle SW, Aberle JH, Steininger C, Puchhammer-Stöckl E. Quantitative real time PCR detection of varicella-zoster virus DNA in cerebrospinal fluid in patients with neurological disease. *Med Microbiol Immunol* 2005; 194:7-12.
31. Rottenstreich A, Oz ZK, Oren I. Association between viral load of varicella zoster virus in cerebrospinal fluid and the clinical course of central nervous system infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 79(2): 174-7.
32. Mehta SK, Tying S, Gilden DH, Cohrs RJ, Leal MJ, Castro VA et al. Varicella-zoster virus in the saliva of patients with herpes zoster. *J Infect Dis* 2008; 197:654-7.
33. Furuta Y, Othani F, Aizawa H, Fukuda S, Kawabata H, Bergström T. Varicella-zoster virus reactivation is an important cause of acute peripheral facial paralysis in children. *Pediatr Infect Dis* 2005; 24:97-101.
34. Yamakawa Y, Hamada M, Takeda T. Different real-time PCR assays could lead to different result of detection of varicella-zoster virus in facial palsy. *J Virol Methods* 2007; 139:227-9.
35. Furuta Y, Fukuda S, Suzuki S, Ttakasu T, Inuyama Y, Nagashima K. Detection of varicella-zoster virus DNA in patients with acute peripheral facial palsy by the poly-me-rase chain reaction, and its use for early diagnosis of zoster sine herpete. *J Med Virol* 1997; 52(3):316-9.
36. Sköldenberg B, Alestig K, Burman L, Forkman A, Lövgren K, Norrby R, et al. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. *Lancet* 1984; ii: 707–11.
37. Aurelius E, Forsgren M, Skoog E, Sköldenberg B. Serodiagnosis of herpes simplex encephalitis by antibody capture enzyme-linked immunosorbent assay. *Serodiagnosis and Immunotherapy in Infection Disease* 1989; 3:249-58.
38. Grahm A, Studahl M, Nilsson S, Thomsson E, Bäckström M, Bergström T. Varicella-zoster virus (VZV) glycoprotein E is a serological antigen for detection of intrathecal antibodies to VZV in central nervous system infections without cross reaction to herpes simplex virus 1. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18(8): 1336.
39. Kleinschmidt-DeMasters BK, Amlie-Lefond C, Gilden DH. The pattern of varicella zoster virus encephalitis. *Hum Pathol* 1996; 27(9): 927-38.
40. Tien RD, Felsberg GJ, Osumi AK. Herpesvirus infections of the CNS: MR findings. *Am J Radiol* 1993; 161:167-176.
41. Hung CH, Chang KH, Kuo HC, HuanCC, Liao MF, Tsai YT, et al. Features of varicella zoster virus myelitis and dependence on immune status. *J Neurol Sci* 2012; 318 (1-2):19-24.
42. Moustafa RR, Baron JS. Clinical review: imaging in ischemic stroke-implications for acute management. *Crit Care* 2007; 11(5): 227.
43. Salvarani C, Brown Jr RD, Calamia KT, Christianson TJ, Weigand SD, Miller DV, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007; 62(5):442-51.
44. Oxman MN, Levin JM, Johnson GR, Schmacker KE, Straus SE, Gelb LD et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352:2271-84.
45. Lai H, Cunningham AL, Godeaux O, Chilbek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015; 372(22): 2087-96.

46. Helldén A, Lycke J, Vander T, Svensson JO, Odar-Cederlöf I, Ståhle L. The aciclovir metabolite CMMG is detectable in the CSF of subjects with neuro-psychiatric symptoms during aciclovir and valaciclovir treatment. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:945-9.
47. Gilden D. Varicella zoster virus and central nervous system syndromes. *Herpes* 11 suppl. 2, 2004: 89A-94A.
48. Kinishi M, Amatsu M, Mohri M, Saito M, Hasegawa T, Hasegawa S. Acyclovir improves recovery rate of facial palsy in Ramsay Hunt syndrome. *Auris Nasus Larynx* 2001; 28:223-6.
49. Furuta Y, Othani F, Mesuda Y, Fukuda F, Inuyama Y. Early diagnosis of zoster sine herpete and antiviral therapy for the treatment of facial palsy. *Neurology* 2000; 55:708-10.
50. Murakami S, Hato N, Horiuchi J, Honda N, Gyo K, Yanagihara N. Treatment of Ramsay Hunt syndrome with acyclovir-prednisone: significance of early diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 1997; 41:353-7.
51. Grahn A, Nilsson S, Nordlund A, Linden T, Studahl M. Cognitive impairment 3 years after neurological Varicella-zoster virus infection - a long-term case control study. *J Neurol*, 2013 ;260(11):2761-9.
52. Devriese PP, Moesker WH. The natural history of facial paralysis in herpes zoster. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1988; 13:289-98.



# Cytomegalovirus (CMV)

## Rekommendationer

- Diagnostik av CMV-infektion sker med påvisning av CMV-DNA i likvor med PCR (BII).
- Vid CMV-encefalit eller -myelit bör antiviral behandling ges med i första hand ganciklovir intravenöst (5 mg/kg i.v. 2 ggr per dag) (BIII) i minst 10-14 dagar (CIII)
- Vid terapivikt kan behandling med foscarnet övervägas (CIII)

## Klinisk bild

Primärinfektion med cytomegalovirus (CMV) är ofta asymptomatisk, men kan ge långdragen feber, huvudvärk, led- och muskelsmär, framför allt vid infektion i vuxen ålder, och kompliceras i sällsynta fall av CNS-engagemang. CMV-infektion i CNS manifesteras oftast som meningit, encefalit eller myelit. Hos HIV-patienter förekommer även retinit samt polyradikulopati i nedre extremiteterna, med svaghet och parestesier som progredierar till pares (5). CMV-encefalit debuterar akut med feber och huvudvärk i kombination med neurologiska symptom som personlighetsförändring, förvirring, medvetandepåverkan, kramper, pareser i extremiteter eller kranialnervspåverkan (1,2,6).

Allvarliga symptom av CMV-infektion ses främst hos immunsupprimerade patienter och hos barn som infekterats kongenitalt, men neurologiska komplikationer förekommer även hos immunkompetenta (1,2,6). Detta vårdprogram gäller främst immunkompetenta vuxna, men översiktsartiklar gällande immunsupprimerade återfinns i referenslistan (3,4).

## Epidemiologi

I Sverige smittas 30-40 % av CMV under det första levnadsåret, sannolikt främst från modern via amning eller saliv. Seroprevalensen fortsätter därefter att stiga i relativt jämn takt för att hos medelålders individer nå 70-80 %. Meningit eller encefalit orsakad av CMV är ovanlig hos immunfriska och ses bara hos 0-0,3 % av fallen i större sammanställningar av patienter med encefalit (7,8). Hos immunsupprimerade är CMV en av de viktigaste opportunisterna, men encefalit är ändå en relativt ovanlig manifestation (5).

## Virologi

CMV tillhör gruppen betaherpesvirus. Efter primärinfektionen etableras en livslång latens där virus ligger vilande i monocyter och endotelceller. Virus reaktiveras därefter sannolikt ofta asymptomatiskt.

## Diagnostik

### Likvorfynd

Likvor uppvisar lätt till måttlig pleocytos med dominans av monocytära celler, normal eller något stegrad albuminhalt och normal eller lätt sänkt glukosnivå (1).

## Etiologisk diagnostik

### PCR

Detektion av CMV DNA med PCR i likvor rekommenderas för diagnostik. Ett positivt svar talar starkt för CMV-associerad sjukdom. Påvisat CMV DNA i serum eller helblod är ett mer ospecifikt fynd. Detta talar för en reaktivering (eller primärinfektion) av CMV, men behöver inte vara associerat med symptom.

### *Antikroppsanalys i serum och likvor*

Serologi är av begränsat värde hos encefalitpatienten i det akuta skedet. IgG mot CMV påvisar genomgången infektion, men ses först några veckor efter infektionen. IgM kan vara positivt i akutskedet vid primärinfektion samt vid reaktivering, men antikroppssvaret kan också dröja upp till ett par veckor. Falskt positiva IgM-reaktioner förekommer, framför allt pga korsreaktivitet med andra herpesvirus och inflammatoriska/immunologiska tillstånd. Eftersom CNS-symptom av CMV kan uppträda vid såväl primärinfektion som reaktivering kan alltså antikroppsmönstret vid insjuknandet se ut på flera olika sätt. Påvisande av intratekal antikroppsproduktion, med analys av CMV-antikroppar i serum och likvor från både akut- och konvalescensfas, kan i efterhand verifiera diagnosen CMV-encefalit (9). Hos immunsupprimerade är serologiska metoder otillförlitliga.

### **Behandling**

Kontrollerade behandlingsstudier av CNS-infektioner orsakade av CMV saknas, särskilt hos immunkompetenta. Vid CMV-encefalit eller -myelit rekommenderas behandling med ganciklovir (5 mg/kg i.v. 2 ggr per dag i minst 10-14 dagar) (5,10). Hos immunsupprimerade avgörs behandlingstidens längd utifrån både det kliniska och virologiska svaret, och behov av eventuell uppföljande underhållningsbehandling styrs av patientens grunddiagnos och immunstatus (11). Benmärgssuppression och njurpåverkan är vanligt förekommande biverkningar varför blodstatus och kreatinin skall följas fortlöpande och kompletteras med koncentrationsbestämning vid behov. Framför allt stamcellstransplanterade patienter löper risk att utveckla uttalad neutropeni.

Valganciklovir är en s.k. prodrug till ganciklovir, med betydligt högre biotillgänglighet vid per oral tillförsel. Farmakokinetiska studier har visat att 900 mg valganciklovir peroralt ger liknande serumkoncentrationer av ganciklovir som efter intravenös tillförsel av 5 mg ganciklovir per kg kroppsvikt (12) och vid behandling av CMV-retinit har valganciklovir visats vara lika effektivt som ganciklovir (13). Däremot saknas studier på behandling av CNS-infektion med valganciklovir.

Andra medel som har aktivitet mot CMV är foscarnet och cidofovir. In vitro verkar foscarnet ha en synergistisk effekt med ganciklovir, varför kombinationsbehandling har föreslagits (14). Dock har man i en randomiserad, kontrollerad studie av transplantationspatienter inte kunnat påvisa någon vinst med att ge ganciklovir och foscarnet jämfört med enbart ganciklovir. Däremot gav kombinationsbehandling fler biverkningar (15). Foscarnet är njurtoxiskt och kan ge elektrolytrubbningar och extra hydrering och laboratorieövervakning krävs. För cidofovir finns mycket begränsad erfarenhet av användning på denna indikation och dokumentation om penetration till CNS saknas. Aciklovir används som profylax, men har inte tillräcklig effekt vid symptomatisk infektion. Resistensutveckling mot antivirala medel förekommer hos immunsupprimerade som står på långtidsbehandling eller profylax men ses i princip aldrig hos immunkompetenta (4,16,17).

### **Prognos**

Hos immunkompetenta är prognosen oftast gynnsam. Majoriteten tillfrisknar fullständigt, med eller utan antiviral behandling, men såväl neurologiska resttillstånd som död i fulminant encefalit finns beskrivet. I samband med immunsuppression är CMV-encefalit ett allvarligt tillstånd där utgången till stora delar avgörs av patientens immunstatus.

**Referenser:**

1. Arribas JR, Storch GA, Clifford DB, Tselis AC. Cytomegalovirus encephalitis. *Ann Intern Med* 1996; 125:577-87.
2. Studahl M, Ricksten A, Sandberg T, Bergström T, Elowson S. Cytomegalovirus encephalitis in four immunocompetent patients. *Lancet* 1992; 340:1045-6.
3. Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, Engelhard D, Reusser P, et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transpl* 2008;42:227-40.
4. Reddy SM, Winston DJ, Territo MC, Schiller GJ. CMV central nervous system disease in stem-cell transplant recipients: an increasing complication of drug-resistant CMV infection and protracted immunodeficiency. *Bone Marrow Transpl* 2010;45(6):979-84.
5. Griffiths P. Cytomegalovirus infection of the central nervous system. *Herpes* 2004; 11:95A-104A.
6. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology* 2008; 5:47.
7. Mailles A, Stahl J. Infectious encephalitis in France: a national prospective study. *Clin Infect Dis* 2009;49:1838-47.
8. Granerod J, Ambrose H, Davies N, Clewley J, Walsh A, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicenter, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:835-44.
9. Boivin G. Diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system. *Herpes*. 2004; 11:48A-56A.
10. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 47:303-27.
11. Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer: Farmakologisk behandling av cytomegalovirusinfektioner – uppdaterad rekommendation. 2010; (21)2:16-27.
12. Brown F, Banken L, Saywell K, Arum I. Pharmacokinetics of valganciclovir following multiple oral dosages of valganciclovir in HIV- and CMV-seropositive volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37(2):167-176.
13. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, Woltz RA, Macey K, Georgiou P et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002; 346(15):1119-1126.
14. Drew WL. Is combination antiviral therapy for CMV superior to monotherapy? *J Clin Virol* 2006; 35:485-8.
15. Mattes FM, Hainsworth EG, Geretti AM, Nebbia G, Prentice G, Potter M et al. A randomized, controlled trial comparing ganciclovir to ganciclovir plus foscarnet (each at half dose) for pre-emptive therapy of cytomegalovirus infection in transplant recipients. *J Infect Dis* 2004; 189:1355-61.
16. Drew WL, Miner RC, Busch DF, Follansbee SE, Gullett J, Mehalko SG et al. Prevalence of resistance in patients receiving ganciclovir for serious cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 1991; 163:716-9.
17. Erice A. Resistance of human cytomegalovirus to antiviral drugs. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:286-97.

# Epstein-Barrvirus (EBV)

## Rekommendationer

- Diagnostik av CNS-infektion med EBV sker med påvisning av EBV-DNA i likvor med PCR (BIII).
- Vid EBV-meningit rekommenderas inte behandling med antivirala medel (DIII).
- Vid EBV-encefalit har nyttan av antiviral behandling inte kunnat visas, men i allvarigare fall kan behandling övervägas (CIII).
- Vid EBV-encefalit kan behandling med steroider, som singelbehandling eller i kombination med antivirala medel, övervägas (CIII).

## Klinisk bild

De flesta träffar på Epstein-Barrvirus (EBV) i barndomen och får då i regel en asymptomatisk infektion. Ungdomar och vuxna löper ungefär 50 % risk att insjukna i mononukleos i samband med primärinfektion. EBV-infektion i CNS kan uppträda även helt utan samtidiga symptom från luftvägar, lymfkörtlar eller andra organ. En rad olika neurologiska manifestationer har beskrivits, såsom encefalit, meningit, cerebellit, polyradikulit, myelit, kranialnervspåverkan och perifer neuropati. CNS-engagemang är sannolikt vanligast i samband med primärinfektion, men kan uppträda även vid reaktiverad infektion. Primära CNS-lymfom och annan lymfoproliferativ sjukdom är viktiga EBV-relaterade manifestationer hos immunsupprimerade patienter.

## Epidemiologi

Seroprevalensen i vuxen befolkning är högre än 90 %. Asymptomatiska reaktiveringar av den latent infektionen är vanligt förekommande och virus utsöndras då i saliv och kan smitta nya individer. Frekvensen CNS-komplikationer i samband med mononukleos varierar i olika studier men ligger sannolikt under 1 %. I större studier av patienter med meningit eller encefalit ligger andelen fall orsakade av EBV på 0,3-5 % (1-4).

## Virologi

EBV är ett gammaherpesvirus som efter primärinfektion etablerar livslång latens i B-lymfocyter.

## Diagnostik

### *Likvorfynd*

I likvor ses lätt monocytär pleocytos, normal eller lätt stegrad albuminhalt och normal glukosnivå. Atypiska lymfocyter kan ses i perifert blod, och har ibland påvisats i likvor.

## Etiologisk diagnostik

### *PCR*

Detektion av EBV-DNA i likvor med PCR rekommenderas vid misstanke om EBV-infektion i CNS. Ett positivt svar bör tolkas med viss försiktighet, då det förekommer att EBV påvisas i likvor utan fastställd klinisk betydelse (3,5), ofta i samband med andra CNS-sjukdomar. Kvantitativ PCR-analys kan komma att underlätta tolkningen, då encefalit orsakad av EBV sannolikt ger höga virusmängder i likvor (6). Hos immunsupprimerade, främst allogent benmärgstransplanterade, kan stigande mängder EBV DNA i blod och likvor i första hand indikera lymfoproliferativ sjukdom (7,8).

### *Antikroppsanalys i serum och likvor*

Antikroppsanalys i serum kan skilja primärinfektion från reaktivering. "Monospot" kan påvisa heterofila antikroppar i tidig sjukdomsfas hos en majoritet av vuxna patienter. Dessa antikroppar bildas av EBV-infekterade B-lymfocyter och är inte EBV-specifika.

EBV-specifika antikroppar mot virusantigenen VCA och EBNA (och i vissa fall även EA) kan analyseras i serum och i likvor. I fall där signifikansen av ett positivt PCR-svar är svårbedömd kan påvisad intratekal antikroppsproduktion mot EBV stärka misstanken om aktuell EBV-infektion i CNS.

### **Behandling**

Alla kända antivirala medel mot herpesvirus (aciclovir, ganciklovir, foscarnet) hämmar effektivt replikationen av EBV in vitro. Vid mononukleos ser man dock ingen klinisk effekt av antiviral behandling, utan symptomen är sannolikt cytokinmedierade (9). Kontrollerade studier av antiviral behandling vid EBV-orsakad meningit eller encefalit saknas. Vid EBV-meningit rekommenderas inte behandling med antivirala medel (10,11). Även vid EBV-encefalit är nyttan av antiviral behandling tveksam. I allvarligare fall kan behandlingsförsök övervägas, då det finns fallbeskrivningar med framgångsrik behandling med aciklovir eller ganciklovir (12,13).

Behandling med steroider har vid mononukleos kopplats till en något ökad risk för neurologiska komplikationer (14). Vid en utvecklad EBV-encefalit finns däremot fallrapporter som beskriver en gynnsam effekt av steroidbehandling, med eller utan samtidig antiviral behandling, men systematiska studier saknas helt (15).

Vid EBV-associerad lymfoproliferativ sjukdom efter transplantation har antivirala medel ingen effekt utan detta tillstånd behandlas i första hand med reducerad immunsuppression och rituximab, eventuellt med tillägg av cytostatika (7).

### **Prognos**

EBV-encefalit ger sällan sekvele trots att symptomen kan vara allvarliga initialt. Dödsfall i fulminant encefalit finns beskrivet.

### **Referenser:**

1. Granerod J, Ambrose H, Davies N, Clewley J, Walsh A, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicenter, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:835-44.
2. Koskiniemi M, Rantalaiho T, Piiparinen H, von Bonsdorff CH, Farkkila M, Jarvinen A, et al. Infections of the central nervous system of suspected viral origin: a collaborative study from Finland. *J Neurovirol* 2001; 7:400-8.
3. Studahl M, Hagberg L, Rekdal E, Bergström T. Hematogenously spread herpesviruses are detected as frequently as neuronally spread herpesviruses in cerebrospinal fluid by polymerase chain reaction assay. *Clin Inf Dis* 1999; 29:216-8.
4. Mailles A, Stahl J. Infectious encephalitis in France: a national prospective study. *Clin Infect Dis* 2009;49:1838-47.
5. Davies NW, Brown LJ, Gonde J, Irish D, Robinson RO, Swan AV et al. Factors influencing PCR detection of viruses in cerebrospinal fluid of patients with suspected CNS infections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:82-7.
6. Weinberg A, Li S, Palmer M, Tyler KL. Quantitative CSF PCR in Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. *Ann Neurol* 2002; 52:543-8.
7. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with haematological malignancies and after SCT: guidelines from the second European conference on infections in leukemia. *Bone marrow transpl* 2009; 43:757-70.

8. Liu QF, Ling YW, Fan ZP, Jiang QL, Sun J, Wu XL, et al. Epstein-Barr virus (EBV) load in cerebrospinal fluid and peripheral blood of patients with EBV-associated central nervous system diseases after allogenic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2013;15(4):379-92.
9. Torre D, Tambini R. Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: a meta-analysis. *Scand J Infect Dis* 1999; 31:543-7.
10. Volpi A. Epstein-Barr virus and human herpesvirus type 8 infections of the central nervous system. *Herpes* 2004; 11:120A-127A.
11. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 47:303-27.
12. Demey HE, Martin JJ, Leus RM, Moeremans CJ, Bossaert LL. Coma as a presenting sign of Epstein-Barr encephalitis. *Arch Intern Med* 1988; 148:1459-61.
13. Delleijm PL, Brandenburg A, Niesters HG, van den Bent MJ, Rothbarth PH, Vlasveld LT. Successful treatment with ganciclovir of presumed Epstein-Barr meningo-encephalitis following bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16:311-2.
14. Waldo RT. Neurologic complications of infectious mononucleosis after steroid therapy. *South Med J* 1981; 74:1159-60.
15. Straus SE, Cohen JL, Tosato G, Meier J. NIH conference. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis, and management. *Ann Intern Med* 1993; 118:45-58.

# Humant herpesvirus 6 (HHV-6)

## Rekommendationer

- CNS-infektion med HHV-6 diagnostiseras med påvisning av HHV-6-DNA i likvor med PCR (BIII).
- Hos immunsupprimerade och barn med akuta neurologiska symptom bör fynd av HHV-6 DNA i likvor föranleda behandling (BIII). Överväg dock alltid virusintegration som förklaring till PCR-fyndet.
- Vid misstänkt HHV-6-encefalit rekommenderas behandling med ganciklovir (5 mg/kg i.v. 2 ggr/dygn) eller foscarnet (60 mg/kg i.v. 3 ggr/dygn) under minst 10-14 dagars tid (BIII). Vid behandlingssvikt kan kombinationsbehandling med båda medlen eventuellt övervägas (CIII).

## Klinisk bild

Infektion med humant herpesvirus 6 (HHV-6) är ofta asymptomatisk men ger i vissa fall tredagarsfeber hos små barn, där förloppet kan kompliceras av kramper. Virus kan även orsaka meningit och encefalit hos såväl immunkompetenta som immunsupprimerade individer. Mest utsatta är stamcellstransplanterade patienter (1,2) och barn. Det finns enstaka rapporter om att uttalad amnesi är karaktäristiskt för HHV-6-encefalit hos immunsupprimerade (3).

## Epidemiologi

HHV-6 smittar tidigt i livet – vid tre års ålder har mer än 95 % påvisbara antikroppar. Neurologiska komplikationer kan förekomma vid såväl primärinfektion som reaktivering. I de få prospektiva studier som finns är HHV-6 en relativt ovanlig orsak (1-5 %) till encefalit (4,5).

## Virologi

HHV-6 är ett betaherpesvirus som efter primärinfektion etablerar livslång latens i flera olika cellinjer. Asymptomatiska reaktiveringar sker ofta hos friska individer och viruspartiklar utsöndras då i saliv.

## Patogenes

I samband med primärinfektion kan HHV-6 ofta detekteras i likvor, även utan samtidiga neurologiska symptom (6). Virus finns därefter latent i CNS och kan reaktiveras där, men även reaktiveras från monocytter i blodbanan och därefter passera till CNS. Hos stamcellstransplanterade patienter har HHV-6-viremi visats föregå encefalit (7).

Knappt en procent av friska individer har HHV-6 DNA integrerat i sitt kromosomala genom (8,9). Det innebär att de har en kopia HHV-6 DNA per kroppscell, vilket leder till mycket höga nivåer av viralt DNA i cellrika material som till exempel helblod. Virusintegrationen är inte med säkerhet kopplad till några symptom, men kan leda till diagnostiska svårigheter. Hos individer med integrerat HHV-6 DNA och påvisat HHV-6 DNA i likvor bör differentialdiagnoser övervägas, men om dessa saknas kan antiviral behandling bli aktuell.

## Diagnostik

### Likvorfynd

Vid meningit eller encefalit orsakad av HHV-6 ses pleocytos i likvor, med en dominans av monocytära celler.

## **Etiologisk diagnostik**

### *PCR*

Diagnosen HHV-6-encefalit ställs med PCR-analys av likvor. Ett negativt resultat talar starkt emot aktuell HHV-6-infektion i CNS, men ett positivt svar bör tolkas med försiktighet. HHV-6 DNA kan påvisas i likvor hos en stor andel av barn med primärinfektion, även utan samtidiga neurologiska symptom. Individer med integrerat genom uppvisar höga nivåer HHV-6 DNA i helblod. Nivåer över 5,5 log<sub>10</sub> kopior/ml inger stark misstanke om integrerat virus då detta sällan ses vid några andra tillstånd (10,11). För att bekräfta misstanken om integrerat virus rekommenderas upprepat prov då dessa individer till skillnad från dem med aktuell infektion alltid har kvarstående höga nivåer HHV-6 DNA. I oklara fall kan analys av blod från patientens föräldrar vara av värde, eftersom integrerat viralt DNA nedärvs. Cellfattiga material som serum/plasma och likvor är mer svårtolkade då de uppmätta nivåerna främst avgörs av mängden cellsönderfall och såväl positiva som negativa resultat kan förekomma vid virusintegration.

Sammanfattningsvis bör ett positivt PCR-svar för HHV-6 i likvor tolkas med viss försiktighet. HHV-6-encefalit hos immunfriska vuxna får anses vara sällsynt. Hos immunsupprimerade och barn förekommer neurologiska symptom orsakade av HHV-6 oftare, och fynd av HHV-6 i likvor bör hos dessa tas på allvar och behandlas. Det är dock viktigt att överväga virusintegration som förklaring till PCR-fyndet och vid behov göra kompletterande analyser.

### *Antikroppsanalys i serum och likvor*

Serologi kan ha ett värde som kompletterande diagnostisk metod hos immunkompetenta. IgG och IgM kan analyseras i serum och likvor. IgG kvarstår livslångt efter primärinfektion och nära 100 % av den vuxna befolkningen har IgG-antikroppar mot HHV-6 i serum. IgM förekommer vid primärinfektion och ibland vid reaktivering. Serologiska metoder är inte tillförlitliga hos immunsupprimerade patienter.

## **Behandling**

In vitro är HHV-6 känsligt för samma antivirala medel som CMV, d.v.s. ganciklovir, foscarnet och cidofovir. Det finns även en mindre studie på stamcellstransplanterade patienter (n=11) som visade minskade virusmängder i både likvor och blod vid behandling med ganciklovir eller foscarnet (12). Prospektiva studier för att påvisa klinisk nytta med antiviral behandling vid HHV-6-encefalit saknas. Fallbeskrivningar har rapporterat varierande framgång vid behandling med ganciklovir och foscarnet, både i singelbehandling och i kombination (2). Cidofovir saknar dokumentation avseende penetration till CNS, men har använts som andrahandsalternativ till immunsupprimerade patienter (2).

## **Prognos**

Systematiska sammanställningar saknas, men allt från fullständigt tillfrisknande till död i fulminant encefalit finns beskrivet.

### **Referenser:**

1. Ljungman P, Singh N. Human herpesvirus-6 infection in solid organ and stem cell transplant recipients. *J Clin Virol* 2006; 37:S87-91.
2. Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, Engelhard D, Reusser P, Styczynski J, Ward K. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transpl* 2008;42:227-40.
3. Visser AM, van Doornum GJ, Cornelissen JJ, van den Bent MJ. Severe amnesia due to HHV-6 encephalitis after allogenic stem cell transplantation. *Eur Neurol* 2005; 54:233-4.
4. Granerod J, Ambrose H, Davies N, Clewley J, Walsh A, Morgan D, et al.. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicenter, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:835-44.



5. Koskiniemi M, Rantalaiho T, Piiparinen H, von Bonsdorff CH, Farkkila M, Jarvinen A, et al. Infections of the central nervous system of suspected viral origin: a collaborative study from Finland. *J Neurovirol* 2001; 7:400-8.
6. Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, McIntyre K, Long C, Costanzo M, et al. Neuroinvasion and persistence of human herpesvirus 6 in children. *J Infect Dis* 1994; 170:1586-9.
7. Ogata M, Satou T, Kadota J, Saito N, Yoshida T, Okumura H, et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: A multicenter, prospective study. *Clin Infect Dis* 2013;57(5):671-81.
8. Leong HN, Tuke PW, Tedder RS, Khanom AB, Eglin RP, Atkinson CE, et al. The prevalence of chromosomally integrated human herpesvirus 6 genomes in the blood of UK blood donors. *J Med Virol* 2007; 79:45-51.
9. Ward KN, Leong HN, Nacheva EP, Howard J, Atkinson CE, Davies NW, et al. Human herpesvirus 6 chromosomal integration in immunocompetent patients results in high levels of viral DNA in blood, sera, and hair follicles. *J Clin Microbiol.* 2006; 44:1571-4.
10. Ward KN, Leong HN, Thiruchelvam AD, Atkinson CE, Clark DA. Human herpesvirus 6 DNA levels in cerebrospinal fluid due to primary infection differ from those due to chromosomal viral integration and have implications for diagnosis of encephalitis. *J Clin Microbiol.* 2007; 45:1298-304.
11. Pellett P, Ablashi D, Ambros P, Agut H, Caseta M, Descamps V, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev Med Virol* 2012; 22:144-155.
12. Zerr DM, Gupta D, Huang ML, Carter R, Corey L. Effect of antivirals on human herpesvirus 6 replication in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002; 34:309-17.

# Fästingburen encefalit (Tick-borne encephalitis, TBE)

## Rekommendationer

### Diagnostik

- Aktuell infektion fastställs med hjälp av påvisning av IgM-antikroppar i serum och Ig-G titerstegring mellan akut- och konvalescentsera (AI).
- Hos vaccinerade individer ställs diagnosen med påvisning av intratekal antikropsproduktion (AI).
- Om ospecifika antikroppstitrar misstänks (t.ex. korsreaktion mot andra flavivirus) ska neutralisationstest (NT) utföras (AI).
- MRT bör utföras vid svår encefalit av differentialdiagnostiska skäl, men bidrar inte till diagnosen (EII).

### Behandling

- Specifik antiviral behandling saknas.
- Värde av anti-inflammatorisk/immunmodulerande behandling är hittills inte tillräckligt utvärderat.

### Profylax

- Vaccin rekommenderas som preexpositionspylax (AII).
- Postexpositionspylax med vaccination rekommenderas inte (EII).

Fästingburen encefalit eller Tick-borne encephalitis (TBE) är en av de mest betydelsefulla zoonoserna i Europa med årligen ca 10 000 rapporterade fall av alla subtyper. I Europa utom Ryssland sjukhusvårdas 3 000 fall årligen (1). Det akuta kliniska förloppet vid TBE har tidigare beskrivits i huvudsakligen retrospektiva undersökningar. Under den senaste 10-årsperioden har tre prospektiva studier från Sverige, Tyskland och Litauen publicerats där det kliniska förloppet och dessutom långtidsprognosen har studerats (2-4).

## Klinisk bild

Efter en inkubationstid på i median 8 dagar (4-28) dagar (3) insjuknar patienten med allmänna sjukdomstecken som huvudvärk, muskelsmärta, trötthet och feber som kvarstår ca 4 dygn (1-8) och innefattar den relativt korta viremifasen (2). Trombocytopeni och granulocytopeni är vanligt under viremin. Därefter följer ett fritt intervall på i median 8 dygn (1-33) innan 20-30 % av de infekterade åter insjuknar med tecken till meningoencefalit. Feber är obligat och leukocytos ses ofta i denna andra fas. Ett bifasiskt insjuknande är ett kliniskt kännetecken vid TBE och ses i 70-90 % av fallen (2, 3). Det finns vissa hållpunkter för att ett monofasiskt förlopp oftare är associerat med encefalomyelit, dvs. med förlamningssymptom. TBEV kan orsaka meningit, encefalit och myelit med spinalnervspareser. Inte sällan förekommer flera av tillstånden samtidigt. TBE-infektion kan troligen även förlöpa helt subkliniskt. I 45 % av fallen karaktäriseras den akuta fasen av relativt svåra encefalitiska symptom, övriga har en klinisk bild såsom vid meningit. De dominerande symptomen vid meningoencefalit är ataxi (26 %), kognitiva dysfunktioner som dysfasi, koncentrations- och minnesstörningar (19 %), medvetanderubbning, somnolens, konfusion (20 %), ljus- och ljudirritabilitet (28 %), tremor (9 %) och även kranialnervpåverkan i form av hörsel och synstörningar (2 %). Kramper är sällsynta. Hos 10-11 % ses nervparalys, som kan leda till tetrapares och ibland respiratorvård. Pares debuterar i median 6 (1-17) dygn efter encefalitinnsjuknandet. Vid spinalnervspares drabbas framför allt n. accessorius.

Mortaliteten i Europa är låg (0,5-2 %). I en svensk retrospektiv studie omfattande 1116 fall var mortaliteten 0,5 % (5).

### Epidemiologi och virologi

TBE-virus tillhör familjen *Flaviviridae*, genus *flavivirus*. Genus består av ca 70 olika virus varav 55 % är associerade med sjukdom hos människa. TBE förekommer endemiskt i stora delar av Europa (framför allt i centrala, östra och norra). Närbesläktade virus orsakar bl.a. denguefeber, gula febern och japansk encefalit. TBEV indelas i tre huvudgrupper: European subtype, även känd som Central European encephalitis eller Western TBEV (W-TBEV), Siberian subtype (S-TBEV), samt Far Eastern subtype (FE-TBEV), tidigare Russian springsummer encephalitis virus (RSSE-V) (6, 7). Den förstnämnda är den typ som är aktuell i Sverige. TBEV sprids av fästingen *Ixodes ricinus*. Hos ca 0.1-4.0 % av fästingar i endemiska områden kan virus-RNA påvisas. Virus överförs mellan fästingstadierna via smågnagare (8). Vid fästingbettet överförs TBEV snabbt från fästingens spottkörtlar. Alimentär smitta via opastöriserad mjölk har också beskrivits.

Den senaste 10-årsperioden har antalet fall och utbredningsområdet för TBEV ökat. I Sverige diagnostiseras nu årligen ca 200 fall av TBE.



Fästingburen encefalit (TBE) i Sverige 2014.  
Karta: Marika Hjertqvist Folkhälsomyndigheten.

Riskområdet inkluderar kustområden från Roslagen till Kalmartrakten/Öland, de centrala och östra delarna av Mälarenregionen. På Gotlands huvudö har endast något enstaka fall noterats. Dock har fall förekommit från de omkringliggande öarna Stora Karlsö och Gotska sandön. Områden runt Vänern och Vättern, Göteborgstrakten och områden i östra Skåne är endemiska foci. Enstaka fall har också rapporterats från Blekinge (Aspö), Växjötrakten, samt Halland. Särskilda riskområden är kusterna kring Södertörn, samt vissa öar i Mälaren. Något fler män än kvinnor drabbas. I den svenska prospektiva uppföljningsstudien var medianåldern 42 år och i det svenska registret över anmälda TBE-fall återfinns den högsta incidensen i åldersgruppen 40-60 år. I en svensk retrospektiv studie var ca 2 % av patienterna under 7 år och 10 % under 15 (5).

## Patogenes

Patogenesen vid TBE är inte helt klarlagd. Patofysiologin vid flavivirusinfektion karakteriseras av en initial extraneuronal replikation innan det centrala nervsystemet (CNS) invaderas via blod-hjärnbarriären. Efter fästingbettet replikerar TBEV initialt i Langerhans celler i huden och når de regionala lymfkörtlarna med lymfbanorna. Via hematogen spridning invaderas olika organ, framför allt det retikuloendotelia systemet (mjälte, lever och benmärg). Hur virus penetrerar in i hjärnan är oklart. Hematogen spridning till CNS är sannolik. Svårigheterna att påvisa virus-RNA i likvor under encefalitfas talar för att virusreplikationen då väsentligen har minskat eller upphört. Symptomen vid TBE kan huvudsakligen antas vara inflammatoriskt medierade med vaskulit som dominerande manifestation. Likvorundersökning visar höga neopterinnivåer jämfört med andra aseptiska meningiter, tydande på en uttalad intratekal immunaktivering vid TBE (9). Vävnadsdestruktion i form av nervcellsdöd är inte utmärkande för TBE trots grava mono- och i vissa fall multifokala symptom.

## Diagnostik

TBE skall rutinmässigt inkluderas i diagnostiken av meningit och meningoencefalit hos patienter exponerade inom endemiska områden, oavsett känt fästingbett eller inte, under tiden april till november. Även i andra områden i mellersta och södra Sverige bör TBE frikostigt inkluderas i diagnostiken om patienten vistats i fästingområden då endemiciteten under senare år förändrats. Basen i diagnostiken är påvisning av specifika antikroppar i serum. Likvorundersökning bör göras för att fastställa CNS-engagemang och för differentialdiagnostik mot framför allt herpes simplex virus (HSV), VZV och enterovirus.

## Likvorfynd

Cellstegringen i likvor är inte lika uttalad som vid andra virala meningoencefaliter. Endast 27 % av de 85 patienterna i den svenska studien hade en cellstegring över  $100 \times 10^6/l$  och i enstaka fall noteras enbart förhöjt albumin. Initialt kan en övervikt för polynukleära celler iaktas i likvor, som efter några dagar övergår till mononukleär dominans. Vid TBE föreligger vanligen uttalad barriärskada uttryckt som kvoten mellan likvor- och serumalbumin. Barriärskadan är maximal i median 9 dagar efter insjuknandet med CNS-symptom (2).

## Etiologisk diagnostik

### *Serologi*

Aktuell infektion fastställs genom påvisning av IgM-antikroppar i serum riktade mot TBEV-antigen. IgM-aktivitet kan påvisas hos 96 % av patienterna i median 3 dagar (0-4) efter meningo-encefalitinsjuknandet. Senare är alla patienter seropositiva (10). Korsreaktion med andra flavivirus förekommer. Det är därför viktigt att beakta eventuell tidigare exponering för flavivirusinfektion, liksom tidigare vaccinationer. Maximal IgM-aktivitet iaktas efter en till sex veckor. Därefter sjunker aktiviteten, men kan påvisas under lång tid efter det akuta insjuknandet. IgM-aktivitet på en låg nivå kan detekteras hos 28/85 (33 %) av patienterna efter 11-13 månader. Utveckling av IgG-aktivitet är långsammare och stegras mellan akut- och konvalescentfas. Maximal IgG-aktivitet kan påvisas i serum efter sex veckor med captureteknik och sjunker därefter, men kvarstår under många år (>30 år). I praktiken används ofta endast påvisning av IgM i kombination med klinisk bild. Der finns en liten risk för falskt positiva IgM. Vid osäkerhet kan IgG i parade sera analyseras.

För immunitetsprövning är IgG mätt med ELISA ingen säker markör p.g.a. osäkerhet om lägsta nivåer (ospecifika positiva reaktioner) och kors-reaktion med andra flavivirus. Vid misstanke om ospecifika titrar måste neutralisationstest (NT) utföras för konfirmering av TBE-diagnosen liksom vid immunitetsprövning. NT förutsätter hantering av infektiöst virus på ett laboratorium med säkerhetsnivå tre och är därmed mer svårhanterlig. En välfungerande NT finns tillgänglig på Folkhälsomyndigheten i Stockholm.

### *Diagnostik vid vaccinationssvikt*

Vaccinationssvikt kan ses efter immunisering mot TBE (11, 12). Efter vaccination erhålls inget detekterbart IgM-svar med  $\mu$ -capture-metodik. Då antikroppssvar i serum kan kvarstå lång tid efter naturlig infektion som efter vaccination bör IgM- och IgG-aktivitet intratekalt eftersökas hos vaccinerade individer för fastställande av naturlig infektion trots tidigare immunisering. Karakteristisk kinetik för en vaccinationssvikt är tidig detektion av specifikt IgG med varierande titer och låg halt av neutraliserande antikroppar mot TBEV (NT-test), samt en relativt sen utveckling av specifikt TBEV IgM. Om svikt misstänks, tas ett nytt serum- och likvorprov 2-4 veckor efter encefalitinsjuknandet för påvisning av intratekal antikroppsproduktion och stigande NT-titrar. Proven (akut, konvalescent) skickas till Folkhälsomyndigheten för diagnostik. En verifierad vaccinationssvikt ska anmälas dels via SmiNet, dels till Läkemedelsverket.

### *Intratekal antikroppsproduktion*

Intratekala antikroppar kan analyseras, men är inte indicerat i rutindiagnostik. Vid misstanke om TBEV-infektion hos TBE-vaccinerad är analys av intratekal antikroppsproduktion av stort värde. Capture-metodiken är enklare att utföra, och även att tolka, med högre känslighet än indirekta metoder. Efter i median 9 dagar hade 97 % av patienterna intratekal aktivitet av IgM- och/eller IgG-klass med capture-teknik (10). Efter 11-13 månader visade 84 % IgM- och/eller IgG-aktivitet intratekalt. Optimalt intervall för påvisning av intratekal IgG-produktion förefaller vara mellan dag 11 och 61 efter insjuknandet då 94 % av proven utföll positivt.

### *Påvisning av TBEV-RNA och virusisolering*

TBEV-RNA i fästingar kan detekteras med PCR. Påvisning av TBEV-RNA i likvor från patienter med TBE är endast rapporterat i enstaka fall och går inte att använda för rutindiagnostik (13, 14). TBEV kan isoleras och TBEV-RNA påvisas från hjärnvävnad vid dödsfall endast i mycket tidig sjukdomsfas. Virus kan isoleras och påvisas med PCR från blod under tidig viremi i den första IgM negativa fasen. När neutraliserande antikroppar har bildats kan infektiöst virus vanligen inte påvisas i blod eller likvor med hjälp av isolering eller PCR. TBEV-RNA har detekterats i urin från patienter i encefalitfas, då serum och likvor vanligen är negativa (15). Metoden bör dock utvärderas i större patientmaterial.

### *Radiologisk diagnostik*

Fallbeskrivningar med patologiska fynd vid MRT/CT-undersökning, med signalförändringar fr. a. i basala ganglier, finns redovisade i upp till 18 % av patienterna. I allmänhet saknas fynd och är i förekommande fall ospecifika. Atrofiska cerebrala förändringar har påvisats akut och i långtidsuppföljning (16, 17). Vävnadsdestruktion som kan visualiseras radiologiskt i CNS som t.ex. vid herpesencefalit är sällsynt. Med rCBF-scintigrafi (SPECT) kunde nedsatt regionalt blodflöde i CNS registreras i ca 50 % av fallen subakut och vid 1-årsuppföljning och var mer vanligt vid encefalit, men utan direkt korrelation till prognosen (18).

## **Profylax**

### *Vaccin mot TBE*

I Sverige finns i dag två vaccin mot TBE tillgängliga. FSME-IMMUN<sup>®</sup> (Pfizer<sup>™</sup>), registrerat 1988 och Encepur<sup>®</sup> (GSK<sup>™</sup>), licensierat 1991. Vaccinen är av typen helvirionvaccin och framställs genom odling av virus från fästingisolat på kycklingembryo-fibroblaster. Adjuvans är aluminiumhydroxid. Vaccinens sammansättning kan anses vara likartad, men skiljer sig åt avseende stabilisatorn, vilket torde sakna relevans för skyddseffekten. Inget av vaccinen innehåller tiomersal.

## **Vaccinationsrekommendationer**

Vaccination rekommenderas i första hand till fast boende och sommarboende samt personer som vistas i skog och mark i områden med smittrisk (se särskild karta). Resenärer som ska vistas i skog och mark på Åland, i Baltikum eller i särskilda riskområden i Central- eller Östeuropa skall också överväga vaccination. Mindre anledning att vaccinera är individer som endast mycket kortvarigt vistas i områden med smittrisk och personer som visserligen bor i riskområden, men inte brukar vistas ute i skog och mark. Allmänt gäller att personer som vill vaccinera sig sällan behöver avrådas eftersom vaccinet tolereras väl. Indikationen för vaccination är mindre för förskolebarn och mycket liten för barn under tre år. Barn under ett år rekommenderas inte vaccination. På senare tid har TBE hos barn uppmärksamats allt mer i Sverige. En svensk studie uppmärksammar att barn kan få resttillstånd påvisat vid långtidsuppföljning (19), även om sjukdomen i allmänhet är lindrigare hos barn. Det gör uppföljning av barn motiverad. Vaccinationsråden för barn bör baseras på risken för exponering i TBE-endemiskt område (19).

## **Grundimmunisering**

FSME-IMMUN<sup>®</sup> finns i två beredningar (vuxen 0,5 ml/2,4 µg ag  $\geq$  16 år och junior 0,25 ml/1,2 µg ag  $\geq$  1 år). Vid vaccination under fästingsäsong kan intervallet krympas till som mest 14 dagar mellan dos 1 och 2 men resulterar i en lägre antikropps nivå. Skyddseffekten kan påräknas från 14 dagar efter dos 2, övriga doser efter 9-12 månader och booster dos efter 3 år. Encepur<sup>®</sup> finns också i två beredningar (vuxen 0,5 ml/1,5 µg ag  $\geq$  12 år och barn 0,25 ml/0,75 µg ag  $\geq$  1 år). Ett s.k. snabbschema finns med injektion dag 0, dag 7, dag 21, booster efter 12-18 månader, booster efter 3 år. Detta 3-dos snabbschema ger ett bättre antikroppssvar än ett 2-dos schema med 14 dagars intervall.

### *Biverkningar*

Biverkningsprofilen är likartad för bägge vaccinen med lokala biverkningar som vanligen är lindriga och snabbt övergående. Allmän sjukdomskänsla, kropps- och huvudvärk rapporteras hos ca 10 %. Feber  $>38$  grader är sällsynt ( $<0.5$  %) och tenderar att avta efter första dosen. Barn har en tendens att oftare reagera med feber än vuxna. Anafylaxi är mycket sällsynt. Den enda neurologiska biverkning som med säkerhet har samband med TBE-vaccination är övergående postvaccinal neurit hos ca 1/100 000 vaccinerade. Kontraindikation är allvarlig överkänslighet (anafylaktisk chock) mot ägg och hönsprotein.

### Skyddseffekt och boostring

Populationsstudier i Österrike har visat en skyddseffekt på >95 % efter genomgången grundvaccinering med 3 doser FSME-IMMUN<sup>®</sup>(18), även om ingen placebokontrollerad studie har genomförts. Vaccinen uppvisar experimentellt mycket bred korsprotektivitet mot samtliga subtyper av TBEV. Epidemiologiska data ger inget stöd för signifikanta skillnader mellan vaccinen avseende skyddseffekt. Antikroppskinetiken är likartad för båda vaccinen. Ett sämre antikroppssvar är dokumenterat hos äldre individer (21, 22). Data avseende dosintervall är ofullständiga, men båda vaccinen inducerar ett fullgott antikroppssvar vid grundvaccinering och boosterdos efter 3 år ger bra antikroppssvar. Denna booster kan ges med båda vaccinen oavsett vilket vaccin som används vid grundvaccinering. Grundvaccination med samma antigen kan vara en fördel, men när det immunologiska minnet är inducerat är val av vaccin mindre känsligt. Risken för suboptimala antikropps nivåer måste beaktas vid s.k. snabbvaccination med förkortat intervall mellan dos ett och två.

<b>Encepur<sup>®</sup> vuxen(0,5 ml/1,5 µg ag) och barn (0,25 ml/0,75 µg ag) GSK<sup>™</sup></b>	<b>FSME-IMMUN<sup>®</sup> vuxen(0,5 ml/2,4 µg ag) och junior (0,25 ml/1,2 µg ag) Pfizer<sup>™</sup></b>
<b>Intramuskulärt</b> Dag 0 1-3 mån 9-12 mån Booster vart 3:e år	<b>Intramuskulärt</b> Dag 0 1-3 mån 5-12 mån Booster efter 3 år, därefter Booster vart 5:e år till Vuxna > 60 år, 3 år

### Åldersanpassat grundvaccinationsprogram ≥60 år:

<b>Dos nummer</b>	<b>Tidsintervall FSME-IMMUN</b>	<b>Tidsintervall Encepur</b>
Dos 1	Dag 0	Dag 0
Dos 2	1-3 månader efter dos 1	1-3 månader efter dos 1
Dos 3 (extrados)	2 månader efter dos 2	2 månader efter dos 2
Dos 4	5-12 månader efter dos 3	9-12 månader efter dos 3
Booster 1	Efter 3 år	Efter 3 år
Fortsatt booster	Vart 5e år*	Vart 5e år*

\*Om personen sedan tidigare är grundvaccinerad med ett tre-doschema rekommenderas att följa det 3-åriga boosterintervall som rekommenderas i FASS.

Konventionellt schema för båda vaccinen och Encepur<sup>®</sup> snabbvaccinationsprogram (dag 0, 7, 21) anses vara bäst dokumenterat. I en studie utgången från Novartis Vaccines<sup>™</sup> gjordes en jämförelse mellan olika dosintervall för Encepur<sup>®</sup> (22). Studien visade att snabbvaccinationsschema och konventionellt schema gav högst titrar dag 42, 180 och 300. Det finns stöd för att dos fem (vid konventionellt schema) kan ges efter fem år. Förmodligen bör 3-årsintervallet behållas för gruppen >60 år. Om en grundimmunisering initieras en säsong för att slutföras med dos tre året efter bör man eftersträva att ge denna dos så tidigt som möjligt för att titrarna inte skall sjunka under skyddande nivå. I gruppen > 60 år bör tre doser (0, 1 månad, 3 månader) ges under samma säsong för att säkerställa ett gott skydd. Det är viktigt att ge dos fyra inför kommande säsong, om inte de initiala doserna getts i slutet av föregående säsong. Man kan då behöva justera kortaste intervall 5 respektive 9 mån för nästa dos. Rekommendationen av gruppen äldre avviker från den angiven av fabrikanterna i tabellen. Bakgrunden är att majoriteten av vaccinationsgenombrotten ses inför dos 4 och rekommendationen för >60 år, även om det är visat att ett sämre vaccinsvar relativt sett föreligger även vid 50 år. Rekommendationen har tagits fram av flera landsting gemensamt (Stockholms läns landsting, Västra Götalandsregionen, landstinget Sörmland och landstinget i Uppsala län). Användning av konventionella

scheman bör i övrig användas, inte snabbimmunisering. Undvik snabbimmunisering med två doser till äldre (11). Tidigare har praxis varit att om tiden till dos två överstiger ett år påbörjas ny grundimmunisering. Nya data visar dock att hos friska individer medför en försenad dos ingen signifikant påverkan av det immunologiska svaret och den neutraliserande förmågan (24). Med andra ord, given dos är alltid given dos. Undantag rekommenderas dock för gruppen  $\geq 60$  år. Intervallet mellan dos två och tre i det konventionella schemat bör inte understiga 5-9 månader beroende på vaccin. Då flertalet vaccinationsgenombrott kan iakttas i gruppen äldre över 50 år kan det hypotetiskt antas att det är viktigare med ett tidigt väckt immunologiskt minne i barnåren än antalet sprutor över en livstid.

### **Behandling/Handläggning**

Någon specifik behandling mot TBE finns inte. Behandlingen är för närvarande enbart symptomatisk. Baserat på vår nuvarande kunskap är antiviral terapi vid encefalitdebuten av tveksamt värde, då virusreplikationen sannolikt upphört i detta stadium. Antiinflammatorisk behandling är en tänkbar behandlingsväg, men kan inte på basen av nuvarande kunskap rekommenderas. Värdet av att ge kortikosteroider i encefalitfas har inte heller övertygande visats, men används som del i behandlingen av hjärnödem. Tidigare användes ett specifikt immunoglobulin mot TBE som postexpositionsprofylax, men detta rekommenderas inte beroende på tveksam effekt och även en risk för aggraverad sjukdom, vilket stöds av data från Tyskland (25). Mekanismen bakom detta är inte klarlagd, men s.k. "antibody dependent enhancement", som genom suboptimal antikropps nivå faciliterar viruspassage till CNS, anses kunna bidra i analogi med vad som iakttagits vid reinfektion med olika subtyper av denguevirus. Det finns inte heller stöd för postexpositionsprofylax med vaccin efter fästingbett i endemiskt område (26).

### **Prognos**

TBE förlöper med i många fall svår meningoencefalit och hög andel restsymptom vid långtidsuppföljning (2, 4). Tiden till tillfrisknande är lång med en konvalescensfas som sträcker sig över månader till år. Andelen kognitiva dysfunktioner och tremor visar en tendens att öka under tidig konvalescensfas. Enligt den svenska studien kan tre huvudsakliga kliniska förlopp särskiljas. En fjärdedel av patienterna tillfrisknar inom två månader. En andra grupp får ett mer långdraget förlopp som sträcker sig över ett år med kognitiva defekter och andra neurologiska restsymptom. En tredje grupp får kvarstående spinalnervspareser, som förefaller uppträda utan direkt samband med den initiala sjukdomens svårighetsgrad. Iakttagelsen från tidigare retrospektiva studier att äldre drabbades av svårare sjukdom kunde verifieras i den litauiska prospektiva studien (4). I en svensk retrospektiv undersökning med en medeluppföljningstid på 47 månader uppvisade totalt 38 % av patienterna restsymptom och 2,6 % hade kvarstående pareser (27). Tiden till regress av pareser är lång (median 97 (14-197) dagar) (2).

Den svenska prospektiva studien konfirmerar förekomsten av ett postencefalitiskt syndrom, dominerat av kognitiva dysfunktioner, framför allt dysfasi, samt minnes- och koncentrationsstörningar. Vid uppföljning efter sex veckor hade 80 % restsymptom och efter ett år kvarstod restsymptom hos 40 % av patienterna. Studien från Litauen använde samma bedömningskriterier och konfirmerade förekomsten av ett postencefalitiskt syndrom med restsymptom hos 48 % av patienterna vid uppföljning efter ett år. Kvarstående pares fanns hos 6 % av patienterna i studien. Både sjukskrivningstid och tiden till tillfrisknande var signifikant längre vid TBE än hos en referensgrupp av patienter med meningoencefalit av annan etiologi (majoriteten enterovirus, samt HSV typ 2). TBE-patienter, även barn, bör följas upp polikliniskt och vid behov remitteras till neurorehabilitering.



## Referenser:

1. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet* 2008; 371:1861-71.
2. Günther G, Haglund M, Lindquist L, Forsgren M, Sköldenberg B. Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningo-encephalitis of other etiology: a prospective study of clinical course and outcome. *J Neurol* 1997; 244:230-8.
3. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-98: a prospective study of 656 patients. *Brain* 1999; 122:2067-78.
4. Mickiene A, Laiskonis A, Günther G, Vene S, Lundkvist A, Lindquist L. Tickborne encephalitis in an area of high endemicity in Lithuania: disease severity and long-term prognosis. *Clin Infect Dis* 2002; 35:650-8.
5. Holmgren EB, Forsgren M. Epidemiology of tick-borne encephalitis in Sweden 1956-1989: a study of 1116 cases. *Scand J Infect Dis* 1990; 22:287-95.
6. Ecker M, Allison SL, Meixner T, Heinz FX. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *J Gen Virol* 1999; 80:179-85.
7. Holzmann H, Vorobyova MS, Ladyzhenskaya IP, Ferenczi E, Kundi M, Kunz C, et al. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus: cross-protection between European and Far Eastern subtypes. *Vaccine* 1992; 10(5):345-9.
8. Labuda M, Nuttall PA, Kozuch O, Eleckova E, Williams T, Zuffova E, et al. Non-viraemic transmission of tick-borne encephalitis virus: a mechanism for arbovirus survival in nature. *Experientia* 1993 Sep 15; 49(9):802-5.
9. Günther G, Haglund M, Lindquist L, Sköldenberg B, Forsgren M. Intrathecal production of neopterin and beta 2 microglobulin in tick-borne encephalitis (TBE) compared to meningoencephalitis of other etiology. *Scand J Infect Dis* 1996; 28:131-8.
10. Günther G, Haglund M, Lindquist L, Sköldenberg B, Forsgren M. Intrathecal IgM, IgA and IgG antibody response in tick-borne encephalitis. Long-term follow-up related to clinical course and outcome. *Clin Diagn Virol* 1997; 8:17-29.
11. Rydgård Andersson C, Vene S, Insulander M, Lindquist L, Lundkvist Å, Günther G. Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2010; 28:2827-31.
12. Stiasny K, Holzmann H, Heinz FX. Characteristics of antibody responses in tick-borne encephalitis vaccination breakthroughs. *Vaccine* 2009; 27:7021-26.
13. Puchhammer-Stockl E, Kunz C, Mandl CW, Heinz FX. Identification of tick-borne encephalitis virus ribonucleic acid in tick suspensions and in clinical specimens by a reverse transcription-nested polymerase chain reaction assay. *Clin Diagn Virol* 1995; 4:321-6.
14. Saksida A, Duh D, Lotric-Furlan S, Strle F, Petrovec M, Avsic-Zupanc T. The importance of tick-borne encephalitis virus RNA detection for early differential diagnosis of tick-borne encephalitis. *J Clin Virol* 2005; 33:331-5.
15. Veje M, Studahl M, Norberg P, Roth A, Möbius U, Brink M, Bergström T. Detection of Tick-Borne Encephalitis Virus RNA in urine. *J Clin Microbiol*. 2014 Nov; 52(11): 4111–2. doi: 10.1128/JCM.02428-14. PMID: PMC4313253.
16. Marjelund S, Tikkakoski T, Tuisku S, Raisanen S. Magnetic resonance imaging findings and outcome in severe tick-borne encephalitis. Report of four cases and review of the literature. *Acta Radiol* 2004; 45:88-94.
17. Czupryna P, Tarasow E, Moniuszko-Malinowska A, Pancewicz S, Zajkowska O, Targoński A, Choraży M, Rutkowski K, Dunaj J, Grygorczuk S, Kondrusik M, Zajkowska J. MRI and planimetric CT follow-up study of patients with severe tick-borne encephalitis. *Infect Dis (Lond)*. 2016 Jan 248(1):1-8. Doi.
18. Günther G, Haglund M, Mesko L, Bremmer S, Lindquist L, Forsgren M, et al. Regional cerebral blood flow scintigraphy in tick-borne encephalitis and other aseptic meningoencephalitis. *J Nucl Med* 1998; 39:2055-61.
19. Fowler Å, Forsman L, Eriksson M, Wickström R. Tick-borne Encephalitis carries a high risk of incomplete recovery in children. *J Pediatr* 2013; 163:555-60.
20. Heinz FX, Holzmann H, Essl A, Kundi M. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2007; 25:7559-67.
21. Hainz U, Jenewein B, Asch E, Pfeiffer KP, Berger P, Grubeck-Loebenstein B. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine* 2005; 23:3232-5.
22. Decreased antibody titers and booster responses in tick-borne encephalitis vaccinees aged 50-90 years. Weinberger B, Keller M, Fischer KH, Stiasny K, Neuner C, Heinz FX, Grubeck-Loebenstein B. *Vaccine* 2010; 28:3511-15.
23. Schöndorf I, Beran J, Cizkova D, Lesna V, Banzhoff A, Zent O. Tick-borne encephalitis (TBE) vaccination: applying the most suitable vaccination schedule. *Vaccine* 2007; 25:1470-5.

24. Asklung HH, Vene S, Rombo L, Lindquist L. Immunogenicity of delayed TBE-vaccine booster. *Vaccine* 2012;30(3):499-502. Doi: 10.1016/j.vaccine.2011.11061. Epub 2011 Nov 26.
25. Waldvogel K, Bossart W, Huisman T, Boltshauser E, Nadal D. Severe tick-borne encephalitis following passive immunization. *Eur J Pediatr* 1996; 155:775-9.
26. Bröker M, Kollaritsch H. After a tick bite in a tick-borne encephalitis virus endemic area: current positions about post-exposure treatment. *Vaccine* 2008; 26:863-8.
27. Haglund M, Forsgren M, Lindh G, Lindquist L. A 10-year follow-up study of tick-borne encephalitis in the Stockholm area and a review of the literature: need for a vaccination strategy. *Scand J Infect Dis* 1996; 28:217-24.

# Enterovirus

## Rekommendationer

- Vid misstanke om enterovirusmeningit är förstahandsdiagnostik påvisning av enterovirus-RNA med PCR i likvor (AI).
- Serologi förordas inte primärt. Vid negativ PCR och komplicerat förlopp eller för påvisande av annan etiologi kan serologi utföras (BII).
- Virusisolering skall alltid göras vid virusorsakad meningoencefalit som ett led i den epidemiologiska övervakningen av polio (HSLF-FS 2015:5). Det betyder att man skickar enterovirusisolat alternativt fecesprov till Folkhälsomyndigheten, i övrigt VG se smittskyddskapitlet.

Enterovirus är den vanligaste orsaken till virusinfektion i CNS. Aseptisk (serös) meningit, är den vanligaste kliniska bilden hos vuxna. Enligt Folkhälsomyndigheten har antalet aseptiska meningiter sedan 2005 varierat mellan 285 och 972, eller 3-10 per 100 000. Andra etiologier inklusive TBE fall är också inräknade i denna statistik. Underdiagnostik och -rapportering förekommer och sannolikt har vi bortåt 1000 fall av enterovirusmeningit per år i Sverige. Moderna sekvenseringsstudier har lett till omfattande klassificeringsrevisioner av enterovirus under senare år (1), se under virologi.

## Klinisk bild

De allra flesta fall (75 %) av enterovirussmitta resulterar i passagära infektioner med antikroppsstegring utan symptom (2). Den kliniska bild som kan uppstå vid enterovirusinfektion är oftast en akut, febril sjukdom med symptom på övre luftvägsinfektion (10 %) och ibland exantem (5 %) och/eller blåsor. Konjunktivit orsakas av vissa serotyper t.ex. enterovirus 70 och Cocksackievirus A24. Enterovirus har fått sitt namn av att de återfinns i tarmen under lång tid, men de är relativt ovanliga (2 %) som orsak till gastroenterit (3-5). Särskilt fruktat är s.k. neonatal sepsis, där expositionen vanligen är begränsad, men vid epidemiskt läge har man uppskattat smittfrekvensen till mellan 1 och 50 % för andra barn på samma avdelning. Övriga manifestationer är hand foot and mouth disease (HFMD), herpangina, myokardit, dilaterad kardiomyopati, hepatoadrenal svikt, acute flaccid paralysis (AFP), meningoencefalit, encefalit, neurogent lungödem, lungblödning och sudden death. Dubbelinsjuknande är relativt vanligt vid enterovirusinfektioner och inte ovanligt vid aseptisk meningit. Vid meningoencefalit innebär det att man först får en oftast lindrig ÖLI och efter några dagar återinsjuknar med huvudvärk och feber. Encefalit är en mycket ovanlig manifestation av enterovirus, men utgör likväl några procent av alla encefaliter.

Även vid perimyokardit och dilaterad kardiomyopati förekommer dubbelinsjuknande. Immunsupprimerade kan drabbas av persisterande enterovirusinfektion. Särskilt välkänt är detta vid immunglobulinbrist. Man har noterat detta även vid läkemedelsinducerad B-cellsbrist som vid behandling med rituximab.

## Ingen risk för poliospridning i Sverige

I Sverige inleddes vaccination mot polio år 1957 och antalet fall av polio minskade därefter snabbt. Något inhemskt fall av polio har inte rapporterats sedan 1977. I Sverige har vaccinationstäckningen i barnvaccinationsprogrammet för poliovaccin under många år legat över 97–98 procent, vilket gör att vi har en hög immunitet i hela befolkningen. Tillsammans med bra avloppssystem och rent dricksvatten finns därmed ingen risk att polio kan spridas i Sverige enligt Folkhälsomyndigheten (FoHM). Se också

rekommendationer under profylax vid resa till och från länder där det bedöms föreligga risk för export av polio, för närvarande Afghanistan och Pakistan.

Uppskattade frekvenssiffror av CNS påverkan vid enterovirusinfektion:

Klinisk bild	Frekvens (%) av infekterade
Meningit	0,2-0,5
Myelit/Pareser	<0,1
Encefalit	0,001-0,0001

## Epidemiologi

Enterovirus smittar fekalt-oralt. Även droppsmitta och vattenburen smitta har rapporterats. Enterovirusinfektioner är vanligast sommar och höst, men såväl sporadiska fall som större utbrott förekommer även övriga årstider. Orsaken till denna årstidsvariation är inte klarlagd. Incidensen för enterovirus-infektion är hög, uppskattningsvis drabbas mer än 2 % av befolkningen årligen. Somliga år kan vissa enterovirusstammar, mer eller mindre neurotrofa, epidemiskt svepa över landet, medan andra kan uppträda mer endemiskt. Enterovirus är den vanligaste orsaken till serös meningit i Sverige. Beroende på årstid, åldersgrupp och geografiskt läge varierar andelen i olika studier upp mot 85 % (6, 7) och en incidens > 20/100 000. Det är säkert så att flera familjemedlemmar smittas, men de flesta blir inte sjuka och av de övriga får majoriteten bara övre luftvägssymptom, varför man i princip inte ser någon familjär anhopning av virusmeningit. Enterovirus-orsakad encefalit är ovanlig och incidensen uppskattas till omkring 1/1000000.

Ett specialfall är enterovirus 71 som mest rapporterats hos barn i SO Asien, och som förutom konjunktivit kan orsaka en mycket allvarlig bild. Både neurologiska och pulmonella symptom ingår och dödsfall har rapporterats. Förloppet har ofta varit snabbt med akut förlamning som primärt presenterande symptom. Polioliiknande destruktion av främre motorhornsceller, Guillain-Barré syndrom och transvers myelit har beskrivits. Skadan på dessa celler tycks dock vara mindre uttalade än vid polio och har högre frekvens av återhämtning. Prediktorer för dålig prognos har varit feber över 38,5 grader, feber mer än 3 dagar och letargi.

Under hösten 2014 noterades ett mindre utbrott av enterovirus 68 först i USA och Kanada med mer > 1300 fall. Det syntes drabba mest yngre personer och astmatiker. Det har gett svåra infektioner med pulmonella symptom och enstaka dödsfall. Även neurologisk bild med förlamningar har noterats. Bara en av fyra hade feber. Röntgen visade ibland perihilära infiltrat, dock ej förenligt med bakteriell infektion (8). I Sverige har 6 allvarliga fall av enterovirus 68 hos barn diagnostiserats till och med 2014, men inget fall med CNS-engagemang har rapporterats (9).

## Polio

Det var WHO:s mål att utrota polio till millennieskiftet, men detta har misslyckats. Under åren 2003-2005 rapporterades fall från 25 tidigare poliofria länder då ett stort utbrott i Nigeria spred sig vidare. Denna epidemi har nu gått tillbaka och idag räknas Pakistan och Afghanistan som de enda endemiska länderna. En liten epidemi blossade upp i Syrien, men tycks nu utsläckt med endast 1 fall 2014 och inga fall 2015. Stora ansträngningar har gjorts vid gränsövergångar för att säkerställa att barnen är vaccinerade. Vidare har det pyrt en epidemi i det krigförande Somalia, men även där har man lyckats nedbringa antalet fall från 183 till 5 under 2014 och inga fall alls 2015 (10). Det största problemet är Pakistan, som stod för 85 % av världens totala 356 fall under 2014. Ytterligare sex länder hade tillsammans 19 fall, som får betraktas som importfall. Glädjande är att endast polio typ 1 registrerats sista åren, dvs typ 2 och 3 kan nog betraktas som utrotade. Bill

och Melinda Gates Foundation räknar med att polio helt utrotas i Afrika 2015. Senaste fallet inträffade 24/7 2014 i Nigeria. Under 2015 har endast Pakistan (53 fall) och Afghanistan (19 fall) rapporterat polio (10). Under första kvartalet 2016 var det 6 fall i Pakistan och 1 fall i Afghanistan. Världens senaste (och sista?) inträffade 16 februari 2016. Enstaka fall av vaccinstamsrelaterade insjuknanden får man kanske fortsatt räkna med så länge levande vaccin används och 2015 registrerades några fall bl.a. i Ukraina och på Madagaskar. Men eftersom en stor andel av dessa fall orsakas av typ 2 kommer man från april 2016 att enbart använda oralt vaccin med typ 1 och 3. Typ 2-fall har inte setts sedan 1999, typ 3 ej rapporterat sedan 2012.

## Virologi

Enterovirus (EV) är samlingsnamnet på ett genus som tillhör familjen *Picornaviridae* (1,11). Dessa virus har en enkelsträngad RNA molekyel som arvmassa. EV indelas sedan i olika arter, Enterovirus A, B, C, D osv där EV-A till -D främst innehåller humanpatogena virus. Det finns idag cirka 120 EV medlemmar i detta genus med varierande symtombild vid infektion. Nya typer beskrivs årligen. Den nya klassificeringen är grundad på jämförande sekvenseringsstudier. EV-A omfattas främst av en del coxsackievirus A (CVA) typer såsom CV-A2-8, -A10, -A12, -A14 -A16 och enterovirus 71 och 76. Till EV-B hör de sex coxsackievirus B typerna (CV-B1-B6), alla echovirus samt CV-A9. Poliovirus (PV1-3) är genetiskt besläktade med CVA (CV-A1, A-13, A-17, -A19-A22 och -A24) och tillhör EV-C. Till EV-D räknas enterovirus 68 (EV-D68) och EV-D70 där en ny "pandemi" orsakats av det tidigare ganska harmlösa EV-D68. Nya enterovirustyper ges namnet enterovirus och ett löpnummer och efter sekvensering av arvmassan läggs typen in i rätt art. Förutom enterovirus räknas numera också rhinovirus som medlemmar i genuset enterovirus. Orsaken till detta är att rhinovirus arvmassa är mycket lik enterovirus samt att EV-D68 och rhinovirus 87 visat sig vara samma virus, där en variant är syrastabil (EV-D68) och den andra syralabil. RV-A och -B är kända sedan många år och omfattar tillsammans ca 100 olika typer. Från och med 2007 så har en ny rhinovirusart hittats, rhinovirus C. Genetisk variation inom genuset beror på hög mutationsgrad vid replikationen, samt frekvent rekombination, som ofta kan påvisas inom en art.

Humana Parechovirus (HPeV) är nära besläktade med EV (12). Echovirus 22 och 23 klassas nu som HPeV 1 och 2. De har isolerats under olika år mellan 0-8 % i CSV. HPeV fångas inte med PCR för EV. Feber var vanligaste symptom, men meningit och encefalit förelåg hos enstaka. Vanligare var gastroenterit och luftvägsinfektion. Då virus persisterar länge hos värden (oftast i tarmen), ges möjlighet för rekombinationer (13).

## Patogenes

Det är känt att vissa stammar är mer neuroropa än andra, men det är inte klarlagt i vilken utsträckning individuella värdfaktorer respektive virus egenskaper har betydelse för insjuknande i CNS-sjukdom. I den akuta fasen av meningit domineras cytokinspektrat av proinflammatoriska IL-1beta, IL-6, IL-8, TNF-alpha och IFN-gamma, sedan överväger de antiinflammatoriska IL-4, IL-10 och IGF-beta1. Man kan beskriva 4 patogenetiska faser.

1. Virus infekterar meningerna innan någon pleocytos ses.
2. Syntes av proinflammatoriska cytokiner från endotelceller, araknoidea och/eller monocyter. Pleocytos kan domineras av neutrofila granulocyter, i synnerhet tidigt i förloppet.
3. Aktiverade T-celler och/eller monocyter producerar antiinflammatoriska cytokiner, vilka nedreglerar de proinflammatoriska och det föreligger en dominans av lymfocyter/monocyter.
4. Virus försvinner vanligen inom 7 dagar i likvor varefter cellerna också försvinner (14, 15).

## Diagnostik

### *Likvorbild*

Det är väl beskrivet att enterovirus kan förekomma i likvor utan, eller med svag, cellulär reaktion. I tidigt skede överväger ofta polymorfkärniga leukocyter (poly), medan andelen lymfocyter (mono) ökar senare i förloppet. I en studie sågs likvor-LPK  $<10 \times 10^6/L$  hos 11 av 86 barn med enterovirusmeningit (12). 56 % hade neutrofil övervikt och en lymfocytdominerad pleocytos sågs hos 31 %. Oftast är celltalet i likvor  $10-300 \times 10^6/L$  med poly i medeltal 70 (max 720), mono 150 (max 1600) och medelvärde för glukoskvot 0,62 (min 0,37). Väldigt höga celltal ( $>1000$ ) ses ibland, vilket gör att bakteriell meningit kan misstänkas, särskilt vid samtidig glukoskonsumtion. I enstaka fall kan, vid höga celltal sockerkvoten i någon procent vara lätt sänkt till under 0,4. CRP är som regel obetydligt förhöjt liksom LPK i perifert blod (16).

## Etiologisk diagnostik

### *Påvisning av enterovirus-RNA med PCR*

Förstahandsdiagnostik för enterovirusinfektion i CNS är PCR för att påvisa enterovirus-RNA i likvor. Sensitiviteten för PCR vid enterovirusmeningit är svår att ange. I testpaneler *in vitro* uppnås mycket hög sensitivitet, nära 100 %, även om virusmängden är låg.

Emellertid kan möjligen vissa sekvenser vara svårare att förstärka (med PCR), alternativt kan virusmängden vara låg i början och i slutet av infektioner (17). Dag 5-7 efter symptomdebut tycks PCR-signalen försvinna. I feces kan virus påvisas i månader. Enterovirusprimers för PCR omfattar även polio, däremot inte parechovirus. Flera nya nukleinsyratester med högre sensitivitet, specifitet och genomströmningshastighet (18 - 22) har tillkommit och nya studier är av värde för att undersöka effekten på handläggningen (15). Man har velat göra gällande att PCR-diagnostik förkortar sjukhusvistelse och därmed blir en besparing.

### *Virusisolering*

Tidigare baserades den virologiska diagnostiken på odling med cytopatogen effekt. Virus kan isoleras från faeces och likvor. Om PCR är positiv för enterovirus i liquor, skickas provet vidare till Folkhälsomyndigheten. Om PCR är negativt i likvor skickas i stället ett faecesprov. Virus kan finnas kvar i flera månader i tarmen. Man kan typa virus efter isolering, vilket inte går med konventionell PCR-metodik. (Se särskilt avsnitt om smittskydd). Under 2014 fick man in över 350 prover för virustypning. Inga poliovirus påvisades. De vanligaste fynden var E-30, E-6, CV-A9, CV-B5 och CV-A16.

### *Serologi*

Diagnostiken kan kompletteras med serologi. Positivt IgM anses tala för aktuell infektion, men titern kan (i enstaka fall) kvarstå längre tid och behöver således inte avspegla aktuellt sjukdomstillstånd. IgM kan korsreagera med andra antigen och ge ett falskt positivt fynd. Diagnosen kan bekräftas med analys avseende IgG i parade sera där titerstegring detekteras, men dessa tester finns inte längre tillgängliga på kliniska mikrobiologiska laboratorier.

### *Neuroradiologi*

DT hjärna har i princip ingen plats i diagnostiken vid serös meningit, men bör givetvis göras frikostigt vid encefalittecken och utifrån differentialdiagnostiska överväganden. Vid encefalit är MRT värdefullt. MRT-bilden är vanligen normal men signalabnormiteter från mellanhjärna, pons och medulla (rhombencefalit) har setts vid enterovirus-71-encefalit (23).

## Behandling

Det finns antivirala substanser som påverkar virusets "uncoating" i cellen (frisättning av ribonukleinsyran). De provningar som gjorts visar på en måttlig effekt av pleconaril vid meningit (24), men detta preparat finns inte kommersiellt tillgängligt. Det finns djurförsök som talar för att ribavirin kan ha effekt. Vid agammaglobulinemi har immunglobulin prövats. I utvalda kliniska fall med akut svår sjukdom (t.ex neonatal sepsis) kan pleconarilbehandling övervägas. Möjligheten att idag få tillgång till pleconaril är mycket begränsad, för råd kan kontakt tas med programgruppen. Pleconaril har ingen effekt på EV71. Däremot har intravenöst immunglobulin blivit etablerad behandling enligt rekommendationer från Taiwan. Det saknas dock randomiserade placebo-kontrollerade studier och dessa bedöms vara svåra att genomföra. Milrinon är en cyklisk nukleotid-fosfodiesteras hämmare som används mot hjärtsvikt och som möjligen kan ha en gynnsam immunmodulatorisk effekt (25)

Sammanfattningsvis finns således visst hopp om att i.v. immunglobulin, ribavirin och vissa ginsengderivat kan utgöra behandlingsalternativ vid svår enterovirusinfektion (26).

## Profylax

Antiviral profylax, förutom vaccin mot polio saknas. Försök att utveckla vaccin pågår mot enterovirus 71 (fas 3 provningar pågår i Kina).

Vid resa till land som klassas som polioendemiskt rekommenderas full vaccinering till vuxna, dvs en femte dos om mer än 10 år förflutit sedan senaste dos enligt Folkhälsomyndigheten. WHO ställer krav på intyg avseende poliovaccinering vid utresa från Pakistan och Afghanistan om man vistats där > 4 veckor, detta för att förhindra export av polio från dessa kvarvarande endemiska länder. Man kan vara bärare trots adekvat skydd mot sjukdom.

## Prognos

De allra flesta enterovirus-orsakade meningiter har ett mycket gynnsamt förlopp och patienterna är vanligen helt återställda efter en månad (27). I en amerikansk studie var durationen av huvudvärk 9,5 dagar, men 15 % hade fortfarande huvudvärk efter 3 veckor (24). Mera sällan uppstår långa konvalescenstider med kognitiv dysfunktion såsom koncentrationssvårigheter, mindre stresstolerans, uttrötthet mm. (28). Det är dock mycket sällsynt med bestående men. Uppföljning (telefonsamtal) bör göras då patienterna ofta har mycket frågor och det kan finnas restsymptom. Vid svårare eller långdragna fall blir givetvis återbesök angeläget.

Ett postpoliosyndrom (PPS) anses drabba en fjärdedel av dem som drabbats av paralytisk polio. Det kommer dekader efter den akuta infektionen och ger muskelsvaghet, extrem trötthet och paralys. Man tror att det beror på de överstora motorneuron som bildas under återhämtning från paralytisk sjukdom. Detta senstadium anses inte längre vara en infektiös process.

## Referenser:

1. Fauquet C, Mayo M, Maniloff J, Desselberger U, Ball L. Virus Taxonomy, Eighth report of the international committee on taxonomy of viruses: Elsevier Inc.; 2005.
2. Tunkel A, Scheld W. in Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth ed: Elsevier Inc.; 2005.
3. Nogues-Siuraneta S, Alsina-Gibert M, Sloan S. Enteroviral Infections. [cited 2010-03-19]; Available from: [emedicine.medscape.com/article/1123274-print](http://emedicine.medscape.com/article/1123274-print)
4. Baumgarte S, de Souza Luna L, Grywna K, Panning M, Drexler J, Karsten C, et al. Prevalence, types and RNA concentrations of human parechoviruses, including a sixth parechovirus type, in stool samples from patients with acute enteritis. *J Clin Microbiol* 2008; 46:242-8.
5. Harada S, Okada M, Yahiro S, Nishimura K, Matsuo S, Miyasaka J, et al. Surveillance of pathogens in outpatients with gastroenteritis and characterization of sapovirus strains between 2002 and 2007 in Kumamoto prefecture, Japan. *J Med Virol* 2009; 81(11):17-27.
6. Rotbart H. Enteroviral infections of the central nervous system. *Clin Infect Dis* 1995; 20:971-81.
7. <http://emedicine.medscape.com/article/1168529-overview>
8. <http://www.cdc.gov/mmwr>
9. <http://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2014/november/enterovirus-d68-pavisat-i-sverige/>
10. [www.polioeradication.org](http://www.polioeradication.org)
11. <http://www.ictvonline.org/>
12. Wolthers KC, Benschop KSM, Schinkel J, Molenkamp R, Bergevoet RM, Spijkerman IJ, Kraakman HC, Pajkrt D. Human parechoviruses as an important viral cause of sepsislike illness and meningitis in young children. *Clinical Infectious Diseases* 47(2008) 358-363
13. Tapparel C, Junier T, Gerlach D, Van Belle S, Turin L, Cordey S, et al. New respiratory enterovirus and recombinant rhinoviruses among circulating picornaviruses. *Emerging infectious diseases* 2009; 15:719-26.
14. Sato M, Hosoya M, Honzumi K, Watanabe M, Ninomiya N, Shigeta S, et al. Cytokine and cellular inflammatory sequence in enteroviral meningitis. *Pediatrics* 2003; 112:1103-7.
15. Lee B, Davies H. Aseptic meningitis. *Curr opin infect dis* 2007; 20:272-7.
16. Ekeliuss L, Forsberg L, Fohlman J, Schönbeck C. Quality evaluation of clinical CNS infections at a university and a county hospital. Manuscript 2010.
17. Kost C, Rogers B, Oberste M, Robinson C, Eaves B, Leos K, et al. Multicenter beta trial of the GeneXpert enterovirus assay. *J Clin Microbiol* 2007; 45:1081-6.
18. Fox J, Han S, Samuelson A, Zhang Y, Neale M, Westmoreland D. Development and evaluation of nucleic acid sequence based amplification (NASBA) for diagnosis of enterovirus infections using the NucliSens Basic Kit. *J Clin Virol* 2002; 24(1-2):117-0.
19. Landry M, Garner R, Ferguson D. Real-time nucleic acid sequence-based amplification using molecular beacons for detection of enterovirus RNA in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2005; 43:3136-9.
20. Mohamed N, Elfaitouri A, Fohlman J, Friman G, Blomberg J. A sensitive and quantitative single-tube real-time reverse transcriptase-PCR for detection of enteroviral RNA. *J Clin Virol* 2004; 30:150-6.
21. Petitjean J, Vabret A, Dina J, Gouarin S, Freymuth F. Development and evaluation of a real-time RT-PCR assay on the LightCycler for the rapid detection of enterovirus in cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Virol* 2006; 35:278-84.
22. Nielsen ACY, Böttiger B, Midgley S, Nielsen LP. A novel enterovirus and parechovirus multiplex one-step real-time PCR - validation and clinical experience. *J Virol Methods* 2013; 193: 359-63.
23. Qiu J. Enterovirus 71 infection: a new threat to global public health. *Lancet Neurology* 2008; 7:868-9.
24. Desmond R, Accortt N, Talley L, Villano A, Soong S-J, Whitley R. Enteroviral meningitis: Natural history and outcome of pleconaril therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:2409-14.
25. MH Ooi, SC Wong, P Lewthwaite, MJ Cardosa, T Solomon. Clinical features, diagnosis and management of enterovirus
26. Review. [www.thelancet.com/neurology](http://www.thelancet.com/neurology), Vol 9 Nov 2010, 1097-1105
27. Song J-H, Choi H-J, Song H-H, Hong E-H, Lee B-R, Oh S-R, Choi K, Yeo S-G, Lee Y-P, Cho S, Ko H-J. antiviral activity of ginsenosides against coxsackievirus B3 enterovirus 71 and human rhinovirus 3. *Journal of ginseng Research* 38 (2014) 173-9
28. Glimåker M. Avhandling, Karolinska institutet, 1992.
29. Günther G, Haglund M, Lindquist L, Forsgren M, Sköldenberg B. Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningo-encephalitis of other etiology: a prospective study of clinical course and outcome. *J Neurol* 1997; 244:230-8.



# Influensavirus

## Rekommendationer

### Diagnostik

- Vid misstanke om influensaetiologi till akuta CNS-symptom bör diagnostiken i första hand utgöras av influensa-PCR eller antigenpåvisning i nasofarynxprov. Influensa-RNA påvisas sällan i likvor.

### Behandling

- Vid allvarlig encefalit rekommenderas, trots avsaknad av kontrollerade studier, antiviral behandling med neuraminidashämmare om stammen är känslig. Metylprednisolon och eventuellt mild hypotermi kan övervägas (CIII).

## Klinisk bild

Hos barn med influensa är feberkramper och deliriösa tillstånd vanliga under det första dygnet och är ofta snabbt övergående (1). Encefalit eller encefalopati är de vanligaste allvarliga CNS-manifestationerna. Patienten insjuknar med hög feber, nedsatt vakenhet och ofta kramper som recidiverar eller är långdragna. De neurologiska symptomen uppträder inom ett par dygn efter att influensasymptomen debuterat (2). Ungefär hälften har hosta. Förhöjda transaminaser och förhöjt blodsocker kan ses och t.o.m tecken på intravaskulär koagulation (3). Akut nekrotiserande encefalopati eller encefalit (ANE) orsakad av influensa har huvudsakligen beskrivits hos barn från asiatiska länder efter 1995. Från övriga världsdelar finns endast enstaka fallrapporter. Vid ANE kan hjärnödemed snabbt utvecklas och patienten sjunker i medvetande och har ofta kramper (4). Reyes syndrom kan förekomma efter influensa men är ovanligt numera efter rekommendation att inte administrera acetylsalicylsyra till barn med virusinfektioner.

Andra ovanliga tillstånd är influensaorsakad myelit och Guillain Barre's syndrom och akut disseminerad encefalomyelit (ADEM), de sistnämnda är autoimmuna tillstånd som kan debutera efter influensa.

## Epidemiologi och virologi

Både Influenta A och B kan orsaka CNS-komplikationer. De första beskrivningarna kom redan under spanska sjukans tid 1918 och fall beskrevs vid pandemierna 1957-58 och 1968-69. I mitten av 1990-talet kom rapporter om flera hundra fall per år av encefalit och encefalopati hos främst yngre barn från Japan och Taiwan (5).

Sannolikt varierar incidensen av CNS-komplikationer vid influensa beroende på neurovirulensen hos de influensastammar som cirkulerar och på hur många som insjuknar i influensa under säsongen. De typer av influensa som ger sjukdom hos människa kan också ge upphov till neurologiska symptom.

I samband med pandemin 2009, och tiden därefter, ökade antalet rapporter om neurologiska manifestationer både i Japan, Taiwan och Korea och i icke-asiatiska populationer, främst hos barn. Infektion med influensa A(H1N1) pdm09 kan vara associerad med mer frekventa och allvarligare neurologiska manifestationer. Men den ökade frekvensen skulle också kunna vara en effekt av att fler insjuknade i den pandemiska influensan och en samtidig ökad uppmärksamhet på CNS-symtom (6-8).

Vissa studier har visat att genetiska faktorer kan spela en roll för insjuknandet i CNS-komplikationer. I etiologiska studier av encefalit har säsongsinfluensa A eller influensa B identifierats hos 4-11 % av barn (9-11) och hos cirka 4 % av vuxna (12,13).

## Patogenes

Patogenesen vid olika CNS-komplikationer är till stor del okänd, men influensainfektion kan ge upphov till en massiv cytokinfrisättning som leder till nedbrytning av blod-hjärnbarriären vilket kan förklara den hastiga neurologiska försämringen med exempelvis hjärnödem (14-16). Vid fatala fall av ANE har ödem, petekiala blödningar och nekroser observerats i hjärnvävnaden. Vid obduktion påvisas sällan influensavirus eller virus-RNA/antigen. Både apoptos och hypercytokinemi är viktiga i patogenesen och förhöjda proinflammatoriska cytokiner har påvisats i blod och likvor. Det finns en korrelation mellan koncentrationen av dessa cytokiner och sjukdomens svårighetsgrad. Markörer för apoptos har också påvisats (15). Vid encefalit eller encefalopati är EEG oftast ospecifikt patologiskt med generaliserade patologiska förändringar eller epileptisk aktivitet.

## Diagnostik

### *Etiologisk diagnostik*

Vid misstanke om influensaetiologi till akuta CNS-symptom bör diagnostiken inriktas på influensa-PCR eller antigenpåvisning i nasofarynxsekret.

### *Likvorfynd*

Lumbalpunktion visar oftast ingen pleocytos eller endast lätt cell- och proteinstegring.

### *PCR, antigenpåvisning*

Den virologiska diagnosen ställs oftast med PCR eller antigen-detektion på nasofarynxprov. Majoriteten av patienterna har negativ PCR i likvor vid insjuknandet, endast i sällsynta fall kan virus-RNA detekteras med PCR i likvor (17).

### *Påvisning av antikroppar i serum och likvor*

Serologi kan användas i ett senare skede för att ställa diagnos retrospektivt och titerstegring mellan akut- och konvalescenssera kan då påvisas. Endast fallrapporter om intratekal antikroppsproduktion finns beskrivna.

### *Neuroradiologi*

DT eller MRT av hjärnan kan vara normal men så småningom visa lågattenuerande respektive högsignalerande förändringar i grå och vit substans. Vid akut nekrotiserande encefalit eller encefalopati (ANE) ses multifokala symmetriska lesioner i thalamus, hjärnstam och cerebellum med eller utan hjärnödem (4).

## Profylax

I delar av världen med hög frekvens av CNS-komplikationer kan influensavaccination av barn eventuellt minska insjuknandet. I Japan fick skolbarn influensavaccination en period fram till 1994. När man slutade vaccinera ökade antalet CNS-komplikationer dramatiskt (18). Oseltamivir används som profylax mot influensa men uppgifter saknas om CNS-komplikationer förhindras.

## Prognos

Majoriteten av litteraturen om CNS-komplikationer baseras på fallbeskrivningar av barn och få vuxna är uppföljda. Prognosen är oftast sämre om radiologiska förändringar påvisats. Andra faktorer som är relaterade till sämre prognos är låg ålder, koagulopati och leverpåverkan. Hos vuxna finns allt från tillfrisknande till grava neurologiska resttillstånd beskrivna. Vid akut nekrotiserande encefalit är mortaliteten hög och det finns stor risk för neurologiska resttillstånd såsom tetrapares, epilepsi och utvecklingsstörning.

## Behandling

Inga kontrollerade studier har publicerats utan endast fallrapporter finns. Behandling som prövats är mild hypotermi, antiinflammatorisk terapi med kortikosteroider (metylprednisolon) och immunglobuliner oftast i kombination med antivirala substanser för att förhindra ytterligare cytokinfrisättning (19).

M2-hämmarna amantadin och rimantadin penetrerar in i likvor men används sällan vid influensa på grund av primär resistens och resistensutveckling. Influensa A(H1N1)pdm09 och H3N2 är till exempel i hög utsträckning okänsliga för M2-hämmarna. Preparatet amantadin finns enbart på licens i Sverige idag. Resistensutveckling mot oseltamivir har noterats, även primär sådan. Hur väl oseltamivir penetrerar in i likvor och hjärna vid infektion är okänt. På friska frivilliga uppmättes låg koncentration av oseltamivir i likvor efter en dos på 150 mg per oralt (20). Neuraminidashämmare med parenteral administration prövas i kliniska studier, nyare grupper av antiviraler med annan verkningsmekanism är under utveckling och kombinationsbehandling vid svår influensa diskuteras (21).

Vid allvarlig encefalit rekommenderas, trots avsaknad av kontrollerade studier, antiviral behandling med neuraminidashämmare om stammen är känslig. Metylprednisolon och eventuellt mild hypotermi kan övervägas.

## Referenser:

1. Okumura A, Nakano T, Fukumoto Y, Higuchi K, Kamiya H, Watanabe K, Morishima T. Delirious behavior in children with influenza: its clinical features and EEG findings. *Brain Dev* 2005; 27:271-4.
2. Studahl M. Influenza and CNS manifestations. *J Clin Virol* 2003; 28:225-232.
3. Togashi T, Matsuzono Y, Narita M, Morishims T. Influenza-associated acute encephalopathy in Japanese children in 1994-2002. *Virus Res* 2004; 103: 75-8.
4. Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, Yoshida K, Yamanaka T, Kamoshita S. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric lesions. *J Neurol Neurosurg Psych* 1995; 58: 555-61.
5. Morishima T, Togashi T, Yokota S, Okuno Y, Miyazaki C, Tashiro M et al. Collaborative Study Group on Influenza-associated encephalopathy in Japan. *Clin Infect Dis* 2002; 35:512-7
6. Gu Y, Shimada Y, Yasai Y, Tada Y, Kaku M, Okabe N. National surveillance of influenza-associated encephalopathy in Japan over six years, before and during the 2009-2010 influenza pandemic. *PLoS One* 2013; 8: e54786.
7. Ekstrand JJ, Herbener A, Rawlings J, Turney B, Ampofo K, Korgenski EK, Bonkowsky JL. Heightened neurologic complications in children with pandemic H1N1 influenza. *Ann Neurol* 2010; 68: 762-6.
8. Goenka A, Michael BD, Ledger E, Hart IJ, Absoud M, Chow G, et al. Neurological manifestations of influenza infection in children and adults: results of a National British Surveillance Study. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 775-84.
9. Kolski H, Ford-Jones EL, Richardson S, Petric M, Nelson S, Jamieson F, et al. Etiology of acute childhood encephalitis at the hospital for sick children, Toronto, 1994-1995. *Clin Infect Dis* 1998; 26:398-409.
10. Amin R, Ford-Jones E, Raichardson SE, Macgregor D, Tellier R, Heurter H, et al. Acute childhood encephalitis and encephalopathy associated with influenza: a prospective 11-year review. *Pediatr Infect Dis* 2008; 27:390-5.
11. Fowler A, Stöddberg T, Eriksson M, Wickström R. Childhood encephalitis in Sweden: etiology, clinical presentation and outcome. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12:484-90.
12. Rantalaiho T, Färkkilä M, Vaheri A, Koskiniemi M. Acute encephalitis from 1967-1991. *J Neurol Sci* 2001; 184:169-77.
13. Studahl M, Hagberg L, Bergström T. Acute viral encephalitis i adults- a 4 year prospective study. *Scand J Inf Dis* 1998; 30:215-20.
14. Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 2007; 115:45-56.
15. Toovey S. Influenza - associated central nervous system dysfunction: A literature review. *Travel Med Infect Dis* 2008; 6:114-24.
16. Taylor Akins P, Belko J, Uyeki TM, Axelrod Y, Lee KK, Silverthorn J. H1N1 encephalitis with malignant edema and review of neurologic complications from influenza. *Neurocrit Care* 2010; 13: 396-406.

17. Steininger C, Popow-Karupp T, Laferl H, Seiser A, Godl I, Djamshidian S, Puchhammer-Stöckl E. Acute encephalopathy associated with influenza A virus infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 567-74.
18. Sugaya N, Takeuchi Y. Mass vaccination of schoolchildren against influenza and its impact on the influenza-associated mortality rate among children in Japan. *Clin Infect Dis* 2005; 41:939-47.
19. Munakata M, Kato R, Yokoyama H, Haginoya K, Tanaka Y, Kayaba J, et al. Combined therapy with hypothermia and anticytokine agents in influenza A encephalopathy. *Brain Dev* 2000; 22:373-7.
20. Jhee SS, Yen M, Ereshefsky L, Leibowitz M, Schulte M, Kaeser B, et al. Low penetration of oseltamivir and its carboxylate into cerebrospinal fluid in healthy Japanese and Caucasian volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(10):3687-93.
21. Dunning J, Baille JK, Cao B, Hayden FG. Antiviral combinations for severe influenza. Review. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 1259-70.

# Morbilli, parotit, rubella (MPR)

---

## Inledning

Mässling, påssjuka och röda hund var tidigare vanliga sjukdomar som drabbade de flesta barn och ungdomar. Som en följd av att MPR- vaccinationen inkluderades i allmänna barn-vaccinations-programmet 1982 är dessa sjukdomar idag ovanliga. Anslutningen till vaccinationsprogrammet har varit hög sedan 80-talet och av de barn som föddes 2010 är > 98,5 % vaccinerade med MPR-vaccin (Folkhälsomyndigheten). Dock förekommer fortfarande utbrott bland ovaccinerade i alla åldrar.

Kunskapen om sjukdomarna och komplikationerna är fortfarande viktig vid differentialdiagnostik av serös meningit och encefalit. Sjukdomarna cirkulerar fortfarande i många länder (inkl. Europa) med sämre vaccinationstäckning. Anmälningssplikt och smittspårningssplikt föreligger och anmälan med full identitet skall skickas till smittskyddsenheten/ Folkhälsomyndigheten inom 24 timmar.

## Morbilli

### Klinisk bild

Infektionen inleds med en febril luftvägsinfektion med snuva, hård hosta, konjunktivit, allmänpåverkan och hög feber. 2-3 dagar före exantemdebut uppträder Kopliks fläckar i kindslemhinnan. Efter 2-4 dagar uppträder ett storfläckigt rött utslag som först ses i ansiktet och sprider sig till bål och extremiteter. De vanligaste komplikationerna drabbar luftvägar och CNS. Hos hälften av patienterna med mässling utan synliga kliniska neurologiska symptom ses patologiska EEG-förändringar (1). Sjukdomen kan i sällsynta fall kompliceras med allvarlig encefalit (2).

Mässlingsvirus kan orsaka fyra skilda typer av manifestationer i CNS (3, 4).

*Primär mässlingsencefalit* uppträder oftast inom 8 dagar efter exantemdebuten med feber, huvudvärk, kramper och medvetandepåverkan .

*Akut postinfektiös encefalit* ses 2-30 dagar efter exantemdebut och utgör den vanligaste CNS-komplikationen efter en mässlingsinfektion (3). Den kliniska bilden är förutom feber, huvudvärk, kramper och multifokala neurologiska symptom även synpåverkan, blästömningssvårigheter och hyporeflexi (3).

*Progressiv infektiös encefalit* uppträder inom ett år efter den akuta infektionen. Immundefekta individer drabbas särskilt och dessa patienter utvecklar sällan exantem. Den kliniska bilden utgörs av fokalneurologi, medvetandepåverkan och kramper (3,4).

*Subakut skleroserande panencefalit (SSPE)* är en mycket ovanlig komplikation till mässling och uppträder ca fem till femton år efter genomgången infektion. Risken att bli sjuk är störst när ett barn genomgått mässling före 2 års ålder och tillståndet är mer vanligt förekommande hos pojkar.

Sviktande kognitiv förmåga utgör första symptom på SSPE. Därefter tillkommer personlighetsförändring, emotionell labilitet och sömnstörningar liksom motorisk klumpighet, myoklonala ryckningar och ataxi. Perioder av partiell remission kan förekomma. Hälften av patienterna får synpåverkan och utvecklar nekrotiserande retinit. En successiv förlust av flera cerebrala funktioner leder oundvikligen till paralys, koma och död (3-5).

### Epidemiologi

Mässling smittar via aerosol och är en av de mest smittsamma sjukdomarna som kan drabba människan. I Sverige uppstår vanligen mindre mässlingsutbrott när någon bär hem smittan från en utlandsresa. Oskyddade finns bland personer födda på 60-talet och första halvan på 70-talet, äldre som undgått infektion på naturlig

väg och en mindre grupp av barn och unga vuxna som är ovaccinerade. Under de sista tio åren har det inträffat flera mässlingsutbrott med encefalit i Europa hos otillräckligt vaccinerade grupper. Sedan början av 2014 har 22000 fall av mässling i sju europeiska stater rapporterats till Världshälsoorganisationen (WHO). I Sverige rapporterades 26 fall av mässlingsinfektion 2014 (6).

*Primär mässlingsencefalit* uppträder vid 1-3/1000 mässlingsinfektioner och varierar från mild till allvarlig encefalit med kvarstående neurologiska sekvele (2,3).

*Akut postinfektiös encefalit* drabbar 1/1000 barn efter en mässlingsinfektion, medan 1-2/1000000 utvecklar encefalit efter vaccination (5).

*SSPE* inträffar hos 1/25000 av alla mässlingsfall (3). I Sverige har 2 fall diagnostiserats under de sista åren från f.d. Jugoslaven respektive Afghanistan (6).

## **Virologi**

Mässlingvirus tillhör familjen Paramyxovirus. Det finns över 20 olika kända genotyper varav tre cirkulerar i Europa. Alla större epidemier som inträffade 2005-2006 var associerade med genotyperna D3, D6 och B3 (6).

## **Patogenes**

*Primär encefalit* orsakas sannolikt av virusinvasion i hjärnan och därmed induktion av kemokiner och lymfocytinfiltration (3).

*Akut postinfektiös encefalit* anses vara en autoimmun reaktion som karakteriseras av frånvaro av virus men fynd av perivaskulär inflammation och demyelinisering (4,5).

Vid *progressiv infektiös encefalit* uppträder en okontrollerad virusreplikation till följd av en sviktande cellmedierad immunitet. En omfattande destruktion av gliaceller och neuron ses men endast sparsamt med inflammationstecken (7). Patogenesen vid *SSPE* är komplicerad. Specifika faktorer hos värden, omognad av immunsystem i kombination med mutation av virus leder till produktion av defekta virus och initierar därmed ett immunsvär som ger lys av infekterade celler (2,4).

## **Diagnostik**

### *Likvorfynd*

Lymfocytär pleocytos och lätt stegrad proteinhalt ses i likvor vid *primär mässlingsencefalit* (4).

Vid *akut postinfektiös encefalit* är likvor normal eller uppvisar lymfocytär pleocytos med 10-500 celler x 10<sup>6</sup>/L. Hälften uppvisar normal eller något stegrad proteinhalt samt normal glukoskvot. Vid *progressiv infektiös encefalit* är likvorbilden normal eller uppvisar lätt pleocytos, positiva oligoklonala band för mässling och förhöjt IgG index. Vid *SSPE* ses ingen pleocytos och normalt protein och glukos (8).

## **Etiologisk diagnostik**

### *PCR*

RNA kan påvisas i nasofarynx- och svalgsekret vid akut insjuknande. Hos flertalet patienter kan virusgenom påvisas i urin upp till fem veckor efter debut av mässlingsinfektionen (9). Vid *primär mässlingsencefalit* detekteras virus via PCR i likvor (3). Vid *progressiv infektiös encefalit* kan virus isoleras från hjärnvävnad (4,5,8). Mässlingsgenom kan påvisas med PCR i serum, nasofarynxaspirat, urin, likvor eller hjärnbiopsimaterial (6). Vid konstaterad mässlingsdiagnos skickas prov till Folkhälsomyndigheten för sekvensering och genotypning som viktig del i smittspårning och bidrar till Sveriges WHO-ackreditering för mässling (6).

### *Antikroppspåvisning i serum och likvor*

Mässlingsspecifika IgM-antikroppar påvisas i allmänhet vid exantemdebut i serum. Sensitiviteten anges till 88 % och specificiteten till 95 % (10). Vid *akut postinfektiös encefalit* kan påvisandet av neutraliserande antikroppar i serum ge stöd för diagnosen. Vid *SSPE* ses hög antikroppsproduktion mot mässling i likvor och serum (8,11).

### **Neuroradiologi**

Vid *akut postinfektiös encefalit* uppträder förändringar diffust i den vita hjärnsubstansen (8). Bilden påminner i struktur och utbredning om förändringar vid ADEM.

Vid *SSPE* ses förändringar först i den grå och senare även i den vita hjärnsubstansen. På DT ses multifokala förändringar med kortikal atrofi och vidgade ventriklar. MRT visar progress av förändringar periventrikulärt och subkortikalt i vita hjärnsubstansen (3,7).

### **EEG**

Vid *akut postinfektiös encefalit* är EEG ospecifikt och visar diffus eller fokal "slowing".

Vid *SSPE* uppvisar EEG-typiska Radermecker-komplex, synkroniserade med myokloniska ryckningar som uppträder med regelbundna 4-15 sekunders intervall. Dessa EEG-förändringar kan senare försvinna när sjukdomen progredierat (3, 4,7).

### **Behandling**

Vid *akut postinfektiös encefalit* har högdos immunoglobulin (IVIG) samt dexametason prövats (7,12). Ribavirin har prövats vid *progressiv infektiös encefalit* (13).

Vid *SSPE* saknas botande behandling. Randomiserade placebokontrollerade studier saknas men fallbeskrivningar och okontrollerade studier finns publicerade. Isoprinosin och/eller interferon är de mest använda läkemedlen i observationsstudier (14-16). Viss stabiliserande effekt på tillståndet har noterats. Även ribavirin kan övervägas genom intraventrikulär administrering (17).

### **Postexpositionspylax**

Både barn och vuxna som inte haft naturlig mässling eller vaccinerats bör erbjudas pylax efter exposition. Inom 72 timmar ger vaccination med MPR ett gott skydd till icke-immunsupprimerade. Individer som tidigare fått en dos erbjuds ytterligare en dos om mer än en månad förflutit sedan första dosen.

Immunoglobulin (Beriglobin från ZLB Behring) innehåller tillräcklig halt av antikroppar mot mässling för att ge ett gott passivt skydd. Det kan ges så sent som sex dygn efter exponering (uppgift från Folkhälsomyndigheten och fabrikanten). Till tidigare friska individer ges 0,25 till 0,5 mg/kg i.m., max 15 ml, omgående, se [www.folkhalsomyndigheten.se](http://www.folkhalsomyndigheten.se).

### **Profylax**

Vid klinisk misstanke om mässling bör patienten isoleras redan innan diagnosen bekräftats. Mäslingsvaccin introducerades enskilt i allmänna barnvaccinations-programmet i Sverige redan under 1970-talet men ingår sedan 1982 i kombination med parotit och rubella. Vaccinet skyddar mot alla hittills isolerade genotyper. Genombrott efter en dos MPR-vaccin förekommer, varför minst två doser rekommenderas. Korttidsprofylax med gammaglobulin kan ges till ovaccinerade personer som ska resa till endemiska områden inom två veckor, men kortare period än 3 månader. Alla ovaccinerade (barn > 9 mån och äldre) och de som bara fått en vaccindos ska erbjudas MPR-vaccin som reseprofylax. Vid vaccination < 12 månaders ålder ges ny dos vid 18 månaders ålder.

Immuniteten efter vaccination är god, mer än 90 % uppvisar skyddande antikroppar i samtliga analyserade åldersklasser i Sverige (18). Genomgången sjukdom ger immunitet.

## **Prognos**

Vid *primär mässlingsencefalit* uppges mortaliteten vara 10-15 % och cirka 25 % av överlevande får bestående neurologiska skador (19).

Vid *akut post-infektiös encefalit* förekommer återfall av encefalit hos 1/3. Samtidig A-vitaminbrist ökar risken för komplikationer. Dödsfall har även förekommit hos friska barn (5 %) och vuxna (25 %) i de europeiska epidemierna under de senaste tio åren (6). Vid *progressiv infektiös encefalit* är mortaliteten hög, upptill 75 % (4).

*SSPE* leder oundvikligen till döden inom några år.

## **Parotit**

### **Klinisk bild**

Påssjuka är i regel en beskedlig barnsjukdom med måttlig feber. Virus finns i saliven och kan överföras till andra via droppsmitta eller direktkontakt. Hos 20-30 % förlöper sjukdomen helt subkliniskt, övriga får symptom från speciellt spottkörtlar, testiklar och bitestiklar (1, 2). Meningit är den vanligaste extraglandulära manifestationen. Hos 65 % av de insjuknade med parotit uppträder pleocytos i cerebrospinalvätskan (3). Klinisk meningit återfinns hos 10 % och uppträder 4-14 dagar efter debut av feber. Klinisk meningit förekommer även utan parotit (4). Enstaka patienter får encefalit med kramper, hörsel- och balansförluster och medvetandepåverkan. Vuxna löper större risk att drabbas av komplikationer än barn. Även kranialnervspares, ataxi, myelit, polyradikulit och Guillain-Barré syndrom förekommer (1). Stenos i aqueductus cerebri med hydrocefalus finns beskrivet (5).

### **Epidemiologi**

Innan introduktionen av MPR-vaccin utgjorde parotit den vanligaste orsaken till viral meningit. Encefalit var ovanlig och drabbade 0,1 % av alla parotitinfekterade. Globala epidemier av påssjuka uppträder nu vartannat till vart femte år med 250 000 fall årligen (WHO). Reinfektioner förekommer.

### **Virologi**

Parotit är ett höljeförsett RNA-virus och tillhör liksom mässling familjen Paramyxoviridae (1). Det finns tolv olika genotyper av virus beskrivna (A-L). I Sverige förekommer i stort sett endast genotyp A, men ibland har även genotyp D isolerats. Det finns idag stöd för uppfattningen att vissa virusstammar är mer neurovirulenta än andra (6). Vårt aktuella MPR-vaccin skyddar endast mot genotyp A.

### **Patogenes**

Parotitvirus har direkt affinitet för körtelepitel och CNS. I djurmodeller antas virus nå meningierna via plexus choroidei och infektera celler i ventriklarna. Undantagsvis penetrerar virus djupare i hjärnparenkymet och orsakar då encefalit med ett flertal neurologiska komplikationer (7). Även en klinisk postinfektiös encefalit med demyelinisering finns beskriven (8).



## Diagnostik

### *Likvorfynd*

Likvor kan förefalla grumlig till följd av pleocytos med övervikt av mononukleära leukocyter 1000-2000 x10<sup>6</sup>/L. Förhöjt celltal kan kvarstå flera månader efter infektion (9). Övriga fynd är måttligt stegrad proteinhalt samt normal eller sänkt glukosnivå (4, 13).

### *PCR*

Parotivirus RNA kan påvisas med PCR på urin, saliv (ca 80 % sensitivitet), nasofarynx-prov, blod, plasma och likvor (70-96 % sensitivitet) och har på många håll ersatt antigenpåvisning på samma material (1, 10, 11,12). Sekvensering kan särskilja vaccinstammar från stammar av vildtyp när parotitvirus påvisats med PCR (6).

### *Antikroppsanalyser i serum och likvor*

Påvisning av IgM i akut serum (efter sju till tio dagar) tillsammans med kliniska bilden ger stöd för parotitdiagnosen men ses inte vid reinfektion. Det förekommer dock korsreaktioner med parainfluenzavirus. IgG-antikropparna uppträder efter 2-6 veckor. En fyrfaldig titerstegring ger diagnosen men avsaknad av titerstegring utesluter inte diagnosen då parotitvirus-antikroppar finns hos en vaccinerad individ. Specifik intratekal antikroppsproduktion kan påvisas i likvor och IgG kan kvarstå ett år efter genomgången parotitmeningit (9).

## Neuroradiologi och EEG

MRT kan påvisa ett cerebralt ödem, transversell myelit och demyeliniserade områden, som kan inkludera thalamus, cauda och cerebellum. EEG uppvisar en generellt förlångsammad aktivitet (1,13).

## Behandling

Specifik antiviral behandling saknas (1,3). IVIG kan potentiellt vara av värde för behandling av specifika komplikationer av parotit, då kommersiellt immunglobulin innehåller stora mängder parotitvirus-antikroppar (4,14).

## Profylax

Parotit ingår sedan 1982 i kombination med mässling och rubella i det allmänna vaccinationsprogrammet som ges vid 18 månaders och sex års ålder. Ovaccinerade i omgivningen kring ett sjukdomsfall ska erbjudas vaccination.

## Prognos

Meningiten är vanligen benign och självbegränsande, läker oftast utan restsymptom medan meningoencefalit kan leda till ensidig permanent hörselnedsättning.

Encefalit är mycket ovanlig men andelen med kvarstående neurologiska resttillstånd är hög (13). Vid parotitvirusencefalit anges en mortalitet på 1-5 % (1).

## Rubella

### Klinisk bild

Rubella uppträder ofta som en subklinisk eller asymtomatisk infektion (1). Vid akut symtomatisk rubella ses ett kortvarigt katarralstadium med låggradig feber och ett diskret makulopapulöst exantem. Samtidig konjunktivit, atralgi, artrit och ömmande lymfkörtelförstoringar, framför allt suboccipitalt är vanligt (2). Det

största problemet med rubella är risken för kongenitalt rubellasyndrom. Flera neurologiska syndrom associeras med rubella förutom kongenitalt rubellasyndrom:

*Postinfektiös encefalit* som uppträder cirka fyra dagar efter exantemdebut och vanligen läker utan restsymptom. Virus är även associerat med Guillain-Barrés syndrom (3,4).

*Progressiv rubella panencefalit (PRP)* är ett mycket ovanligt tillstånd som uppträder 8-21 år efter kongenital eller perinatal rubellainfektion. Syndromet leder till svår motorisk och mental skada liknande *subakut skleroserande panencefalit* efter morbilli (5).

## **Epidemiologi**

Rubella finns globalt och människan är dess enda reservoar (5). Rubella uppträder pandemiskt vart 10-30:e år (6). Endast enstaka fall av rubella har rapporterats i Sverige under de senaste tio åren. Incidensen av akut encefalit beräknas till 1/5000 (5). I Sverige är kongenitalt rubellasyndrom numera en sällsynthet.

## **Virologi**

Rubellavirus är ett enkelsträngat RNA-virus som tillhör Togaviridae. Det sprids med droppsmitta från luftvägarna (1, 2) även från personer med subklinisk infektion. Det finns två genotyper av virus i Europa, Nordamerika och Japan som skiljer sig från isolat från Indien och Kina (7).

## **Patogenes**

Patogenesen vid encefalit är ofullständigt känd. Fynd av virus i hjärna eller likvor indikerar direkt invasion av virus i en del fall av encefalit medan en övervägande immunologisk reaktion beskrivs i andra fall (8).

Vid *PRP* ses tecken på immunaktivering men fynd av rubellavirus och antigen i hjärnbiopsi finns beskrivet och tillståndet betraktas ofta som en "slow viral infection" (1, 9).

## **Diagnostik**

### *Likvorbild*

Lymfocytär pleocytos och proteinstegring ses oftast (8).

## **PCR**

Rubellavirus-RNA kan påvisas tidigt i förloppet med PCR på saliv, serum, amnionvätska och likvor. PCR för likvordiagnostik finns inte i rutinbruk i Sverige utan kan fås efter kontakt med Folkhälsomyndigheten. Vaccinivirus och rubellavirus av vildtyp kan skiljas åt med hjälp av sekvensering.

### *Antikroppsanalys i serum och likvor*

IgM i serum kan påvisas vid exantemdebut, IgG är påvisbart 4-7 dagar efter debut av symptom. IgM-aktiviteten kvarstår i åtta till 12 veckor. Serokonversion ger ytterligare starkt stöd för diagnosen rubella. Vid isolerat IgM-fynd utan stöd för IgG-stegring måste diagnosen verifieras med ytterligare metoder som aviditetstest (10). Positivt IgM-test har uppvisats även i samband med reinfektion med rubellavirus. Intratekal antikroppsproduktion med IgM kan i vissa fall påvisas vid encefalit (8). Vid *PRP* har intratekal antikroppsproduktion påvisats (5).

## **Neuroradiologi**

Vid akut encefalit kan DT visa ett generellt ödem med ospecifik bild (8). Vid *PRP* kan diffus atrofi med generellt vidgade ventriklar ses vid MRT-undersökning, men även högsignalerande förändringar i vit substans förekommer (5).

## **Behandling**

Specifik behandling mot rubellavirus saknas.

## **Profylax**

Rubellavaccin är baserat på levande, attenuerat virus. Vaccinet kan ge upphov till viremi och skall inte ges till gravida. Rubellavaccin gavs från 1974 till tolvåriga flickor och icke-immuna postpartum. Sedan 1979 ingår vaccinet i det allmänna barnvaccinationsprogrammet och sedan 1982 tillsammans med parotit och morbilli i MPR-vaccinet. Vaccinet ges vid 18 månaders och 6 års ålder. Skyddseffekten efter två doser MPR-vaccin är ännu okänd eftersom den naturliga smittan inte längre finns kvar i samhället (11). Idag, 30 år efter introduktionen av MPR-vaccin, uppvisar 95,8 % av alla kvinnor i fertil ålder immunitet mot rubella (12).

## **Postexpositionsprofylax**

Den infektionsförebyggande effekten av gammaglobulin givet efter exposition har inte kunnat fastställas och rekommenderas därför inte ([www.infpreg.se](http://www.infpreg.se))

## **Prognos**

Mortaliteten har rapporterats vara mellan 0 och 50 % vid rubellaencefalit. Det förekommer ett brett spektrum av neurologiska komplikationer men de är sällsynta.

## **Neurologiska komplikationer av MPR-vaccination**

Brighton Collaboration Encephalomyelitis/ADEM Working Group är ett internationellt samarbete som med bästa möjliga teknik utreder misstänkta neurologiska biverkningar vid alla typer av vaccinationer. Gruppen har utarbetat definitioner och guidelines för encefalit, myelit och akut disseminerad encefalomyelit (ADEM). En neurologisk komplikation kan vara tidsmässigt associerat med vaccination utan att det finns ett kausalt samband (1).

För de flesta vacciner är incidensen av neurologiska komplikationer låg (0,1-0,2/100 000), vilket är lägre än antalet infektionsutlösta neurologiska komplikationer (1/1000) (1,2). AJ Wakefield lanserade 1998 i Lancet med stor genomslagskraft kopplingen mellan MPR-vaccination och uppkomst av autism hos Crohn-patienter (3). Artikeln drogs tillbaka och sambandet dementerades offentligt i samma tidskrift 2004 (4).

Man har idag i flera randomiserade studier inte funnit någon association mellan MPR-vaccination och autism vid Mb Crohn eller demyeliniserande sjukdomar (5).

## Referenser:

### Morbilli

1. Gibbs F, Gibbs E, Carpenter P, Spies H. Electroencephalo-graphic abnormality in "uncomplicated" childhood diseases. JAMA 1959; 171:1050-5.
2. Mandel G, Bennett J, Dolin R. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed Philadelphia, 2000; 149:1801-9.
3. Fisher, DL, Defres S, Solomon T. Measles-induced encephalitis. QJM 2015; 108:177-82.
4. Buchanan R, Bonthius DJ. Measles virus and associated central nervous system sequelae. Semin Pediatr Neurol 2012; 19:107-14.
5. Norrby E, Kristensson K. Measles virus in the brain. Brain research Bull 1997; 44:213-20.
6. [www.folkhalsomyndigheten.se](http://www.folkhalsomyndigheten.se)
7. Rafat C, Klouche K, Ricard, J-D, Messika J, et al. Severe Measles Infektion: The Spectrum of Disease in 36 Critically Ill Adult Patients. Medicine (Baltimore). Medicine 2013;92 (5) 257-72.
8. Weissbrich B, Schneider-Schaulies J, ter Meulen V. Measles and its Neurological Complications. In: Clinical Neurovirology. Eds. Nath A, Berger J. Taylor and Francis London. 2003. p. 401-30.
9. Van Binnendijk R, Van der Hof S, Van der Kerhof H, et al. Evaluation of serological and virological tests in the diagnosis of clinical and subclinical measles virus infections during an outbreak of measles in the Netherlands. J Infect Dis 2003; 188:898-903.
10. Tipples GA, Hamkar R, Mohktari-Azad T, Gray M, Parkyn G, Head C, et al. Assessment of immunoglobulin M enzyme immunoassays for diagnosis of measles. J Clin Microbiol 2003;41:4790-2.
11. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis 2008 Aug 1;47(3):303-27.
12. Nakajima M, Sakuishi K, Fukuda S, Fujioka S, Hashida H. Recovery from adult measles encephalitis immediately after early immunomodulation. Clin Infect Dis 2008; 47 (1):148-9.
13. Moss WJ, Griffin DE. Measles. Lancet 2012 Jan 14;379(9811):153-64.
14. Mustafa MM, Weitman SD, Winick NJ. Subacute measles encephalitis in the young immunocompromised host: report of two cases diagnosed by polymerase chain reaction and treated with ribavirin and review of the literature. Clin Infect Dis 1993; 16:654-60.
15. Tomoda A, Shiraishi S, Hosoya M, Hamada A, Miike T. Combined treatment with interferon-alpha and ribavirin for subacute sclerosing panencephalitis. Pediatr Neurol 2001;24(1):54-9.
16. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol.2008 Dec;255(12):1861-71.
17. Hosoya M, Mori S, Tomoda A, et al. Pharmacokinetics and effects of ribavirin following intraventricular administration for treatment of subacute sclerosing panencephalitis. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:4631-5.
18. Olin P, Carlsson RM. Vaccinationsuppföljning. Seroepidemiologisk tvärsnittsstudie 1997 final report 3: 2004
19. Perry R, Halsey A. The clinical significance of measles: a review. JID 2004;189(Suppl 1).

### Parotit

1. Hviid, A, Rubin S, Muhlemann K. Mumps. Seminar. Lancet 2008; 371:932-44
2. Iwarson S, Norrby R. Infektionsmedicin epidemiologi, klinik och terapi. 1st ed. Borås 1995; p. 205-6, 476.
3. Bang H O, Bang J. Involvement of the central nervous system in mumps. Acta Med Scand 1943; 113:487-505.
4. Rubin S, Carbone K, Mumps Virus. US Food and Drug Administration, Bethesda, Maryland, USA.
5. Timmons GD, Johnson KP. Aqueductal stenosis and hydrocephalus after mumps encephalitis. N England J Med 1970; 283:1505-7.
6. Rafiefard F, Johansson B, Tecle T, Örvell C. Characterization of mumps virus strains with varying neurovirulence. Scand J Infect Dis 2005; 37:330-7.
7. Carbone K, Wolinsky J. Mumps virus. In: Fields Virology. Eds. Knipe, D, Howley P, 4th ed. Lippincott-Raven Philadelphia. 2001. p. 1381-1400.
8. Baum SG, Litman N. Mumps virus. In: Principles and Practices of Infectious diseases. 5th ed. Eds. Mandell, Churchill, Livingstone: Philadelphia, 2000. p. 1776-81.
9. Vandervik B, Norrby E, Steen-Johnsen J, Stenvold K. Mumps meningitis: prolonged pleocytosis and occurrence of mumps virus-specific oligoclonal IgG in cerebrospinal fluid. Eur Neurol 1978; 17:231:307-12.

10. Poggio GP, Rodriguez C, Cisterna D, Freire MC, Cello J. Nested PCR for rapid detection of mumps virus in cerebro-spinal fluid from patients with neurological diseases. *J Clin Microbiol* 2000; 38:274-8.
11. Uchida K, Shinohara M, Shimada S, et al. Rapid and sensitive detection of mumps virus RNA directly from clinical samples by real-time PCR. *J Med Virol* 2005; 75:470-4.
12. Krause C, Eastick K, Olgilvie M. Realtime PCR for mumps diagnosis on clinical specimens-comparison with results of conventional detection and nested PCR. *J Clin Virol* 2006; 37:184-9.
13. Koskiniemi M, Donner M, Pettay O. Clinical appearance and outcome in mumps encephalitis in children. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72:603-9.
14. Krause et al. In vitro antiviral and antibacteriell activity of commercial intravenous immunoglobulin preparations-a potential role for adjuvant intravenous immunoglobulin therapy in infectious diseases. *Transfus Med* 2002; 12:133-9.

## **Rubella**

1. American Academy of Pediatrics. Rubella. In: Pickering L, Baker C, Kimberlin D, Long S, eds. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009; p.257-72
2. Mandell G, Dolin R and Bennett J. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases Volume 2 Fifth ed.* 2000; 149:1804.
3. Chang D, Park J, Chung K. Encephalitis and polyradiculoneuritis following rubella virus infection. *J Korean Med Sci* 1997; 12:168-70.
4. Aguado J, Posado I, Gonzales M, et al. Meningoencephalitis and polyradiculoneuritis in adults: Don't forget rubella. *Clin Infect Dis* 1993; 17:785-6.
5. Nath A. Rubella In: *Clinical Neurovirology*. Eds. Nath A, Berger J. 1st ed. Taylor and Francis London. 2003; p. 447-52.
6. Freij BJ, Sever JL. Chronic infections. In: G.B. Avery, M.A. Fletcher and M.G. MacDonald, Editors, *Neonatology: pathophysiology and management of the newborn*, Lippincott, Philadelphia (1994), p:1029–82.
7. Frey TK, Abernathy ES, Bosma TJ, Starkey WG, Corbett KM, Best JM, Katow S, et al. Molecular analysis of rubella virus epidemiology across three continents, North America, Europe, and Asia, 1961-1997. *Infect Dis* 1998; 178:642-50.
8. Lau K, Lai K, Lai J, Yan W, So T, Wong T. Acute encephalitis complicating rubella . *HongKong Medical Journal* 1998; 4:325-8.
9. Johnson R. Progressive rubella panencephalitis. In: *Viral infections of the nervous system*. Philadelphia: Lippincott-Raven, cop. 1998, 2:nd. ed. P. 239-41.
10. Mubareka S, Richards H, Gray M, Tipples GA. Evaluation of commercial rubella immunoglobulin G avidity assays. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 231-3.
11. Peabody R, Edmunds W, Connyn M, van Speendonck, Olin P, et al. The seroepidemiology of rubella in western Europe. *Epidemiol Infect.* 2000;125:347-57.
12. Kakoulidou M, Forsgren M, Lewensohn-Fuchs I, Johansen K. Serum levels of rubella-specific antibodies in Swedish women following three decades of vaccination programmes. *Vaccine* 2010; Jan 22; 28(4):1002-7.

## **Neurologiska komplikationer vid MPR-vaccination**

1. Sejvar JJ, Kohl KS, Bilynsky R, Blumberg D, Cvetkovich T, Galama J, et al. Brighton Collaboration Encephalitis Working Group. Encephalitis, myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007; 25:5771-92.
2. Nakayama T, Onoda K. Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004. *Vaccine* 2007; 25:570-6.
3. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Berelowitz M et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; Feb 28; 351(9103):637-41.
4. Murch SH, Anthony A, Casson DH, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, et al. *Lancet* 2004; 363:750.
5. Demichelt V, Rivetti A, Debalini, MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children (rev). *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Feb15;(2)CD004407.

# Puumala-, adeno-, parvo-, rota- och JC-virus

---

## Nephropathia epidemica (sorkfeber)

Nephropathia epidemica (sorkfeber), som orsakas av Puumala hantavirus, är dels en differentialdiagnos till virala meningoencefaliter men kan också direkt orsaka CNS-engagemang. Eftersom sjukdomen är relativt vanlig i norra Sverige är denna kunskap värdefull. Sorkfeber är känd i Sverige sedan 1934, blev anmälningspliktig 1989 och har uppmärksammats den sista tiden då den tenderar att öka i frekvens, dock med stor variation år från år på mellan 200 till ca 500 fall kopplat till skogssorkens populationstoppar på 3-4 år. De flesta som infekteras blir sjuka mellan oktober och april. Insjuknande kan ske i alla åldrar, men drabbar mest män, medelålders och äldre.

## Klinisk bild

Sorkfeber karakteriseras av akut hög feber, huvudvärk, muskelvärk och påverkat allmäntillstånd. I det typiska fallet tillkommer buksmärtor, ryggvärk och njurpåverkan. Övergående dimsyn är vanligt. Blödningskomplikationer förekommer och är oftast av lindrig natur såsom näsblödning, hematuri, blod i avföring, mellanblödningar m.m. Cerebral blödning kan förekomma men är vanligare vid andra allvarigare former av hantavirus som förekommer i södra Europa och Asien.

Utmärkande för sjukdomen är i typiska fall proteinuri och hematuri, trombocytopeni och en övergående kreatininstegring, samt relativt höga CRP-nivåer. De diagnostiserade patienterna vårdas i relativt stor utsträckning (30 %) på sjukhus med symptomlindrande behandling och kontroller av njurfunktion, vätskebalans och elektrolyter. Intensiv huvudvärk och ljusskygghet förekommer ofta. Symptomen orsakas troligen av systemisk inflammation, elektrolytstörningar och ödem, men möjligen också av direkt viruspåverkan. Det finns rapporterade fall med meningism, cerebral blödning, encefalit, Guillain-Barre's syndrom och krampanfall. Det finns en ökad risk för hjärtinfarkt och stroke samt hypofysinsufficiens efter infektionen. Tiden från infektion till symtom är inte helt känd, men uppskattas till cirka 1 - 6 veckor. Den långa tiden i vissa fall gör att man bör tänka på sorkfeber även efter utlandsresor, då man kan ha smittats innan avresan.

## Diagnostik

Lumbalpunktion kan i enstaka fall visa lätt till måttlig cellökning och även detekterbart virus. Diagnosen baseras på påvisning av IgM-antikroppar i serum.

## Behandling

Kausal behandling av sorkfeber saknas för närvarande. Övervakning av vätskebalansen och symptomatisk behandling med analgetika samt dialys vid behov ingår i behandlingen.

## Adenovirus

### Klinisk bild

Adenovirusinfektion orsakar febril övre och nedre luftvägsinfektion hos små barn året om. Symptomen inkluderar konjunktivit, tonsillit, laryngo-trakeobronkit (falsk krupp) och pneumoni. Enteriska adenovirus (Ad40 och 41) orsakar diarré hos små barn. Disseminerad infektion med multiorganengagemang förekommer hos immunsupprimerade, främst stamcellstransplanterade. Epidemisk adenovirusinfektion, serotyp 8, 19 och 37, kan ge keratokonjunktivit. Smittspridning sker från smittade personer genom direkt eller indirekt kontakt, via luftvägssekret eller via vatten t.ex. badpooler.

CNS-manifestationer associerade med adenovirus är ovanliga. Tillstånd som finns beskrivna är meningoencefalit, aseptisk meningit, feberkramper och tillstånd liknande Reyes syndrom. Oftast drabbas barn och adenovirus-infektioner i CNS är mycket sparsamt rapporterade hos immunkompetenta vuxna. I prospektiva PCR-studier har man funnit enstaka positiva likvorprover från patienter med aseptisk meningit eller encefalit.

### Virologi, epidemiologi

Adenovirus är ett DNA-virus och tillhör familjen Adenoviridae. Virus klassificeras i 6 olika subgrupper A-F, där Adenovirus B och C är vanligast vid CNS-komplikationer. Subgrupperna är indelade i 51 serotyper. De två senaste serotyperna beskrevs 1999: Ad50 och Ad51.

Adenovirusinfektioner förekommer epidemiskt, endemiskt eller som sporadiska sjukdomsfall.

### Diagnostik

Diagnostiken består av PCR på sekret eller aspirat från nasofarynx och svalg, feces, urin och likvor. Antikroppspåvisning i serum kan påvisa titerstegring. Serotypning kan utföras i situationer med spridning.

### Behandling

Behandling vid adenovirusinfektion är inte systematiskt studerad. Ribavirin, ganciklovir, vidarabin och cidofovir har prövats antingen som monoterapi eller i kombination med intravenöst gammaglobulin vid allvarlig adenovirusinfektion.

## Parvovirus B19

### Klinisk bild

Parvovirus B19 är ett vanligt virus som drabbar majoriteten av befolkningen någon gång i livet, vanligen i form av barnsjukdomen femte sjukan med hudutslag, feber och ibland ledvärk. Virus infekterar erytropoetiska celler i benmärgen och kan därför orsaka aplastisk kris hos patienter med hemolytisk anemi av olika slag, ett förlopp som är mest känt vid sicklecellanemi. Vid immunbrist, exempelvis vid HIV eller efter njurtransplantation, kan B19 också orsaka kronisk anemi. Vid primärinfektion under graviditet finns ökad risk för missfall och hydrops fetalis medan association med fosterskada inte har påvisats.

Större prospektiva studier saknas när det gäller manifestationer av parvovirus B19 i nervsystemet (1). I en sammanställning av 79 fallbeskrivningar (2) med CNS-relaterad sjukdom, ingick femtio fall med encefalit, tolv med meningit, 7 med stroke och 4 fall av Guillain-Barré. Enstaka fall av bla Reyes syndrom, transversell myelit och epileptiska anfall beskrevs också. Majoriteten var barn. Bland de 50 patienterna med encefalit hade 16 (32 %) nedsatt immunförsvar och i denna grupp hade endast en hudutslag typiska för femte sjukan medan 12 hade anemi. Anemi var inte en lika vanlig manifestation bland immunfriska men i artikeln betonas som en generell diagnostisk svårighet att vanliga manifestationer av parvovirus B19 ofta saknas hos patienter med

CNS-infektion. Prognosen efter encefalit är varierande men i det redovisade materialet av 50 patienter hade 7 avlidit medan 13 utvecklat varierande grad av neurologiskt sequele (1).

### **Virologi, epidemiologi**

Parvovirus B19 är ett enkelsträngat DNA-virus, genus Erythrovirus, och tillhör familjen Parvoviridae. Hälften av befolkningen smittas före vuxen ålder och i högre åldrar anges seroprevalensen till 80 %.

### **Diagnostik**

Diagnostiken innefattar serologisk analys av IgG, som i normala fall kvarstår livslångt, och IgM som brukar försvinna några månader efter primärinfektion. Vid kronisk infektion kan IgM-serologi utfalla negativ, men pågående infektion kan också diagnostiseras med PCR-analys av serum eller annat material. Detta är av största vikt vid nedsatt immunförsvar då serologin kan vara falskt negativ. Uppgifter om serologiska fynd i likvor vid cerebral infektion är mycket sparsamma men PCR-analys kan användas.

### **Behandling**

Behandling med intravenöst immunglobulin är en etablerad metod hos patienter med nedsatt immunförsvar och B19-relaterad anemi, men har också beskrivits vid encefalit även om antalet sådana fall är för få för att några statistiska slutsatser ska kunna dras.

## **Rotavirus**

### **Klinisk bild**

Rotavirus är den vanligaste orsaken till gastroenterit hos små barn och så gott som alla barn drabbas under uppväxten av en eller flera rotavirusinfektioner. Symptombilden domineras av diarré och kräkningar som kan leda till uttorkning och behov av sjukhusvård. Neurologiska komplikationer i form av kramper, encefalit eller cerebellit uppträder hos 2-4 % av sjukhusvårdade fall enligt en svensk sammanställning. Vid CNS-engagemang ses, förutom kramper, bland annat irritabilitet, medvetandepåverkan, ataxi och afasi. En majoritet av beskrivna fall har tillfrisknat spontant, men neurologiska resttillstånd och även dödsfall finns rapporterade.

### **Diagnostik**

En rotavirusinfektion diagnosticeras genom detektion av viralt antigen eller RNA i avföringen. Vid neurologiska komplikationer är i regel rotavirus-RNA påvisbart i likvor med PCR. I publicerade fallbeskrivningar saknas påtagligt ofta intratekal cellstegring, trots virusfynd i likvor och klinisk och neuroradiologisk encefalitbild.

### **Behandling, profylax**

Vedertagen antiviral behandling mot rotavirus saknas. Två orala rotavirusvaccin med god skyddseffekt finns nu på den svenska marknaden, men ingår ännu inte i det allmänna barnvaccinationsprogrammet.

## **JC-virus**

### **Klinisk bild**

JC-virus orsakar progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos patienter med en uttalad immunosuppression, så som AIDS, blodmaligniteter eller stamcellstransplantation. På senare år har även immunmodulerande behandling med vissa monoklonala antikroppar (natalizumab, efalizumab och rituximab) associerats till PML. I sällsynta fall har PML även beskrivits hos patienter utan någon detekterbar



immunosuppression. Debutsymptomen varierar, men kan omfatta allmän svaghet, förvirring, kramper, känselstörningar, afasi m.m. Sjukdomsbilden progredierar i regel relativt snabbt med stor risk för mortalitet.

### **Patogenes**

JC-virus är ett litet DNA-virus som tillhör polyomavirusgruppen. Majoriteten av befolkningen infekteras asymtomatiskt med JC-virus redan i barndomen. Vid PML reaktiveras JC-virus i hjärnan och orsakar en lytisk infektion med destruktion av gliaceller, främst oligodendrocyter.

### **Diagnostik**

Diagnosen baseras främst på detektion av JC-virus DNA i likvor. JC-virus kan även detekteras med PCR eller in situ-hybridisering på hjärnbiopsi. Den neuroradiologiska bilden är typisk och visar multipla demyeliniserade områden utan ödem, masseffekt eller kontrastuppladdning. MR är den känsligaste radiologiska metoden, men förändringar kan i regel även ses med CT.

### **Behandling**

Väldokumenterad antiviral behandling saknas. Såväl cidofovir som cytarabin har prövats, men vid större utvärderingar har inga överlevnadsfördelar kunnat ses. In vitro-data har även föreslagit mirtazapin och meflokin som möjliga behandlingsalternativ, men kliniska tester saknas. Den viktigaste behandlingen är istället att i möjligaste mån återställa patientens immunförsvar, genom att behandla en eventuell HIV-infektion eller om möjligt lätta på den immunsupprimerande behandlingen.

### **Prognos**

PML har en hög mortalitet och det finns stor risk för neurologiska skador hos överlevande. Främst HIV-positiva patienter med framgångsrik HIV-behandling och patienter behandlade med biologiska läkemedel kan få förlängd överlevnad.

## Referenser:

### Puumalavirus

- Ahlm C, Lindén C, Linderholm M, Alexeyev OA, Billheden J, Elgh F et al. Central nervous system and ophthalmic involvement in nephropathia epidemica (European type of haemorrhagic fever with renal syndrome). *J Infect* 1998; 36:149-55.
- Alexeyev OA, Morozov VG. Neurological manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus: review of 811 cases. *Clin Infect Dis* 1995; 20:255-8.
- Koskiniemi M, Rantalaiho T, Piiparinen H, von Bonsdorff CH, Färkkilä M, Järvinen A et al. Study Group. Infections of the central nervous system of suspected viral origin: a collaborative study from Finland. *J Neurovirol* 2001; 7:400-8.
- Launes J, Hautanen A. Nephropathia epidemica encephalitis. *Acta Neurol Scand* 1988; 78:234-5.
- Settergren B. Clinical aspects of Nephropathia epidemica (Puumala virus infection) in Europe: a review. *Scand J Infect Dis* 2000; 32:125-32.
- Toivanen AL, Valanne L, Tatlisumak T. Acute disseminated encephalomyelitis following nephropathia epidemica. *Acta Neurol Scand* 2002; 105:333-6.
- Connolly-Andersen AM, Hammargren E, Whitaker H, Eliasson M, Holmgren L, Klingström J, Ahlm C. Increased risk of acute myocardial infarction and stroke during hemorrhagic fever with renal syndrome: a self-controlled case series study. *Circulation*. 2014;129(12):1295-302.
- Hautala T, Mähönen SM, Sironen T, Hautala N, Pääkkö E, Karttunen A, Salmela PI, Ilonen J, Vainio O, Glumoff V, Rytty S, Plyusnin A, Vaheri A, Vapalahti O, Kauma H. Central nervous system-related symptoms and findings are common in acute Puumala hantavirus infection. *Ann Med*. 2010 ;42(5):344-51.

### Adenovirus

- Munoz FM, Baumann RJ. Adenoviruses. In: Nath A, Berger JR, editors. *Clinical Neurovirology*. N.Y: Marcel Dekker; 2003.p. 379 - 400.
- Read SJ, Jeffery KJ, Bangham CR. Aseptic meningitis and encephalitis: the role of PCR in the diagnostic laboratory. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 691-86.
- Studahl M, Bergström T, Hagberg L. Acute viral encephalitis- a prospective study. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 215-20.
- Leveque N, Legoff J, Mengelle C, Mercier-Delarie S, N'guyen Y, Renois F, Tissier F, Simon F, Izopet J, Andreoletti L. Virological diagnosis of central nervous system infections by use of PCR coupled with mass spectrometry analysis of cerebrospinal fluid samples. *J Clin Microbiol* 2014; 52(1): 212-7.
- Chesky M, Scalco R, Failace L, Read S, Jobim LF. Polymerase chain reaction for the laboratory diagnosis of aseptic meningitis and encephalitis. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58: 836-42.

### Parvovirus B19

- Douvoyiannis, M., N. Litman, et al. (2009). Neurologic manifestations associated with parvovirus B19 infection. *Clin Infect Dis* 48(12): 1713-23.
- Barah et al (2014). "Neurologic manifestations associated with parvovirus B19 infection." *Rev Med Virol*. 2014 May;24(3):154-68

### Rotavirus

- Dickey M, Jamison L, Michaud L, Care M, Bernstein DI, Staat MA. Rotavirus meningoencephalitis in a previously healthy child and a review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(4):318-21
- Johansen K, Hedlund KO, Zwegberg-Wirgart B, Bennet R. Complications attributable to rotavirus-induced diarrhoea in a Swedish paediatric population: report from an 11-year surveillance. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(11-12):958-64

### JC-virus

- Tan CS<sup>1</sup>, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):425-37
- Weissert R. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neuroimmunol*. 2011;231(1-2):73-7

# Herpes B

---

## Klinisk bild

Herpes B-virus infekterar i första hand apor. Hos dessa är infektionen oftast asymtomatisk, men ibland ses blåsor i munnen eller genitalt. Virus kan i enstaka fall överföras till människa, framförallt via bett eller rivsår, och ger då alltid symptomgivande infektion. Inkubationstiden kan variera mellan två dygn och fem veckor, men ligger vanligen mellan fem och 21 dagar. Vissa får därefter lokala symptom invid exponeringsstället, med exempelvis blåsbildning, lokal lymfadenopati, stickningar, domningar eller smärta. Andra debuterar istället med ospecifika influensaliknande symptom. Sjukdomen progredierar sedan till en encefalomyelit, som obehandlad har en mycket hög dödlighet på 70-80 % (1).

## Virologi

Herpes B är ett av flera herpesvirus som identifierats hos primater, men det enda som även kan ge infektion hos människa. Den taxonomiskt korrekta benämningen på virus är egentligen *Cercopithecine herpesvirus 1*, men vanligen används termerna herpes B, B-virus eller *Herpesvirus simiae*. Virus är nära besläktat med humant herpes simplexvirus (HSV) och ligger i likhet med detta latent i sensoriska ganglier efter primärinfektion, med periodvis reaktivering och virusutsöndring via slemhinnorna.

## Epidemiologi

Den naturliga värden för herpes B är makaker (omfattar bla rhesusapor och cynomolgusapor). Dessa apor finns främst i Asien, men även i norra Afrika och på Gibraltarl. En stor andel av makaker bär på herpes B och infekterade apor utsöndrar intermitternt virus i saliv och andra kroppsvätskor (2). Infektionen kan överföras till människa via exempelvis bett, rivsår eller nålstick. Human infektion är ovanlig och inträffar framför allt vid hantering av apor som försöksdjur, men även resenärer som exponerats för virus via apkontakt kan i sällsynta fall smittas. Totalt finns ett femtiotal fall rapporterade globalt, varav 26 är väl dokumenterade.

## Etiologisk diagnostik

Vid misstanke om infektion bör alltid provtagning föregås av kontakt med Folkhälsomyndigheten.

### Antikroppsanalys

Specifik serologisk analys av antikroppar mot herpes B utförs endast vid ett fåtal laboratorier utomlands. Herpes B-antikroppar korsreagerar dock i stor utsträckning med antikroppar mot HSV vilket kan utnyttjas i diagnostiken. I första hand analyseras antikroppar mot HSV i parade prov med 2-3 veckors mellanrum. Vid given postexpositionsprofylax kan antikroppsutvecklingen fördröjas och ett uppföljande prov rekommenderas därför efter tre månader i dessa fall. Avsaknad av HSV-antikroppar i båda proven talar mot infektion med herpes B, medan tillkomst av IgM eller titerstegring av IgG i konvalescentprovet ger en indirekt indikation om att infektion kan föreligga. I dessa fall skickas serumprov vidare för neutralisationstest som är specifikt för herpes B.

### PCR

Det material som den exponerade kommit i kontakt med – t.ex. saliv, urin, blod eller nervvävnad – kan analyseras med PCR som finns uppsatt på Folkhälsomyndigheten. Hos en infekterad individ kan virus ibland påvisas i hudlesioner, ögonsekret eller saliv.

Virusisolering kräver säkerhetsklass 3 på laboratoriet och utförs inte rutinmässigt i Sverige.

## **Behandling**

### *Postexpositionsprofylax*

Den viktigaste åtgärden för att förhindra överföring av smitta efter exposition är noggrann rengöring av bett- eller rivsåret. Tvätt av sår eller sköljning av ögon bör ske omedelbart och pågå under minst femton minuter. Det saknas vetenskapligt underlag för att profylax med antivirala medel är effektiv. Trots detta rekommenderas postexpositionsprofylax vid hög risk för smitta. Exempel på högriskexponering är bett eller rivsår från en apa som är sjuk, immunsupprimerad eller som har synliga blåsor. Detta gäller även stick av nål kontaminerad med oralt eller genitalt sekret eller nervvävnad. För detaljerad klassificering av olika risksituationer, se referenser (3,4). I dessa situationer ges peroral profylax med valacyklovir 1g x 3 under minst två veckors tid eller till dess man verifierat att apan inte bär på herpes B. Postexpositionsprofylax skall påbörjas snarast efter expositionen, helst inom några timmar. Om mer än fem dygn förflutit sedan exponeringen anses påbörjande av profylaktisk behandling inte vara meningsfullt.

### *Behandling vid misstänkt infektion*

Vid symptom på herpes B-infektion – hudlesioner eller neurologiska symptom – skall intravenös antiviral behandling ges. I första hand rekommenderas ganciklovir (5 mg/kg x 2 i.v.). Aciklovir är ett alternativ, framför allt om neurologiska symptom saknas, men bör då ges i en relativt hög dos (12,5-15 mg/kg x 3 i.v.). Tidigt insatt antiviral behandling kan sannolikt öka överlevnaden, medan behandling vid avancerad encefalomyelit sällan är effektiv (5,6).

Den intravenösa behandlingen bör pågå till symptomen gått i regress och minst två negativa PCR-analyser eller virusisoleringar från konjunktiva eller munslemhinna erhållits. Efter avslutad intravenös terapi rekommenderas långvarig peroral suppressionsbehandling. Under sex till tolv månader ges valacyklovir 1g x 3, därefter kan eventuellt dosen sänkas. Hur länge den perorala behandlingen skall fortgå är omdiskuterat och möjligen krävs livslång terapi för att förhindra reaktivering av virus.

## **Referenser:**

1. Huff JL, Barry PA. B-virus (Cercopithecine herpesvirus 1) infection in humans and macaques: potential for zoonotic disease. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:246-50.
2. Weigler BJ, Hird DW, Hilliard JK, Lerche NW, Roberts JA, Scott LM. Epidemiology of cercopithecine herpesvirus 1 (B virus) infection and shedding in a large breeding cohort of rhesus macaques. *J Infect Dis* 1993; 167:257-63.
3. Cohen JL, Davenport DS, Stewart JA, Deitchman S, Hilliard JK, Chapman LE. B Virus Working Group. Recommendations for prevention of and therapy for exposure to B virus (cercopithecine herpesvirus 1). *Clin Infect Dis* 2002; 35:1191-203.
4. Remé T, Jentsch KD, Steinmann J, Kenner S, Straile U, Buse E, Sauerbrei A, Kaup FJ. Recommendation for post-exposure prophylaxis after potential exposure to herpes B virus in Germany. *J Occup Med Toxicol* 2009;4:29.
5. Holmes GP, Hilliard JK, Klontz KC, Rupert AH, Schindler CM, Parrish E et al. B virus (Herpesvirus simiae) infection in humans: epidemiologic investigation of a cluster. *Ann Intern Med* 1990; 112:833-9.
6. Davenport DS, Johnson DR, Holmes GP, Jewett DA, Ross SC, Hilliard JK. Diagnosis and management of human B virus (Herpesvirus simiae) infections in Michigan. *Clin Infect Dis* 1994; 19:33-41.

# Icke inhemska virala CNS-infektioner

---

## Inledning

Ett flertal virala meningoencefaliter kan förvärfas vid vistelse utomlands. Även om morbiditet och mortalitet kan variera avsevärt hos dessa meningoencefaliter så skiljer sig vanligen inte symptombilden i det enskilda fallet från den som ses vid inhemskt förvärvad sjukdom. Misstanken om att en patient importerat sin sjukdom kan därför sällan baseras på en specifik symptombild utan baseras, förutom på utlandsvistelsen i sig, på en noggrann anamnes och kunskap om sjukdomens epidemiologi innefattande sjukdomsgeografi, smittvägar (eventuella vektorer och djurvärdar), inkubationstid och i förekommande fall transmissionsperioder.

En svårare sjukdom och en förskjutning av åldersspektrum mot vuxen ålder ses också ofta vid importsjukdom jämfört med sjukdom hos inhemsk befolkning (i synnerhet för flavivirusgruppens infektioner) på grund av mindre exposition för andra korsreagerande virus hos resenärer och ökad morbiditet när smittan sker efter barnåren.

Utöver dessa meningoencefaliter som någon enstaka gång kan tänkas importeras till vårt land finns det ett flertal andra virusinfektioner som kan förvärfas utomlands och som i varierande omfattning kan kompliceras med CNS-manifestationer. Bland dessa sjukdomar återfinns denguefeber och Rift Valley feber liksom de hemorragiska febrarna (VHF) (gula febern, arenavirus såsom Lassafeber, argentinsk, boliviansk och venezuelansk VHF, Ebola och Marburg VHF samt Kongo-Krim VHF). Eftersom symptombilden i dessa fall vanligen domineras av andra kliniska karaktärstiska än tecken på meningoencefalit är det mera sällan dessa sjukdomar uppfattas som primära meningoencefaliter, men de kan någon gång förekomma i det differentialdiagnostiska resonemanget. Vid denguefeber, vår i särklass vanligaste importerade arbovirus, ses meningoencefalit som dominerande sjukdomsyttning i sällsynta fall. Den encefalopati som uppträder vid denguefeber är vanligen sekundär till hjärnödemed på basen av ökad kärlpermeabilitet, intrakraniell blödning eller anoxi till följd av hypotension. En beskrivning av de klassiska VHF ligger utanför målsättningen med denna översikt.

## En översikt av icke inhemska virala meningoencefaliter

Flertalet av dessa sjukdomar orsakas av virus i den stora och mångfacetterade gruppen arbovirus där den naturliga transmissionen vanligen sker mellan olika värddjur och dess vektor (Tabell 1). Viktiga undantag utgörs av Herpes B virus, Nipahvirus och det nära associerade Hendraviruset där smitta överförs efter nära kontakt med smittade djur utan vektor (Tabell 2) samt någon av de sex olika genotyper av Lyssavirus som orsakar rabies. I vissa fall kan ackompanjerande symptom vara till hjälp i den kliniska diagnostiken. Luftvägssymptom ses ofta vid Nipah-virusinfektion medan generell lymfadenopati är vanlig vid infektion med West Nile-virus. Vid den senare ses ibland också ett makulopapulärt utslag. Ett vesikulärt utslag kan ses vid B-virusinfektion på stället för inokulationen. Retinit förekommer inte bara vid CMV utan kan också ses vid West Nile. Smitta via blodtransfusion och organdonation liksom smitta via bröstmjölk samt sexuell smitta finns beskrivet i enstaka fall under den virusreplikativa fasen för flera av gruppens virus. Mor-barn smitta förekommer för Zikavirus men finns också beskrivet för t ex Japansk encefalit-virus.

Insjuknande i hepatit, med eller utan ikterus, med mer eller mindre framträdande encefalitsymptom utgör en dramatisk symptombild inte bara vid gula febern utan kan också uppträda vid Ebola, Marburg och Kongo-Krim hemorragisk feber samt vid Rift Valley feber, där sjukdomens svårighetsgrad dock vanligen är avsevärt mildare. Hepatit i kombination med CNS-manifestationer kan också ses vid Q-feber (*Coxiella burnetti*). Väl dokumenterad specifik antiviral behandling saknas för dessa encefalitogena virus (tabell 1 och 2) med

undantag för herpes B-virus. Vid infektion med Herpes B-virus kan profylax och behandling med valaciklovir rekommenderas (se avsnitt om Herpes B-virus). Behandlingsförsök vid St Louis encefalit med interferon-alfa-2b har prövats liksom ribavirin vid Nipahvirusinfektion men effekten är inte säkerställd.

## Andra virala differentialdiagnoser vid CNS-symptom efter utlandsvistelse

### HIV

HIV-smitta i samband med utlandsvistelse kan debutera med primärinfektion där meningit, meningoencefalit eller encefalit kan vara framträdande. Vid oklar etiologi till neurologiska symptom bör HIV-infektion alltid uteslutas.

### HTLV I

Humant T-cellsleukemi virus (HTLV 1) orsakar förutom adult T-cellsleukemi (ATL) progressiv myelopati, sk tropisk spastisk parapares (TSP) i Västindien, Central- och Västafrika samt Sydamerika, och HTLV 1 associerad myelopati (HAM) i Japan. Två ytterligare manifestationer förekommer vid HTLV 1-infektion, uveit och retinal vaskulit samt en kronisk svår dermatit som drabbar barn som smittats vertikalt och som i 1/3 av fallen föregår TSP/HAM senare i livet. HTLV 1 påträffas ffa hos invandrare, barn till invandrare, prostituerade och intravenösa missbrukare och sexuella kontakter till dessa grupper. Smittan är parenteral, via sex, amning eller intrauterint. 20 % av ammande barn smittas. Risken för intrauterin smitta är 5 %. Prevalensen hos blodgivare är 0,01-0,03 %. Livstidsrisken att utveckla ATL/TSP/HAM är i storleksordningen ett par procent med en latens på 20 år eller längre.

De vanligaste debutsymtomen vid TSP/HAM är svaghetkänsla och stelhet/spasticitet i nedre extremiteterna (debutsymtom i 60 % av fallen), urininkontinens och ryggsmärtor som strålar ner i benen. Urininkontinens, miktionsproblem med täta trängningar och urinretention kan föregå den spastiska paraparesen med flera år. I utvecklade fall noteras vid undersökning motoriska och sensoriska bortfall i nedre extremiteterna men bevarad funktion i armarna, klonus/spasticitet, spastisk gångrubbning och tecken på blåspares. Många andra betydligt vanligare orsaker till ryggmärgsengagemang/myelopati utgör viktiga differentialdiagnoser. Diagnosen vid TSP/HAM verifieras genom påvisande av HTLV 1-RNA med PCR i likvor men kan även ske genom påvisande av intratekal antikroppsproduktion. Lesioner i ryggmärgen kan visualiseras med MR. Likvorundersökning kan vara helt normal vid TSP/HAM alternativt kan en lätt proteinstegring och lymfocytär pleocytos ses. För screening av blodgivare används påvisande av HTLV 1-antikroppar i serum.

### LCMV

Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) har husmusen, tama möss, hamster och marsvin som reservoar och smittar vanligen genom inandning av aerosol som uppstått genom intorkning av urin och saliv från infekterade djur. Smitta kan också ske genom direktkontakt med urin och saliv via hudlesioner, slemhinnor, konjunktiva eller mun, men också genom bitt av infekterat djur. Virus finns också i djurens bomaterial som då kan överföra smittan. Kontamination av små hudsår hos t.ex. försäljare av husdjur eller laboratoriepersonal är en inte helt ovanlig smittväg. Sjukdomen är vanligast under hösten då de vilda djuren söker skydd för vintern. Även om smitta från husdjur till människa i hemmet förekommer så är det mycket ovanligt. I svenska sammanställningar över etiologi vid viral meningoencefalit är LCMV inte beskrivet vare sig som inhemsk förvärvad eller som importsjukdom. Djuren kan vara infekterade under lång tid och överföra virus till sin avkomma. Djuren är vanligen asymtomatiska men t.ex. hamster kan uppvisa symtom sent efter att ha varit smittsamma i många månader. Smittöverföring mellan människor förekommer inte med undantag av överföring under graviditet till fostret och några enstaka fall av smitta överförd vid organtransplantation. Seroprevalensen i befolkningsgrupper i västvärlden varierar men ligger ofta omkring 5 %.

Sjukdomen hos människa varierar från asymtomatisk eller en ospecifik influensaliknande sjukdom till meningoencefalit. Insjuknandet sker vanligen 1-3 veckor efter exposition. Vid meningoencefalit ses ofta ett dubbelinsjuknande med en första febril fas under 3-5 dagar där lymfadenopati och makulopapulöst utslag kan förekomma följt av symtom på meningoencefalit som inte går att skilja kliniskt från annan meningoencefalit. Mera sällan ses samtidigt orkit, parotit, myokardit och artriter (vanligen i händer). Initialt kan leukopeni och trombocytopeni ses. Relativ bradykardi förekommer. Diagnosen är serologisk. Förloppet är vanligen godartat och dödsfall mycket sällsynt förutom hos immunsupprimerade som kan utveckla en bild som vid en hämorrhagisk feber med blödningar, koagulopati och organsvikt. Smitta under graviditetens 1:a och 2:a trimester kan resultera i svår fetal infektion med fosterskador eller fetal död.

### **"Nya" smittämnen**

Det finns skäl att förmoda att "nya" virus på samma sätt som Nipah/Hendravirus kan komma att presentera sig som oväntade fall av meningoencefalit i framtiden. En påminnelse om denna risk utgör ett flertal virus som hos djur kan orsaka meningoencefalit, men vars humana betydelse ej ännu är visad. En inte obetydlig andel av fallen av allvarlig meningoencefalit förblir också idag trots diagnostiska ansträngningar utan diagnos. Zikavirus, som främst är kopplat till hjärnskada hos fostret om den gravida kvinnan smittas under 1:a och 2:a trimestern, har i några få fall även givit upphov till meningoencefalit via sexuell person-person-smitta (och även salivsmitta har misstänkts kunna förekomma).

### **Vaccinbiverkan**

Vaccination mot gula febern och det äldre (inte längre i Sverige marknadsförda) musderiverade japansk encefalit-vaccinet kan i sällsynta fall ge upphov till neurologiska komplikationer. Allvarliga biverkningar efter vaccination mot gula febern ökar med stigande ålder, i synnerhet över 60 år. Barn under 9 månaders ålder löper också ökad risk för postvaccinal encefalit och bör därför inte vaccineras mot gula febern.

## **Rabies**

### **Smittöverföring**

Rabies överförs genom saliv som innehåller Lyssavirus (6 av 7 förekommande genotyper av Lyssavirus) genom bett, slickning eller rivning av ett stort antal vilda och tama däggdjur. Hund är den helt dominerande överföraren av rabies till människa men många såväl tama (katt, boskap etc) som vilda djur överför sjukdomen. I vissa delar av världen (t.ex. i USA) är fladdermusöverförd human rabies vanligast. Rabies efter okänd exposition förekommer och vanligen rör det sig då om rabies som överförts efter ej uppmärksammat exposition av fladdermus. Inapparent smitta, framför allt via aerosol, kan uppstå vid obduktion av rabiessjuka djur och vid laboratoriearbete med rabiesvirus och till och med i enstaka fall via aerosol i fladdermusgrottor. Rabies har också överförts via cornea- och organtransplantation. Enstaka anekdotiska rapporter om person-till-person-smitta finns, men smittöverföring mellan människor (frånsett ett fall av överföring till barn i samband med partus) har inte i något fall kunnat säkert verifieras. En hund eller katt som efter misstänkt expositionstillfälle överlevt 10 dygn (14 dygn enligt vissa) kan ej ha överfört smitta vid det aktuella expositionstillfället (WHO) men andra djur kan vara smittsamma längre tid innan de dör i rabies. Rabiessmittade fladdermöss är mer aggressiva och biter oftare än icke infekterade. Rabiesvirus kan inte påvisas i fladdermusens avföring eller urin.

Sverige har varit rabiesfritt sedan 1886 men sydfladdermusen i Danmark kan vara bärare av Lyssavirus. Danmark är i övrigt fritt från rabies. Pågående studier i Sverige har visat att cirka 6 % av vattenfladdermössen har antikroppar mot rabiesvirus vilket innebär att fladdermusbett i Sverige kan utgöra en risk som motiverar

rabies postexpositionsprefylax, trots att Sverige betraktas som "rabiesfritt". Till Sverige smugglas också ett stort antal hundar varje år vilket utgör en inte negligerbar risk för införsel av rabies till vårt land.

### **Inkubationstid**

Inkubationstiden är högst variabel mellan ytterligheterna 4 dagar–19 år, vanligen 1–3 månader, någon procent har inkubationstid över 1 år. Kortaste inkubationstid ses vid bett i eller nära huvudet.

### **Klinisk bild**

Insjuknandet i rabies kan undgå klinisk misstanke. Grundregeln är därför att alla som insjuknar med neurologiska symptom efter möjlig rabiesexposition skall mistänkas ha insjuknat i rabies. Insjuknandet föregås vanligen av ospecifika prodromala symptom- som feber, irritabilitet, agitation, kroppsvärk etc. Parestesier (och eventuellt kramper, ryckningar) i den kroppsdel där virusinokulationen skett ses i nästan hälften av fallen och är det enda prodromalsymptom som har ett högt positivt prediktivt värde för rabies hos en misstänkt exponerad. Meningeal inflammation ses vid rabies och drygt hälften av patienterna har låggradig pleocytos i likvor (där också virus bland annat kan påvisas). Virus kan vid debut av kliniska symptom med känslig molekylärvirologisk teknik påvisas i saliv och flera andra kroppslokaler. Vid insjuknandet saknas i allmänhet ett påvisbart antikroppssvar.

Utvecklad rabies förekommer i två kliniska huvudformer: furiös och paralytisk form.

#### *Furiös rabies*

Symptomen är hydrofobi, eventuell aerofobi, aggression, excitation, hallucinationer, kramper etc som slutligen övergår i koma, generella slappa pareser och slutligen död, som med modern intensivvård kan dröja ett par, tre veckor efter insjuknandet. Eftersom sjukdomen så sällan uppträder i vårt land är det inte förvånande att det senaste fallet i Sverige som insjuknade i klassisk furiös form initialt misstänktes ha en infektiös meningoencefalit av annat slag.

#### *Paralytisk rabies (stum rabies)*

Denna form av rabies är svårast att känna igen, och misstolkas inte sällan som annan neurologisk sjukdom. Kännetecknande är kranialt uppåtstigande slappa pareser med bevarad sensibilitet.

Sjukdomen har, med en handfull kända undantag, alltid dödlig utgång. Av de fåtal som överlevt, vanligen med svåra sequele, har flertalet varit partiellt immuniserade vid expositionstillfället. År 2005 rapporterades att en 15-årig flicka från USA mirakulöst överlevt rabies efter fladdermusexposition 1 månad innan insjuknandet med tämligen bibehållen cerebral funktion (dock med kvarstående motorisk dysfunktion). Denna patient hade inte vaccinerats efter sin exposition men erhöll avancerad intensivvård med medikamentellt inducerat coma och experimentell behandling med ketamin, amantadin och ribavirin. Patienten hade, vilket är ovanligt, påvisbara rabiesantikroppar vid insjuknandet. Ett mindre antal patienter har därefter behandlats med detta, eller ett modifierat, s.k. Milwaukee-protokoll och en handfull patienter har då överlevt. Gemensamt för dessa fall är att de haft påvisbara antikroppar vid insjuknandet, vilket mer än den experimentella behandlingen kan ha bidragit till överlevnad.



## Profylax

### *Resenärsinformation*

Samtliga 3 kända fall av rabies sedan efterkrigstiden hos svenska resenärer hade förhindrats med enkel resenärsinformation. Utmärkande är att de aktivt sökt kontakt med hundar i endemiskt område (Indien och Thailand) och att ingen känt till att de vid exposition omgående skulle söka sjukvårdskontakt lokalt för ställningstagande till postexpositionsprofylax mot rabies. Hörnstenen i förebyggandet av rabies hos resenärer är därför enkel resenärsinformation som bör innehålla råd om att undvika djurkontakt, vad exposition för rabies är, att omgående söka kontakt med sjukvård vid exposition och att noggrant och omgående tvätta såret med tvål och vatten vid djurbett. Det senare har experimentellt visat sig reducera risken för smitta.

## Postexpositionsprofylax

Om man blir biten, riven eller slickad på slemhinnor eller öppet sår av däggdjur i endemiskt område skall man omgående ta kontakt med sjukvård där exposition skett, och inte vänta till dess man återvänt hem.

WHO graderar exposition mot rabies i 3 kategorier i enlighet med följande rutiner för postexpositionsprofylax efter kontakt med misstänkt eller konfirmerat rabiessjukt djur (husdjur eller vilt djur<sup>a</sup>) eller djur som inte kunnat kvarhållas för observation oberoende av beteende i övrigt:

### *Kategori I*

Ingen åtgärd om uppgifterna bedöms som tillförlitliga: Klappat eller matat djur. Slickad på intakt hud. Kontakt med blod, urin, avföring.

### *Kategori II*

Vaccinera omedelbart<sup>b</sup>, avliva djuret eller observera djuret i 10 dagar<sup>c</sup>. Sårvård: Ytliga rivsår utan blödning. Nafsad på naken hud. Slickad på icke intakt hud.

### *Kategori III*

Vaccin+rabiesimmunoglobulin (RIG) omedelbart<sup>b</sup>, avliva djuret eller observera djuret i 10 dagar<sup>c</sup>. Sårvård: Enstaka eller multipla transdermala bett eller rivsår. Kontamination av slemhinnor med saliv genom t.ex. slickning.

<sup>a</sup>) Exposition av gnagare, som kaniner och harar ger sällan, eller aldrig, anledning att ge postexpositionsprofylax.

<sup>b</sup>) Vid exposition av en uppenbart frisk hund eller katt i område med låg risk är det möjligt efter individuell bedömning att avvakta med postexpositionsprofylax om djuret kan hållas under observation.

<sup>c</sup>) En observationsperiod på 10 dagar gäller enbart hund och katt. Ett misstänkt rabiessjukt djur skall om möjligt avlivas och vävnad undersökas avseende förekomst av rabiesvirus. Om djuret då befinns negativt avseende rabies med pålitlig teknik kan påbörjad postexpositionsprofylax avbrytas.

Det kan ibland vara svårt att på anamnestiska uppgifter säkert separera kategori II- och III-exposition. Om osäkerhet bör handläggning ske som vid kategori III-exposition.

Om inte möjligheter finns att få postexpositionsprofylax måste resenären evakueras till en plats där sådan kan ges. Det är därför viktigt att informera om att en bra reseförsäkring som täcker sådana eventuella, och inte sällan avsevärda, kostnader ingår i ett bra skydd mot rabies. Personer som vet med sig att de inte snabbt kan ta sig till en vårdinrättning bör erbjudas preexpositionsprofylax (se nedan). Flera olika scheman för postexpositionsprofylax, såväl intramuskulära som intradermala, är godkända av WHO (se faktaruta). Där framgår också vilka rabiesvacciner som har dokumenterats med vilket schema. För detaljerade rekommendationer i övrigt se PM för postexpositionsprofylax mot rabies (sidan 77). Detta PM, som avser

postexpositionsprofylax som påbörjas i Sverige, utgår från ett förkortat s.k. Essen-schema som baseras på 4 doser (dag 0, 3, 7, 14) i enlighet med de nya rekommendationerna från WHO istället för det klassiska Essen-schemat med 5 doser (dag 0, 3, 7, 14, 28). Lång erfarenhet har visat att den 5:e dosen inte tillför något ytterligare skydd och att de 4 första doserna ger ett tillräckligt immunsvär. Förutsättningen för att detta förkortade 4-dosschema kan användas är att person förväntas ha ett normalt immunsvär plus att rabies-immunglobulin plus av WHO godkänt vaccin används.

#### *Preexpositionsprofylax*

Något av WHO godkända vacciner givna intramuskulärt i deltoideusmuskeln (lårmuskeln hos små barn) med en dos (volym 0,5-1,0 ml beroende på vaccin) ges dag 0, 7 och 28. Om tidsbrist kan dos 3 ges tidigast dag 21.

#### *Indikationer för preexpositionsprofylax inför vistelse i rabiesendemiskt område*

- Svårigheter att inom ett dygn få kontakt med vårdinrättning som kan ge postexpositionsprofylax.
- Sjukvårdsarbetare som kan tänkas vårda rabiessjuka.
- Personer som p.g.a. sitt arbete, eller av annan anledning, kan tänkas ha en ökad risk för rabiesexposition.
- Personer som p.g.a. ökad risk för allvarliga biverkningar inte kan ta RIG.
- Generositet med vaccin till barn som generellt löper en ökad risk att exponeras för rabies. Dessutom föreligger en ökad risk att exposition inte uppmärksammas hos barn.
- Personer som t.ex. arbetar med rabiesvirus, veterinärer och karantänpersonal som kan utsättas för inapparent smitta och därför inte vet när postexpositionsprofylax bör sättas in.

#### ***Booster efter grundvaccinering med 3 doser rabies-vaccin:***

1. Personer som kan utsättas för inapparent smitta måste erhålla regelbunden booster för upprätthållande av skydd. Idealt bör därför regelbunden titerkontroll ske för denna kategori för att bedöma behov av booster. Lokala instruktioner reglerar när titerkontroll alternativt booster bör ske för laboratoriepersonal och veterinärer liksom vid vilka titernivåer av neutraliserande antikroppar som booster bör ges. Om inte regelbunden titerkontroll kan genomföras så bör booster ges efter standardiserat schema, enligt lokala instruktioner om sådana finns utformade eller en boosterdos efter cirka 1 år (6 mån – 2 år beroende på vaccin) efter dos 3 och vid fortsatt risk titerkontroll efter 5 år, och ytterligare booster beroende på titernivå, alternativt om titerkontroll ej kan genomföras boosterdos var 5:e år .
2. Barn måste i likhet med de personer som kan utsättas för inapparent smitta alltid ha skyddande antikropps-nivåer mot rabies genom regelbunden booster/titerkontroll. Dos 4 ges då vanligen 1 år (6 mån - 2 år beroende på vaccin) efter dos 3. Longitudinella studier har visat att skyddande titernivåer kvarstår i minst 10 år. För säkerhets skull rekommenderas därför titerkontroll efter cirka 5 år alternativt om inte titerkontroll kan utföras ges en boosterdos efter 5 år. Fortsatta titerkontroller/ booster sker beroende på titernivå, tätare booster-intervall än 5 år rekommenderas inte. Barn som grundvaccinerats och som utsätts för rabiesexposition ges 2 boosterdosor dag 0 och 3 i samband med expositionen.
3. För övriga som erhållit preexpositionsprofylax gäller att de skall ha booster i anslutning till expositionstillfället dag 0 och 3 men däremot aldrig RIG. Alternativt kan 4 doser om 0,1 ml ges intradermalt (2 doser över deltoideus eller höftregionen bilateralt). Resenärer som grundvaccinerats

måste informeras om detta och att dessa boosterdosar skall ges i så nära anslutning till smittillfället som möjligt (d.v.s. inte vänta till hemkomsten till Sverige). Personer som visserligen inte kan förväntas utsättas för inapparent smitta men som vistas på ett sådant sätt att de inte kan ta booster vid exposition måste också ges booster för upprätthållande av konstant skyddande antikropps nivåer. Booster kan för denna grupp hanteras i likhet med det som rekommenderas för barn enligt punkt 1 och 2 ovan.

## **PM –Postexpositionsprofylax mot rabies**

### **Exposition (WHO)**

#### *Kategori I*

Ingen åtgärd.

- Klappat eller matat djur. Slickad på intakt hud. Kontakt med blod, urin, avföring.

#### *Kategori II*

Vaccinera omedelbart. Sårvård.

- Ytliga rivsår utan blödning. Slickad på ej intakt hud.

#### *Kategori III*

Vaccin+rabies immunglobulin (RIG) omedelbart. Sårvård.

- Transdermala bett eller rivsår.
- Kontamination av slemhinnor med saliv genom t.ex. slickning.

### **Genomförande:**

1. Noggrann sårtvätt med desinfektionsmedel eller tvål. Applicera därefter 70 % sprit eller jodlösning.
2. Sy om möjligt ej sår. Vänta om möjligt med kirurgi till vaccinsvaret kommit igång (dag 7). Måste sutur göras installera RIG i såret före sutur och infiltrera såret enl nedan.
3. Till möjligt rabiesexponerad efter transdermalt bett ges vaccin enligt intramuskulärt schema (i m. deltoideus/alt låret om litet barn) dag 0, 3, 7, 14 (förkortat s.k. Essen-schemat) i kombination med en dos humant rabiesimmunglobulin (HRIG) 20 Enheter (I.E.) per kg kroppsvikt, varvid såret infiltreras med behövlig mängd HRIG och kvarvarande mängd ges intramuskulärt i annan kroppsdel än vaccinet. Vid multipla bett kan det vara nödvändigt att späda RIG. Dosen 20 IE/kg kroppsvikt får dock inte överskridas. Förkortat Essen-schema skall enbart användas om HRIG ges till personer som förväntas svara normalt på vaccinet. I övriga fall används det konventionella Essen-schemat (1 dos dag 0, 3, 7, 14, 28). Går det inte praktiskt att genomföra vaccination enligt Essen-schemat kan det s.k. 2-1-1-schemat (Zagreb-schemat) användas varvid två doser ges intramuskulärt dag 0 och en dos dag 7 resp dag 21.
4. Vid slemhinneexposition ges hela mängden HRIG intramuskulärt. Vaccin ges enligt ovan.
5. Ge inte HRIG om 8 dygn eller mer gått sedan vaccination mot rabies påbörjats.
6. Avstå från HRIG om bettet bedöms vara icke transdermalt (ej blödande sår/sårskorpa). Om osäkerhet råder ge HRIG.
7. Även läkta transdermala bett skall infiltreras. Om såret inte kan identifieras men anamnesen talar för transdermalt bett ges hela mängden RIG intramuskulärt i annan kroppsdel än vaccinet.
8. Till personer som påbörjat vaccination mot rabies på annan ort fullföljs vaccinationen enligt uppgjord plan under förutsättning att av WHO godkänt schema använts. I de fall där RIG inte givits måste ställningstagande ske till huruvida påbörjad vaccinering skall kompletteras med HRIG, d.v.s. om

mindre än 8 dagar förflutit sedan första vaccindos. Om information om den redan påbörjade vaccinationen är så ofullständig att det inte går att göra en plan för fortsatt vaccinering startas vaccination enligt intramuskulärt schema dag 0, 3, 7, och 14 om HRIG ges samtidigt enligt ovan punkt 3. I de fall där HRIG inte bedöms som indicerat skall konventionellt Essen-schema användas (1 dos dag 0, 3, 7, 14, 28) alt. 2-1-1-schemat. Om RIG bedöms som indicerat men osäkerhet råder om eller när RIG givits skall enbart såret infiltreras med HRIG. Lokalt givet HRIG påverkar inte nämnvärt vaccinsvaret om enstaka sår infiltreras. Även i dessa fall används konventionellt Essen- alt. 2-1-1-schema.

9. Till personer som tidigare vaccinerats med en fullgod preexpositionsprofylax (3 doser) ges intramuskulärt en dos dag 0 och dag 3. HRIG skall inte ges i dessa fall.
10. Undvik immunnedsättande behandling. Klorokinprofylax avslutas.
11. Om immunnedsatt person ge alltid RIG oavsett kategori 2 eller 3 exposition, följ upp antikroppssvar, överväg dubbel vaccindos.
12. Annan typ av exposition än ovan förekommer, t.ex. inapparent yrkesmässig aerosolexposition hos veterinärer som obducerar rabiessjukt djur och laboratoriepersonal. Person-till-person-smitta finns ej säkert dokumenterad men utgör en teoretisk risk vid t.ex. vård av rabiessjuk patient varför individuellt ställningstagande till post-expositionsprofylax då bör ske.

**Alla fall av möjlig rabiesexposition skall bedömas akut av läkare.**

**Glöm ej att tydligt dokumentera given vaccination/HRIG och att ordinera fortsatt vaccination samt tillse att sådan kan genomföras oberoende av t.ex. helgdagar!**

### **Tabell 1. Icke inhemska arbovirus som orsakar CNS-infektion**

Virus som har större betydelse som orsak till meningoencefalit är understrukna.

Virus/sjukdom	Ink. tid, dagar	Vektor/ smittväg	Huvud-saklig värd	Kliniska karakteristika	Geografisk utbredning
<b><i>Bunyavirus</i></b>					
California encephalitis-gruppen: <ul style="list-style-type: none"><li>• California encephalitis</li><li>• La Cross</li><li>• Tahyna; Inkoo m.fl.</li></ul>	3-7	Mygga (Aedes)	Gnagare	Ofta bifasisk sjukdom. Vanligen barn och yngre vuxna. Från mild meningit till encefalit. Neurologiska resttillstånd förekommer men mindre vanligt (epilepsi). Tahyna har orsakat influensaliknande sjukdomar i Centraleuropa, enstaka fall meningit. Inkoo enstaka fall av benign meningit i Finland. Tahyna också bekrivet från Afrika.	Nord(östra)-amerika, USA, Kanda, (Centraleuropa/Finland).
Simbugruppen:  Oropouche	Troligen  3-7	Myggor	Primater, sengångare	Akut influensalik febersjukdom med ibland meningoencefalit (vanligen benign).	Latinamerika inkl. Västindien. Flest fall från Amazonas (Brasilien).
Toscana	3-6	Phlebotomus	Ej djur-reservoar	Mild meningoencefalit.	Södra Europa inkl. Cypern
Rift Valley Fever	2-6	Myggor, infekterad vävnad	Boskap m.fl.	Vanligen benign. 5 % får encefalit. 1 % hemorragisk feber, svår att kliniskt skilja från gula febern. Retinit i 5-10 % med risk för synnedsättning.	Stora delar av Afrika. Återkommande epizootier hos kreatur.
<b><i>Flavivirus</i></b>					

<u>Dengue</u>	2-7	Mygga (Aedes)	Människa	CNS-symptom ses dels som en encefalopati vid samtidig dengue-hemorragisk feber med också andra organskomplikationer. Virus har troligen också en direkt tropism för CNS och orsakar meningoencefalit i enstaka fall. Vid infektion med CNS-symptom i endemiskt område har ca 5 % denguefeber.	Stor utbredning i hela tropiska och subtropiska världen och finns på alla kontinenter.
<u>Japansk encefalit</u>	5-15	Mygga (Culex)	Sjöfågel, gris	Meningoencefalit hos importfall med ca 1/3 fatal utgång och hälften av överlevande får neurologiska resttillstånd. I högendemiskt område är majoriteten barn, dock ej hos importfall. Predilektion för thalamus och basala ganglier där medvetandepåverkan är vanlig och polioliknande slappa pareser inkl. kranialnervspareser ses hos 1/3 samt kramper hos hälften.	Asien. Året runt-transmission i södra utbredningsområdet medan vår, sommar, höst i norra endemiska zonen. Återkommande stora epidemier i tempererade områden. Ca 1/25 (vuxna)- 1/250 utvecklar klinisk sjukdom.
<u>West Nile</u>	1-6	Mygga (Culex)	Fåglar	Hos en majoritet av sjukhusvårdade återfinns allt från slappa till spastiska pareser, extrapyramidala symptom, optikusneurit, polyradikulit, myelit och kranialnervspareser. Makulopapulära utslag förekommer. Majoriteten av fallen är subkliniska. Ca 1/150 utvecklar meningoencefalit med en dödlighet på 15-40 %, högre hos vuxna.	Stor utbredning i Afrika, USA (öst till väst) och Syd- och Mellaneuropa (sommar och höst).
Kunjin	Troligen ca 7-28	Mygga (Culex)	Fåglar	Febril sjukdom ibland med utslag. Encefalit förekommer och påminner om Murray Valley och japansk encefalit.	Nära släkt med West Nile. Humana fall endast beskrivna i Australien men icke humana isolat av virus finns från Malaysia, Indonesien, Nya Guinea och Filippinerna.
<u>Murray Valley</u>	Ca 7-28	Mygga (Culex)	Fåglar	Påminner mycket om japansk encefalit med samma höga dödlighet och risk för resttillstånd. Ca 1/500-1/1000 utvecklar klinisk sjukdom med encefalit. Polioliknande sjukdom med slappa pareser hos 1/3.	Australien (framför allt norra delen) och Nya Guinea.
<u>St. Louis encephalitis</u>	6-16	Mygga (Culex)	Fåglar, fladdermöss	Stor klinisk variation från ospecifik febersjukdom till meningit och svår encefalit med ca 10 % dödlighet. Ataxi, extrapyramidala symtom och pareser av övre extremiteter.	Centrala, västra och södra USA med återkommande epidemier ca vart 10:e år (sensommar och höst). Den mest betydelsefulla arboviroser i USA. Fall beskrivna från Västindien (Jamaica). Virus har påvisats hos fåglar i stora delar av Sydamerika.
<u>Rocio</u>	7-14	Mygga (Psorophora ferox)	Fåglar	Hos kliniska fall är meningoencefalit vanligt. Ej sällan svår sjukdomsbild med ataxi, kramper och sänkt medvetande. Dödlighet ca 10 %, neurologiska resttillstånd hos ca 20 %.	Stora epidemier med 1000-tals fall under 1970-talet i Brasilien. Flest fall hos skogsarbetare och lantbrukare. Mars-maj framför allt södra Brasilien. Fall rapporterade från flertalet länder i Latinamerika.
Powassan	7-14	Fästing	Ekorre, murmeldjur	Bild som liknar den vid TBE men högre dödlighet (10-15 %). Fokala neurologiska symptom är vanliga.	Östra USA, Kanada och Ryssland.
Wesselborn	Okänt	Mygga	Zoonos av ekonomisk betydelse. Get och andra husdjur.	Feber, hepatosplenomegali, utslag och ibland meningoencefalit. Vanligen benignt förlopp utan resttillstånd. Kan förväxlas med Rift Valley-feber men har vanligen ett mer godartat förlopp.	Sahara och Thailand.
Rio Bravo	Okänt	Saknas	Fladdermöss	Enstaka fall beskrivet med meningoencefalit. Virus ej artropodöverfört utan vid direkt kontakt med fladdermus (bett).	Latinamerika

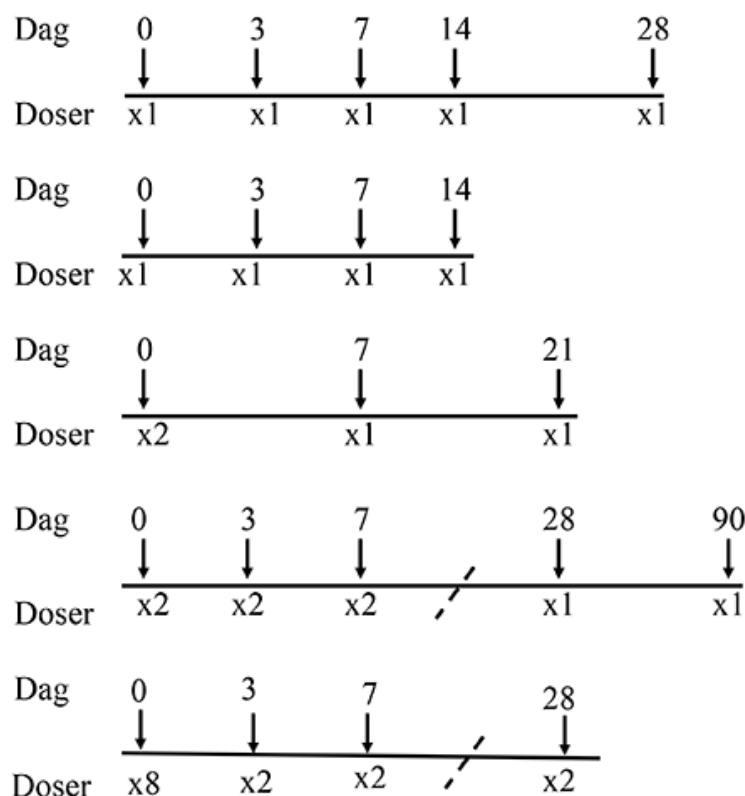
				Överföringen påminner således om den för rabies.	
Zika virus	Ca 3-12	Mygga (Aedes)	Viruset isolerades första gången hos apa i Zika forest i Uganda. Okänt om andra värdjur. Sexuell smitta person-person förekommer, salivsmitta har misstänkts.	Feber, maculopapulärt exantem, konjunktiv, kroppsvärk och arthralgi. Ökad risk för microcefali och annan neurologisk sjukdom inkl Guillian-Barré hos fostret/det nyfödda barnet om infektion hos gravid under första 2 trimestrarna.  Vanligen lindrig sjukdom, ”Zika feber” och först misstänkt för bl.a. denguefeber och Chickungunya på grund av överlappande symtom.	Humana fall kända sedan 1950-talet endast mindre utbrott i Afrika (såväl Central som Öst- och Västafrika) och flera länder i Asien från Indien i väster till Malakahalvön, Indonesien och Filippinerna. 2007 spridning till öar i Stilla havet och senare år till Syd- och Mellanamerika. Aktuellt större utbrott började i april 2015 först i Brasilien med spridning från Mexico i norr till Chile och Paraguay i söder. Bedöms som en ”emerging infection”.
<b><i>Alfavirus</i></b>					
<u>Eastern Equine encephalitis</u>	7-10	Mygga	Fåglar	Utbredd svår akut insättande meningoencefalit ofta med koma, kramper och fokala neurologi. Ofta bifasiskt förlopp med febril sjukdom som kan övergå i encefalit. Mild eller asymptomatisk sjukdom vanlig (2-6 % utvecklar encefalit, högst andel hos barn). Dödlighet hos dem som utvecklar encefalit är hög (50-75 %).	USA:s och Kanadas östkust, Västindien, Mexiko, Panama, Guyana, Brasilien, Peru, Colombia och Argentina. Sjukdomen har hög dödlighet hos såväl hästar som fåglar (såväl vild- som tamfåglar). Epizootier vanligt hos hästar.
<u>Western Equine encephalitis</u>	5-10	Mygga (Culex)	Fåglar	Övervägande majoritet får subklinisk infektion. Encefalit ses hos ca 1/1000 infekterade vuxna och 1/50 barn. Dödlighet 3-7 % och högst hos äldre vuxna.	USA (västra 2/3 av landet inkl. Texas), Kanada, Mexiko och Sydamerika (framför allt Guyana, Argentina, Brasilien). Epizootier hos hästar föregår vanligen humana utbrott.
<u>Venezuelan Equine encephalitis</u>	2-5	Mygga (Aedes, Culex), även Simulium	Droppsmitta från hästar förekommer och även person-person/nos okomial smitta.	Febril sjukdom med övre luftvägs-engagemang, konjunktivit och ibland diarré som övergår i en meningoencefalit hos ca 5 % (högst andel barn). Dödligheten är låg och bestående restillstånd är ovanligt.	Stora epidemier ungefär vart 10:e år har förekommit i Venezuela, Trinidad, Colombia, Brasilien och Panama. Södra USA (Florida).
<u>Chickungunya</u>	3-10(12)	Mygga (Aedes)	Primater, många andra däggdjur och fåglar kan vara reservoar liksom även människan.	Vanligen feber, hudutslag, huvudvärk och små näs- och gombldningar. Typiskt är uttalad muskel- och ledvärk, inte sällan långvarig, som hos ffa äldre personer kan orsaka kronisk ledsjukdom. En minoritet får asymtomatisk sjukdom (5%), hos flertalet ses en relativt mild övergående sjukdom. Allvarliga fall inkl dödsfall finns dock beskrivet i alla åldrar inkl mor-barn-smitta. Bland dessa komplikationer ses neurologiska komplikationer med encefalopati, encefalit, myeloradikulit, Guillian-Barré. Även akut hepatit, pneumonit, myocardit, blödningskomplikationer, bullös dermatit, och prerenal njursvikt kan ses.	Ursprungligen beskriven på 1960-t i Central-Syd- och Östafrika men under 2000-talet i kraftigt ökande och är nu endemisk i Indiska subkontinenten, öar i Indiska oceanen och Sydost-Asien. Under 2014 har sjukdomen spritt sig till Karibien med ett stort utbrott. Utbrott har förekommit även i Sydeuropa (Italien). Många importfall och lokala utbrott är beskrivna kopplat till hemvändande resenärer.

**Tabell 2. Övriga virus som orsakar CNS-infektion och kan tänkas uppträda som importfall i vårt land**

Virus som har stor betydelse som orsak till meningoencefalit är understrukna.

Virus/sjukdom	Ink. tid, dagar	Vektor/smittväg	Huvudsaklig värd	Kliniska karakteristika	Geografisk utbredning
<b><i>Herpes B-virus</i></b> (v.g. se ssk avsnitt Herpes B)	(2)5-21(35)	Bett eller rivning av apa. (Nålstick vid försöksdjurshantering))	Apa (makaker)	Eventuellt vesikulärt utslag på inokulations-stället följt av tecken på ascenderande transversell myelit och progressiv encefalit. Hög dödlighet utan behandling. Resttillstånd hos överlevande.	Globalt, inkl. apor i fångenskap, djur-avdelningar. Human infektion ovanlig, ett 50-tal fall rapporterade.
<b><u><i>Nipahvirus</i></u></b> ( <i>paramyxovirus</i> )	4-21	Luftvägssekret från gris, fladdermus, kontakt människa till människa beskriven	Fruktätande fladdermöss (flygande hundar)	Stor variation i svårighetsgrad med såväl subkliniska som lindriga fall. Uttalad progredierande encefalit ofta med hjärnstamsengagemang. Abnorm pupillreaktion, areflexi, medvetandesänkning, kramper, myoklonus och nystagmus. Hög dödlighet hos sjukhusvårdade fall och resttillstånd hos överlevande.	Utbrott beskrivna från Malaysia och Bangladesh.
<b><i>Hendravirus</i></b> ( <i>paramyxovirus</i> )	Okänt	Luftvägssekret från häst	Fruktätande fladdermöss	Uttalade influensaliknande symptom med tecken på encefalit med bl.a. medvetandesänkning och kramper. 2 av 3 fall avled (ett fall efter reaktiverad latent sjukdom >1 år efter exposition).	Endast 3 fall beskrivna i Australien

# Schema för postexpositionspylax



## Schema/Godkända vaccin

Essen (IM x 5)  
Alla godkända vacciner

Förkortat Essen (IM x 4)  
Alla godkända vacciner

Zagreb (IM 2-1-1)  
Alla godkända vacciner

Thai Red Cross-ID  
(PVRV/Aventis;  
PCECV/Chiron)

Modifierat Thai Red  
Cross -ID  
(PVRV/PCECV)

## Sammanfattning

### PRE-EXP-PROFYLAX

- Vid inapparent smittrisk
- Barn
- Vissa ssk riskgrupper

Regelbunden booster alt titerkontroll, intervall beroende på risknivå

Vissa utvalda resenärer

Booster (2 doser) vid exposition oavsett tid sedan vacc (behöver ej RIG)

**Resenärs-  
information  
om rabies**

### POST-EXP-PROFYLAX

Gäller flertalet resenärer

Vaccineras omgående vid exposition. GLÖM EJ INFO OM POST-EXP



**Referenser:****Översikter**

- Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug 1;47(3):303-27.
- Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, eds. *Infections of the central nervous system*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- Cook GC, Zumla A, eds. *Manson's Tropical Diseases*. 21st ed. Saunders WB London: Elsevier Science Ltd, 2003.
- Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet* 2002; 359:507–14.
- Romero JR, Newland JG. Viral meningitis and encephalitis: traditional and emerging viral agents. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003; 14:72–82.
- McCarthy M. Newer viral encephalitis. *Neurologist* 2003; 9:189–99.
- Solomon T. Exotic and emerging viral encephalitis. *Curr Opin Neurol* 2003; 16:411–8.
- Kennedy PGE. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:10–5.
- Solomon T. Flavivirus encephalitis. *N Engl J Med* 2004; 351:370–8.
- Sejvar JJ. The evolving epidemiology of viral encephalitis. *Curr Opin Neurol* 2006; 19:350–7.
- Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, Schnurr DP, Forghani B, Cosses CK et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1565–77.
- Day JN, Lalloo DG. Neurological syndromes and the traveler: an approach to differential diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (Suppl 1):i2–9.
- Romero JR, Newland JG. Diagnosis of viral encephalitis: zoonotic associated viruses. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:741–2.

**Japansk encefalit**

- Ooi MH, Lewthwaite P, Lai BF, Mohan A, Clear D, Lim L et al. The epidemiology, clinical features, and long-term prognosis of Japanese encephalitis in central sarawak, malaysia, 1997-2005. *Clin Infect Dis* 2008; 15; 47:458-68.
- Buhl MR, Lindquist L. Japanese encephalitis in travellers: review of cases and seasonal risk. *J Travel Med* 2009; 16(3):217-9.

**Oropouchevirus**

- Baisley K, Watts D, Munstermann L, Wilson M. Epidemiology of endemic Oropouche transmission in upper Amazonian Peru. *Am. J Trop Med Hyg*, 59(5), 1998:710–716.

**Dengue**

- Guzmán MG, Kourí. Dengue: an update. *Lancet Infectious Diseases* 2001; 2:33-42.
- Solomon, T, Dung, N. M., Vaughn, D.W., Kneen R, Thaoi LT, Raengsakulrach B et al. Neurological manifestations of dengue infection. *Lancet* 2000; 355, 1053-59.

**B-virus**

- Cohen JI, Davenport DS, Stewart JA, Deitchman S, Hilliard JK, Chapman LE; B Virus Working Group. Recommendations for prevention of and therapy for exposure to B virus (cerco-pitheine herpesvirus 1). *Clin Infect Dis* 2002; 35:1191–203.

**Nipah-virus**

- Hsu VP, Hossain MJ, Parashar UD, Ali MM, Ksiazek Tuzmin I et al. Nipah virus encephalitis reemergence, Bangladesh. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:2082–7.
- Chong HT, Kamarulzaman A, Tan CT, Goh KJ, Thayaparan T, Kunjapan SR et al. Treatment of acute Nipah encephalitis with ribavirin. *Ann Neurol* 2001; 49:810–3.

**West Nile**

- Bode AV, Sejvar JJ, Pape J, Campbell GL, Marfin AA. West Nile virus disease: a descriptive study of 228 patients hospitalized in a 4-county region of Colorado in 2003. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1234–40.
- Chowers MY, Lang R, Nassar F, Ben-David D, Giladi M, Rubinstein E et al. Clinical characteristics of the West Nile fever outbreak, Israel, 2000. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:6.

**St Louis encephalitis**

- Rahal JJ, Anderson J, Rosenberg C, Reagan T, Thompson LL et al. Effect of interferon- $\alpha$ 2b therapy on St. Louis viral meningoencephalitis: clinical and laboratory results of a pilot study. *J Infect Dis* 2004; 190:1084–7.

**Toscana virus**

- Rémi N, Charrel RN, Gallian P, Navarro-Marí JM, Nicoletti L, Papa A et al. Emergence of Toscana Virus in Europe. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:1657-63.

**Rabies**

- WHO Technical Report Series 982. WHO Expert Consultation on rabies, second report. ISBN 978 92 4 120982 3
- Current WHO guide for Rabies Pre and Post-exposure Prophylaxis in Humans. <http://www.who.int/rabies/en/index.html>

Centers for Disease Control and Prevention. Human rabies prevention—United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57(RR-03):1–26.

Warrell MJ, Warrell DA. Rabies and other lyssavirus diseases. *Lancet* 2004; 363:959–69.

Hankins DG, Rosekrans JA. Overview, prevention, and treatment of rabies. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:671–6.

Hemachudha T, Wacharapluesadee S. Antemortem diagnosis of human rabies. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1085–6.

Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for post-exposure prophylaxis to prevent human rabies. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2010; 59 (No RR-2)

# Virologisk diagnostik

---

## Allmänt

Diagnostiken avseende virusinfektioner i centrala nervsystemet (CNS) har förbättrats senaste decennierna. För tjugio år sedan baserades den på virusisolering och serologi, och hade otillräckliga prestanda. Virusisolering bygger på att man ympar provet på en eller flera cellkulturer och sedan iakttar om cellerna påverkas som tecken på att de infekterats (s.k. cytopatogen effekt). Metoden kan påvisa herpes simplexvirus, varicella-zostervirus och enterovirus med god säkerhet, men har generellt för låg känslighet för påvisning av virus i likvor. Virusisolering utförs idag endast vid misstanke om antiviral resistens eller i forskningssyfte.

Serologisk diagnostik kan påvisa IgG och IgM mot olika agens. Även om sensitivitet och specificitet med serologi överlag är otillfredsställande kan påvisning av specifikt intratekalt IgG ibland vara enda fyndet.

Påvisning av virusnukleinsyra i likvor har numera blivit basen i diagnostiken, även om serologisk analys alltjämt har betydelse, och traditionell PCR har ersatts av Realtids-PCR. Fördelen med denna teknik är att den är enklare och snabbare, görs i ett slutet system med liten risk för provkontamination, har inbyggd verifiering av fyndets specificitet och ger kvantitativ information. PCR utförd på hjärnvävnad är av begränsat kliniskt värde då RNA och DNA från flera virus kan förekomma normalt. Kvantitativ PCR-analys av hjärnvävnad tagen vid obduktion (och enstaka hjärnbiopsier in vivo) kan utföras i oklara fall med specifik virusmisstanke.

## PCR

PCR-tekniken bygger på att virala DNA-sekvenser kan kopieras av DNA-polymeras in vitro i närvaro av byggstenar (nukleotider) och startmolekyler, s.k. primrar. För att få en exponentiell ökning av DNA-kopiorna uppvärms och nedkyls reaktionen 40-45 gånger i cykler. Tidigare bedömdes, efter avslutad amplifiering, ett band av korrekt storlek på gelelektrofores av slutprodukten som positivt resultat. Möjligheterna till kvantifiering av mängden DNA var små med denna metod. Vid Realtids-PCR registreras istället den fluorescens som uppstår vid korrekt DNA-kopiering vid varje cykel, så att DNA-mängdens tillväxt kan följas löpande för varje prov. Den amplifieringscykel (cykeltal eller Ct-värde) där fluorescensen uppstår avspeglar mängden DNA i provet.

Med optimerad Realtids-PCR kan ca 1-5 viruskopior/reaktionsblandning påvisas, vilket motsvarar ca 50-250 viruskopior/mL om 20 µL prov används i varje reaktion. Även om PCR-tekniken är mycket känslig kan analysen utfalla negativ vid aktuell infektion. Detta kan bero på att provet tas sent i infektionsförloppet när virusreplikationen avtagit, vilket är fallet t.ex. vid TBE. Om provet tas tidigt vid encefalit kan avståndet från hjärnan till likvor göra att virus-DNA inte spridits och nått påvisbar koncentration. Ibland kan också hämmande faktorer i likvor minska sensitiviteten.

Realtids-PCR har också fördelen att ge kvantitativ information, men för närvarande har vi vid många CNS-infektioner otillräcklig kunskap om hur denna information kan vara till nytta. Kvantifiering kan ge vägledning vid tolkningen av den kliniska relevansen av fynd och kan vara av betydelse för prognos och monitorering av behandling. Det kan exempelvis vara värdefullt att följa nivåer av HSV-DNA eller VZV-DNA för att bedöma förlopp och behandlingseffekt. Nivån kan vara till hjälp för att bedöma relevansen av fynd: låga nivåer (<500 kopior/mL) av exempelvis EBV-DNA är ett ganska vanligt fynd vid annan CNS-infektion och har sannolikt begränsad klinisk betydelse. Låga nivåer av HHV-6-DNA måste också tolkas med försiktighet.

## Serologi

Påvisning av IgG i likvor görs parallellt med analys av serum för att ge information om intratekal antikroppsproduktion, vilket indikerar infektion i CNS. Normalt är titrarna i likvor ca 100-300 gånger lägre än i serum. Vid CNS-infektion orsakad av HSV eller VZV stiger titrarna i likvor gradvis och kan efter 1-2 veckor vara mycket höga, t.o.m. i nivå med vad man ser i serum. Vid vissa neurologiska tillstånd föreligger

barriärskada och då ses förhöjda titrar av IgG mot flera agens i likvor. Morbilli brukar användas som kontroll för jämförelse. Förekomsten av intratekal produktion mot ett agens kan beräknas på många sätt. Ett sätt är att bestämma kvoten av antikroppstitrar i likvor och serum och jämföra med motsvarande kvot för morbilli (eller annat agens) alternativt albuminkvoten. Om kvoten är  $\geq 1/80$  och samtidigt likvor-serumkvoten för referensantikroppen (t.ex. morbilli) är  $\leq 1/320$  ger det stöd för diagnosen. Bestämning med likvor-serumkvot fungerar utmärkt vid HSE och bedömning kan göras på liknande sätt för VZV, men är ofullständigt utvärderad vid andra virusetiologier. En frånvaro av patologisk kvot utesluter inte infektion.

Exempel	Likvor	Serum	Kvot
VZV	80	3200	1/40
Morbilli	10	3200	1/320
<b>Tolkning:</b> Intratekal antikroppsproduktion mot VZV föreligger.			

Serokonversion avseende IgG i serum är också ett stöd för aktuell (primär) infektion, men är ett mer sällsynt fynd. Vid parade serum-likvorprover kan serokonversion (t.ex. neg  $\rightarrow$  40) eller fyrfaldig titerstegring (t.ex. 20-80) i likvor ha diagnostisk evidens om titrarna för referensantikroppen samtidigt ligger oförändrade.

IgM kan vara av diagnostiskt intresse, och positiv reaktion ses främst vid CNS-infektion i anslutning till primärinfektion. IgM mot HSV eller VZV påvisas någon enstaka gång vid encefalit.

IgM kan också ge stöd för signifikant infektion när PCR-fynd indikerar CMV eller EBV som etiologi. Vanligen analyseras IgM i serum, men det kan vid vissa infektioner vara värdefullt att även undersöka likvor. TBE-diagnostiken baseras i praktiken på IgM-påvisning i serum, men IgG-utveckling, som kan ske senare i förloppet, krävs för verifierad diagnos. Vid vaccinationssvikt med genombrottsinfektion kan intratekal syntes av IgM och IgG påvisas i likvor.

#### Provtagning

Minst 1 mL likvor behövs för PCR-analyser respektive serologiska analyser. Då skickas även ett rör med blod utan tillsatser (eller EDTA-blod) för parallell antikroppsanalys av serum (eller plasma).

## Etiologier

### Herpes simplexvirus typ 1

Påvisning av HSV-1-DNA i likvor är diagnostiskt både vid encefalit och meningit. Ett negativt resultat taget dag 1-2 utesluter inte herpes simplex encefalit då nivån av HSV-1-DNA kan vara låg tidigt i förloppet. Man bör därför vara frikostig med att skicka ett nytt likvorprov för PCR-analys efter 3-7 dagar. Förekomst av intratekala antikroppar mot HSV-1 kan påvisas senare under förloppet. Tecken på primärinfektion som serokonversion och fynd av IgM kan ge stöd åt diagnosen.

### Herpes simplexvirus typ 2

Påvisning av HSV-2-DNA i likvor är diagnostiskt och PCR är oftast positiv vid primär HSV-2-meningit, neonatal encefalit och i de sällsynta fall där HSV-2 är orsak till encefalit efter neonatalperioden. Vid rekurrent meningit kan HSV-2-DNA saknas medan HSV-2-IgG i serum finns. I de flesta fall (>90 %) av rekurrent meningit saknas specifika antikroppar mot HSV-1. Vanligtvis påvisas inte intratekala antikroppar vid HSV-2 meningit, men dessa kan detekteras i enstaka fall vid täta recidiv.

### **Varicella zostervirus**

VZV är en viktig orsak till encefalit, myelit och meningit, vilket uppmärksammats allt mer de senaste åren. Påvisning av VZV-DNA i likvor är diagnostiskt, men liksom för HSV-1 kan man vara frikostig med att skicka nytt likvorprov för PCR-analys vid klinisk misstanke och negativt förstaprov. Vidare bör eventuella blåsor (glöm inte att inspektera gومتak och yttre hörselgång) analyseras för VZV- och HSV-DNA. Dessutom rekommenderas prov (likvor/serum) för antikroppsanalys, såväl vid symptomdebuten som efter 10-14 dagar. Primärinfektion styrks av serokonversion avseende IgG och/eller påvisning av IgM i serum, medan misstanke om reaktiverad VZV styrks av fyrfaldig titerstegring i serum. Påvisning av intratekala antikroppar kan vara diagnostiskt senare under förloppet, och har använts t.ex. för patienter med stroke som lumbalpunkterats sent.

### **Epstein-Barrvirus**

Påvisning av EBV-DNA i likvor har ett diagnostiskt värde, men med följande begränsning: låga nivåer (100-500 kopior/mL) av EBV-DNA i likvor är ett relativt vanligt fynd när det föreligger annan infektion i CNS, t.ex. bakteriell meningit, HSE, eller VZV-orsakad encefalit. EBV kan dock också orsaka symptomatisk CNS-infektion, vilket ska misstänkas om inget annat agens påvisas och EBV-DNA-nivån är högre än 1000 kopior/mL, särskilt om celltalet i likvor är måttligt. I sådana fall rekommenderas även analys av IgG och IgM mot EBV. Intratekala antikroppar mot EBV borde kunna vara användbart men rapporter saknas.

### **Cytomegalovirus**

Då infektion med CMV är behandlingsbar bör symptomatisk CNS-infektion hos både immunsupprimerade och immunkompetenta individer analyseras med hjälp av PCR, särskilt om inte annan virusinfektion påvisas. Under spädbarnsåret är CMV ett förhållandevis vanligt fynd vid CNS-infektion och bör därför alltid analyseras i likvorprov från denna åldersgrupp. Analys av IgG och IgM mot CMV i serum rekommenderas som komplement, och påvisning av intratekala antikroppar kan vara av diagnostiskt värde senare under förloppet.

### **Humant herpesvirus 6**

HHV-6-DNA påvisat med PCR är ett diagnostiskt kriterium för CNS-infektion med detta virus, t.ex. vid encefalit och myelit. I likhet med EBV-DNA påvisas även HHV-6 i låg nivå i likvor vid annan CNS-infektion, men är ett i sammanhanget ovanligt fynd. Vid encefalit eller myelit med oklar etiologi rekommenderas analys av HHV-6-DNA. Upprepade undersökningar kan behövas då antalet kopior kan vara lågt tidigt i förloppet. Ett för HHV-6 unikt problem vid PCR-diagnostik är att vissa patienter kan ha integrerat viralt DNA i sitt genom med höga kvantiteter i blod som följd (se HHV-6-kapitlet). IgG och IgM avseende HHV-6 kan vara av värde, men dessa testers prestanda och diagnostiska värde är ännu inte utvärderade i större material.

### **Enterovirus**

Enterovirus är en vanlig orsak till serös meningit. Diagnostiken baseras på påvisning av enterovirus-RNA i likvor. Kompletterande PCR-analys av faeces och blod kan vara av värde. Positiva faecesprov skall skickas till Folkhälsomyndigheten enligt Folkhälsomyndighetens föreskrifter och WHO:s rekommendationer (se Smittskyddskapitlet). Fynd av enterovirus-IgM bör tolkas med viss försiktighet då det kan röra sig om en ospecifik reaktion och då enterovirus-IgM kan kvarstå lång tid efter genomgången enterovirusinfektion.

### **Influensavirus**

Influenta som orsak till encefalit misstänks framför allt hos patienter med föregående luftvägssymptom, särskilt under influensasäsongen. Påvisning av influensavirus-RNA i nasofarynxprov indikerar diagnosen, däremot återfinns RNA sällan i likvor. Även serologisk analys som påvisar serokonversion eller minst fyrfaldig titerstegring har ett klart diagnostiskt värde.

### **Parotitvirus**

Parotitvirus var förr en vanlig orsak till serös meningit, men med MPR-vaccin har denna diagnos blivit ovanlig. PCR-fynd av parotit-RNA i likvor och/eller saliv (ta en pinne och pressa mot parotis utförsgång) eller urin är diagnostiska. Vid klinisk misstanke rekommenderas även serologi (IgG och IgM) på serumprover från akut- och konvalescensstadiet.

### **Tick-borne encephalitis virus (TBEV)**

TBEV är en viktig och ökande orsak till meningit och encefalit. Diagnostiken baseras på påvisning av IgM i serum, som vanligen kan detekteras redan vid debuten av neurologiska symptom. För att bekräfta diagnosen krävs även påvisning av IgG. PCR-analys av likvorprov är som regel negativ medan hjärnbiopsi kan vara positiv. Under den första fasen av det ofta bifasiska förloppet föreligger viremi, och då kan TBEV-RNA påvisas i totalblod eller serum/plasma. Virus-RNA kan i vissa fall detekteras i urin, vilket är under utvärdering.

Vid misstanke om vaccinationssvikt kan det vara aktuellt att bestämma IgM och IgG i parade sera och/eller intratekal IgM och IgG-antikropps förekomst. Neutraliserande antikroppar kan analyseras på Folkhälsomyndigheten. Upprepade prover kan behöva tas efter 2-4 veckor då antikroppsreaktiviteten kan komma sent i dessa fall.

### **JC-virus**

JC-virus, har associerats med allvarlig CNS-infektion hos patienter med AIDS eller immunsuppressiv behandling inkluderande immunmodulerande monoklonala antikroppar. Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) förknippas med JC-virus, och vid denna frågeställning kan positiv PCR för JC-virus-DNA i likvor vara diagnostisk. Betydelsen av PCR-fynd från andra kroppsvätskor (blod, urin) liksom av serologiska fynd är ofullständigt kartlagt. IgG-reaktivitet i serum kan eventuellt avspegla aktivitet av JC-virus, och metoden används för övervakning av patienter med MS som behandlas med Rituximab.

### **Japansk B-encefalit och West Nile-virus**

JEV och WNV är viktiga orsaker till encefalit i många länder. Liksom för TBE baseras diagnostiken på förekomst av IgM i serum och/eller likvor, vilket vanligen kan påvisas redan vid debuten av encefalitsymptom. Tidigt i förloppet kan eventuellt analys av virus-RNA vara av värde om IgM är negativt eller tveksamt. I oklara fall rekommenderas även uppföljande prov för IgM-analys efter 1-3 veckor. Prov kan skickas till Folkhälsomyndigheten efter kontakt.

## Översikt över virologisk diagnostik

Misstänkt agens	Likvor-PCR	Serologi				Övrigt
		Serokonversion	Titerstegring IgG	IgG-kvot likvor/serum	IgM	
<b>Herpesgruppens virus</b>	X	X	X	X	(X)	
<b>Enterovirus</b>	X					Faeces för PCR (till Folkhälsomyndigheten)
<b>TBE</b>		X	X	X	X	Blod för PCR under viremifasen
<b>Infuensa</b>	(X)		X			Nasofarynxprov från patient och familjemedlemmar
<b>Parotit</b>	X	X	X		X	Urinprov, saliv för PCR

# Infektiösa differentialdiagnoser

---

## Allmänt

Vid utredning av patienter med feber, huvudvärk, neurologiska symptom och/eller varierande grad av medvetandepåverkan skall alltid infektion med bakteriell etiologi övervägas. Akut purulent meningit kan ibland, särskilt hos patienter med lindrigare symtombild, vara en differentialdiagnos till viral meningoencefalit. Utöver dessa mer fulminanta infektioner finns ett flertal andra bakteriella CNS-infektioner med en klinisk bild som i hög grad kan likna en viral meningoencefalit. Dessa infektionstillstånd orsakar ibland karakteristiska symptom, som kan ge vägledning vid valet av empirisk behandling. Vissa agens åstadkommer en direkt infektion. I andra fall kan infektionsmedierade immunologiska mekanismer eller bakterietoxin orsaka den neurologiska symtombilden.

Bakgrundsdata med anamnestiska uppgifter om immunosuppression, medicinering, reseanamnes, insekt- eller fästingbett, epidemiologiska data om sjukdomar i omgivningen är naturligtvis av avgörande betydelse för utredningen. Graden av nedsatt immunförsvar har stor betydelse för risken att drabbas av olika infektioner, klinisk symptomatologi och svårighetsgrad, som exempelvis vid listeriameningit. För personer från icke-europeiska länder eller resenärer med tecken på CNS-infektion måste även flera i Sverige mindre vanliga etiologiska agens beaktas.

## Mykoplasma-meningoencefalit

CNS-symtom orsakade av *Mycoplasma pneumoniae* har beskrivits hos 0,1-7 % av serologiskt verifierade fall. Hos ca 20 % av patienterna med CNS-infektion orsakad av mykoplasma saknas luftvägssymptom nästan helt.

## Inkubationstid

Cirka 2-3 veckor efter exposition. De neurologiska symptomen uppträder oftast ytterligare 1-2 veckor efter det att luftvägssymptomen har börjat.

## Klinisk bild

Symptomen uppvisar stor variation i svårighetsgrad, från huvudvärk och trötthet till encefalomyelit, cerebellit med dystaxi, polyradikulit, fokal encefalit och Guillain-Barré-liknande tillstånd med parapares, kranialnervspåverkan eller mental påverkan med psykosliknande bild. Encefalit är den vanligaste neurologiska manifestationen hos barn. Infektionsmedierad autoimmun inflammatorisk reaktion anses vara en viktig patogenetisk mekanism bakom de neurologiska symptomen. Etiologiskt agens har dock i en del fall påvisats i likvor med PCR. Prognosen efter mykoplasmaencefalit är oftast god. Postinfektiös asteni är dock vanlig och bestående neurologiska resttillstånd förekommer.

## Diagnostik

Vid neurologiska symptom bör lumbalpunktion utföras för rutinmässig likvoranalys, samt PCR för mykoplasma (som dock endast kan påvisas i likvor i en del fall). Luftvägs-PCR kan påvisa nukleinsyra. I övrigt baseras diagnosen på förekomst av IgM-antikroppar mot mykoplasma i serum eller titerstegring i IgG. Falskt positiv serologi kan dock ses vid en del andra bakteriella infektioner. Oftast ses en CRP- och SR-stegring. Lungröntgen visar infiltrat i ca 10 % av samtliga fall med mykoplasmainfektion i CNS.



## Listeria-meningoencefalit

*Listeria monocytogenes* är en vanligt förekommande bakterie som sprids via förorenat livsmedel, som färdiglagade köttprodukter, kallrökt lax och opastöriserade mjölkprodukter. *Listeria* växer till i kylskåpstemperatur. Bakterien orsakar meningit framför allt hos äldre personer, immunnedsatta, nyfödda barn och gravida. Inkubationstiden från smitta till kliniska symptom är ofta lång, 11-70 dagar (medel 3-4 veckor). Ökad användning av TNF-alfablockerande medicinering innebär att frekvensen av listerios befaras öka.

### Klinisk bild

Listeriameningit presenterar sig ofta som en meningoencefalit. Infektionen skall även misstänkas vid lymfocytär meningit hos äldre eller av andra skäl immunnedsatta personer men förekommer även hos personer utan känd immunbrist. Fokala neurologiska symptom som afasi är vanligt förekommande. Komplikationer som kvarstående feber och andra neurologiska bortfall är frekventa. Mortaliteten är cirka 15-20 % trots adekvat antibiotikabehandling.

### Diagnostik

Likvorbild med lymfocytär pleocytos och låg spinalglukoshalt, oftast med betydligt lägre celltal än vid annan akut bakteriell meningit. Odling av såväl blod som likvor är angeläget. I mindre än en fjärdedel av fallen ses listeriabakterier vid direktmikroskopi. PCR-analys finns på vissa laboratorier.

### Neuroborrelios

Neuroborrelios (NB) är en fästingöverförd spirochetinfektion med dissemination till CNS. I Sverige orsakas NB av åtminstone tre olika genospecies (*B. garinii*, *B. afzelii*, *B. burgdorferi sensu stricto*). Symptombilden varierar beroende på vilken av de olika subtyperna av borrelia som orsakat infektionen, vilket innebär att den kliniska bilden av NB varierar mellan svenska patienter och patienter i t.ex. USA där NB enbart orsakas av *B. sensu stricto*. Under senare år har fler borreliaarter påvisats som etiologi vid humana infektioner. *B. miyamotoi* rapporterades 2013 hos fall med meningoencefalit i Europa.

### Inkubationstid

7-60 (-90) dagar efter fästingbett. I ungefär hälften av fallen saknas anamnes på fästingbett eller hudrodnad (erythema migrans).

### Klinisk bild

NB har ofta en mer smygande och mild klinisk bild än viral meningoencefalit och är sällan i praktiken en differentialdiagnos till viral meningoencefalit. Patienterna med NB är oftast opåverkade och feberfria trots en lymfocytär meningit. Några dygns feber kan uppträda och då oftast före debut av de neurologiska symptomen. Encefalitbild med medvetandepåverkan och konfusion är ytterst ovanligt vid NB. Symptomen är framför allt en fokal radierande radikulär smärta, ofta migrerande över dygn och veckor, mest uttalad nattetid och föga lindrad av vanliga analgetika. Yngre patienter har mindre ofta svår smärta utan bilden domineras vanligen av nack- och huvudvärk. Efterhand kan fokala neurologiska symptom uppträda, främst perifer facialispares men i enstaka fall andra kranialnervspareser eller motorneuronbortfall. Den "klassiska" kliniska triaden vid NB (radikulit, lymfocytär meningit och kranialnervspares) ses inte lika ofta idag eftersom diagnosen ofta ställs tidigare och tidig behandling sannolikt förhindrar en del fall av kranialnervspares.

Utläkning och smärtlindring vid behandling med antibiotika som doxycyklin eller intravenösa betalaktamantibiotika är mycket effektiv, men postinfektösa restsymptom är relativt vanliga. Särskilt gäller detta vid längre tids sjukdomsduration före antibiotikabehandlingen. Det finns dock inga belägg för en persisterande "kronisk" borreliainfektion efter adekvat antibiotikabehandling. Ytterligare antibiotikakurer i detta skede saknar vetenskapligt stöd.

## Diagnostik

Lumbalpunktion är helt avgörande för korrekt diagnos. I likvor ses en lymfocytär pleocytos med  $10-500 \times 10^6$  celler/L, oftast en barriärskada med albumin-stegring, förhöjt IgM-index och efter hand ett förhöjt IgG-index med ett flertal oligoklonala band synliga med immunoblot. Antikroppar mot borrelia är så gott som alltid förhöjda i likvor och serum efter några veckors sjukdom. Diagnostisk sensitivitet av positivt antikroppsindex för CSV/serum är cirka 80 % vid neuroborrelios med kortare än sex veckors duration. Vid längre duration är sensitiviteten för denna test närmare 100 %. Sensitiviteten för serumantikroppar är låg tidigt i sjukdomsförloppet varför även risken för falskt negativa svar är hög. 7-29 % av befolkningen i endemiska områden har förhöjda antikropps nivåer i blodet utan tecken på infektion eller sjukdom. Borreliaserologi kan således endast användas för att stärka en klinisk misstanke på borreliainfektion. Omvänt kan NB uteslutas vid likvorpleocytos om negativ serologi föreligger efter symptomduration på sex till åtta veckor. I för borrelios högendemiska områden kan meningoencefalit av viral etiologi tänkas uppträda hos en patient med inaktuella antikroppar mot borrelia i serum. I dessa fall är avsaknad av intratekal antikroppsproduktion en viktig hjälp i diagnostiken.

## Icke-inhemska borreliainfektioner

Återfallsfeber orsakad av andra borreliaarter än *B. burgdorferi* finns beskrivna från många olika delar av världen. En epidemisk form av återfallsfeber med *Borrelia recurrentis* sprids med löss. Endemisk återfallsfeber överförs ofta av mjuka fästingar som exempelvis infektion med *Borrelia duttoni* som finns i delar av Afrika. Under senare år rapporteras allt oftare förekomst av infektion orsakad av *Borrelia miyamotoi* sp som överförs av Ixodes-fästingar (även rapporterat från Sverige).

Frekvensen av neurologiska symtom vid återfallsfeber orsakad av dessa borreliaarter är inte helt känt. CNS-påverkan med meningit och neurologiska komplikationer förefaller dock vara vanligt förekommande vid exempelvis infektion orsakad av *B. duttoni* och har rapporterats hos 9-80 % av patienter i fallserier. Vid dessa infektioner beskrivs även facialispares och annan kranialnervspåverkan samt radikulomyelit.

## Neurosyfilis

Spirocheten *Treponema pallidum* sprids som venerisk smitta, via placenta (kongenital syfilis) och i ovanliga fall genom blodtransfusion eller direktkontakt med aktiv icke-genital syfilislesion. Neurosyfilis (=neuroles) bör övervägas vid varje oklart neurologiskt tillstånd. Vid hiv-infektion finns en ökad risk för neurologisk infektion, mer uttalade symptom, ökad smittrisk och ibland behandlingssvikt. Vid påvisad hiv-infektion bör därför utredning avseende syfilis alltid övervägas.

## Inkubationstid

Medianinkubationstid för primär syfilis efter smitta är 3 veckor (3-90 dagar). För sekundär (disseminerad) syfilis är medelinkubationstiden 6 veckor (2-12 veckor). Relaps av sekundär syfilis kan uppstå upp till cirka fyra år efter smitta, men sker i 75 % av fallen inom ett år. Sen syfilis kan uppträda efter många år hos cirka en tredjedel av obehandlade fall.

## Klinisk bild

Syfilis orsakar en disseminerad infektion och kan infektera alla organ i kroppen inklusive hjärna, ryggmärg och hjärnhinnor. Hos obehandlade personer utan immunbrist kan tecken på invasion av treponemaspirocheter i CNS ses i 8-40 % av fallen ("asymptomatisk neurosyfilis") i tidigt skede.

De kliniska symptomen som kan uppträda vid sekundär syfilis är ofta svårtolkade med låggradig feber, makulopapulösa hudutslag, huvudvärk, viktnedgång, ledvärk, hepatit och lymfadenopati. Bland neurologiska symptom beskrivs synstörningar, hörselpåverkan, kranialnervsbortfall och ospecifik "meningism" i detta stadium.

Sen neurolues beror på att CNS infekterats vid den sekundära fasen och ger fortsatta symptom som kan accentueras senare under livet. Detta senstadium har också uppdelats i en asymptomatisk fas och en symptomatisk. Treponemerna orsakar en kronisk lymfocytär meningit som kan påverka varje del av CNS och i litteraturen har man skilt på "meningovaskulär" och "parenchymatös" neurolues.

## Diagnostik

Lumbalpunktion vid neurolues visar en lymfocytär cellstegring ibland med förhöjd albuminkoncentration som tecken på barriärskada. PCR-påvisning av *T. pallidum* kan användas för likvor men främst för påvisning av spirocheter i den aktiva sårlesionen.

Tyvärr bygger diagnostiken av syfilis till stor del på antikroppsanalyser och metoderna varierar något mellan olika laboratorier. En ospecifik serologisk metod, ibland kallad "reaginmetod", där "Treponema-reagerande antigen" som inte framställs från bakterien används, är VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) test. Specifika serologiska metoder där antigen från *Treponema pallidum* används är TPPA (*Treponema pallidum* partikel agglutination), Lues IgM ELISA och *Treponema*-screening. Eftersom de serologiska metoderna är indirekta är det vanskligt att säkert konstatera utläkning efter avslutad antibiotikabehandling, men nedgång av titrar efter behandlingen talar för detta. Vid samtidig hiv-infektion är de serologiska resultaten än mer svårtolkade och vid låga CD4-värden finns risk för falskt negativ luesserologi.

## Tuberkulös meningit

TB-infektion i CNS är ett fruktat tillstånd med hög dödlighet och för överlevande ofta grava resttillstånd. Cirka 1 % av samtliga TB-fall har CNS-tuberkulos.

### Inkubationstid

Denna akuta eller subakuta infektion kan vara tidig postprimär infektion några veckor efter smittotillfället, där primärinfektionen orsakat en hematogen spridning av mykobakterier som vid TB-meningit hos små barn. TB-meningit kan också orsakas av en post-primär infektion på grund av latent tbc med reaktivering av granulom i anslutning till CNS, vilket kan ske när som helst under livet, men med ökande risk vid stigande ålder.

### Klinisk bild

Misstanke på tuberkulos i CNS bör alltid finnas hos personer från TB-endemiska områden med progredierande neurologiska symptom eller andra som kan ha utsatts för smitta (exempelvis äldre svenskfödda personer), vid tillstånd med tilltagande medvetandepåverkan och feber, lymfocytär meningit, abducensparet eller andra kranialnervssymptom eller begynnande hydrocefalus. Oklara neurologiska symptom med feber i postpartumperioden hos kvinnor från högendemiska områden bör föranleda omedelbar lumbalpunktion för TB-diagnostik.

Tuberkulös infektion i CNS kan uppvisa en bild som en purulent meningit men oftast med ett mera subakut insjuknande. TB-meningit utvecklas vanligen med en prodromalfas på 2-3 veckor med huvudvärk, konfusion och tilltagande meningism. Feber är vanligt men saknas ibland. Obehandlad infektion progredierar snabbt till koma och hydrocefalusutveckling. Även efter insatt behandling kan en progress av symptomen ske då patogenesen till stor del är immunologiskt medierad.

Andra TB-manifestationer i CNS är tuberkulom (en fokal tumorliknande process som oftast inte ger bortfallsymptom utan debuterar som epilepsia tarda) eller spinal TB med eller utan TB-spondylit.

### Diagnostik

Lumbalpunktion visar en lymfocytär meningit med kraftig albuminstegring (lättkoagulerad "gulaktig" likvor) och barriärskada, samt lågt likvorglukos och sänkt glukoskvot. I tidigt skede kan pleocytos saknas. Hos steroidbehandlade personer kan likvor ha en övervägande polynukleär bild. Mykobakteriell odling och PCR från likvor bör alltid göras även om känsligheten är begränsad (< 50 %). Vid misstanke på samtidig miliar-TB bör även odling från benmärg utföras. Direktmikroskopi av likvor för mykobakterier utfaller oftast negativt. Lungröntgen skall alltid utföras, liksom odling och direktmikroskopi från sputum för att avgöra smittsamhetsgrad.

## Cerebral abscess, subdural abscess och paraspinal process

Vid fokala neurologiska symptom måste även en infektiöst orsakad expansiv process i CNS som cerebral abscess eller subduralabscess uteslutas. För diagnos görs DT, helst med intravenös kontrast eller MRT. Ställningstagande till kirurgisk exploration och tömning av abscess alternativt diagnostisk punktion måste göras snarast. Likvor-undersökning är oftast kontraindicerad om tryckstegring inte kan uteslutas. I de fall lumbalpunktion utförts ses ofta måttlig monocytär pleocytos och bakterierna kan ibland växa fram också i likvor.

Vid oklar meningeal retning och ryggvärk bör bakteriell spondylit eller annan paraspinal infektiös process övervägas. Vid dessa infektioner sker ofta en direktspridning till CNS med växt av etiologiskt agens i likvor.

## CNS-komplikationer vid infektiös endokardit

Cirka en tredjedel av patienter med infektiös vänstersidig endokardit drabbas av symptomatisk cerebrovaskulär komplikation sannolikt orsakad av embolisering från klaffvegetationen. Hos ytterligare en knapp tredjedel av patienter med endokardit finns vid utvidgad undersökning tecken på embolisering till CNS. Stor klaffvegetation och/eller endokardit orsakad av *S. aureus* är riskfaktorer. Embolisering vid endokardit är därför en ovanlig men viktig differentialdiagnos vid infektiös CNS-sjukdom.

## Ovanliga bakteriella agens som orsak till lymfocytär meningit och meningoencefalit

### Rickettsios

Infektion orsakad av olika subtyper av vektoröverförd rickettsia kan även ge upphov till CNS-symptom och meningeal retning. Den kliniska bilden varierar avsevärt mellan olika rickettsioser. Geografisk lokalisering är en viktig ledtråd vid utredningen. Vid den vanligaste importerade rickettsiosen från södra Afrika, African tick typhus, ses nästan alltid eschar efter fästingbett, makulopapulösa utslag och bara i enstaka fall en meningeal retning. Vid den kvalsteröverförda infektionen som orsakas av *Orienta tsutsugamushi* (vanligt förekommande i Sydostasien) har meningeal pleocytos däremot beskrivits i uppemot hälften av fallen.

*Rickettsia helvetica* finns i *Ixodes ricinus*-fästingar i många länder i Europa. Enstaka humanfall orsakade av *R. helvetica* med meningitbild har rapporterats i Sverige, men den etiologiska diagnosen i dessa fall är omtvistad i den vetenskapliga litteraturen.

### Diagnostik

Antikroppspåvisning i serum och kvantitativ Realtids-PCR i blod och likvor.

### Neurobrucellos

CNS-komplikation vid brucellos har beskrivits i ca 5 % av fallen med symptom på meningit, meningoencefalit, myelit, hjärnabscess eller epiduralabscess. Vid meningeal retning ses en lymfocytär cellstegring i likvor.

### Diagnostik

Odling från blod och likvor (Obs! Risk för laboratoriesmitta) och antikroppspåvisning i serum.

### Leptospiros (Weil's sjukdom)

Leptospiros är en globalt utbredd zoonos orsakad av *Leptospira*-spirocheter med brett kliniskt spektrum från mild feber utan fokalsymptom till svår infektion med njursvikt och hepatit. Lymfocytär pleocytos med eller utan CNS-symptom förekommer i över hälften av fallen med allvarlig infektion. Svår huvudvärk och konjunktivit är vanliga tecken. Ovanliga CNS-symptom vid progredierande sjukdom är hemiplegi, tvärsnittsmyelit och medvetandepåverkan. Endast två inhemska fall av leptospiros hos människa i Sverige har rapporterats under de senaste tio åren.

### Diagnostik

Antikroppspåvisning i serum. Direktmikroskopi på blod och likvor.

## Whipples sjukdom i CNS

En mycket ovanlig differentialdiagnos vid oklara neurologiska symptom i kombination med avmagring, diarré och ledbesvär är Whipples sjukdom, en kronisk bakteriell infektion som beskrivs ha ospecifik och svårtolkad klinisk bild. De neurologiska symptom som observerats är kognitiv nedsättning med progressiv demens, ataxia och oftalmoplegi.

Bakterien *Tropheryma whipplei*, är svårödlad och har främst påvisats genom molekylärbioologiska metoder eller PAS-färgning, oftast från duodenalbiopsi. Bakterien har även påvisats med PCR i cerebrospinalvätska, som vid typisk bild även visar proteinstegring och pleocytos. Långvarig antibiotikabehandling har använts som behandling, men vid neurologiska symptom finns en stor recidivrisk.

## Anaplasma och Neorlichia

Infektion orsakad av fästingöverförd *Anaplasma phagocytophilum* är känt hos människa sedan 1994. Symptomgivande infektion är sannolikt ovanlig i Sverige. Den kliniska bilden hos beskrivna fall varierar mycket från mild sjukdomsbild med feber och muskelsmär till svår septisk chock-liknande bild med respiratorisk insufficiens. Meningoencefalit är dock ytterst sällan rapporterad förutom i enstaka fall som även haft restsymtom med bilateral facialis pares och demyeliniserande polyneuropati.

Ytterligare en fästingöverförd patogen som orsakar infektion hos människa är Candidatus *Neorlichia mikurensis*. Infektion orsakad av dessa bakterier har rapporterats sedan 2010 och drabbar framför allt personer med immunbrist. I de fall som hittills beskrivits är vanligaste symtom systemisk inflammation med långdragen feber, lokaliserad muskel- och ledvärk, tromboembolism och vaskulära symtom. CNS-symtom med transitorisk ischemisk attack rapporterades i en fallserie hos 2 av 11 patienter.

## CNS-syndrom medierat av bakteriella toxin

### Tyfoidfieber ("Enteric fever")

Tyfoidfieber orsakas av *Salmonella typhi* som överförs via livsmedel, vatten eller direktsmitta. Sjukdomen förekommer framför allt i låginkomstländer, mest frekvent i Indien, Nepal och Sydostasien. I Sverige är sjukdomen ovanlig, cirka 20 fall rapporteras per år och i stort sett alla är smittade utomlands.

### Klinisk bild

"Typhos" är det grekiska ordet för "moln" vilket beskriver det encefalitliknande konfusionstillstånd som obehandlad tyfoidfieber kan ge upphov till.

Inkubationstiden är vanligen 7-14 dagar (3-60 dagar). Debutsymptom vid tyfoidfieber är oftast svår huvudvärk, septisk bild med frysningar och frossa. Inte sällan noteras relativ bradykardi. Diskreta makulopapulösa utslag ses hos 5-30 % av patienterna. Febern kvarstår vid obehandlad infektion under flera veckor med en svängande feberkurva mellan 39-41°C. Allvarliga och livshotande komplikationer är gastrointestinal perforation eller blödning. Tyfoid encefalopati med konfusion uppträder hos 10-15 % av patienterna och anses vara toxinutlöst. I enstaka fall ses en meningeal retning.

## Diagnostik

Odling från blod (sensitivitet ca 70 %) eller hellre från benmärg (sensitivitet ca 80 %) och faeces. Serologi med Widaltest är en ospecifik metod med lägre diagnostiskt värde.

## Botulism och tetanus

Botulism är en förgiftning genom främst födoämnen eller bakteriekolonisation i sår eller tarm. *Clostridium botulinum* bildar ett av de starkaste toxiner man känner till. Detta bakteriegift blockerar nervimpulserna till tvärstrimmig muskulatur och ger förlamningar i bl.a. andningsmuskulaturen. Sjukdomen finns över hela världen men är ytterst sällsynt i Sverige.

## Klinisk bild

Neurologiska symptom brukar uppträda inom 12-36 timmar efter intag av kontaminerat livsmedel, men inkubationstiden kan variera mellan 4 timmar och 8 dygn. Kräkningar och diarré förekommer i initialskedet liksom svimningsattacker.

Tidiga symptom är bilateral symmetrisk kranialnervspares med dubbelseende och svalgpares, torrhet i mun och svalg, påtaglig dysartri och heshet. Ansiktet blir slapt trots att patienten är helt vaken. Efterhand utvecklas en nedåtgående slapp paralys av volontär muskulatur.

## Diagnostik och behandling

Likvoranalyser är normala. Botulinumtoxin påvisas med inokulationstest på möss. Tillgängligt material, exempelvis matrester, uppkräkt ventrikelinnehåll, serum, eller faeces kan analyseras avseende förekomst av botulinumtoxin. Kontakta Giftinformationscentralen eller apoteket Scheele för åtkomst av botulinum antitoxin.

Andra tillstånd med toxinmedierade neurologiska symptom orsakade av bakteriella infektioner är pertussis samt även den i Sverige ytterst ovanliga kliniska bilden orsakad av tetanus. I båda dessa fall är de kliniska symptomen helt vägledande för diagnosen med hosta (pertussis) och rigiditet/spasm, trismus och positivt spateltest vid tetanus.

## Protozoer med CNS-symptom

### Plasmodium falciparum

Insjuknande i cerebral malaria, vilket vanligen sker inom 1 månad efter vistelse i malariaendemiskt område, har i flera fall misstolkats som viral meningoencefalit.

### Trypanosomiasis

I ovanliga fall kan sömnsjuka hos resenär till Afrika debutera med symptom som kan föra tanken till meningoencefalit av annat slag. Detta gäller i första hand infektion med *T. brucei rhodesiense* (den östafrikanska formen) som har ett mer akut förlopp jämfört med den västafrikanska *T. brucei gambiense* som har ett mer kroniskt förlopp.

### Toxoplasmos

*Toxoplasma gondii* är en vanlig humanpatogen. Infektionen är oftast asymptomatisk. Hos immunsupprimerade kan toxoplasmos ge upphov till fokala lesioner och/eller encefalit. I mycket ovanliga fall kan även immunkompetenta vuxna insjukna med encefalitbild eller chorioretinit vid primärinfektion.

## Bartonella bacilliformis

Oroyafeber, som orsakas av *Bartonella bacilliformis*, kan i sällsynta fall drabba besökare i Anderna i Sydamerika. Vanligen ses kraftig hemolytisk anemi tillsammans med encefalitiska symptom.

## CNS-manifestation vid några andra parasitära infektioner

I enstaka fall kan *Entamoeba histolytica* ge upphov till abscessbildning även i CNS.

En annan grupp parasiter som uppmärksammas allt mer internationellt som etiologi till svår meningoencefalit är frilevande amöbor (*Balamuthia*, *Naegleria*, *Acanthamoeba*). Dessa CNS-infektioner är sällsynta, men bilden är dramatisk och mortaliteten hög. Frilevande amöbor är vanligt förekommande i jord och vatten. Bad i stillastående sötvatten anses vara en viktig smittorsak. Diagnostiken är fortfarande bristfällig.

## Maskinfektioner med CNS-symptom

### Taenia solium – Neurocysticercos

Neurocysticercos anses vara världens vanligaste CNS-infektion. Infektionsbilden i CNS debuterar vanligen som epilepsi. Hälften av fallen med neurocysticercos har pga likvornära lokalisation av cystan lätt likvorpleocytos, som ibland är eosinofil, vilket kan leda tanken till annan kronisk meningit. I ett fåtal fall ses dock ett mera subakut förlopp med varierande neurologiska symptom, kraftigare inflammatorisk bild med ökat intrakraniellt tryck och kognitiv dysfunktion.

### Gnathostomiasis

Infektionen orsakas av intag av inte tillräckligt beredd fisk, räkor, orm och grodor i Sydostasien (flertalet fall bland resenärer från Thailand och Japan) och Latinamerika. *Gnathostoma spinigerum* kan orsaka en akut multifokal, ibland dödlig, CNS-sjukdom med eosinofili i likvor och blod. Initialt ses vanligen feber, ibland utslag och meningitteen. Sjukdomen kan sedan om obehandlad, progrediera när larven vandrar centralt via ryggmärgen till CNS med i typiska fall radikulitmärta följt av parapares. Fåtal fall ses p.g.a. hjärnstamsengagemang under larvens vandring.

### Angiostrongylus cantonensis

Råttans lungmask kan drabba resenärer till Sydostasien efter intag av otillräckligt tillagade sniglar och skaldjur. Sjukdomen manifesterar sig som en meningit med eosinofili. Varierande neurologiska symptom förekommer och ofta finns tecken på högt intrakraniellt tryck. På DT kan fokala abscessliknande förändringar ses.

## CNS-manifestationer vid några övriga importerade maskinfektioner

Många infektioner som kan förvärfas vid utlandsvistelse, som vanligen manifesterar sig inom andra organområden, kan i mera sällsynta fall ge upphov till CNS-sjukdom. Exempel på sådana tillstånd är echinococcus som kan ge upphov till fokala infektioner i CNS. Till denna grupp av sjukdomar hör också schistosomiasis vars larver kan t.ex. lokaliseras till ryggmärgens vensystem och ge upphov till myelitsymptom. Vid trichinos kan endast cystutveckling ske i skelettmuskulaturen men inflammatorisk påverkan vid disseminering av larver kan ske i andra organ inklusive CNS med bild av akut encefalit och intracerebrala parenkymatösa lesioner såsom t.ex. punktata blödningar.



**Referenser:****Översikt**

Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, eds. Infections of the central nervous system. 4th ed. Lippincott William and Wilkins, April 2014.

**Mykoplasmainfektion i CNS**

Daxboeck F. Mycoplasma pneumoniae central nervous system infections. Curr Opin Neurol 2006; 19:374-8.

Yiş U, Kurul SH, Cakmakçi H, et al. Mycoplasma pneumoniae: nervous system complications in childhood and review of the literature. Eur J Pediatr. 2008 Sep;167(9):973-8.

Tsioufas S, Kelesidis I, Kelesidis T, et al. Central nervous system manifestations of Mycoplasma pneumoniae infections. J Infect 2005; 51:343-54.

**Listeriameningit**

Clauss HE, Lorber B. Central nervous system infection with Listeria monocytogenes. Curr Infect Dis Rep 2008; 4:300-6.

**Neuroborrelios**

Ljøstad U, Henriksen TH. Management of neuroborreliosis in European adult patients. Acta Neurol Scand Suppl 2008; 188:22-8.

Mygland Å, Ljøstad U, Fingerle V et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. European Journal of Neurology 2010; 17: 8–16.

Bremell D, Dotevall L. Oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis with symptoms of encephalitis, myelitis, vasculitis or intracranial hypertension. Eur J Neurol. 2014; 21(9):1162-7.

Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi specific intrathecal antibody production. Brain 1992; 115:399-423.

Feder Jr HM, Johnson B, O'Connell S et al. A Critical Appraisal of "Chronic Lyme Disease". N Engl J Med 2007; 357:1422-30.

**Icke-inhemiska borrelia-infektioner**

Cadavid D, Barbour AG Neuroborreliosis During Relapsing Fever: Review of the Clinical Manifestations, Pathology, and Treatment of Infections in Humans and Experimental Animals. Clin Inf Dis 1998; 26:151–64.

Hovius J, de Wever B, Sohne M et al. A case of meningoencephalitis by the relapsing fever spirochaete Borrelia miyamotoi in Europe. Lancet 2013; 382(9892): 658.

**Neurosyphilis**

Tramont, E. Treponema pallidum (Syphilis). In Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed 2010; chapter 238.

Ghanem KG, Workowski KA. Management of adult syphilis. Clin Infect Dis. 2011 Dec; 53 Suppl 3: S110-28.

**Tuberkulos i CNS**

Chin JH, Mateen FJ. Central Nervous System Tuberculosis: Challenges and Advances in Diagnosis and Treatment. Curr Infect Dis Rep 2013;15:631–5.

Thwaites G. Tuberculosis of the Central Nervous System in Adults ( p. 410-412) in "Tuberculosis – A Comprehensive Clinical Reference", Eds Schaaf S, Zumla A. Saunders Elsevier 2009.

**CNS-komplikationer vid infektiös endokardit**

Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. Clin Infect Dis 2008; 47:23-30.

**Rickettsioser**

Parola P, Paddock CD, Socolovschi C, et al. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. Clin Microbiol Rev. 2013 Oct; 26(4):657-702.

**Neurobrucellos**

Güven T, Ugurlu K, Ergonul O, et al. Neurobrucellosis: clinical and diagnostic features. Clin Infect Dis 2013; 10:1407-12.

**Whipples sjukdom i CNS**

Fenollar F, Lagier JC, Raoult D. Tropheryma whipplei and Whipple's disease. J Infect. 2014; 69(2):103-12.

**Neoehrlichia mikurensis**

Grankvist A, Andersson PO, Mattsson M, et al. Infections with the tick-borne bacterium "Candidatus Neoehrlichia mikurensis" mimic noninfectious conditions in patients with B cell malignancies or autoimmune diseases. Clin Inf Dis 2014 Jun;58(12):1716-22.

**Tyfoidfieber**

Crump JA, Mintz ED. Global trends in typhoid and paratyphoid fever. Clin Infect Dis 2010; 50:241-6.

Connor BA, Schwartz E. Typhoid and paratyphoid fever in travellers. Lancet Infect Dis 2005; 5:623-8.

(En egenupplevd och lärarik fallbeskrivning av den encefalitliknande bilden vid tyfoidfieber finns i Gunnar Jarrings biografi "Åter till Kashgar" (Bonniers 1979), sid 140).

**Botulism**

Sobel J. Botulism. Clin Infect Dis 2005; 41:1167-73.

Food and Drug Administration. Bad Bug Book, Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins. Second Edition 2012. Clostridium botulinum, pp.108-112 <http://www.fda.gov/downloads/Food/FoodborneIllnessContaminants/UCM297627.pdf>

**Neurocysticercos**

Nash TE, Garcia HH. Diagnosis and treatment of neurocysticercosis. Nat Rev Neurol.2011 Sep 13; 7(10):584-94.

**Afrikansk trypanosomiasis**

Malvy D, Chappuis F. Sleeping sickness. Clin Microbiol Infect 2011; 17: 986–95.

**Encefalit orsakad av frilevande amöbor**

Trabelsi H, Dendana F, Sellami A, et al. Pathogenic free-living amoebae: Epidemiology and clinical review. Pathologie Biologie 2012; 60: 399–405.

# Icke infektiösa differentialdiagnoser

---

## Inledning

Det kan vara svårt att skilja tillstånd orsakade av infektioner i CNS från tillstånd med likartad symptomatologi men med icke-infektiös orsak. Kardinalsymptom vid virusorsakad meningoencefalit är huvudvärk, feber, medvetanderubbning, fokalneurologiska symptom och kramper. Emellertid kan många andra sjukdomstillstånd av icke-infektiös natur också ha dessa symptom. Om utredningen inte givit några hållpunkter för att orsaken till patientens tillstånd är primärt infektiös bör den fortsatt specifika utredningen ske i samråd med neurolog.

Här nedan vill vi redogöra för några möjliga differentialdiagnoser och beskriva hur man med kunskap om epidemiologi, klinisk presentation, laboratorie- och röntgenfynd kan komma närmare rätt diagnos. Exempel på sådana sjukdomar är MS, ADEM, neurosarkoidos, vaskuliter, stroke, tumörer, NMDAR-encefalit och metabola sjukdomar i CNS.

## MS

Multipel skleros (MS) är vanligt i Skandinavien och drabbar 1 av 500 individer. Debuten sker vanligtvis från tonåren upp till 40-årsåldern. Typiskt för MS är att symptomen initialt kommer i skov som varar dagar eller veckor. Sjukdomen debuterar ofta med känselstörningar, gång- eller balansrubbning eller synbesvär. De första kliniska symptomen kan också betingas av en övergående inflammation i hjärnstammen eller ryggmärgen och liknar då de som förekommer vid viralt betingade tillstånd. Den kliniska debuten av MS är dock sällan så dramatisk/akut som vid viral encefalit. Feber brukar inte förekomma vid MS. Inflammationen ger pleocytos i likvor, vanligtvis inte mer än  $50 \text{ mono} \times 10^6/\text{l}$ . Vid mer uttalad pleocytos än så skall annan diagnos övervägas. Vid likvor-elfores ses oligoklonala IgG-band hos mer än 95 % av patienterna. Sådana band är dock inte specifika för MS, utan kan förekomma även vid andra inflammatoriska och infektiösa tillstånd i CNS. Vid MRT-undersökning av hjärnan ses ett flertal (ofta fler än 8), företrädesvis periventrikulära lesioner som är större än 3 mm och av skiftande ålder. Om någon eller några lesioner laddar gadoliniumkontrast styrks diagnosmisstanken. MS-diagnosen ställs enligt McDonaldkriterierna från 2010. Man har försökt hitta olika kemiska markörer i likvor för prognostiska ändamål, men dessa har ännu inte visat sig tillräckligt specifika för klinisk användning.

## ADEM

Akut disseminerad encefalo-myelit (ADEM) är ett tillstånd med inflammation i hjärna och/ eller ryggmärg. ADEM uppkommer ofta några dagar eller veckor efter en virusinfektion men man har aldrig kunnat påvisa replikerande virus i hjärna eller likvor. Utmärkande är att de neurologiska symptomen kommer när man har tillfrisknat helt efter den första virala sjukdomsepisoden. Vanligast beskrivna föregående infektioner är mässling (1:1000) och vattkoppor (1: 2000). ADEM har dock även förknippats med bakteriella infektioner, vaccinationer och intag av läkemedel. Kliniskt kännetecknas ADEM av plötsligt insättande feber och encefalopatisymptom såsom huvudvärk, illamående, kräkning, ljusskygghet och fokalneurologiska symptom (såväl cerebrala, cerebellära som spinala kan förekomma). I likvor ses måttlig lymfocytär pleocytos (20-200 mono), som är högre än vid MS, förhöjt albumin och normalt glukos. Oligoklonala band, som är vanliga vid MS, förväntas inte i samma utsträckning vid ADEM. På MRT ses multifokala förändringar i vita substansen. Flertalet av dessa förändringar brukar vara kontrastladdande och av samma ålder, vilket skiljer bilden från MS. Förloppet är ofta monofasiskt och många tillfrisknar.

## AHL

Akut hemorragisk leukoencefalit (AHL) är en sällsynt sjukdom, men då den karakteriseras av ett snabbt och dramatiskt förlopp med feber, huvudvärk, kramper och medvetandepåverkan kan den förväxlas med t.ex. herpesencefalit. AHL kan betraktas som en mycket akut form av ADEM. AHL kan förekomma i alla åldrar, ofta unga vuxna, föregås ofta av virusinfektion och brukar leda till döden inom några dagar.

## NMO

Neuromyelitis optica (NMO), som tidigare kallades Devic's sjukdom, har under senare år blivit allt mer uppmärksammas som en inflammatorisk och demyeliniserande sjukdom i CNS med huvudsakligt engagemang av synnerver och ryggmärg. Ungefär 15 % har även påverkan av andra delar av CNS. MRT av ryggmärgen visar lesioner som sträcker sig över minst tre kotsegment. Diagnosen styrks av påvisande av anti-NMO IgG (aquaporinantikroppar) och behandlas med immunosuppression.

## Vaskuliter

Vaskulit i CNS kan ge både feber och symptom som liknar infektionstillstånd. Primär vaskulit som bara engagerar CNS är mycket sällsynt. Sekundär CNS-vaskulit förekommer i samband med systemiska vaskulitsjukdomar som granulomatös polyangiit (tidigare Mb Wegener) och Behçet eller vid inflammatoriska bindvävssjukdomar som SLE. En sekundär vaskulit kan även vara utlöst av infektion eller läkemedel. Vid vaskulit ses inte säkert några patologiska förändringar vid DT, medan MRT hjärna med kontrast är mer sensitiv. Vid misstanke på vaskulit bör cerebral angiografi ingå i utredningen. För slutlig diagnos kan hjärnbiopsi krävas.

## SLE

Neurologiska och psykiatriska symptom är vanliga (upp till 75 %) vid SLE och kan föregå sjukdomens systemiska manifestationer. Det är emellertid viktigt att notera att isolerade neurologiska symptom är ovanligt vid SLE och i de flesta fall finns systemiska SLE-symptom. De vanligaste neurologiska symptomen vid SLE är epilepsianfall och psykiatriska besvär. Förekomst av SLE-associerade autoantikroppar (t.ex. anti-DNA, ANA) i serum stödjer diagnosen. Likvorbilden kan likna MS och oligoklonala band kan förekomma. MRT av hjärnan kan visa små intraparenkymala infarkter eller blödningar.

## Behçets syndrom

Behçets sjukdom är en systemisk vaskulit med återkommande sår i mun- och/eller genitala slemhinnor samt uveit. Sjukdomen är kopplad till HLA-B\*51-allelen vilken förekommer i högre frekvens längs Sidenvägen, ända från Medelhavet till Japan. Prevalensen i Turkiet är c:a 1:1000. Sjukdomsdebuten sker vid 20-40 års ålder och är vanligare hos män. Fokalneurologiska manifestationer kan vara svaghet och myelopatisymptom. Likvor kan visa pleocytos och IgG-förhöjning. Diagnos ställs med biopsi från mukokutan ulceration.

## Neurosarkoidos

Sarkoidos är en granulomatös sjukdom av okänd genes. C:a 5 % utvecklar CNS-engagemang. Detta yttrar sig vanligtvis i form av kranialnervspareser, men beroende av storlek och lokalisation kan förekomst av granulom i hjärnan ge en rad olika symptom. Hälften av patienterna har förhöjt angiotensin-converting enzyme (ACE) i serum och/eller likvor. MRT hjärna kan visa meningeal kontrastuppladdning. För att påvisa samtidig lungsarkoidos görs lungröntgen alternativt DT thorax, lung/lymfkörtelbiopsi och bronkoalveolärt lavage (BAL). I svårdiagnostiserade fall kan hjärn- eller hjärnhinnebiopsi krävas.

## Metabol encefalopati

Metabol encefalopati kan ha många orsaker t.ex. uremi, lever- eller andningsinsufficiens, hyperkalcemi, diabetes, hyponatremi, myxödem. De neurologiska fynden är ofta symmetriska och fluktuerande. Diagnos ställs oftast då kännedom om grundsjukdomen finns och genom kliniskt kemiska laboratorieanalyser såsom P-glukos, S-kreatinin, elektrolyter, leverstatus, thyroideaprover, syra-basstatus etc. EEG kan vara vägledande vid metabol encefalopati. En speciell form är *central pontin myelinolys* (CPM) som uppträder med hjärnstamssymptom vid alltför snabb korrektion av lågt natrium. Hos alkoholmissbrukare kan akut tiaminbrist (*Wernicke encefalopati*) ge upphov till dramatisk klinisk bild med ataxi, ögonmotorikrubbning och konfusion. Diagnosen är klinisk och ska behandlas omedelbart med parenteral tiamintillförsel.

## Malignitet

Det vanligaste debutsymptomet hos vuxna med hjärntumör är krampanfall. Symptomen kan också komma smygande med fokalneurologiska avvikelser och huvudvärk, mental påverkan, illamående och kräkningar. Feber är ovanligt vid solida hjärntumörer. DT med kontrast alternativt MRT ingår alltid i utredningen vid misstanke om malignitet i CNS och brukar vara diagnostiskt. I oklara fall kan biopsi bli aktuell. Lumbalpunktion (vid misstanke om t.ex. meningeal carcinomatos eller lymfom) bör alltid föregås av neurolog- eller neurokirurgbedömning.

### CNS-lymfom

CNS-lymfom kan engagera hjärnan, ryggmärgen, meningierna, kranialnerverna och även orbita. Primärt CNS-lymfom är sällsynt men kan förekomma såväl hos tidigare friska patienter som hos patienter med immunsuppression. Hos HIV-infekterade patienter är sjukdomen till ca 95% EBV-relaterad. Incidensen av CNS-lymfom hos dessa patienter har minskat efter introduktionen av effektiv antiretroviral terapi. Sekundärt CNS-lymfom förekommer som en del av generaliserad lymfomsjukdom.

Symptomen vid CNS-lymfom kan utgöras av både fokalneurologiska manifestationer och/eller kognitiv dysfunktion. MRT hjärna visar ofta multipla företrädesvis ventrikelnära lesioner som ofta är steroidkänsliga. Vid lymfommisstanke skall både flödescytometri och cytologi utföras på likvor. Prov skall även sparas för vidare lymfomdiagnostik. Biopsi är önskvärd men vid engagemang av svårbiopserad lokal eller vid behov av omedelbar behandlingsstart kan man få nöja sig med en diagnos baserad på likvorfynd. Vid EBV-associerat lymfom påvisas EBV-DNA i likvor.

## Limbisk eller autoimmun encefalit

Limbisk encefalit är i de allra flesta fall en paraneoplastisk manifestation i CNS som följd av systemisk cancersjukdom. Tillståndet är i de flesta fall kopplat till småcellig lungcancer och bronkialcancer och kan uppträda flera år innan tumorsjukdomen diagnostiseras (eller upptäckts på obduktion). Män och kvinnor drabbas lika. Symptomen vid limbisk encefalit utgörs av kognitiva symptom, framför allt minnesstörning, men även oro och/eller agitation. Förloppet utvecklas under veckor till månader. Diagnostiken bygger på påvisandet av antikroppar mot intracellulära onconeurala antigen (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ma2 m.fl.). Behandling inriktas på bakomliggande tumör.

Under senare år har stort intresse riktats mot andra encefalopatier med antikroppar riktade mot cellyteantigen, s.k. neuronala antikroppar (anti-NMDAR, anti-AMPA, anti-GABA(B)R m.fl.). Vid dessa tillstånd saknas oftast koppling till malignitet och de svarar betydligt bättre på immunsuppression. De vanligaste symptomen utgörs av huvudvärk, feber, beteendeförändringar, medvetanderubbning och även psykostillstånd.

## Cerebrovaskulära lesioner

I Sverige räknar man med att 30-35 000 personer om året insjuknar i stroke. Stroke (eller cerebrovaskulär lesion) karakteriseras av akut insättande neurologiska bortfallssymptom med eller utan medvetandepåverkan. De vanligaste manifestationerna är icke-embolisk hjärninfarkt (trombos), embolisk hjärninfarkt och blödning. Diagnosen ställs via DT, men vid infarkt kan det dröja något dygn innan förändringar blir synliga på DT. Diffusionssekvenser kan vara till hjälp vid radiologisk diagnostik. Om man misstänker subarachnoidalblödning men DT är normal bör likvorundersökning med analys av hemoglobinderivat genomföras. Subarachnoidalblödning kan dock inte uteslutas med likvorundersökning förrän tidigast 6 timmar efter insjuknandet. En speciell form av stroke hos yngre personer är *CADASIL* (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy). Tillståndet ger multifokala neurologiska symptom. MRT hjärna är patologisk och diagnosen ställs med genetisk (notch) testning. Vid strokeliknande insjuknande hos yngre personer med upprepade fokalneurologiska symptom eller kramper bör *mitokondriella sjukdomar* (MELAS, MERRF) övervägas.

Till gruppen med stroke-liknande insjuknande kan också *antifosfolipidantikroppssyndromet* räknas. Vid detta tillstånd förekommer upprepade fokalneurologiska insjuknanden på grund av kärlocklusion associerad till IgG- och IgM-antikardiolipinantikroppar. MRT visar multipla lesioner och det är beskrivet att upp till 20 % av patienterna har oligoklonala band i likvor. Diagnosen ställs genom påvisning av autoantikroppar. Cerebral venös trombos (CVT) är ovanligt jämfört med arteriell stroke, men tillståndet har uppmärksamats mer under senare år till följd av förbättrad MRT-diagnostik. Ofta används benämningen sinustrombos eftersom den venösa trombosen ofta är lokaliserad i stora venösa sinus (sinus sagittalis superior eller sinus transversus). Sinustrombos kan förekomma i alla åldrar, men unga kvinnor (p-piller, graviditet, puerperium) anges vara mer drabbade. Övriga riskfaktorer är malignitet, koagulationsrubbnings (APC-resistens) och infektion. Den sistnämnda faktorn ligger bakom c:a 8 % av alla fall och vanligast är infektion med *Stafylococcus aureus* i ansiktet. Även sinuit, otit, mastoidit, tonsillit, sepsis och meningit kan kompliceras med CVT. Symptomen vid sinustrombos insätter långsamt (dagar) och är ofta ospecifika, men domineras av huvudvärk (som förekommer hos > 90 %) och andra symptom på ökat intrakraniellt tryck (illamående, kräkning, sänkt medvetandegrad). Mellan 27 och 80 % har tecken till papillödem. Utöver dessa besvär kan fokalneurologiska symptom och epileptiska anfall förekomma. Sinustrombos uppges numera ha en mortalitet på cirka 10 %. Diagnosen ställs vanligen radiologiskt med MRT-angiografi. Behandlingen består av antikoagulation (heparin följt av perorala antikoagulantia i 3-6 månader) och skall skötas av eller i samråd med neurolog. Vid infektion behandlas denna separat.

## Serös meningit/encefalit efter läkemedel och vacciner

Vid meningit/encefalit är läkemedelsutlöst inflammation att beakta i differentialdiagnostiken, i synnerhet vid återkommande symptom. NSAID-preparat, trimetoprim och trimetoprimsulfa har t.ex. beskrivits kunna ge aseptisk meningit och encefalit med pleocytos i likvor. Antikroppar mot T-celler, OKT-3, som ges vid rejektion efter transplantation kan ge en bild som helt liknar den vid en virusorsakad serös meningit. Vid utsättning av läkemedlet försvinner dock symptomen inom något dygn. Många olika vaccinationer kan ge serös meningit/encefalit. Sådana reaktioner finns beskrivna för bl.a. vaccin mot morbilli, parotit, rubella och pertussis.

## Referenser

- Batchelor and Loeffler. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:1281-1288.
- Fredrikson S, Siden Å, Nennesmo I. Akut hemorragisk leukoencefalit förväxlas ofta med herpesencefalit. *Läkartidningen* 1989; 86:4250-4253.
- Kennedy PGE. Viral encephalitis. *J Neurol* 2005; 252:268-272.
- Omuro AMP et al. Pitfalls in the diagnosis of brain tumours. *The Lancet Neurology* 2006; 5:937-948.
- Tenembaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007; 68:S23-S36.
- Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *The Lancet Neurology* 2013; 12:157-165.
- Whitley RJ, Cobbs G, Alford CA, Soong S-J, Hirsch M Connor JD, Corey L, Hanley DF.. Diseases that mimic Herpes Simplex encephalitis. *JAMA* 1989; 262:234-239.
- Åkesson E, Fredrikson S. ABC om multipel skleros. *Läkartidningen* 2004; 101:2489-2493.
- Jack Antel, Gary Birnbaum, Hans-Peter Hartung, Angela Vincent, *Clinical Neuroimmunology* Second Edition 2005.
- Karen L Roos. *Neurologic Infectious Diseases*. McGraw-Hill 2005.

# Neuroradiologi

---

## Neuroradiologiska metoder för diagnostik av intrakraniella och spinala virusinfektioner

### Allmänt

Endast några få virus som ger upphov till infektion i CNS leder till karakteristiska neuroradiologiska förändringar. Ett viktigt undantag är herpes simplexencefalit, där utbredningen av förändringarna och utseendet vid magnetisk resonanstomografi (MRT) kan vara närmast patognomona.

Den snabba utvecklingen av mer avancerade neuroradiologiska metoder, framför allt inom MRT, har ökat känsligheten för många patologiska processer. Med MRT tillåter karakteristik av förändringarna t.ex. avseende cellsvullnad, vasogena ödem och rubbningar i perfusion, men neuroradiologi kan inte säkerställa en etiologisk diagnos. Istället är neuroradiologins roll ofta att differentialdiagnostisera mot andra tillstånd såsom neoplastiska sjukdomar, ischemi, immunologiska processer eller komplikationer under intensivvård.

Hos starkt påverkade, medvetandesänkta patienter kan generell hjärnsvullnad ses. Normal Datortomografi (DT) utesluter inte intrakraniell tryckstegring.

### Remittering till neuroradiologiska undersökningar

Diversiteten i radiologins metoder har ökat snabbt, vilket innebär att sammansättningen av en undersökning med DT eller MRT kan ha åtminstone 10-20, ofta fler variationer. Undersökningens innehåll bestäms främst utifrån den kliniska situationen och frågeställningen, och i praktiken även utifrån patientens förmåga att medverka.

En remiss måste innehålla tillräckligt med relevanta anamnestiska uppgifter, neurologiska och andra kliniska fynd och en preciserad frågeställning. Uppgift om insjuknande och anamnesens längd kan ge vägledning rörande differentialdiagnostik t.ex. mellan abscess och tumör, herpes simplexencefalit och astrocytom eller en subakut infarkt. Ju mer specifika uppgifter desto mer optimerad neuroradiologisk undersökning varför god kommunikation mellan radiolog och kliniker är avgörande.

### Datortomografi (DT), internationellt CT

DT har god tillgänglighet i och med att metoden finns vid alla akutsjukhus och har rimligt korta väntetider. DT behåller därför sin etablerade roll vid utredning av misstänkta virala CNS-infektioner då annan genes till symptomen snabbt behöver uteslutas såsom abscess, tumör, blödningar eller infarkt. DT har god känslighet för expansiva processer supratentoriellt, relativt god för lillhjärns-processer, men kan vara otillräcklig för att påvisa engagemang av hjärnstam, sulci och cisterner. Sensitiviteten för diskreta ödem är lägre än för MRT. Vid infektionsmisstanke görs DT oftast med intravenös kontrast.

DT är en kollektion av metoder, där det också ingår tekniker som kan vara komplementära till basutredningen, som t.ex DT-angiografi som visualiserar artärerna kring circulus Willisii och på halsen, durala vensinus och konvexitetsvenor. Det finns också tekniker anpassade för processer i skallbas, mellanöra, mm.

### Magnetresonanstomografi (MR, MRT)

MRT kan ersätta DT som primär utredningsmetod vid misstanke om CNS-infektion. Skärpt uppmärksamhet krävs av den som remitterar till MRT avseende kontraindikationer. MRT har klart högre sensitivitet och något högre specificitet jämfört med DT, och detta motiverar en trend att allt oftare betrakta MRT som förstahandsmetod vid radiologisk utredning av misstänkta infektioner, tumörer och flera andra stora



sjukdomsgrupper i CNS. En snabb utveckling av både erfarenhet och tekniker har skett och fortsätter, framförallt av komplementära tekniker inom MR-området. MRT är dominerande metod i utredningen av t ex encefaliter.

### *Karakteristik*

Signalmönstret eller tätheten i en patologisk process bygger fortfarande i stor utsträckning på T1- och T2-viktade bilder, ibland med preparationspulser för att öka kontrasten (t.ex. FLAIR, som framhäver bl.a. ödem). Utvecklingen av sådana bildtekniker inom MR går för närvarande (2015) i riktning mot förbättrad signal, högre geometrisk upplösning, ökad användning av 3-dimensionell insamling av bilderna (vilket har både för- och nackdelar) och bättre stabilitet mot patientrörelser. Radikalt "nya" vävnadskontraster inom MRT är däremot sällsynta.

Patologisk kontrastuppladdning är ett värdefullt men ospecifikt fenomen. Uppladdning kan vara uttryck för olikartade processer som inflammation, neovaskularitet i tumörer, läckage ur defekta kapillärer i subkroniska infarkter och utlösas av osmotiska störningar. Extra-cerebralt kan onormal uppladdning återspegla t.ex. en leptomeningeal inflammation, tumörseeding, perivaskulär inflammation, förtjockad dura efter trycksänkning vid lumbalpunktion mm. De klassiska teknikerna kompletteras numera ofta med mer fysiologiskt vinklade metoder.

### *Diffusion*

Diffusionen, d.v.s. rörlighet av protoner i extracellulärvätskan, kan analyseras med MR och ger ofta differentialdiagnostisk hjälp. Diffusionen kan vara inskränkt, vid t.ex. cytotoxiskt ödem, respektive ökad vid vasogent ödem. Cytotoxisk typ av ödem kan ses vid flera slag av encefaliter, i smältningar i bakteriella abscesser, i områden av akut demyelinisering, i akuta infarkter, m.fl., och emellanåt i lågdifferentierade tumörer. Överlappning av diffusionsmönstren mellan sjukdomsgrupper är vanliga.

### *Perfusion*

Perfusionen i form av blodvolym, blodflöde och cirkulationstid kan bedömas kvalitativt, med kontrastmedel, men inte mätas kvantitativt. Den viktigaste användningen finns bland vaskulära sjukdomar, men perfusionsbedömning kan också bidra till differentiering mellan malign tumör och abscess. Relevansen vid misstänkt virusinfektion i CNS är däremot tveksam.

Flödande blod i större artärer eller vener kan avbildas med MRT, men med lägre precision än DT-angiografi och betydligt sämre detaljupplösning än konventionell angiografi.

Oklusioner i durala vensinus avbildas bra med anpassade bildserier med både DT och MRT, förutsatt att en klinisk (eller bildmässig) misstanke framkastats, och anpassade bildserier kunnat läggas till.

DT-angiografi av medelstora intrakraniella artärer har generellt en måttligt god känslighet för vaskulitengagemang, om kaliberväxlingar påvisas. 2:a-3:e ordningens förgreningar kan visualiseras, men mindre kärl går inte att bedöma. Låginvasiv angiografi av artärerna med MRT har generellt lägre känslighet för vaskulitengagemang, bl.a. till följd av inhomogeniteter i signal och lägre geometrisk upplösning. I större cerebrala artärer, ned till 1:a - 2:a ordningens förgreningar av circulus Willisii, kan sådana förändringar ibland gå att visualisera.

Inflammatoriska förändringar i kärlväggar är en diagnostisk utmaning. Lovande bildtagningstekniker med MR har utvecklats och är användbara i ett kliniskt sammanhang, men ännu är kunskapsunderlaget för tolkning ofullständigt. Bildmässiga kriterier för att skilja inflammatoriska förändringar från ateroskleros eller vasospastiska tillstånd är inte fullt etablerade.

### *Likvorflöde*

Likvorflöden kan visualiseras med MRT som hjälp för bedömningen vid tveksamhet t.ex. om kommuniserande hydrocefalus föreligger.

MR-spektroskopi kan mäta ett begränsat antal metaboliter i hjärnan, och ställer stora krav på både analys av data och på insamlingstekniken. Vid obehandlade bakteriella abscesser kan metoden någon sällsynt gång vara ett komplement till en svårtolkad diffusionsundersökning, men har annars ofta så låg specificitet att den sällan har större värde.

Både vid DT och MRT ingår i diagnostiken av intracerebrala processer s.k. mönsterigenkänning ("pattern recognition"). Lokalisation, täthet, signalmönster, ödemets typ och utbredning, cystor eller nekroser är alla viktiga. Sammanvägning av neuroradiologiska fynd och anamnestiska uppgifter ger differentialdiagnostiska alternativ.

MRT har inneburit en ökning av specificiteten. Förhoppningar om förbättrad differentialdiagnostik med nya MR-baserade tekniker har delvis infriats, t.ex. med diffusionsbilder, medan perfusion och protonspektroskopi ofta har litet värde. Dessa metoder har i de flesta fall visat så stor överlappning mellan infektioner av olika slag och gentemot andra sjukdomsgrupper att de diagnostiska vinsterna är begränsade.

## **Neuroradiologiska fynd vid olika virusinfektioner i CNS**

### *Herpesencefalit*

MRT är känsligare i tidigt skede (ofta efter 1-2 dagar) jämfört med DT (kan dröja till upp till 3-5 dagar). Svullnad av cortex ses i limbiska systemet, vanligen med början i främre temporalloben och i insulas bark, ibland i gyrus cinguli eller andra delar av frontalloberna. Signalförändringar finns vanligen bilateralt, men ofta asymmetriskt. Drabbade områden kan visa inskränkt diffusion (cytotoxisk ödemtyp) i akutskedet. Ofta ses ett hemorragiskt inslag, som kan uppträda efter 3-4 dygn. Kontrastuppladdning uppträder ofta senare i förloppet.

Vanliga differentialdiagnoser är stroke, lågradigt astrocytom, passagära signalförändringar efter partiellt status epilepticus och autoimmuna reaktioner såsom ADEM eller paraneoplastisk limbisk encefalit.

### *Varicella zostervirus (VZV)*

Vid VZV-infektion i CNS är ofta CT och MRT hjärna utan förändringar. När patologiska förändringar ses kan de vara multifokala eller diffusa och återfinns såväl kortikalt som i vit substans och på gränsen mellan dessa. MR kan detektera förändringar i ett tidigare skede och de flesta förändringarna är ischemiska, men kan vara hemorragiska. MRT med diffusionssekvenser är den mest sensitiva metoden. Vid VZV-vaskulopati kan CT- eller MRT-angiografi användas eller konventionell angiografi. CT- och MR-angiografi är mindre känsliga metoder än konventionell angiografi speciellt vid småkärls-engagemang. De vanligaste stora cerebrala artärerna som drabbas är a. cerebri media och anterior och a. carotis externa och interna. Typiska angiografiska förändringar är unilaterala, segmentella konstriktioner, ibland med poststenotiska dilatationer. Mer sällan ses manifesta hjärninfarkter. En negativ angiografisk undersökning utesluter dock inte vaskulit i CNS. Vid Ramsay Hunt syndrom kan kontrastuppladdningar ses på MR kring sjunde och/eller åttonde kranialnerven.

### *TBE*

Radiologiska fynd saknas ofta eller är ospecifika och mycket subtila, även vid mycket svåra kliniska symptom. Om signalförändringar över huvud taget blir synliga kan de ses i bakre thalamus eller mesencephalon som diskreta ödem. Förändringar i basala ganglier eller ryggmärg har också beskrivits.

### *Enterovirus*

Frånvaro av radiologiska fynd är regel och utesluter inte den kliniska diagnosen. I de fåtal fall när neuroradiologiska fynd föreligger vid enterovirusencefalit ses förändringar företrädesvis i bakre medulla oblongata, mesencephalon, nucleus dentatus, och ryggmärg. Virala meningiter till följd av denna grupp av virus kan någonsin ge en påvisbar leptomeningeal reaktion.

### *JC-virus, progressiv multifokal leukoencefalit (PML)*

Signalförändringar perifert i den vita substansen, med juxtacorticalt engemang vilket annars är relativt ovanligt, kan leda till att diagnosen misstänks radiologiskt, särskilt om immunsuppression eller immunmodulerande behandling finns angiven i remissen. Multipla förändringar är vanligen asymmetriska och saknar ofta expansivitet. Om en aktiv demyelinisering pågår i gränsen mot normal vit substans, kan inskränkt diffusion ses där, som en ledtråd till diagnosen, eller mer sällsynt en vag kontrastuppladdning i fronten av myelindestruktionen. Differentialdiagnoser: MS, degenerativa subcorticala förändringar till följd av småkärlssjukdom (oftast symmetriska), vaskuliter.

### *Neuroradiologi vid myelit*

Lepto-meningeala reaktioner, kontrastuppladdning kring ryggmärg och rötter, kan ses vid infektioner med virus eller bakterier, "tumörseeding", postoperativt, efter lumbalpunktion eller som led i en immunologisk reaktion som t.ex. Guillain-Barrés syndrom. Specificiteten hos ett sådant MRT-fynd är således ofta låg.

### *Virala infektioner i ryggmärgen*

Oftast kan virusmyelit inte påvisas med MRT, men ger i så fall signalökningar på T2-viktade bilder. Lokalisationen och mönstret för sådana förändringar är ofta svåra att analysera p.g.a. ryggmärgens ringa tvärsnittsytan i förhållande till den geometriska upplösning man kan nå med undersökningstider som patienter kan tolerera. Bland differentialdiagnoserna finns autoimmuna transversella myeliter, ADEM eller MS-lesioner, SLE-myeliter, sarkoidos och intramedullära tumörer.

I ryggmärgskanalen är MRT:s roll vid misstänkt virusinfektion därför ofta att utesluta andra orsaker, t.ex. expansiv process, och specificiteten är annars vanligen låg.

## **Neuroradiologisk uppföljning**

Uppföljning av virusinfektioner i CNS med neuroradiologiska undersökningar är oftast inte nödvändig, men är indicerad vid nyttillkomna neurologiska symptom. Om patienten utvecklar kliniska tecken på stark hjärnsvullnad kan bedömning av utrymmet i cisterner, ventriklar och fåror utgöra underlag för beslut om kirurgisk intervention. Dock kan inte DT utesluta högt intrakraniellt tryck. Vid relaps av herpesencefalit kan nyttillkomna förändringar vara svåra att skilja från de initiala vävnadsskadorna och diffusionsbilder kan vara av värde.

## **Referenser**

1. Osborn A G (ed). Osborn's Brain. Imaging, pathology and anatomy Amirsys 2013.
2. Atlas S C (ed) Magnetic resonance imaging of the brain and spine. (4. edition) Lippincott Williams & Wilkins 2009.
3. Hähnel S (ed) Inflammatory diseases of the brain. Diagnostic imaging series, Springer 2009.
4. Sener RN. Herpes simplex encephalitis: Diffusion MR imaging findings. Comput Med Imaging Graph 2001; 25(5): 391-7.
5. Tali T (ed). Viruses and prions in the CNS. Neuroimaging clinics of North America 2008; 18 (vol 1).
6. Tien RD, Felsberg GJ, Osumi AK. Herpesvirus infections of the CNS: MR findings. Am J Roentgenol 1993; 161(1): 167-176.

## Encefalit och EEG

### Allmänt

Neuron och subkortikala nervbanor interagerar ständigt och ger upphov till de normala rytmerna i EEG (elektroencefalogram). Tillstånd som negativt påverkar denna interaktion kan förändra den kortikala aktiviteten, vilket ger upphov till EEG-avvikelser. Tecken på störd cerebral funktion, så som det återspeglas i generella eller fokala förändringar i EEG, har en mängd orsaker: infektiösa tillstånd i hjärnan, hypoxisk-ischemisk encefalopati, skalltrauma, hjärntumör, metabolisk sjukdom, läkemedel och koma. Vid många tillstånd är EEG-förändringarna ospecifika, medan vissa tillstånd ger specifika förändringar. I allmänhet, vid störd cerebral funktion, ses i bakgrundsaktiviteten förändringar i frekvenser och/eller amplituder, och det kan förekomma rytmisk eller oregelbunden aktivitet.

EEG vid encefalit är nästan alltid avvikande i den akuta fasen och visar diffus eller fokal högvoltig långsam aktivitet som kan vara rytmisk eller icke-rytmisk. Graden och omfattningen av förlångsamningen återspeglar intensiteten av parenkypåverkan. De flesta encefaliter visar inget specifikt EEG-mönster.

Epileptiform aktivitet kan finnas både vid fokal och generell encefalit, och kan då antingen vara interiktal (dvs. utan anfall) eller ge anfall (iktal), både kliniska och subkliniska. Ett subkliniskt fokalt status epilepticus, som kan vara svårt att upptäcka kliniskt på en patient med encefalit, kan synliggöras med EEG. Därför är EEG indicerat vid alla oklara förvirringstillstånd. Läkningssprocessen kan också följas via EEG. Den kliniska förbättringen brukar föregå EEG-rytmernas förbättring/normalisering.

### Herpes simplexencefalit

Under de tidiga stadierna av sjukdomen ses bakgrundsaktiviteten på EEG oorganiserad med långsam oregelbunden aktivitet frontalt och/eller frontotemporalt på den engagerade sidan. Förlångsamningen kan snabbt bli spridd, med fortsatt frontal och frontotemporal dominans. EEG-avvikelsen övergår till ett fokalt mönster med lateraliserade skarpa eller långsamma komplex, vanligen mest tydligt temporalt. Dessa komplex utvecklas snabbt till PLEDs (periodic lateralized epileptiform discharges; periodiska komplex) som uppträder med 1-5 sekunders mellanrum. PLEDs ses vanligen så tidigt som 2-5 dagar efter sjukdomsdebuten. Senare under sjukdomen förändras PLEDs till utseende och frekvens och uppträder inte lika ofta. När infektionen läker ut ersätts PLEDs av fokala eller lateraliserade lågampplitudiga icke-rytmiska långsamma vågor. EEG-fyndet vid herpes simplexencefalit är inte patognomona för sjukdomen men talar starkt för denna typ av encefalit. Hos nyfödda med denna encefalit kan burst-suppressionmönster (aktivitet omväxlande med cerebral inaktivitet) uppträda.

### "Slow virus disease"

Subakut skleroserande panencefalit (SSPE) är en senkomplikation efter mässling och karakteriseras av myoklona kramper, progressiv demens och avvikande rörelsemönster. De typiska EEG-förändringarna består av generellt förlångsamnad aktivitet och bilateralt symmetriska periodiska komplex i form av högampplitudiga urladdningar med di- eller trifasiska stereotypa långsamma vågor. Vid Creutzfeldt-Jakobs sjukdom ses först förlångsamning som kan vara uni- eller bilateral och sedan uppträder trifasiska vågor under en period. Därefter försvinner dessa, och aktiviteten blir alltmer förlångsamnad.

# Neurorehabilitering

---

Det är väsentligt att man tidigt i efterförloppet av en encefalit eller meningoencefalit identifierar patientens behov av neurorehabilitering.

Slutenvårdsrehabilitering vänder sig till de patienter som inte har möjlighet att klara sig själva i hemmet. De behöver rehabilitering av grundläggande ADL-funktioner och skrivs ut antingen till självständigt boende eller till boende med stöd.

De patienter som, antingen direkt efter akut vård eller efter slutenvårdsrehabilitering, har möjlighet att klara sig självständigt ska vid behov få fortsatt rehabilitering inom öppen vård. Öppenvårdsrehabilitering är inriktad mot att kunna återgå i social gemenskap och arbete.

Då många av problemen efter en encefalit eller meningoencefalit drabbar de kognitiva processerna i hjärnan är det viktigt att dessa funktioner på ett basalt sätt kan tas upp både i anamnes och även grovt testas via infektionsmottagningarna i samband med återbesök. På så vis kan bedömningen av behovet för en remiss till neurorehabilitering säkerställas. Erfarenheten är att många patienter remitteras till neurorehabilitering för sent i förloppet. Patienterna har då hamnat i en svår situation både vad gäller social funktion och arbete där många av dessa problem hade kunnat lindras med rehabilitering i ett tidigare skede. Det är därför fundamentalt för den fortsatta handläggningen att kognitiva problem uppmärksammas vid uppföljning efter genomgången meningoencefalit och att kontakt med neurorehab etableras när kognitionsstörning ses.

## Rehabiliteringsprocessen

Processen för neurorehabilitering är likartad vid alla svenska kliniker och uppbyggd kring tvärprofessionella team med patienten i centrum. I teamet ingår läkare, sjuksköterska, undersköterska, logoped, fysioterapeut, psykolog, kurator, arbetsterapeut och sekreterare. Behandlingen startas med en rehabiliteringsmedicinsk utredning vars syfte är att kartlägga funktionsförändringar efter skada eller sjukdom i hjärnan. Utredningen består av tester för att få fram förändringar av fysiska-, psykiska-, kognitiva och språkliga funktioner.

Neurorehabilitering finns för barn, 0-18 år, och för personer i arbetsför ålder. De äldre behandlas inom geriatrisk rehabilitering.

Encefalit eller meningoencefalit kan ge en mängd olika skador där vissa är utmärkande för speciella agens, t.ex. minnesstörningar vad gäller herpes simplex och perifera nervskador vad gäller TBE. Vid neurorehabiliteringsenheter utreds kognitiva nedsättningar med en gemensam bedömning gjord av psykolog och arbetsterapeut, där psykologen testar enligt gängse metoder och arbetsterapeuten ser hur patientens kognitiva funktioner fungerar i praktiken. De språkliga funktionerna utreds av logoped och de fysiska av fysioterapeut och arbetsterapeut, de psykiska av psykolog och läkare. Nyttillkommet i utredningen är att man numer på vissa enheter gör en noggrann bedömning av visuella basfunktioner som synfält, dubbelseende och samsynsstörningar. Denna kartläggning av patientens funktionsnedsättningar leder till en individuell rehabiliteringsplan som innehåller lämpliga rehabiliteringsinsatser. Effekten av rehabiliteringen ska vara att läka eller hantera sin nedsättning för att så bra som möjligt kunna återta tidigare funktioner.

Även om varje skada är individuell framkommer ett tydligt mönster efter encefalit och meningoencefalit. Det domineras av en uttalad hjärntrötthet, svårigheter att hantera intryck, stressöverkänslighet, bländning och störning av samsyn som t.ex. påverkan på konvergensförmåga och ackommodationsstörningar.

## Kognitiva nedsättningar

Kognitiva problem är vanliga efter encefalit. Kognitiva nedsättningar syns inte utanpå och kan lätt förbli odiagnostiserade. Uppmärksamhetsproblem och svårigheter att hantera information är vanliga. Intrycken blir för många och kan inte sorteras. Uthålligheten är nedsatt och påverkar förmågan till uppmärksamhet. Det finns även minnesstörningar av både det man ser och det man hör, med inpräglingsproblem för nya intryck. Herpes simplex-infektioner är speciellt deletära för minnesfunktionen och kan ibland även ge retrograd amnesi, där tidigare lagrat material skadas och tidigare minnen går förlorade.

Kognitiva problem bedöms och tränas av psykolog och arbetsterapeut. Det finns dels metoder för träning av uppmärksamheten och arbetsminnet som har som mål att förändra hjärnans samspel med skapande av nya eller återbildande av gamla nätverk, dels strategier för att med andra delar av hjärnan hantera sina nedsättningar. För strategiinlärning delas behandlingen in i tre delar: gå igenom uppgiften som ska utföras, utföra den och sedan utvärdera hur det fungerade. Patientens får på detta sätt ökad insikt om sina begränsningar och lär sig varför det blir fel och hur man ska göra i stället. Att hantera nya strategier tar tid. Man måste dels träna in dem, dels använda dem mer automatiskt i sin vardag. En stöttande uppföljning av strategitillämpning via enstaka öppenvårdsbesök kan förstärka effekten av den mer intensiva rehabiliteringen.

En viktig del av rehabiliteringen är att ge patienten tid och stöd att hitta sig själv och finna en ny trygghet trots skadan. Att få hjälp på vägen mot att acceptera att livet har blivit annorlunda. De anhöriga och speciellt eventuella barn bör få både information men även möjlighet att samtala om hur konsekvenserna av patientens skada har påverkat hela familjen.

## Synstörningar

Förändringar av synfunktionen kan vara en del av trötthetsproblemet. Bländningsproblem irriterar och smärtar patienten hela den vakna tiden. Det blir svårt att klara lysrör, arbeta vid dator och se på TV och det blir direkt smärtsamt med solljus.

Syncentralen kan vara till stor hjälp för patienterna genom att skriva ut specialfärgade glasögon eller förändra ljusinställningar på datorn. Vissa patienter har även störningar av samsynen. De kan behöva träna konvergens, fokusering och ackommodation. En förbättring av dessa funktioner kan minska både trötthet och huvudvärk. Samsynsstörningar ger även effekt på patientens förmåga att läsa. När man tränar ögonmotoriken eller kompenserar bländningen, förbättras eller normaliseras läsförmågan.

## Hjärntrötthet

Hjärntrötthet är ett av de vanligaste restsymtomen av alla efter förvärvad hjärnskada. Den är multifaktoriell, eftersom många skilda förändringar ökar trötthet. Men det finns även en direkt skada som ger trötthet. Postencefalitisk trötthet är sedan länge ett känt fenomen, men orsaken till den så uttalade tröttheten efter infektioner är i stort sett okänd. Den ter sig lite ökad i jämförelse med hjärntrötthet efter annan skada och framför allt har den ett annat läkningsförlopp. Den allmänna beskrivningen av postinfektiös trötthet är att den kan finnas kvar 1-2 år efter insjuknandet och ibland ännu längre. Det är dock inte känt varför vissa patienter återhämtar sig medan andra har kvar en invalidiserande trötthet.

I Göteborg finns en forskargrupp som är inriktad på hjärntrötthet, framför allt efter traumatisk hjärnskada. De senaste åren har de lagt fram flera studier om medicinering och även givit ut patientinformationsmaterial om hjärntrötthet (1). Hypotesen bygger på att skullskada eller sjukdom i nervsystemet ger upphov till en neuroinflammation med störning i blod-hjärn-barriärfunktionen. Inflammatorisk aktivitet skulle kunna vara ett underlag för bristande kapacitet hos en av hjärnans stödjeceller, astrocyterna, att reglera och understödja nervcellernas glutamatsignaler, en signalering som är av stor betydelse för hjärnans informationsbearbetning och därmed inlärning och minne. Intressant är också att senare års forskning visat

att flera andra signalämnen är minskade vid skada och sjukdom i nervsystemet. Dessa signalsystem är dopamin, noradrenalin och serotonin; ämnen som har betydelse för koncentrationsförmåga och uppmärksamhet. (2).

Hjärntröttheten innebär en ökad uttrötthet och känslighet för sensoriska stimuli. Den påverkar livskvalitet och hindrar eller försvårar socialt umgänge och minskar arbetsförmåga. Rehabiliteringen av hjärntrötthet innebär analys av olika faktorer som kan förvärra tröttheten, medicinering samt inläring av återhämtningstekniker och strategier.

## **Medicinering**

Det finns en konsensus bland rehabiliteringsläkare för medicinsk behandling av olika hjärnskadesymtom (3). Behandlingen inriktar sig främst på påverkan av hjärnan via modulerande transmittorer såsom serotonin, noradrenalin och dopamin.

För att stärka förmågan att hantera stimuli används SSRI, SNRI samt dopaminerga preparat. Medicinerna minskar stresspåverkan och stärker uppmärksamhet. Det är viss skillnad mellan SSRI och SNRI, då SNRI teoretiskt borde öka vakenheten bättre genom sin noradrenerga påverkan. Det finns dock ännu inga studier som har påvisat detta.

Dopaminerga preparat riktar sig mer mot vakenhet och exekutiva funktioner och mindre mot stressfaktorer.

Det mest undersökta och mest effektiva preparatet mot vakenhetsstörning är metylphenidat, (Ritalin, Concerta). Det används i den kliniska vardagen mot ADHD, men även mot trötthet vid t.ex. MS. Trots bevisad effekt är det lite använt inom neurorehabilitering i Sverige. Det finns en osäkerhet om effekterna på hjärnan på lång sikt och det finns även farhågor om hur pass mycket man kan stimulera en skadad hjärna, då metylphenidat är en stark stimulerare. En annan orsak till att det inte används så mycket inom neurorehabilitering är att det ofta finns ett samband mellan traumatisk hjärnskada och missbruk. De studier som finns är vanligtvis utförda på små patientgrupper. 2014 kom resultatet på en studie från Göteborg (4) där man behandlat 24 personer med metylphenidat efter traumatisk hjärnskada. Preparatet hade god effekt på hjärntröttheten. Någon studie av effekt av metylphenidat på postinfektiös trötthet har ännu inte kommit. Mer studier behövs för att kunna klarlägga både effekt och biverkningar

## **Återhämtningstekniker/strategier**

Avslappning har länge använts inom rehabilitering som ett sätt att återhämta sig. Som exempel kan nämnas en teknik som benämns "medveten närvaro" eller "mindfulness", en metod inom psykoterapi och stresshantering. Goda resultat med minskning av hjärntrötthet för en grupp patienter efter traumatisk hjärnskada (TBI) har rapporterats med denna metod (5). Små korta avslappningstillfällen under dagen eller korta vilopausar ökar möjligheten att vara aktiv.

Strategierna som används vid hjärntrötthet inriktar sig på att anpassa den dagliga belastningen efter kapaciteten med hjälp av ett strukturerat liv, lagom mycket aktiviteter och god sömnkvalitet. Patienterna får genom diskussion och ibland hem- och arbetsplatsbesök hjälp med struktur samt att minska störande intryck som buller, dåligt ljus eller annat som en hjärntrött person är extra känslig för. Strategier kan vara ljud- och ljusdämpning, hörselskydd, avskärmning och beteendestrategier.

## **Forskning inom neurorehabilitering**

För att långsiktigt nå fortsatt framgång inom den kliniskt orienterade forskningen inom neurorehabilitering krävs en nära samverkan med relevant grundforskning inom fältet. Forskargrupper arbetar med frågeställningar relaterade till hjärnans plasticitet och regenerativa förmåga. Kunskapsutvecklingen har under senare år varit mycket snabb och förutsättningarna för integrerade experimentella och kliniska projekt har

ökat markant. Exempel på områden som belyses är betydelsen av berikade stimulerande miljöer och aktiviteter, farmakologisk behandling i syfte att stimulera plasticitet och regeneration, kost och nutrition för neuroprotektion och reparation, transkraniell magnetstimulering (TMS) som behandlande modalitet, biomarkörer som prediktorer för prognos och funktion och mutationer i mänskligt genom för prediktion och prognos.

Behovet av gränsöverskridande forskning är mycket stort och ett område som särskilt förtjänar att lyftas fram är det snabbt växande fältet för avbildningstekniker.

#### **Referenser:**

1. B. Johansson, L. Rönnbäck. "Om hjärnan inte orkar - en bok om hjärntrötthet.", 2014, Recito Förlag.
2. B Johansson, L Rönnbäck. <http://www.mf.gu.se/forskning/forklaringsmodell/>,
3. J. Lexell, M. Lindstedt, A.Sörbo, C. Tengvar. "Farmakologiska möjligheter vid hjärnskadebehandling", Läkartidningen 2007-08-29, nr 35.
4. "Evaluation of dosage, safety and effects of methylphenidate on posttraumatic brain injury symptoms with focus on mental fatigue and pain.", B. Johansson, AP. Wentzell, P Andréll, J. Odenstedt, C Mannheimer, L. Rönnbäck. Brain Inj. 2014;28(3): 304-10.
5. Johansson, B., Bjuhr, H., & Rönnbäck, L. (2013). Evaluation of an Advanced Mindfulness Program Following a Mindfulness-Based Stress Reduction Program for Participant Suffering from Mental Fatigue After Acquired Brain Injury. Mindfulness, 2015; 6: 227-33



## Anmälningssplikt

Misstänkta och bekräftade fall av viral meningoencefalit är anmälningsspliktiga enligt Smittskyddslagen (2004:168). Anmälningssplikten regleras av Socialstyrelsens falldefinition som anpassats till gemensamma kriterier inom EU för att möjliggöra en jämförbar statistik, se faktaruta. Eftersom TBE-infektioner är så vanliga har de fått en egen falldefinition. Det framgår av definitionerna att det är den kliniska diagnosen som är anmälningsspliktig och följaktligen att även fall utan fastställt etiologiskt agens skall anmälas. Det är angeläget att den kliniska anmälan innehåller information om den kliniska bilden för att anmälningarna skall kunna ge meningsfull och användbar information och möjlighet till nationell sammanställning.

## Polio

Polio är inte bara anmälningsspliktig utan även klassad som en allmänfarlig sjukdom. För att säkerställa att poliovirus inte importeras till Sverige skall polioorsakad infektion uteslutas vid virusorsakad meningoencefalit. Detta regleras i en särskild föreskrift från Folkhälsomyndigheten (HSLF-FS 2015:5) enligt följande:

- 1§ En läkare som ställer diagnosen virusorsakad meningoencefalit skall sända ett avföringsprov från patienten till ett virologiskt laboratorium för analys.
- 2§ Ett virologiskt laboratorium skall vid säkerställd enterovirusorsakad meningoencefalit eller vid fynd av enterovirus skicka avföringsprovet respektive enterovirusisolatet till Folkhälsomyndigheten för att få provresultatet bekräftat.
- 3§ De laboratorier som utför enterovirusdiagnostik skall delta i det kvalitetsarbete som Folkhälsomyndigheten svarar för på detta område.

I ett brev från Folkhälsomyndigheten som i augusti 2015 skickades till alla infektionskliniker, kliniska mikrobiologiska laboratorier och smittskyddsenheter förtydligades detta enligt följande:

- Skicka alltid avföringsprov alternativt enterovirusisolat vid säkerställd enterovirusorsakad meningoencefalit till Folkhälsomyndigheten för typning.
- Tänk på polio i diagnostiken av oklara förklaringssymtom och serösa meningiter.
- Avföringsprov har enligt WHO den högsta sensitiviteten för påvisning av polio.

Vid meningoencefalit av annan säkerställd etiologi, exempelvis TBE eller HSV, behöver alltså inte något avföringsprov skickas.

## Epidemiologi

Sedan virala meningoencefaliter blev en anmälningsspliktig sjukdom 2004 har antalet fall ökat och 2014 anmäldes 908 fall. Fördelningen mellan olika agens har sett ungefär likadan ut de senaste åren och utgörs till ungefär en tredjedel av TBE, en tredjedel av enterovirus, en tredjedel av herpesvirusgruppens virus och endast enstaka fall av andra virus. Hur fördelningen mellan olika kliniska bilder – meningit, encefalit, allvarlighetsgrad m.m. – ser ut är okänt då dessa uppgifter ofta saknas i smittskyddsanmälan. Från och med hösten 2015 är anmälningsformulären uppdaterade med förbättrade möjligheter att ange klinisk bild under rubriken Neurologisk manifestation, vilket förhoppningsvis kan ge bättre statistik framöver.

För TBE finns en betydande geografisk snedfördelning över landet och närmare hälften av antalet fall kommer från Stockholms län. I herpesvirusgruppen dominerar herpes simplex och varicella-zostervirus.

Varför antalet rapporterade meningoencefaliter ökar är ofullständigt känt. För TBE föreligger sannolikt en verklig ökning av antalet sjukdomsfall, men för övriga virus bedöms ökningen i första hand bero på ökad provtagning, förbättrad diagnostik och ökad benägenhet att anmäla.

Sannolikt sker fortfarande en betydande underrapportering av antalet fall. Framför allt gäller det fall utan säkerställt etiologiskt agens som bara utgör ca 10 % av antalet anmälda fall, men som i de flesta större sammanställningar av kliniska fall uppgår till runt 50 %.

## **Faktaruta: Folkhälsomyndighetens falldefinitioner för anmälan enligt smittskyddslagen**

### **Misstänkt fall av viral meningoencefalit**

Isolering av specifikt virus i kliniskt prov annat än likvor eller hjärnmaterial (t.ex. blåsor eller feces) och/eller

Epidemiologiskt samband

+ klinisk bild förenlig med diagnosen

+ pleocytos i likvor eller neurologiska symtom förenliga med encefalit/meningoencefalit, även utan pleocytos

### **Bekräftat fall av viral meningoencefalit**

Ett laboratorieverifierat fall, dvs minst ett av följande:

- isolering av specifikt virus i likvor (eller post mortem i hjärnmaterial)
- påvisande av specifikt virus nukleinsyra i likvor (eller post mortem i hjärnmaterial)
- påvisande av specifikt antikroppssvar i likvor som indikerar aktuell infektion
- meningoencefalit med påvisande av specifikt antikroppssvar i serum eller likvor som indikerar aktuell infektion

### **Misstänkt fall av TBE**

Epidemiologiskt samband

+ klinisk bild förenlig med diagnosen

+ pleocytos i likvor eller neurologiska symtom förenliga med encefalit, även utan pleocytos

+ påvisande av TBE-specifika IgM-antikroppar i serum

### **Bekräftat fall av TBE**

Ett laboratorieverifierat fall, dvs minst ett av följande:

- påvisande av TBE-specifika IgM- och IgG-antikroppar i serum
- isolering av TBE-virus i likvor (eller post-mortem i hjärnmaterial)
- isolering av TBE-virus i serum
- påvisande av TBE-virus nukleinsyra i serum
- påvisande av TBE-specifika IgM-antikroppar i likvor
- påvisande av serokonversion eller signifikant titerstegring av TBE-specifika antikroppar i parade sera