

# Vaccin mot fästingöverförd encefalit orsakade polyneurit

**Det första fallet i Sverige av en polyneurit relaterad till vaccination mot fästingöverförd encefalit redovisas. Patienten behandlades med intravenöst immunoglobulin i högdos.**

**Vaccination mot »tick-borne encephalitis» (TBE) har givits allt oftare de senaste åren. Vaccinet har ansetts vara relativt ofarligt från biverknings synpunkt, med endast ospecifika reaktioner såsom feber, huvudvärk och frossa. Enstaka fall av myeloradikulit efter vaccination har dock beskrivits från andra europeiska länder.**

TBE är en encefalitform med hög morbiditet. I Sverige uppskattas mortaliteten till 1,4 procent, men en relativt stor andel (36 procent) utvecklar måttliga till uttalade, ofta bestående postencefalitiska symtom. Det har därför ansetts önskvärt att erbjuda vaccination till definierade riskgrupper [1].

Epidemiologiska studier, genomförda främst i Tyskland avseende eventuella neurologiska komplikationer till TBE-vaccination under 1990–1995 har visat motstridiga resultat. En studie fann inga skillnader i neurologiska symtom hos TBE-vaccinerade jämfört med ovaccinerade [2], medan Gold och medarbetare beskrev 15 fall av meningoencefalit som sannolikt var vaccinationsrelaterade [3]. Goerre och medarbetare konstaterade 1993 att elva av 20 fall av misstänkta vaccinationsrelaterade biverkningar rapporterade i Schweiz avsåg neurologiska symtom [4].

En nackdel med epidemiologiska

retrospektiva studier av neurologiska komplikationer till vaccination är avsaknad av information om naturalförlopp och konvalescenstid. Bohus och medarbetare har beskrivit ett fall av spastisk parapares hos en man efter den andra TBE-vaccinationen, där magnetisk resonanstomografi (MRT) av hjärnan och ryggmärgen visade demyeliniserade områden [5]. En partiell regress noterades först efter cyklofosamidbehandling inledd fem månader efter symtomdebuten.

## **Insjuknade efter andra TBE-vaccinationen**

Vårt fall var en 56-årig kvinna som varit väsentligen frisk bortsett från kroniska ospecifika ledbesvär. Patienten erhöll sin första TBE-vaccination utan att uppleva några obehag. 28 dagar senare gavs den andra injektionen. Två dagar därefter insjuknade patienten i hög feber, huvud- och nackvärk samt ostadighet. Dessa symtom avklingade under en veckas tid.

Fyra dagar efter den andra vaccinationen tillkom stickande känsla, nedsatt känsel och smärter i underarmar och händer. Patienten upplevde även fumlighet och nedsatt finmotorik i händerna, med svårigheter att klara av vanliga hushållsgöromål. Dessutom angav hon lätta minnessvårigheter samt svårigheter att hitta ord.

I neurologiskt status noterades nedsatt ytlig sensibilitet i dig I–III bilateralt, normal muskelstyrka i händerna och symmetriska reflexer i armar och ben. Kognitiva test utfördes ej i det akuta skedet, men patienten bedömdes vara fullt orienterad till alla modaliteter.

## **Omfattande utredning**

Neurofysiologisk undersökning med elektroneurografi (ENeG) och elektromyografi (EMG) visade en förlängning av den distala motoriska latensen och en nedsatt svarsamplitud i såväl motoriska som sensoriska nerver i händerna, utom i n ulnaris. Nervledningshastigheterna var normala.

Analys av likvor visade normalt celltal, normal albuminkvot och normala fynd vid isoelektrisk fokusering. Blod- och likvorserologi för Borrelia-antigen

var negativa, liksom prov för HIV-virus, och antikroppsanalys avseende reumatoidfaktor (RF) och cellkärnor (ANA). Rutinprov, inklusive C-reaktivt protein (CRP), var utan anmärkning med undantag för en SR-stegring till 39, vilken senare spontant normaliserades. B<sub>12</sub>-värdet (164 pmol/l) låg i den nedre delen av det normala intervallet, plasmahomocystein låg inom den övre.

MRT av hjärnan visade enstaka millimeterstora vitsubstansförändringar av oklar genes i vänster storhjärnshemisfär. MRT av halsryggen visade degenerativa förändringar med en måttlig spondylosrelaterad förträngning av foramina på C VII-nivå bilateralt.

## **Uppfattades som polyneurit**

Patienten bedömdes ha en axonal sensorimotorisk polyneurit, och i avsaknad av annan påvisad etiologisk orsak, samt med tanke på tidsrelationen till given TBE-vaccination, uppfattades genesen som sannolikt immunologisk.

Kvinnan behandlades under två dagar med immunoglobulin (IvIg) intravenöst i dosen 1 g/kg/dag (Endobulin), motsvarande 80 g dagligen i två dagar. Ungefär två dagar efter avslutad IvIg-behandling upplevde hon en klar, dock enbart måttlig, förbättring av smärtorna, fumligheten och parestesierna i händerna.

## **Restsymtom**

Den förbättring som inträdde i avslutning till IvIg-behandlingen planade snart ut, och vid återbesök tio veckor efter insjuknandet (sex veckor efter given IvIg) upplevde patienten sina armsymtom som stationära, men betydligt mindre besvärande än före behandlingen. Hon angav å andra sidan nyttillkomna lätta stickningar i vänster ben.

I status noterades lätt nedsatt finmotorik i vänster hand, nedsatt ytlig sensibilitet i handens samtliga fingrar, lätt nedsatt sensibilitet bilateralt nedom naveln, livliga benreflexer samt hyperestesi för ytlig stimulering på fötterna. Parenteral behandling med B<sub>12</sub> inleddes.

Vid förnyat återbesök 13 veckor efter insjuknandet var patientens extremi-

## **Författare**

RAYOMAND PRESS  
ST-läkare

GÖRAN SOLDERS

docent; båda vid neurologiska kliniken, Huddinge sjukhus.

tetssymtom oförändrade. Hon omtalade att hon alltsedan insjuknandet haft diskreta minnessvårigheter samt ibland svårigheter att hitta ord och att läsa. Hon presterade adekvat på mini-mentaltest (MMT) med 28/30 poäng. En förnyad neurofysiologisk undersökning påvisade en kvarstående lätt axonal polyneuropati, som var något förbättrad jämfört med undersökningen i det akuta skedet. »Sensory evoked potentials» (SEP) från övre och nedre extremiteterna var normala, vilket talade emot en myelopati.

Vid återbesök fem månader efter insjuknandet upplevde sig patienten förbättrad avseende samtliga symtom. Man noterade i status enbart en lätt kvarstående nedsättning av ytlig sensibilitet i händerna.

### Vaccinationsutlöst polyneurit misstänktes

Engagemang av nerver även i det perifera nervsystemet (PNS) är känd vid TBE-infektion. Radikulit med påverkan på spinala nervrötter förekommer hos ca 10 procent av TBE-infekterade patienter [6]. Mekanismerna bakom nervskadan vid TBE-infektion är sannolikt till stora delar rent immunologiska. T- och B-cellsmedierad inflammation tros föregå den rent virusmedierade skadan, och spelar troligen en mer avgörande roll för CNS-skadan vid TBE [7, 8].

Aktivering av immunsystemet sker både vid TBE-infektion och vid immunisering med avdödat TBE-virus [7]. Därför bör immunangrepp mot nervantigen i CNS och PNS vara relativt likvärdigt, oavsett om det handlar om infektion eller om vaccination med TBE-virus. En lägre incidens av meningoencefalit och polyneurit efter vaccination än efter TBE-infektion kan bero på att immunaktiveringen är proportionell mot mängden virus samt på förekomst eller avsaknad av virusreplikering i kroppen.

Immunsystemets aktivering mot nervantigen i PNS och CNS kan således förklara förekomst av både polyneurit och meningoencefalit efter TBE-vaccination. TBE-vaccination är inte ensam om att kunna utlösa en polyneurit genom immunmedierade angrepp mot nerver i PNS; akut polyradikuloneurit (Guillain-Barré-syndrom) efter vaccination mot influensa har också beskrivits.

### Talande samband

Vår patient insjuknade med en akut axonal polyneurit efter TBE-vaccination. De diskreta minnes- och talsvårigheterna kan ha varit uttryck för en lätt encefalit. Tidssambandet mellan symptomdebut och vaccination, de kliniska

symtomens förlopp samt avsaknaden av annan påvisbar orsak till polyneuriten talar för ett samband mellan TBE-vaccinationen och patientens polyneurit. Neurofysiologiskt fanns det inga säkra tecken till en demyeliniserande polyneuropati, men avsaknad av demyelinisering i det perifera nervsystemet utesluter varken en immunologisk eller en inflammatorisk genes till neuropatin.

Axonal polyneuropati har beskrivits i samband med systemvaskulit, paraproteinemi med M-komponent, den akuta motorsensoriska axonala varianten av Guillain-Barré-syndrom (AMSAN) och hos en subgrupp av patienter med kronisk immun axonal polyneuropati (CIAP) [9-12].

Positiv effekt av behandling med IvIg vid Guillain-Barré-syndrom och vissa typer av M-komponentrelaterade polyneuropatier är redan känd. Likaså har IvIg använts vid behandling av CIAP [12]. De kända verkningsmekanismerna för IvIg innefattar hämning av B-cellsfunktion, inaktivering av kostimulatoriska molekyler på B-celler, nedreglering av sekretion av proinflammatoriska cytokiner som TNF- $\alpha$ , hämning av komplementbindning, blockad av Fc-receptorer på makrofager samt störning av T-cellers antigenigenkänningsmekanismer [13].

Självklart går det inte att med säkerhet uttala sig om sjukdomsförloppet i detta fall om IvIg-behandling inte hade satts in. Förbättringen så nära in på behandlingen talar dock för en effekt av IvIg. Behandlingseffekten kan eventuellt sammanhålla med graden av nervskada, eftersom IvIg tidigare rapporterats ha varit ineffektiv vid behandling av en annan patient med en uttalad myelradikulit efter TBE-vaccination [5].

TBE är en allvarlig sjukdom med risk för handikappande restsymtom. Vaccinationskydd bör erbjudas personer bosatta i eller resande till riskområden. Man bör dock vara observant på eventuella neurologiska biverkningar till vaccinationen.

### Referenser

1. 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(3): 217-24.
2. Hofmann H. After vaccination for tick-borne encephalitis must onset of neurological disorders be expected? Wien Klin Wochenschr 1995; 107(17): 509-15.
3. Gold R, Wiethölter H, Rihs I, Löwer J, Kappos L. Fruhsommer-Meningoencephalitis-Impfung: Indikation und kritische beurteilung neurologischer komplikationen. Dtsch Med Wochenschr 1992; 117: 112-6.
4. Goerre S, Kesselring J, Hartmann K, Kuhn M, Reinhart WH. Neurological side effects following vaccination of early-summer meningoencephalitis. Case report and experi-

ences of the Swiss Center for Adverse Drug effects. Schweiz Med Wochenschr 1993; 123(14): 654-7.

5. Bohus M, Glocker FX, Jost S, Lucking CH. Myelitis after immunisation against tick-borne encephalitis. Lancet 1993; 342: 239-40.
6. Gunther 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; 224: 230-8.
7. Gunther G, Haglund M, Lindquist L, Sköldenberg B, Forsgren M. Intrathecal production of neopterin and -2 microglobulin in tick-borne encephalitis (TBE) compared to meningo-encephalitis of other etiology. Scand J Infect Dis 1996; 28: 131-8.
8. Popovici V, Lungu A, Ungureanu A. Histopathology of the tick-borne encephalitis in mice. Rom J Morphol Embryol 1993; 39(1-2): 33-6.
9. Davies L. Vasculitic neuropathy. Baillieres Clin Neurol. 1994 Apr;1(3):193-207.
10. Gorson KC, Ropper AH. Axonal neuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63: 163-8.
11. Griffin JW, Li CY, Ho TW, Macko C, Gao CY, Yang C et al. Guillain-Barré syndrome in northern China. The spectrum of neuropathological changes in clinically defined cases. Brain 1995; 118: 577-95.
12. Gorson KC, Ropper AH, Adelman LS, Raynor EM, Saper CB. Chronic axonal neuropathy. Pathological evidence of inflammatory polyradiculoneuropathy. Muscle Nerve 1999; 22: 266-70.
13. Dalakas MC. Mechanism of action of intravenous immunoglobulin and therapeutic considerations in the treatment of autoimmune neurologic diseases. Neurology 1998; 51(suppl 5): S2-8.

*Se även medicinsk kommentar i detta nummer.*