

Patient med TBE förbättrades snabbt vid behandling med kortison

EVIDENS SAKNAS DOCK FÖR VÄRDET AV IMMUNMODULERANDE TERAPI

En 79-årig man sökte vårdcentral under sensommaren efter att samma dag ha vaknat med dubbelseende. Han var tidigare frisk och ovaccinerad mot TBE. Ett par veckor tidigare hade han plockat bort en fästing från låret och efterföljande vecka känt muskelsmär och trötthet, som han misstänkte var influensa. Från vårdcentralen remitterades patienten till S:t Eriks ögonsjukhus i Stockholm, där ögonläkare konstaterade horisontell diplopi med abducensparens på vänster öga.

Patienten skickades av ögonläkaren vidare till medicinakuten vid Danderyds sjukhus, Stockholm, med frågeställningen temporaliserterit. På akutmottagningen noterade medicinjournen, förutom ovan nämnda symtom, att patienten var konfusorisk och hade tydliga balanssvårigheter med falltendens bakåt vid Rombergs prov, även med öppna ögon. Kropps-

Carl Wengse, ST-läkare
● carl.wengse@sll.se

Susanna Hallberg, specialistläkare; båda medicinkliniken

Jesper Ericsson, överläkare

Johan Ursing, docent, överläkare; båda infektionskliniken; samtliga Danderyds sjukhus, Stockholm

HUVUDBUDSKAP

- Fästingburen encefalit (TBE) orsakas av ett virus som finns i tre subtyper: västlig, sibirisk och Fjärran Östern-subtyp.
- TBE i Sverige orsakas av den västliga subtypen och karakteriseras av bifasiskt insjuknande med influensaliknande symtom följt av CNS-påverkan.
- Både direkt infektion av neuronerna och neuroinflammation har föreslagits orsaka CNS-symtomen vid TBE, men patofysiologin är inte klarlagd.
- Kliniska observationer från endemiska områden i Europa indikerar att kortison kan ge snabb symtomlindring vid TBE, men detta har inte påvisats i befintliga studier.
- Detta patientfall beskriver hur en patient oavsiktligt behandlades med kortison vid en TBE-infektion och snabbt förbättrades.

»Morgonen därpå hade abducensparens gått i regress. Patienten var orienterad, afebril och uppegående på avdelningen utan balanssvårigheter. Han beskrev sig själv som helt återställd ...«

temperaturen var då 40 °C. Blodprov visade SR 60 mm, CRP 15 mg/l och LPK $11,6 \times 10^9/l$. Undersökning med DT-hjärna utan kontrast visade inget patologiskt.

Kontakt togs med reumatologkonsult, som rekommenderade kortisonbehandling med metylprednisolon (Solu-Medrol) 500 mg intravenöst 1 gång per dygn i 3 dygn för temporaliserterit, även om misstanken var svag.

Patienten lades in på internmedicinsk avdelning där lumbalpunktion genomfördes, vilken visade LPK $14 \times 10^6/l$ med $4 \times 10^6/l$ neutrofiler och $10 \times 10^6/l$ monocyter. Glukos- och albuminhalterna var normala.

Parallellt med kortisonbehandlingen ordinerade avdelningsläkaren även intravenös behandling med aciklovir 750 mg och cefotaxim 1 g 3 gånger per dygn för eventuell herpesencefalit respektive sepsis. Samtliga läkemedel administrerades då patienten kom till avdelningen på kvällen, runt klockan 18. Morgonen därpå hade abducensparens gått i regress. Patienten var orienterad, afebril och uppegående på avdelningen utan balanssvårigheter. Han beskrev sig själv som helt återställd och ville åka hem men råddes att stanna kvar.

I blodprov dagen efter ankomsten var CRP 19 mg/l och LPK $15 \times 10^9/l$. Risken för bakteriell infektion bedömdes som svag, varför cefotaxim sattes ut. Därefter inkom ett negativt provsvar på herpes-PCR i likvor och även aciklovir sattes ut. Den intravenösa kortisonbehandlingen fortsatte i 3 dygn. Det fjärde dygnet gavs i stället peroralt prednisolon, 50 mg, enligt behandlingsschemat för temporaliserterit. Samma dag fick patienten åter feber, 40 °C, men var i övrigt kliniskt opåverkad.

5 dygn efter ankomsten bedömdes patienten av reumatolog, som tyckte att varken anamnes eller status överensstämde med temporaliserterit, varför denna differentialdiagnos avskrevs. Samma dag inkom positivt provsvar för TBE-IgM och -IgG i serum. Diagnosen TBE ställdes genom detta provsvar, med bifasiskt insjuknande och fästingexponering i högriskområde. I serum och cerebrospinalvätska fanns inga påvisbara antikroppar för Borrelia.

Under efterföljande natt, sjätte vård dygnet, ramlade patienten på avdelningen. Vid undersökning av jourläkaren sågs hängande höger mungipa och ögonlock, sänkning vid armar framåt sträck höger sida samt inskränkt ögonmotorik på vänster öga. Påföljande dag hade dessa symtom gått i regress helt, och un-

dersökning med MR-hjärna med kontrast visade inget patologiskt.

Kortisonbehandlingen sattes ut helt efter 6 dagar, och patienten flyttades över till infektionsavdelning för vidare observation. Där var patienten välmående och skrevs ut 2 dagar senare, totalt 8 dygn efter ankomsten.

3 dagar efter utskrivning blev patienten trött och illamående, varför han blev återinlagd på infektionsavdelningen. Hypokalemi (kalium 2,7 mmol/l) konstaterades och behandlades. Patienten blev successivt pig-gare och skrevs ånyo ut efter ytterligare 3 vård dygn. Vid återbesök 3 veckor senare var patienten kliniskt helt återställd och visade inga tecken till neurologiska restsymtom. Avslutande kontroll hos ögonläkare var invändningsfri, och patienten är inte planerad för ytterligare uppföljningar.

DISKUSSION

Fästingburen encefalit (TBE) är en virussjukdom som sprids via fästingar. Viruset (TBEV) delas in i tre subtyper utifrån sitt genom: västlig, sibirisk och Fjärran Östern-TBEV [1]. Namnen kommer från subtypernas huvudsakliga geografiska utbredning, och den västliga subtypen är vanligast i Europa. Den sibiriska subtypen är vanligast i Ryssland, medan Fjärran Östern-TBEV framför allt finns i östra Asien och Japan, men deras geografiska utbredning överlappar varandra [2].

De genetiska skillnaderna mellan virusets subtyper är små, men sjukdomen de orsakar skiljer sig avseende svårighetsgrad [1, 2]. Fjärran Östern-TBEV orsakar den allvarligaste sjukdomen med ofta svåra neurologiska symtom och hög mortalitet, 30 procent jämfört med upp till 2 procent för den västliga subtypen och 3 procent för den sibiriska [3-5]. Den västliga subtypen, som är endemisk i Sverige, orsakar den lindrigaste sjukdomen [5, 6].

I Sverige ses infektioner framför allt längs kustområdena i Uppland, runt Väneren och Vättern [6]. Antalet rapporterade fall av TBE i Sverige har ökat sedan 1990-talet, en trend som ses även i Europa [6, 7]. År 2015 rapporterades 269 fall i Sverige, och majoriteten av dessa patienter hade smittats i Stockholms, Uppsala och Södermanlands län [6].

Oftast subklinisk infektion

TBE är oftast en subklinisk infektion. I en svensk populationsstudie av 346 individer i ett område endemiskt för TBE hade endast 25 procent av dem med antikroppar mot TBEV haft uppenbara infektionstecken [8].

Symtomatisk TBE debuterar efter 4-28 dagars (median 8 dagar) inkubationstid och har ett bifasiskt förlopp i varierande frekvens beroende på virussubtyp (72-87 procent för den västliga, 21 procent för den sibiriska och 3-8 procent för Fjärran Östern-TBEV) [9].

Typiska debutsymtom är feber, trötthet, huvudvärk och myalgi i 2-10 dagar (median 5 dagar) [10]. Vid bifasiskt insjuknande inträder sedan 1-21 dagars (median 7 dagar) symtomfrihet innan de neurologiska symtomen debuterar [5, 10]. TBE kan orsaka meningit och encefalit med eller utan myelit, vilket gör den kliniska bilden mångsidig och ibland svårtolkad [5, 10, 11].

Diagnosen TBE baseras normalt på symtom och förekomst av IgM-antikroppar mot TBE-viruset i serum (96 procents sensitivitet efter symtomdebut) [12]. Det finns ingen specifik behandling, däremot finns ett säkert och välbeprövat vaccin som ger 96-99 procents skydd mot infektion [8, 10, 12].

Cirka 30-40 procent av TBE-patienter med CNS-påverkan får neurologiska restsymtom som står i relation till den initiala sjukdomens svårighetsgrad [5, 9, 10, 12, 13]. Barn och yngre tenderar att ha ett lindrigare akut sjukdomsförlopp än äldre patienter, som ofta får svårare sjukdom [5, 12, 13]. Restsymtomen efter TBE hos barn har i nya studier visat sig vara mer omfattande än man tidigare trott med framför allt kognitiva nedsättningar [14]. Dödligheten vid TBE är 0,5 procent i Sverige [5, 12].

Patofysiologin inte helt känd

Patofysiologin för TBE och mekanismerna bakom hur viruset når det centrala nervsystemet är inte helt kända. Det går oftast inte att påvisa TBEV i likvor under pågående CNS-symtom, men höga nivåer av proinflammatoriska cytokiner och kemokiner har detekterats [15-17].

Vid senare analys av cerebrospinalvätskan från patienten i vår fallbeskrivning kunde TBEV inte påvisas med PCR. I biopsier post mortem från CNS vid letal TBE hos möss och människor ses aktiverade cytotoxiska T-lymfocyter runt neuronerna både med och utan antigener mot TBEV [18]. Dessa fynd indikerar att CNS-skadorna vid TBE delvis är immunmedierade [15-18].

Två retrospektiva studier av kortisonbehandling

Kliniska observationer och fallbeskrivningar från delar av Europa där TBE är endemisk rapporterar att kortison givit snabb symtomlindring [12, 19]. Mot bakgrund av detta används kortisonbehandling för TBE i vissa länder, exempelvis Lettland som har fler TBE-fall än Sverige årligen [12, 19].

Kortisonbehandling vid TBE har dock inget stöd i kontrollerade studier. I två retrospektiva studier från Lettland och Polen påverkade kortisonbehandling av TBE-patienter varken konvalescensen eller risken för att utveckla restsymtom [12, 19].

I den lettiska studien behandlades 81 av 131 TBE-patienter med dexametason i doser från 6 till 32 mg. Av patienterna med meningoencefalomyelit fick 100 procent kortisonbehandling jämfört med 70,7 procent av patienterna med meningoencefalit och 39,7 procent av dem med meningit. Kortisonbehandlade patienter

»Det går i oftast inte att påvisa TBEV i likvor under pågående CNS-symtom, men höga nivåer av proinflammatoriska cytokiner och kemokiner har detekterats ...«

vårdades längre på sjukhus än de som fick symtomatisk behandling [12].

I den polska studien behandlades 407 av 687 TBE-patienter med dexametason i samma dos (6-32 mg). I denna studie gavs kortison till 78,3 procent av patienterna med meningoencefalomyelit, 69,9 procent av dem med meningoencefalit och 54,8 procent av patienterna med meningit. De patienter som behandlats med kortison <10 dygn vårdades lika länge på sjukhus som de som inte fick någon kortisonbehandling. För de patienter som fick kortisonbehandling >10 dygn var vårdtiden signifikant längre [20].

Studierna är icke-randomiserade och begränsas av att de svårast sjuka patienterna kortisonbehandlats i större utsträckning än patienter med lindrigare debutsymtom [12, 19].

Således saknas data som styrker användandet av kortison vid TBE, medan biverkningar vid kortisonbehandling är väl beskrivna [21]. Mer allmänt är evidensen för kortisonbehandling vid virala CNS-infektioner begränsad [12, 22]. Enstaka studier har visat positiv effekt av kortison som adjuvant behandling till aciklovir vid herpesencefalit och varicella zoster-orsakad kranialnervspares [23-26].

Ytterligare studier av immunologin behövs

Vårt fall visar hur en 79-årig man med TBE oavsiktligt behandlats med hög dos kortison. Insjuknandet debuterade med abducensparet, och vid inskrivningen på sjukhus senare samma dag var patienten även högfebril och hade utvecklat konfusion och balanssvårigheter förenligt med encefalit. Patienten var i princip återställd inom 1 dygn trots att han i och med sin ålder och symtomprogress hade hög risk för svår sjukdom och restsymtom [8, 9, 13].

Den dos kortison patienten fick är tillräcklig för att dämpa inflammatoriska processer i CNS; som jämförelse kan nämnas att samma dos har effekt vid akuta MS-skov [20]. Den ekvipotenta kortison dosen i vårt fall är också högre än den som användes i ovan citerade studier [27]. Patientfallet överensstämmer med tidigare observationer att kortisonbehandling ger snabb symtomlindring vid TBE [12, 19].

Detta är bara ett fall, och det är oklart hur denna patients TBE skulle ha utvecklats utan kortisonbehandling. Avsaknaden av MR-förändringar och den snabba förbättringen kan tolkas som att patienten inte hade encefalit utan lindrigare meningit eller att kortisonbehandlingen förhindrade utveckling av patologi.

Att patientens abducensparet blev dramatiskt förbättrad är intressant med hänsyn till den gynnsamma effekten av kortisonbehandling vid perifer facialisparet [25, 26, 28].

Evidens för kortisonbehandling av TBE saknas, men kliniska observationer likt detta fall påvisar vikten av ytterligare studier rörande immunpatologin vid TBE och den potentiella effekten av immunmodulerande behandling. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2017;114:ELAI*

REFERENSER

- Ecker M, Allison SL, Meixner T, et al. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *J Gen Virol*. 1999;80(Pt 1):179-85.
- Demina TV, Dzhiyev YP, Verkhovina MM, et al. Genotyping and characterization of the geographical distribution of tick-borne encephalitis virus variants with a set of molecular probes. *J Med Virol*. 2010;82(6):965-76.
- Mandl CW. Steps of the tick-borne encephalitis virus replication cycle that affect neuropathogenesis. *Virus Res*. 2005;111(2):161-74.
- Atrasheuskaya A, Fredeking T, Ignatyev G. Changes in immune parameters and their correction in human cases of tick-borne encephalitis. *Clin Exp Immunol*. 2003;131(1):148-54.
- Haglund M, Günther G. Tick-borne encephalitis - pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. *Vaccine*. 2003;21(Suppl 1):S11-8.
- Folkhälsomyndigheten. Antalet TBE-fall ökade under förra året [pressmeddelande]. 13 apr 2016 [citerat 3 aug 2016]. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2016/april/antalet-tbe-fall-okade-under-forra-aret/>
- Donoso Mantke O, Escadafal C, Niedrig M, et al; Working Group For Tick-Borne Encephalitis Virus C. Tick-borne encephalitis in Europe, 2007 to 2009. *Euro Surveill*. 2011;16(39).
- Gustafson R, Svenungsson B, Gardulf A, et al. Prevalence of tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis in a defined Swedish population. *Scand J Infect Dis*. 1990;22(3):297-306.
- 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(Pt 11):2067-78.
- Mickiene A, Laiškonis A, Günther G, et al. Tickborne encephalitis in an area of high endemicity in Lithuania: disease severity and long-term prognosis. *Clin Infect Dis*. 2002;35(6):650-8.
- Günther G, Haglund M, Lindquist L, et al. 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(4):230-8.
- Svenska infektionsläkarföreningen. Vårdprogram för virala CNS-infektioner. 2010 [citerat 3 aug 2016]. http://www.infektion.net/sites/default/files/pdf/Vardprogram_virala_CNS-infektioner_2010.pdf
- Logar M, Arnez M, Kolbl J, et al. Comparison of the epidemiological and clinical features of tick-borne encephalitis in children and adults. *Infection*. 2000;28(2):74-7.
- Fröding I, Hjertqvist M. Svår TBE med restillstånd kan drabba även yngre barn. Vaccinationsråd till barn bör individualiseras, grad av exponering avgörande. *Läkartidningen*. 2013;110:CEYZ.
- Růžek D, Salát J, Palus M, et al. CD8+ T-cells mediate immunopathology in tick-borne encephalitis. *Virology*. 2009;384(1):1-6.
- Zhang X, Zheng Z, Liu X, et al. Tick-borne encephalitis virus induces chemokine RANTES expression via activation of IRF-3 pathway. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):209.
- Blom K, Braun M, Pakalniene J, et al. Specificity and dynamics of effector and memory CD8 T cell responses in human tick-borne encephalitis virus infection. *PLoS Pathog*. 2015;11(1):e1004622.
- Gelpi E, Preusser M, Garzuly F, et al. Visualization of Central European tick-borne encephalitis infection in fatal human cases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64(6):506-12.
- Czupryna P, Moniuszko A, Pancewicz SA. Tick-borne encephalitis in Poland in years 1993-2008 - epidemiology and clinical presentation. A retrospective study of 687 patients. *Eur J Neurol*. 2011;18(5):673-9.
- Svenska MS-sällskapet. Metodbok MS. Specifik MS-behandling. 14 nov 2012 [citerat 3 aug 2016]. http://www.mssallskapet.se/Metodboken_files/MSspecbeh.pdf
- Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9(1):30.
- Tunkel A, Glaser C, Bloch K, et al; Infectious Diseases Society of America. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;47(3):303-27.
- Nakano A, Yamasaki R, Miyazaki S, et al. Beneficial effect of steroid pulse therapy on acute viral encephalitis. *Eur Neurol*. 2003;50(4):225-9.
- Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R, et al. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol*. 2009;8(8):731-40.
- Kinishi M, Amatsu M, Mohri M, et al. Acyclovir improves recovery rate of facial palsy in Ramsay Hunt syndrome. *Auris Nasus Larynx*. 2001;28(3):223-6.
- Furuta Y, Ohtani F, Mesuda Y, et al. Early diagnosis of zoster sine herpete and antiviral therapy for the treatment of facial palsy. *Neurology*. 2000;55(5):708-10.
- Internetmedicin.se. Werner S. Glukokortikoider, farmakologisk behandling (»kortisonbehandling») - vuxna. 23 maj 2015 [citerat 3 augusti 2016]. <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=2344>
- Engström M, Berg T, Stjernquist-Desatnik A, et al. Prednisolone and valaciclovir in Bell's palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(11):993-1000.

SUMMARY

Rapid improvement of tick-borne encephalitis after treatment with corticosteroids

Tick-borne encephalitis (TBE) is a viral disease transmitted by ticks. The virus is divided into three subtypes named Western, Siberian and Far Eastern TBE virus (TBEV). Western TBEV is endemic in parts of Europe and Sweden and typically causes a biphasic illness with influenza-like symptoms followed by neurological symptoms ranging from mild meningitis to severe meningoencephalitis and death. Despite an effective vaccine, TBE is increasing in Sweden and Europe. The pathogenesis of TBE is poorly understood; direct infection of neurons as well as immunological reactions mediated by T-cells have been implicated. In some endemic areas, such as Lithuania, patients with TBE are given corticosteroids based on the clinical experience that it results in rapid improvement. However, existing retrospective studies have failed to show beneficial effects of corticosteroids compared to symptomatic treatment in patients with TBE. This case report describes how an elderly man with meningoencephalitis and cranial nerve palsy due to TBE rapidly improved after administration of high dose corticosteroids.