



# Vårdprogram Virala CNS-infektioner



# Innehållsförteckning:

Förord och bakgrund .....	3
Handläggning: utredning, behandling och uppföljning .....	10
Herpes simplexvirus typ 1 och 2 (HSV-1 och -2)	
Herpes simplexmeningit (HSM) .....	18
Herpes simplexencefalit (HSE) .....	24
Varicella zostervirus (VZV) .....	33
Cytomegalovirus (CMV).....	40
Epstein-Barrvirus (EBV) .....	43
Humant herpesvirus 6 (HHV-6).....	46
Fästingburen encefalit (Tick-borne encephalitis, TBE).....	49
Enterovirus .....	58
Influensavirus .....	63
Covid-19 .....	67
Mässling, påssjuka och röda hund (MPR).....	70
Puumala-, adeno- parvo-, rota- och jc-virus.....	79
Herpes B .....	84
Icke inhemska virala CNS-infektioner .....	86
Rabies .....	93
Virologisk diagnostik.....	100
Infektiösa differentialdiagnoser.....	104
Icke infektiösa differentialdiagnoser.....	115
Neuroradiologi .....	122
Neurofysiologi .....	126
Neurorehabilitering.....	128
Smittskydd.....	132



# Förord

## Vårdprogrammet

På uppdrag av Svenska Infektionsläkarföreningen arbetade vi fram ett nationellt vårdprogram som publicerades 2010, reviderades 2016 och som nu uppdaterats (2021-22). 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, men kortare tillägg om immunsupprimerade finns 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. Ett avsnitt om covid-19 och neurologiska komplikationer har tillkommit.

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

## Nyheter i vårdprogrammet (juni 2022)

- Doseringen av aciklovir vid herpesencefalit har förtydligats med hänsyn till risken för toxicitet. Standarddosen är 10 mg/kg x 3 och bör vid obesitas beräknas på Ideal Body Weight (IBW) snarare än absolut kroppsvikt. Endast för yngre, njurfriska personer utan obesitas kan dosering upp till 15 mg/kg övervägas i samråd med specialist inom området och med noggrann övervakning av njurfunktionen.
- Doseringen av antiviraler vid VZV CNS-infektioner är aciklovir 10-15 mg/kg x 3 i.v. alternativt valaciklovir 1-2 g x 3 p.o.
- Koncentrationsbestämning av aciklovir och den toxicitetsassocierade metaboliten CMMG kan övervägas vid misstanke om överdosering, till exempel vid symtom på njur- eller neurotoxicitet.
- Avsnitten rörande immunsupprimerade patienter i olika kapitel har uppdaterats och utvidgats då denna patientgrupp ökar.
- Icke-infektiösa differentialdiagnoser har uppdaterats och utvidgats med flera nya neurologiska diagnoser.
- Vårdprogrammet har kompletterats med ett nytt kapitel om CNS-virulens vid infektion med SARS-CoV-2.
- Rekommendationerna avseende TBE-vaccination har uppdaterats.
- Bakgrunden har kompletterats med en diskussion om immunmodulerande behandling vid virala CNS-infektioner.



## 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 för evidens (se s. 5).

## Gruppens sammansättning

Marie Studahl, Göteborg (sammankallande)  
Elisabeth Aurelius, Stockholm  
Anna Grahn, Göteborg  
Sara Gredmark Russ, Stockholm  
Göran Günther, Uppsala  
Johan Lindström, Göteborg  
Silvia Schliamsner, Lund  
Johanna Sjöwall, Linköping  
Gabriel Westman, Uppsala  
Lars Lindquist, Stockholm (adjungerad)

## Tidigare gruppmedlemmar

Britt- Marie Eriksson, Uppsala  
Malin Bengnér, Jönköping  
Jan Fohlman, Växjö  
Elisabeth Franzen-Röhl, Stockholm

## Vi vill rikta ett varmt tack till

de externa experter som bidragit med avsnitt inom sina respektive specialområden:

Professor 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, Stockholm (icke infektiösa differentialdiagnoser)  
Professor Tomas Bergström, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg (virologisk diagnostik)  
Docent Anders Lilja, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm (neuroradiologi)  
Dr Märta Berthold-Lindstedt, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm (neurorehabilitering)

## och de experter som reviderat avsnitt 2021-22:

Professor Magnus Lindh, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg (virologisk diagnostik)  
Med dr Åsa Amandusson, Akademiska sjukhuset, Uppsala (neurofysiologi)  
Överläkare Jessica Bystam, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm (neuroradiologi)  
Med dr Malin Bengnér, Jönköping (smittskyddsaspekter)  
Professor Håkan Widner och docent Ola Lindén, Skånes Universitetssjukhus (icke-infektiösa differentialdiagnoser)



# Bevisgraderingssystem

## **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 medföra ansevärd kostnader för individ och samhälle. Den rapporterade incidensen varierar i olika studier mellan 3 och 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 symtombilden – meningit, encefalit eller annan neurologisk manifestation.

## Definition av den kliniska bilden nödvändig

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

## Föränderligt etiologiskt panorama

De påvisade orsakerna till virala CNS-infektioner har förändrats påtagligt under det senaste halvsekllet. 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 TBEV, HSV-2 och VZV. Antalet rapporterade fall av TBE har fyrdubblats sedan slutet av 1980-talet. Detta beror på att det geografiska området med infesterade fästingar har vidgats, möjligen på grund av klimatförändringar, samtidigt som observansen ökat. PCR-diagnostiken har bl.a. medfört att även lindrig herpesencefalit diagnostiseras och färre fall missas. HSV-2 påvisas i en betydande andel av aseptiska meningiter och VZV har identifierats som orsak till olika CNS-manifestationer.

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 spridits från Afrika till Indien och Syd Europa. West Nile - och Zikavirus har överförts från Afrika, Europa och Mellanöstern till den amerikanska kontinenten. Toscanavirus är numera den vanligaste orsaken till aseptisk meningit i Italien och echovirus 71 ökar kontinuerligt sin utbredning i Ostasien. Vårt aktuella pandemiska virus, SARS-CoV2, ger ofta upphov till neurologiska komplikationer vid svår covid-19, men meningit eller encefalit direkt orsakad av virus är ovanligt.



## 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 infektionssymtom i omgivningen. Snabb, riktad diagnostik och adekvat behandling är väsentlig vid allvarliga tillstånd som encefalit. Vid akuta neurologiska symtom är diagnostiken viktig även ur differentialdiagnostisk synvinkel. Den kliniska bilden vid virala CNS-infektioner kan exempelvis initialt likna den vid bakteriella infektioner eller autoimmuna tillstånd/reaktioner. Klarlagd viral etiologi bidrar till att minska onödig utredning och antibiotikabehandling.

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 sjukdomssymtomen, särskilt i fall med meningit eller meningo-encefalit med långdraget förlopp eller där det uppstår komplikationer. 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 %.

Kunskap om de diagnostiska metodernas möjligheter och begränsningar är nödvändig. Olika metoder är mer eller mindre utvärderade för olika virusinfektioner i CNS. Som alltid vid infektionsdiagnostik bör ett positivt fynd sättas i relation till den aktuella kliniska bilden för att avgöra relevansen. Fynd av exempelvis EBV och HHV-6 DNA i likvor bör tolkas med eftertanke.

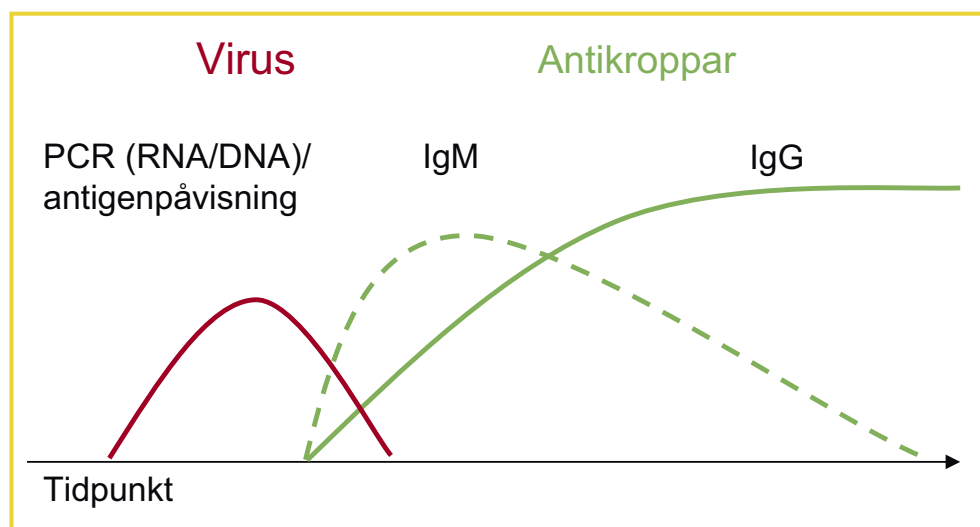
Kommersiell, snabb multiplex PCR med riktade CNS-paneler används alltmer som förstahands-diagnostik, men man måste beakta att både sensitiviteten och specificiteten verkar vara något lägre jämfört med gold standard, dvs. individuella, kvantitativa PCR-metoder. Vid hög misstanke om viral CNS-infektion och negativ multiplex PCR bör specifika PCR-metoder användas.

Utveckling av allt effektivare molekylärbiologiska metoder såsom NGS (next-generation sequencing) och djupsekvensering kommer att ytterligare förbättra diagnostiken.

Virusisolering i likvor har hög specificitet och tyder på replikerande virus i CNS, men används inte i rutindiagnostik då metoden är resurskrävande och har därför ersatts av PCR. 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.



## Provtagningsstid – möjliga analysutfall



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.

## Immunmodulerande behandling vid virala CNS-infektioner

Det saknas randomiserade, kontrollerade studier av immunmodulerande behandling vid olika virala CNS-infektioner. I vårdprogrammet rekommenderas likafullt kortikosteroider vid t.ex. VZV-vaskulit, VZV- eller HSV-mylit och vid uttalade kliniska tecken på hjärnödemed samt vid relaps av herpesencefalit. Frågeställningen kommer dock ofta upp även i andra kliniska situationer hos patienter med oklar eller fastställd etiologi. Vid de virala CNS-infektioner där effektiv antiviral behandling finns och redan är insatt, ter sig additiv immunnedsättande/anti-inflammatorisk behandling inte riskfylld trots avsaknad av studier, medan det vid infektioner där antiviral behandling saknas kan innebära vissa risker t.ex. ökad virusreplikation, särskilt i ett tidigt skede av infektionen. Ökad kunskap om patogenesen vid de olika virala CNS-infektionerna är essentiell för att kunna fastställa immunmodulerande läkemedels plats i behandlingen.





# 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 symtom alltifrån enkel meningit till svår encefalit med blandformer såsom meningoencefalit eller meningomyelit. Av praktiska skäl är den föreslagna provtagningen inriktad efter de symtom som dominerar. Vid inslag av encefalitsymtom bör diagnostik och behandling följa rekommendationen vid encefalit.

## Sannolik encefalit

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

## Sannolik aseptisk meningit

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

## Sannolik myelit

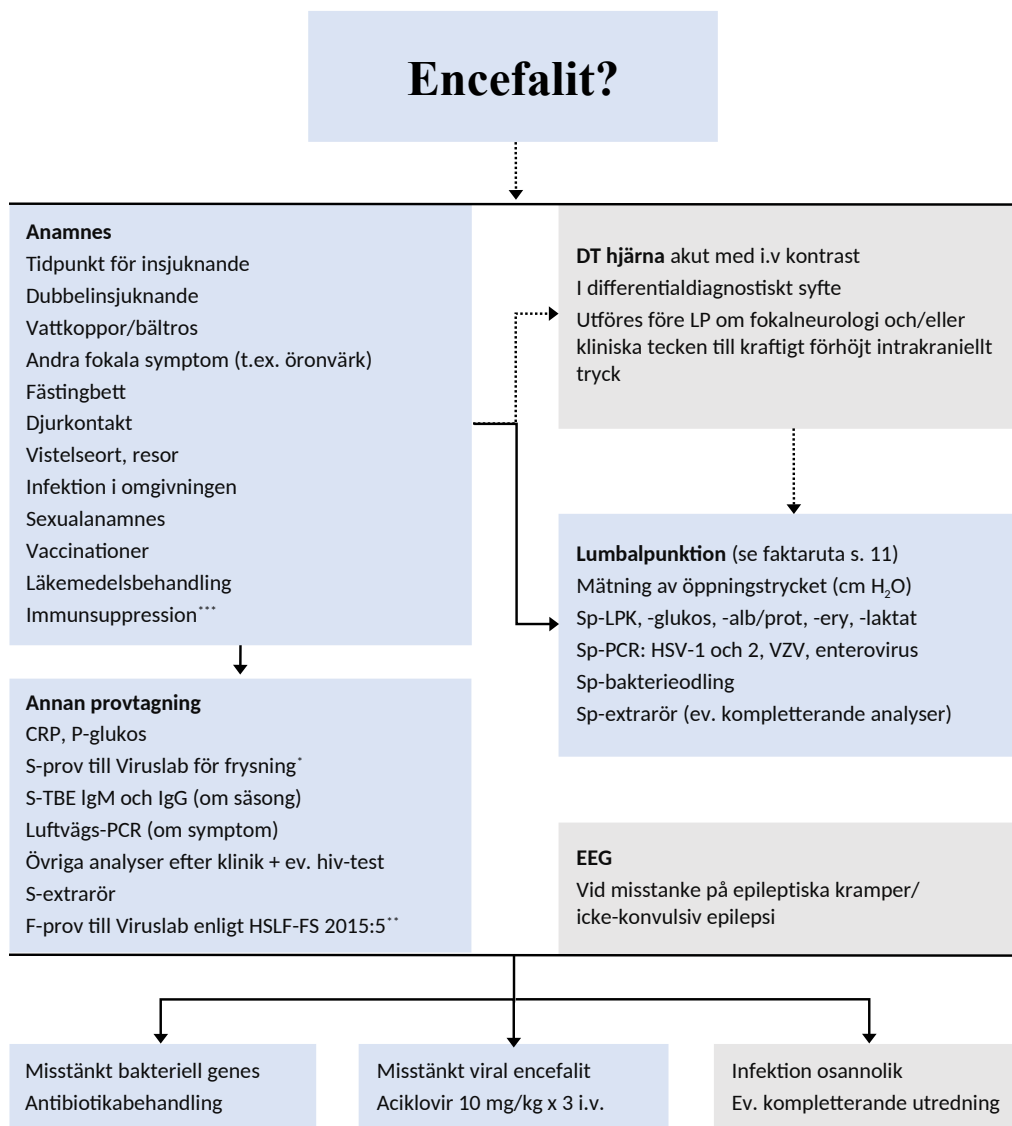
- Symtom och/eller statusfynd talande för ryggmärgsengagemang såsom pareser, sensibilitetsnedsättning och eventuella MRT-fynd
- Sp-LPK  $>5 \times 10^6/L^*$

*\* 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



\* Viruslab bör alltid ha ett akutserum, som inte nödvändigtvis analyseras, men som kan vara värdefullt 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.



# Lumbalpunktion

## Riskvärdering och kontraindikationer för lumbalpunktion

Kontraindikationer för lumbalpunktion klassificeras ofta som absoluta eller relativa. I absoluta kontraindikationer inkluderas oftast:

- Kliniska tecken till fokal expansiv process: motoriska bortfallssymtom såsom hemipares och/eller lång (>4 dagar) anamnes med atypiska cerebrala symtom
- Kliniska tecken till pågående cerebral inklämning
- Infektion på planerat insticksställe

Kontraindikationer som anses relativa inkluderar oftast:

- Koagulations/blödningsrubbnig inklusive behandling med antikoagulantia
- Pågående kramper av epileptisk natur
- Misstänkt ryggmärgskompression

Vid misstanke om infektion i centrala nervsystemet kan det i akutskedet vara svårt att kliniskt skilja mellan olika tillstånd, och inte sällan är akut bakteriell meningit en av flera differentialdiagnoser till viral CNS-infektion. I dessa fall bör kontraindikationer beaktas utifrån de rekommendationer som är framtagna av Svenska Infektionsläkarföreningens programgrupp för bakteriella CNS-infektioner. I vårdprogrammet för bakteriella CNS-infektioner återfinns, utöver rekommendationer, avsnitt med motivering och genomgång av litteraturen.

I de fall där akut bakteriell meningit inte primärt ingår som differentialdiagnos bör ökad hänsyn tas till relativa kontraindikationer, då diagnostik av viral CNS-infektion som regel är mindre tidskänslig och analysresultat påverkas i mindre utsträckning av eventuell behandling insatt före lumbalpunktion. Man bör dock även vid misstanke om viral CNS-infektion sträva efter skyndsam handläggning, då en korrekt diagnos är central för patientens fortsatta vård.



## Diagnostik vid fortsatt oklar etiologi vid encefalit

### Förnyad likvor- och serumundersökning

- Sp-LPK, -glukos, -albumin/protein, -erythrocyter, -laktat
- PCR för HSV och VZV i likvor (bäst utbyte dag 3-7 efter debut av neurologiska symtom)
- 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 symtom).
- Hiv-test i serum
- Om kommersiell snabb multiplex-PCR använts i initial diagnostik bör denna kompletteras med individuella kvantitativa PCR-metoder för HSV-1 och 2, VZV, enterovirus

### Vid utebliven klinisk förbättring

- Utöver förnyad undersökning 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 (fr.o.m. 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. Biopsi av hjärnhinnor/hjärnvävnad kan övervägas vid oklar genes.



## 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 symtom och avsaknad av MRT-förändringar förenliga med HSV-encefalit mer än 3 dagar efter debut av neurologiska symtom (AII) och
- Negativ PCR för VZV-DNA i likvor, avsaknad av blåsor och avsaknad av förändringar på MRT sekundära till VZV-vaskulopati (ischemi, blödning, stroke) mer än 3 dagar efter debut av neurologiska symtom (BIII)\*

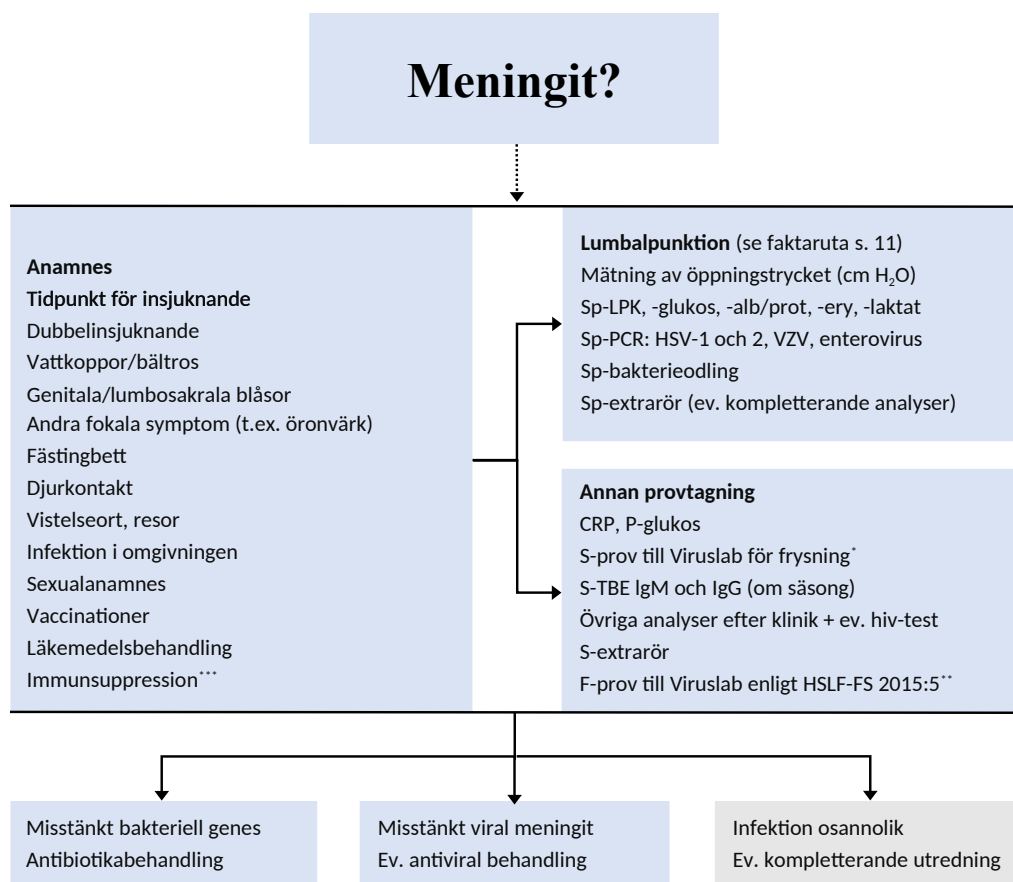
\* Vid HSE finns data på förekomst och duration av HSV-DNA och antikroppar (se separat avsnitt). Liknande studier vid VZV-infektion i CNS saknas. Dock finns studier vid vaskulopati av VZV (se separat avsnitt).

## Uppföljning av encefalit

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



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



\* Viruslab bör alltid ha ett akutserum, som inte nödvändigtvis analyseras, men som kan vara värdefullt 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.



## 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**

- Överväg valaciklovir 1(-2) 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 symtom vid meningit

### Förnyad likvorundersökning

- Sp-LPK, -glukos, -albumin/protein, -erythrocyter, -laktat
- Om kommersiell snabb multiplex-PCR använts i initial diagnostik kan denna kompletteras med individuella kvantitativa PCR-metoder för HSV-1 och 2, VZV, enterovirus

### Övrig diagnostik

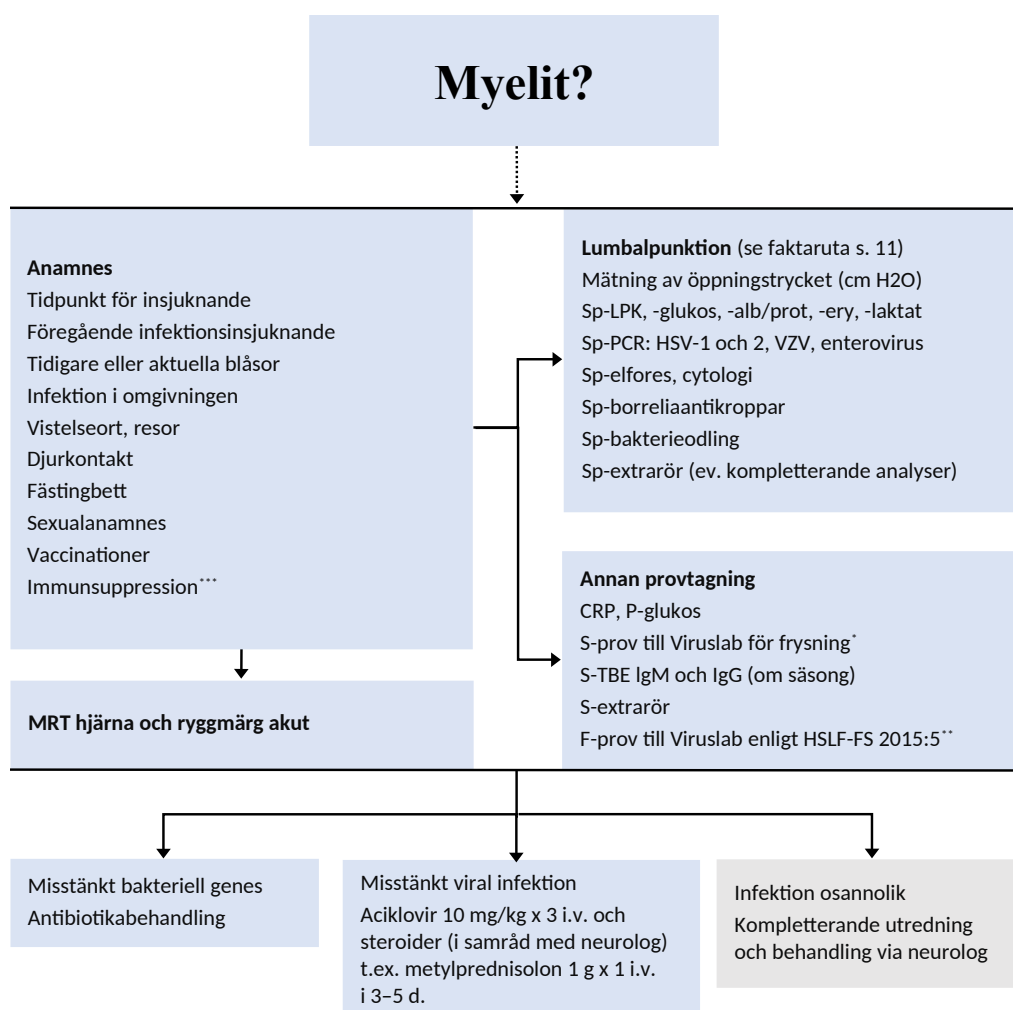
- DT/MRT hjärna
- Hiv-test
- Nytt TBE IgM och IgG i serum, om TBE-vaccinerad även antikroppar i likvor
- Diagnostik för CMV, EBV, HHV-6 och ev. ytterligare virus på klinisk misstanke
- Tb-diagnostik om likvorbild och/eller epidemiologi inger misstanke
- Överväg övriga infektiösa differentialdiagnoser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

## 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 värdefullt 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 misstänkt infektiös myelit

### Överväg diagnostik av

- CMV, EBV, HHV-6
- Hiv
- Mykoplasma
- Parotitvirus
- Brucella
- HTLV-1
- Syfilis
- Influensavirus
- Icke-inhemiska agens: ex. Denguevirus, Chikungunyavirus, 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 simplexmeningit (HSM)

## Rekommendationer

### Diagnostik

- Herpes simplexmeningit (HSM) ska misstänkas vid tidigare eller aktuell genital herpes och/eller tidigare aseptisk meningit av herpes simplexvirus eller av okänd genes (AIII). Hud/slemhinneherpes saknas i mer än 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 (AII).
- 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 symtom, exempelvis blåspares, kan längre behandling övervägas (BIII).
- Vid recidiverande meningit kan tidig behandling enligt ovan övervägas (BIII).
- Vid HSV-myelit 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 ges i tillägg (AIII).

---

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 samtidigt hudsymtom (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 eller myeloradikulit.

## Klinisk bild

De kliniska symtomen vid primär herpes simplexmeningit (HSM) är till stora delar lika dem vid annan virusmeningit, d.v.s. vanligen intensiv huvudvärk, varierande grad av nackstyvhet, ljus- och ljudkänslighet, illamående och kräkningar. Symtomen utvecklas under loppet av någon eller några dagar (2). Feber är vanligt men inte obligat (3). De akuta symtomen vid primär meningit är ofta uttalade och relativt långdragna. Det kan ta 1–2 veckor innan de spontant går tillbaka. Meningoencefalit med relativt lindriga övergående encefalitsymtom förekommer och har dokumenterats vid såväl primär- som recidivmeningit (4). Den akuta HSV-2-meningiten har två särdrag; associerade mukokutana symtom och associerade neurologiska symtom (5).

### Associerade mukokutana symtom

Herpeslesioner i hud eller slemhinnor kan föregå meningiten med ca 2–14 dagar (2, 6, 7). De mukokutana symtomen 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 har aldrig noterat några herpesblåsor (8, 9).



## Associerade neurologiska symtom

Dysetesi, 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 symtom setts i cirka hälften av fallen med primär meningit medan det är mer ovanligt vid recidivmeningit (4).

## Myelit

En bild som domineras av myelit med 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 allvarlig transvers myelit och ascenderande nekrotisk myelit, framförallt hos immun-supprimerade patienter (10).

## Recidivmeningit

Recidivmeningiterna varierar i intensitet men är ofta lindrigare och kortvarigare. Bilden är inte sällan bedräglig med avsaknad av ett eller flera karakteristiska symtom som feber och tydlig nackstyvhet (2, 11). Mollaret beskrev på 1940-talet ett syndrom med upprepade attacker av aseptisk meningit med karakteristisk cytologibild i likvor åtskilda av symptomfria intervall (12). Vi vet idag att recidiverande benign lymfocytär meningit till största delen orsakas av HSV-2 och enstaka fall av HSV-1 har beskrivits (13–16). Således bör HSV-2-etologi sökas i första hand vid recidiverande benign lymfocytär meningit.

## Epidemiologi och virologi

HSV-2 är spritt över hela världen med varierande seroprevalens, som i Sverige anges till ca 20 % bland vuxna (17, 18). HSV-2 är en vanlig orsak till aseptisk meningit och diagnostiseras i ungefär en femtedel av fallen i de nordiska länderna (19, 20). De flesta fallen av HSM inträffar bland unga vuxna (2, 4, 6, 7, 19). 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, 7, 19, 21). I en brittisk studie var HSV-2 den vanligaste orsaken till serös meningit bland unga vuxna kvinnor (21). 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 primär genital herpes orsakas i ca hälften av fallen av HSV-1 (18). Trots detta ses endast sällan meningit av HSV-1 (19).

## Patogenes

Ingångsporten för virus är mukosan, varifrån det sprids hematogent och/eller neuronalt (1). Virus persisterar latent i nervganglier framförallt sakralt (22). 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 meningerna där det kan ge upphov till en inflammatorisk reaktion. Spridning inom nervsystemet kan ske tidigt, illustrerat av associerade neurologiska symtom vid primär meningit. I många fall leder inte reaktivering till tydliga kliniska symtom, något som visats vid genital herpes där virusutsöndring påvisats vid ringa eller okarakteristiska symtom eller helt utan kliniska symtom (23). Huruvida virusreakivering regelmässigt leder till migration mot meningerna är inte känt, eller om sådan migration nödvändigtvis leder till overt klinisk meningit. Virusreakiveringen kan ibland passera obemärkt, men kan sannolikt också orsaka återkommande symtom såsom attacker av huvudvärk och/eller allmänsymtom utan andra kliniska eller laboriemässiga fynd (6, 7, 9, 23, 24).



Virus- och värdfaktorer kan ha betydelse i patogenesen. Hos virus kan neuropatogena och invasiva karakteristika vara av betydelse (25). 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 (26). Primär och recidiverande meningit är mycket vanligare vid HSV-2-infektion, trots att genital HSV-1-infektion har ökat (19, 27). 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 (28).

Tidigare serologiskt verifierad HSV-1-infektion ger visst skydd mot symtomgivande infektion med HSV-2 inklusive meningit (5, 9, 29). Immunkompetens är avgörande för bibehållen latens vid herpesinfektion. Genetiska faktorer som styr det inäta och adaptiva immunförsvaret är sannolikt av betydelse för om en i övrigt immunkompetent individ drabbas av symtomgivande infektion och av recidiv (30, 31).

Recidivmeningit kan föregås av psykisk stress såväl som nedre ryggt trauma (1). Hos immunkompetenta är en rad andra stimuli, såsom hormonförändringar och andra infektioner, kända för att trigga reaktivering av latent HSV-infektion.

## HSV-2 meningit hos immunsupprimerade

Hos immunsupprimerade kan HSV-infektion orsaka allvarlig och ibland fulminant CNS-infektion. Medvetenhet om symtom och förlopp är väsentlig eftersom infektionen utan tidig antiviral terapi kan progrediera snabbt. Vid behandling med monoklonala antikroppar bör ökad vaksamhet iaktas avseende herpesvirusmanifestationer. Neurologiska sekvelae och död beskrivs vid herpesmeningit hos gravt immunsupprimerade med AIDS och vid hematologiska maligniteter (32).

## 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<sup>6</sup>/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, 7, 8). Hypoglychorré rapporteras i ett antal fall och ibland stegrad laktat (8, 11, 33).

Vid recidivmeningit är den inflammatoriska reaktionen i likvor som regel mindre uttalad – i genomsnitt 195 leukocyter x 10<sup>6</sup>/L (13–722), protein 0,99 g/L (0,41–2,96) och albumin 434 mg/L (200–950) (8).

## Etiologisk diagnostik

### Påvisning av HSV-DNA med PCR

Diagnosen verifieras med detektion av HSV-2 DNA i likvor med PCR, antingen med specifik kvantitativ RT-PCR eller multiplex - PCR (meningoencefalit-panel) som båda har hög sensitivitet vid primär infektion men lägre vid recidivmeningit (21, 34). I en utvärdering där kvantitativ Realtids-PCR användes uppskattades sensitiviteten till 87 och 70 % vid primär respektive recidivmeningit (8). Virusmängden var signifikant högre



vid primär meningit jämfört med recidivmeningit och korrelerade med inflammationsgraden. Multiplex PCR har för närvarande (2021) en något lägre sensitivitet för bl.a HSV än specifik PCR vilket bör beaktas (34).

PCR för påvisning av HSV-DNA i hud- och slemhinnelesjoner i anslutning till meningiten är en sensitiv metod (35) och användbar som stöd för diagnosen. Virusisolering och antigenpåvisning används inte i rutindiagnostik numera då känsligheten är lägre än med PCR.

Resistensbestämning kan utföras på virus påvisat med PCR vid misstanke om resistent virusstam. Resistensutveckling av klinisk betydelse är dock sällsynt hos immunkompetenta individer (36, 37).

## 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 kan man utöver anamnesen få 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 immunsvar (2, 38), som tycks bli kraftigare med ökat antal meningitepisoder. Metoden är otillräckligt utvärderad vid HSM och används inte rutinemässigt. 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 vid akut HSV-2-meningit har använts sedan 1980-talet men kontrollerade studier saknas. I ett antal fallrapporter beskrivs aciklovirbehandling vid förstagångsmeningit där läkemedlet antas ha förkortat symtomdurationen (23, 39–41). Det är inte känt huruvida antiviral behandling i akutskedet inverkar på långtidsförloppet.

Vid förstagångsmeningit förefaller antiviral intervention berättigad i analogi med rekommendationen vid primär genital herpes (24), med tanke på den ofta långa symtomdurationen utan behandling (5). Vid svåra symtom och illamående eller kräkningar kan intravenös aciklovir (5–10 mg/kg x 3) ges men för övrigt kan peroral terapi användas. Valaciclovir 1 g x 3 torde resultera i erforderliga likvorkoncentrationer för anti-HSV-effekt (42). Vid misstanke om urinretention kan bladderscan verifiera denna och en tids KAD eller intermitterant kateterisering kan bli nödvändig. Behandlingstidens längd är inte studerad, men 7-10 dagars behandling brukar användas.

Vid recidivmeningit avgörs behandlingen i samråd med patienten. Recidivmeningit kan, med kännedom om tidiga symtom, behandlas promptly och sannolikt förkorta symtomdurationen. Patienter med täta meningitskov kan ges tidig episodisk behandling men då förloppet oftast är lindrigare än vid primär meningit kan man ibland 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 då intermitterant korttidsprofylax vid befarat skov kan övervägas (se även antiviral profylax).

För immunsupprimerade rekommenderas generellt snar antiviral behandling av herpesmeningit (32, 43), oavsett om det är primär- eller recidivmeningit, och behandlingstidens längd rekommenderas till 7–10 dagar (43).

Myelit behandlas med intravenöst aciklovir i akutskedet, ibland med övergång till p.o. valaciclovir, jämte kortikosteroider av olika slag och duration. Antiviral behandling ges 14–21 dagar. 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. med nedtrappning under 10 dagar. Varken diagnostik eller behandling har systematiskt utvärderats (44).

## Antiviral profylax

Sannolik effekt av intermitterande eller kontinuerlig suppressionsbehandling med aciklovir vid recidiverande meningitattacker finns beskriven. Patienter med tidigare frekventa meningitrecidiv blev recidivfria under kontinuerlig aciklovirsuppression (23, 45). En 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. Antiviral suppression rekommenderas därför inte generellt efter herpesmeningit (9), men vid frekventa recidiv kan i utvalda fall en tids kontinuerlig suppressionsbehandling övervägas. Dosen bör då titreras individuellt med målet att nå minsta effektiva dosering för att undvika symtomgenombrott. Valaciklovir används p.g.a. dess högre 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 herpesmeningit är självbegränsande och den enskilda meningitattacken läker utan specifik antiviral behandling. Efter att de akuta meningitsymtomen avtagit kan symtom som huvudvärk, emotionell labilitet, koncentrationssvårigheter, ljus- och ljudkänslighet och ökad uttrötthet kvarstå i veckor-månader (4–6, 15). Prognosen vid associerade lumbosakrala myeloradikulitsymtom är generellt god med gradvis försvinnande symtom inom veckor-månader (2, 6, 9). I en studie kvarstod inte de associerade neurologiska symtomen hos någon av 10 patienter efter 6 månader (2).

Nya episoder av aseptisk meningit eller myeloradikulit är vanliga men attacker av huvudvärk och mindre distinkta neurologiska symtom förekommer också. Recidivmeningit efter primär meningit uppskattas förekomma hos ungefär en tredjedel av patienterna (4, 15, 9, 25). Attackerna med recidivmeningit varierar i intensitet men förlöper oftast med lindrigare och kortvarigare symtom. De uppträder mer eller mindre frekvent och efter kortare eller längre tid, en eller flera gånger upp till 20 eller fler. Det symtomfria intervallet kan variera från månader till år eller t.o.m. decennier. Långtidsprognosen är dock god efter herpesmeningit, men i en dansk registerstudie noterades att patienterna hade fler sjukskrivningsdagar och fler besök i öppen vård jämfört med en kontrollkohort (46). Vid immunsuppression ses en sämre prognos med risk för neurologiska sekvele (33, 43).

## 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. 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.
6. Sköldenberg B, Jeansson S, Volontis S. Herpes simplex virus type 2 and acute aseptic meningitis. *Scand J Infect Dis* 1975; 7:227-32.
7. 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.
8. 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; 25:16-20.
9. 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.
10. 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.



11. 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.
12. Mollaret P. La meningite endothelio-leukocytaire multirecurrente benigne: syndrome nouveau ou maladie nouvelle? *Rev Neurol (Paris)* 1944; 76:57-76.
13. Picard FJ, Dekaban GA, Silva J, Rice GP. Mollaret's meningitis associated with herpes simplex type 2-infection. *Neurology* 1993; 43:1722-7.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Bodilsen J, Storgaard M, Larsen L, Wiese L, Helweg-Larsen J, et al. Infectious meningitis and encephalitis in adults in Denmark: a prospective nationwide observational cohort study (DASGIB). *Clin Microbiol Infect* 2018; 24 (10): 1102.e1-1102.e5.
21. 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.
22. Baringer JR. Recovery of herpes simplex virus from human sacral ganglions. *N Engl J Med* 1974; 291:828-30.
23. 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.
24. 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; 342:844-50.25.
25. 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.
26. Klapper PE, Cleator GM. Herpes simplex virus. *Intervirology* 1997; 40:62-71.
27. 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.
28. 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.
29. Benedetti JK, Corey L, Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Ann Intern Med* 1994; 122:847-54.
30. 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.
31. Franzen-Röhl E, Schepis D, Atterfelt F, Frank K, Wikström A, Liljeqvist JÅ, et al. Herpes simplex virus specific T-cell response in a cohort of primary genital infection correlate inversely with frequency of subsequent recurrences. *Sex Transm Dis* 2017; 93: 169-74.
32. Momméja-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. Lindström J, Elfving K, Lindh M, Westin J, Studahl M. Assessment of the FilmArray ME panel in 4199 consecutively tested cerebrospinal fluid samples. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 2021/05/17/ <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.017>
35. Schmutzhard J, Merete Riedel H, Zwegyberg 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.
36. 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.
37. Piret J, Boivin G. Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: mechanisms, prevalence, and management. *AAC* 2011, Feb:459-72.
38. 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.
39. Levy DM, Sagar HJ. Herpes simplex type 2 meningitis treated with acyclovir. *Levy DM, Sagar HJ. Postgrad Med J* 1984; 60:282-3.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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
44. Nardone, R, Versace, V, Brigo, F, et al. Herpes simplex virus type 2 myelitis: Case report and review of the literature. *Front Neurol*. 2017;8:1-5.
45. Berger JR. Benign aseptic (Mollaret's) meningitis after genital herpes. *Lancet* 1991; 337:1360-1. 42.
46. Hansen A-B, Vestergaard HT, Dessau RB, Bodilsen J, Andersen NS, Omland LH, et al. Long-term survival, morbidity, functioning and risk for disability in patients with a herpes simplex virus type 1 or type 2 central nervous system infection, Denmark, 2000-2016. *Clin Epidemiol* 2020; 12: 745-55



# Herpes simplexencefalit (HSE)

## Rekommendationer

### Diagnostik

- Herpes simplexencefalit (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 antiviral behandling och ny provtagning för PCR på likvor, dock tidigast 3 dygn efter neurologiskt insjuknande (AII).
- HSE-diagnosen kan också bekräftas med påvisning av HSV-specifik intratekal antikroppsproduktion som ökar efterhand med bäst utbyte efter 10 dagar och därefter under lång tid (år) (AI).
- Neuroradiologisk undersökning bör göras så snart som möjligt vid misstänkt HSE (DT), inte minst i differentialdiagnostiskt syfte. MRT påvisar encefalitförändringar tidigare än DT (AII).
- EEG utförs akut vid epileptiska anfall 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 invänta svar 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).
- Doseringen anpassas efter njurfunktionen. Aciklovirbehandlade patienter skall vara välhydrerade, njurfunktionen övervakas och övriga njurpåverkande läkemedel granskas (AI).
- Doseringen anpassas till personer med BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> och IBW (Ideal Body Weight) bör användas (BIII).
- Koncentrationsbestämning av aciklovir och CMMG (metabolit) kan vara indicerad vid njurfunktionspåverkan och/eller misstanke om neurotoxiska biverkningar (AII).
- 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 bör behandlingen förlängas (B III).
- Steroider rekommenderas i akutskedet vid symtom på hjärnödem (AIII).
- Värdet av regelmässig immunmodulerande eller anti-inflammatorisk behandling och optimala tidpunkten för denna är hittills inte tillräckligt studerat.
- Antiepileptisk profylax rekommenderas efter upprepade epileptiska anfall – neurolog bör konsulteras (BII).
- Vid relaps rekommenderas Solumedrol-pulsar/ p.o steroider med nedtrappning jämte aciklovir 10 mg/kg x 3 i.v. (14 dagar) (AIII).





Herpes simplexvirus (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 och feber. Febern är oftast hög 39-40°C. Sjukdomen progredierar under loppet av timmar-dagar med tillkomst av varierande grad av diffusa och fokala neurologiska symtom – desorientering, sänkt medvetandegrad personlighetsförändring, epileptiska anfall, dysfasi och pareser. Epileptiska anfall är vanligare vid HSE än vid andra infektiösa encefaliter (1, 2, 3, 4). I senare studier rapporteras färre patienter med sänkt medvetandegrad sannolikt p.g.a. att diagnosen misstänks tidigare under förloppet (5–7). Neuropsykiatriska symtom som hallucinationer och/eller agitation förekommer ibland tidigt (8). En prodromalfas med feber och huvudvärk och allmän sjukdomskänsla är vanlig och ibland ses gastrointestinala eller respiratoriska symtom (3, 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 virus typerna 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 en tredjedel av fallen om primär HSV-infektion, medan majoriteten orsakas av reaktiverad infektion (14). Förekomst av recidiverande labiala eller genitala herpesblåsor är inte vanligare bland HSE-patienter (2).

## Patogenes

Virusinfektionen ger upphov till en uttalad inflammatorisk reaktion med ödem och fokala nekroser, blödningar och akut neuronal destruktions. 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. Neuronskademarkörer såsom neurofilament når maximala nivåer inom en månad och sjunker långsamt (15, 16). Efterhand ses substansförlust och cystiska områden.

Det är huvudsakligen de frontotemporala delarna av hjärnan som angrips. Spridning kan ske via tractus olfaktorius vid primär infektion och från reaktivering i trigeminus- eller olfaktorieganglierna, alternativt från reaktivering i hjärnvävnad, där virus DNA har påvisats hos friska (17). Hematogen spridning är inte helt utesluten och diskuteras utifrån in vitro-modeller (18).

Varför ett så vida spritt virus i sällsynta fall ger upphov till denna svåra manifestation i CNS studeras. Immunsystemet spelar en väsentlig roll i patogenesen och det finns tydliga indikationer på att HSV orsakar en långvarig inflammation i hjärnan (16, 19, 20, 21). Ett intakt innat immunsvär i CNS är betydelsefullt för prognosen (22). Flera olika förändringar av den genetiska regleringen av det ospecificerade immunförsvaret har påvisats hos både vuxna och barn med HSE (22, 23, 24).

Typisk HSE drabbar oftast immunkompetenta individer, hos vilka replikation av HSV utlöser ett hyperaktivt immunsvär begränsat till det intratekala rummet. Denna immunaktivering är långvarig; markörer för T-cellsaktivering är förhöjda i åratal (19, 20). HSE kan trigga autoimmunitet i hjärnan; under sjukdomsförloppet har utveckling av auto-antikroppar påvisats – anti-NMDAR (N-metyl-d-Aspartat-receptor) med flera (25, 26, 27). Autoimmuniteten verkar vara associerad med ett brett och långdraget proinflammatoriskt svar intratekalt (25). Den kraftiga CNS- inflammationen och även lokaliseringen till hippocampus bidrar sannolikt till att epileptiska anfall och epilepsi är frekvent förekommande vid HSE (28, 29).



## Immunsupprimerade

Immunsuppression kan orsakas av många sjukdomar och inte minst av de behandlingar som används vid ett brett spektrum av kliniska tillstånd, t.ex. cancer, transplantation, autoimmuna och autoinflammatoriska sjukdomar. Medvetenhet om att symtom och förlopp av HSE skiljer sig mellan immunsupprimerade och immunkompetenta är av största vikt då tillståndet är behandlingsbart och infektionen utan tidig antiviral terapi kan progrediera snabbt med hög morbiditet och mortalitet till följd.

Immunsupprimerade kan ha färre prodromalsymtom och saknar inte sällan pleocytos. På DT kan nytillkomna förändringar saknas eller vara atypiska (30, 31). Den kliniska symtombilden varierar från subakut progredierande encefalit till ett mer akut fulminant förlopp (32). Feber saknas hos ungefär en tredjedel och fokala neurologiska bortfallssymtom är mindre vanliga. Hjärninflammationen är unilateral eller bilateral i temporalloberna men många har också utbredda förändringar i storhjärnan och ibland i lillhjärnan och hjärnstammen. Rekurrens av HSE är vanligare hos immunsupprimerade (32).

Vid behandling med monoklonala antikroppar rapporteras fall av HSE fortlöpande och skärpt uppmärksamhet rekommenderas (33, 34). Risken för HSE tycks ökad vid hjärntumör, i synnerhet efter strålterapi mot hjärnan (35).

## Diagnostik

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

### 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, 37, 38).

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, 39). 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 medellinjestruturer och minskad 4:e ventrikel. Blödningar i encefalithården ses som lågattenuerande avgränsade områden och girlandformade mönster kan påvisas i randzonen mellan encefalitdrabbad och frisk vävnad. I senare skede kan atrofi, cystiska hålrum och förkalkningar iaktas. Progredierande förändringar har observerats vid långtidsuppföljning utan uppenbar klinisk försämring (40).

## EEG

Sensitiviteten för att påvisa förändringar vid herpesencefalit är hög, mer än 80 %, men specificiteten är låg och mönstret kan fluktuera under förloppet. Förekomst av periodisk lateraliserad epileptiform aktivitet (PLEDs) över den ena eller båda temporalloberna är associerad med HSE, men inte patognomon. PLEDs förekommer intermittent och ses vid enstaka registrering hos mindre än 1/3 av patienterna men oftare vid upprepad registrering (5, 41, 42). 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 (10,43). Metoden är snabb och specifik och har också mycket hög sensitivitet (>95 %). DNA återfinns dock en begränsad tid i likvor (10, 43). 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, 44–46). Kvantitativa PCR-metoder är känsliga och har visat sig vara snabbare än de tidigare använda kvalitativa metoderna (47, 48,49). Multiplex PCR (Film array, meningoencefalit-panel) har för närvarande (2021) en något lägre sensitivitet för bl.a HSV än specifik PCR vilket bör beaktas (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 symtomdebut (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 HSE (14, 51, 52).

## Behandling

### Antiviral behandling

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 även minskade restsymtom bland överlevarna. Trots tidigt insatt aciklovir i den studerade doseringen (10 mg/kg x 3 i.v. under 10 dagar) sågs dock alltså 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).



Antiviral behandling skall sättas in så snart misstanken på HSE har väckts och utan att svar inväntas på etiologisk diagnostik, då tidigt insatt behandling är en avgörande faktor för bättre prognos (6, 7, 54). Den gängse rekommenderade dosen av aciklovir är 10 mg/kg x 3 (55). Dosering upp till 15 mg/kg x 3 kan ges initialt till yngre, njurfriiska patienter utan obesitas, under noggrann övervakning av njurfunktionen. Alla intravenöst aciklovirbehandlade patienter skall vara adekvat hydrerade. Njurfunktionen bör följas, dosen anpassas vid nedsatt njurfunktion och övriga njurpåverkande läkemedel granskas. Doseringen ska även anpassas till personer med BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> och IBW (Ideal Body Weight) kan användas (56). Aciklovir är potentiellt neurotoxiskt, vilket är dokumenterat i synnerhet vid njurinsufficiens (57). Risken för ackumulering av den toxicitetsassocierade metaboliten CMMG i CNS är störst tidigt i förloppet när blodhjärnbarriärskadan är mest uttalad (58). Det kan vara svårt att skilja symtom på neurotoxicitet från symtom orsakade av encefalit (57, 58). Indikationerna för koncentrationsmätning av aciklovir och CMMG i serum och likvor är 1) försämring av njurfunktionen 2) misstanke på neurotoxiska biverkningar dvs. nyttillkomna neurologiska symtom under pågående behandling och 3) vid utebliven förbättring.

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 (49). Vid fynd av DNA i likvor inför utsättning av den antivirala behandlingen bör denna förlängas (49, 59). Minskad återfallsfrekvens har påvisats retrospektivt bland barn som fått längre behandling jämfört med kortare (60, 61). 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 (62).

### **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 (63–65). I en retrospektiv japansk studie av 45 patienter fann man att behandling med kortikosteroider och aciklovir korrelerade till bättre prognos än enbart aciklovirbehandling (66). En prospektiv kontrollerad tysk studie av dexametason i tillägg till aciklovir initialt vid HSE (GACHE-studien) fick avbrytas pga långsam inklusion och man kunde inte dra några slutsatser om nyttan av tidigt insatt kortikosteroidbehandling (67). En brittiskt initierad studie av aciklovir och tidig steroidbehandling pågår (68). Den optimala tidpunkten för immundämpning under förloppet är dock inte klarlagd. Det kan vara av prognostisk betydelse att inte dämpa det innata immunsvaret initialt utan snarare behandla den långvariga intratekala inflammationen (69, 16). Vid senkomplikationer såsom relaps används steroider, se relaps nedan.

### **Antiepileptisk behandling**

Epileptiska anfall är vanliga, både i i det akuta skedet och i efterförloppet (29, 70). Svenska nationella registerstudier har visat att en femtedel av patienter med HSE återinläggs med epileptiskt anfall, ofta sent efter HSE-diagnos (median 9 mån).

Behandling ges vid epileptiskt anfall på sedvanligt sätt med bensodiazepiner. Specifika behandlingsstudier av epileptiska kramper och epilepsi saknas helt vid HSE och samma behandlingstrategi tillämpas som vid andra fokala eller generella epileptiska anfall som är sekundärt utlösta. Studier avseende den optimala durationen av antiepileptisk behandling saknas också (29, 72). Antiepileptisk profylax under det närmsta året efter akut HSE rekommenderas om patienten får återkommande anfall men rekommenderas f.n. inte generellt vid HSE eller om patienten enbart haft ett okomplicerat anfall i initialt skede (29). I vissa fall kan epilepsin vara mycket svårbehandlad och kirurgisk behandling kan bli nödvändig (29, 70).



## Försiktighet med antikoagulantibehandling

Försiktighet vid insättning av antikoagulantia förordas. Det är en ökad blödningsbenägenhet i de nekrotiska encefalithärdarna. Dessutom finns risk för cerebrovaskulära komplikationer företrädesvis i form av nya blödningar under de första veckorna. De kan vara lokaliserade i de nekrotiska encefalithärdarna, men även i andra delar av hjärnan (73).

## Fortsatt förlopp under akutskedet

Efter insatt aciklovirbehandling brukar patientens feber avta relativt snart. Successiv allmän förbättring av symtomen brukar ses under vårdtiden, men varierar individuellt. Om försämring inträffar med nya neurologiska symtom bör man utreda komplikationer med förnyad MRT hjärna där frågeställningen bl.a är tillkomst av blödning, ischemisk stroke och utbredning av ödem. Aciklovirbiverkan som orsak till symtomen bör övervägas. Njurfunktionen och doseringen ska kontrolleras och om indikationer finns bör koncentrationerna av aciklovir och metaboliten CMMG i serum/likvor mätas. Aciklovirresistens förekommer främst hos immunsupprimerade men beskrivs mycket sällan hos immunkompetenta (74).

## Relaps

Definitionen av relaps är inte helt enhetlig, men oftast menas en eller flera episoder med återkommande encefalitsymtom efter genomgången HSE. I en svensk studie fann man relaps i 10 % (3/26) av aciklovirbehandlade vuxna (21). Huvudparten av de relapser som rapporterats inträffar oftast under de första 3–4 månaderna. Likvor-PCR är negativ i flertalet fall av relaps och det finns endast enstaka rapporter om fynd av HSV- DNA i likvor. Sannolikt dominerar immunologiskt medierad cytotoxicitet vid relaps, vilket stöds av cytokinprofilen och halten av markörer för neuron- och gliacellsönderfall i likvor vid relaps jämfört med HSE i akutskedet (21).

Ett stigande antal publikationer rapporterar om autoimmunitet och påvisning av bl.a NMDAR-antikroppar vid DNA-negativ relaps av HSE. I dessa fall uppvisar patienterna ett nyinsjuknande eller försämring av symtom där bilden mycket liknar den som beskrivits vid annan anti-NMDAR-encefalit (75). Patienterna kan få feber och huvudvärk, ofta psykiatriska symtom och rörelsesjuka (dyskinesi, koreoatetos, dystoni, rigiditet), mer sällan epileptiska kramper (76). Dock har intratekala antineuronala antikroppar påvisats även hos en tredjedel av patienter med HSE utan relaps inom de närmsta månaderna efter HSE (27, 16, 26).

Somliga förbättras spontant, i andra fall har olika typer av immunmodulerande terapi (IVIG, steroider, rituximab, cyklofosamid) givits, ibland under lång tid, och följts av förbättring (77). I avsaknad av randomiserade, kontrollerade behandlingsstudier av relaps rekommenderas för närvarande Solumedrolpulsar/p.o. steroider med nedtrappning jämte aciklovir 10 mg /kg x 3 i.v. Det senare ges under 14 dagar för att förhindra en återkommande virusreplikation.

## Prognos

### Resttillstånd

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 restsymtom medan 30–50 % får måttligt svåra eller allvarliga resttillstånd (5-7). Icke-verbala minnesstörningar, i synnerhet närminnesstörning och personlighets- och beteendestörningar beskrivs hos nästan hälften och psykiatriska besvär (depressivitet, ångest, emotionell labilitet, sömnsvårigheter) hos upp till en tredjedel av patienterna. Anosmi och dysfasi förekommer också relativt ofta (6, 78, 79). Epilepsi är vanlig (71) och inte sällan svårbehandlad och kan t.o.m kräva kirurgi (29). En viktig och påverkbar faktor för prognosen är tiden från ankomst till sjukhus till insatt antiviral behandling



(6, 7). Högre ålder och lägre medvetandegrad vid ankomst till sjukhus påverkar prognosen negativt. Utbredningen av MRT-förändringar i akutskedet har i en studie visats vara associerad med sämre prognos (80). Lokalisationen av encefalitförändringarna är av betydelse för prognosen, bl.a. är bilateralt engagemang av hippocampus prediktivt för grav närminnesstörning (81). Patienter som utvecklar NMDAR-antikroppar förefaller ha en sämre återhämtning av kognitiva funktioner än patienter utan neuronal autoimmunitet (16).

Remiss för neurorehabiliteringsmedicinsk teambedömning är väsentlig för att kunna upprätta och genomföra en anpassad rehabiliteringsplan (se även avsnittet om neurorehabilitering), inte minst p.g.a. det heterogena och ibland dolda panoramat av restsymtom.

## 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, Tsanacis 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. Westman G, Aurelius E, Eriksson K, Zetterberg H, Schliamser S, Eriksson BM, Studahl M. Cerebrospinal fluid biomarkers of brain injury, inflammation and synaptic autoimmunity predict long-term neurocognitive outcome in herpes simplex encephalitis. *Clin Microbiol Infect*. 2020; :S1198-743X(20)30584-X. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.031.
17. Baringer JR, Pisani P. Herpes simplex virus genomes in human nervous system tissue analyzed by polymerase chain reaction. *Ann Neurol* 1994; 36: 823-29.
18. Lee SH, Atiya N, Wang SM, Manikam R, Raju CS, Sekaran SD. Loss of transfected human brain micro-vascular endothelial cell integrity during herpes simplex virus infection. *Intervirology* 2018;61: 193-303.
19. Aurelius E, Forsgren M, Sköldenberg B, Strannegård Ö. Persistent intrathecal immune activation in patients with herpes simplex encephalitis. *J Infect Dis* 1993; 168(5):1248-52.
20. 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.
21. Sköldenberg B, Aurelius E, Hjalmarsson A, Sabri F, Forsgren M, Andersson B, Linde A, Strannegård Ö, Studahl M, Hagberg L, Rosengren L. Incidence and pathogenesis of clinical relapse after herpes simplex encephalitis in adults. *J Neurol*. 2006; 253 (2): 163-70.
22. Piret J, Boivin G. Innate immune response during herpes simplex virus encephalitis and development of immunomodulatory strategies. *Rev Med Virol* 2015; 25(5):300-19.
23. Casrouge A, Zhang SY, Eidschchenk C, Jouanguy E, Puel A, Yang K et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science* 2006; 314:308-12.
24. 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.
25. 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.
26. Armangue T, Leypoldt 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.
27. Westman G, Studahl M, Ahlm C, Eriksson BM, Persson B, Rönnelid J, Schliamser S, Aurelius E. N-Methyl-D-Aspartate Receptor Autoimmunity Affects Cognitive Performance in Herpes Simplex Encephalitis. *Clinical Microbiology and Infection*, 2016; 22(11):934-940
28. 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.



29. 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.
30. Bewersdorff JP, Koedel U, Patzig M, Dimitriadis K, Paerschke G, Pfister H-W, Klein M. Challenges in HSV encephalitis: normocellular CSF, unremarkable CCT, and atypical MRI findings. *Infection* 2019; 47(2): 267-73.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Domingues RB, Fink MC, Tsanaclis 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, Kastrop O, Forsting M, Diener HC. Update of neuroimaging in infectious central nervous system disease. *Curr Opin Neurol* 2004;17:475-80.
38. Graneröd J, Davies NWS, Mukonoweshuro W, Mehta A, Das K, Lim M et al. Neuroimaging in encephalitis: analysis of imaging findings and interobserver agreement. *Clin radiol* 2016; 71 (10): 1050-8.
39. Hindmarsh T, Lindqvist M, Ölding-Stenkvist E, Forsgren M, Sköldenberg B. Accuracy of computer tomography in the diagnosis of herpes simplex encephalitis. *Acta Radiol* 1986; 209:192-6.
40. Markoula S, Giannopoulos S, Pelidou S-H, Argyropoulou M, Lagos G, Kyritsis AP. MRI deterioration in herpes simplex encephalitis despite clinical recovery. *Neurologist* 2009; 15(4): 223-6.
41. Smith JB, Westmoreland BF, Reagan TJ, Sandok BA. A distinctive clinical EEG profile in herpes simplex encephalitis. *Mayo Clin Proc* 1975; 50(8):469-74.
42. 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.
43. 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.
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. 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.
49. 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.
50. Lindström J, Elfving K, Lind M, Westin J, Studahl M. Assessment of the FilmArray ME panel in 4199 consecutively tested cerebrospinal fluid samples. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 2021/05/17/. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.017>
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. Singh TD, Fugate JE, Hocker S, Wijidicks EFM, Aksamit AJ, Rabinstein AA. Predictors of outcome in HSV encephalitis. *J Neurol* 2016; 263(2):277-89.
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. Polso AK, Lassiter JL, Nagel JL. Impact of hospital guideline for weight-based antimicrobial dosing in morbidly obese adults and comprehensive literature review. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39(6): 584-608.
57. 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.
58. Lindström J, Hellden A, Lycke J, Grahm A, Studahl M. An unexpectedly high occurrence of acyclovir induced neuropsychiatric symptoms in patients treated for herpesvirus CNS infection – a prospective observational study. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Dec 1;74(12):3565-3572. doi: 10.1093/jac/dkz357.
59. Solomon T, Michael BD, Smith PE, Sanderson F, Davies NWS, Hart IJ, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults- Association of British neurologists and British Infection Association National Guidelines. *Journal of Infection* 2012; 64: 347-73.
60. Kimura H, Aso K, Kuzushima K, Hanada N, Shibata M, Morishima T. Relapse of herpes simplex encephalitis in children. *Pediatrics* 1992; 89:891-4.
61. 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.
62. 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.
63. Baringer JR, Klassen T, Grumm F. Experimental herpes simplex virus encephalitis. Effect of corticosteroids and pyrimidine nucleosides. *Arch Neurol* 1976; 33:442-6.
64. 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; 9:118-64.



65. 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
66. 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.
67. Medying-Lamadé U, Jacobi C, Martinez-Torres F, Lenhard T, Kress B, Kieser M et al. The German trial on aciclovir and corticosteroids in herpes simplex virus encephalitis (GACHE): a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurol Res Pract* 2019; 12(1): 26, doi: 10.1186/s42466-019-0031-3.
68. Whitfield T, Fernandez K, Davies K, Defres S, Griffiths M, Hooper C et al. Protocol for DexEnceph: a randomized controlled trial of dexamethasone therapy in adults with herpes simplex virus encephalitis *BMJ Open* 2021;11: e041808.
69. Ramos-Estebanez C, Lizaraga KJ, Merenda AA Systematic review of the role of adjunctive corticosteroids in herpes simplex virus encephalitis: is timing critical for safety and efficacy? *Antivir Ther* 2014;19(2) 133-9.
70. Misra UK, Tan CT, Kalita J. Viral encephalitis and epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 6): 13-8.
71. Zelano J, Westman G. Epilepsy after brain infection in adults: a register based population-wide study. *Neurology* 2020; 95(24): e3213-e3220.
72. Pandey S, Rathore C, Michael BD. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures in viral encephalitis. Review. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 (5): CD010247
73. Hauer I, Pikija S, Schulte EC, Sztrihá LK, Nardone R, Sellner J. Cerebrovascular manifestations of herpes simplex virus infection of the central nervous system: a systematic review. *J. Neuroinflammation* 2019 16 (1):19.
74. Schulte EC, Sauerbrei A, Hoffmann D, Zimmer C, Hemmer B, Mühlau M. Acyclovir resistance in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol* 2010;67(6): 830-3
75. Armangue T, Spatola M, Viagea A, Mattozzi S, Carceles-Cordon M, Martinez-Heras E, et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol* 2018; 17(9):760-72.
76. Nosadini M, Mohammad SS, Corazza F, Ruga EM, Kothur K, Perilongo G, et al. Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases. *Dev Med Child Neurol* 2017;59(8):796-805.
77. Armangue T, Moris G, Cantarin-Extremera V, et al. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology* 2015;85:1736-1743.
78. Gordon B, Selnes OA, Hart J Jr, Hanley DF, Whitley RJ. Long-term cognitive sequelae of acyclovir-treated herpes simplex encephalitis. *Arch Neurol* 1990; 47:646-7.
79. 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.
80. 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.
81. Kapur N, Barker S, Burrows EH, Ellison D, Brice J, Illis LS et al. Herpes simplex encephalitis: long-term magnetic resonance imaging and neuropsychological profile. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:1334-42.





# 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-symtom (myelit, encefalit, hjärninfarkt, svåra fall av cerebellit) ges aciklovir 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 bör steroider övervägas tillsammans med antiviral behandling (BII).
- Vid myelit bör steroider övervägas tillsammans med antiviral behandling (BIII).
- Vid kranialnervsengagemang (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 1-2 g x 3 och kortikosteroider (BII).
- Vid meningit kan p.o. valaciklovir 1 (-2) 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 symtombilder exempelvis encefalit och Ramsay Hunt syndrom (kranialnervsengagemang och blåsor).

Upp till hälften av alla patienter med påvisbara CNS-symtom orsakade av VZV har inga blåsor på huden [1-3]. När blåsor förekommer debuterar de oftast innan de neurologiska symtomen. Blåsor kan också utvecklas vid eller efter debuten av neurologiska symtom.

Vid primärinfektion är den vanligaste CNS-komplikationen akut cerebellär ataxi (ACA) och encefalit. ACA 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]. Förutom ACA och encefalit kan även meningit, meningoencefalit, kranialnervsengagemang eller hjärninfarkt 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 symtom (hjärninfarkt/blödning) och kranialnervsengagemang. Vid encefalit dominerar



symtom på medvetandesänkning och desorientering medan kramper förekommer hos mindre än en femtedel [1]. Hjärnstamsencefalit och myelit är sällsynta komplikationer.

Hjärninfarkt/blödning kan uppkomma sekundärt till VZV-orsakad vaskulit och förekommer hos både barn och vuxna. Symtomen 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.

Retrospektiva, epidemiologiska studier har visat på en ökad risk för stroke under framför allt de första 3-6 månaderna efter herpes zoster liksom efter varicella [6-9]. Risken är speciellt ökad vid herpes zoster ophthalmicus, vilket tidigare beskrivits med ipsilateralt hjärnengagemang och en kontralateral hemipares. Vid varicellaorsakad stroke kan transienta ischemiska attacker (TIA) och reinfarkter förekomma [10].

Bland kranialnerver drabbas framför allt nummer V, VII och VIII. Engagemang av nummer V (n Trigeminus) orsakar zoster ophthalmicus som inte brukar tolkas som en CNS komplikation. Vid perifer facialispares är den sjunde kranialnerven påverkad och i ungefär hälften av fallen ses också påverkan på åttonde kranialnerven (n Vestibulocochlearis) 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 gomtaket. Om blåsor är synliga kallas tillståndet Ramsay Hunt syndrom.

Subklinisk infektion i CNS förekommer hos patienter med herpes zoster. Pleocytos och VZV-DNA i likvor har påvisats hos immunkompetenta zosterpatienter utan kliniska tecken på meningit, encefalit eller myelit [11].

## Epidemiologi och virologi

VZV är ett  $\alpha$ -herpesvirus och tillhör herpesgruppens virus. Man infekteras i tidig ålder och över 92 % av svenska 12-åringar har antikroppar mot VZV [12]. Personer som främst är i riskzonen för primärinfektion i vuxen ålder är de som vuxit upp i tropiska och subtropiska länder där seroprevalensen är lägre än i Sverige [13].

Patienter i alla åldrar kan drabbas av neurologiska komplikationer. Hos barn är akut cerebellär ataxi (ACA) och encefalit vanligast [14]. Meningit och Ramsay Hunt syndrom påvisas oftare hos yngre vuxna medan de äldre företrädesvis drabbas av encefalit [1]. I den svenska retrospektiva studien av 97 patienter, där diagnosen ställdes med påvisning av VZV-DNA med PCR i likvor, var medianåldern 40 år (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 de senaste två årtiondena och beror sannolikt på förbättrad diagnostik med gendetektion och kännedom om att CNS-symtom förekommer utan att patienten har tecken på blåsbildning i huden [1-3].

Incidensen CNS-komplikationer av VZV hos vuxna var 1,8/100.000 i en svensk studie (1) och VZV rapporteras som det vanligaste förekommande virala agens vid CNS infektioner tillsammans med enterovirus och TBE i flera västerländska studier [15-17].

Incidensen av encefalit i samband med vattkoppor hos barn uppges till 0,2/100 000 i en studie från Storbritannien och Irland [18]. En svensk studie uppger incidensen av meningoencefalit hos barn med primär eller reaktiverad VZV infektion till mer än 0,5/100 000 hos barn 10 år och äldre och mindre än 0,5/100 000 hos barn under 10 år [19]. 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 [20].



## Patogenes

Det är oklart om virus sprids till hjärnan hematogent genom immunceller, neuronalt eller via en kombination av spridningssätten. VZV-DNA kan påvisas i likvor samtidigt som de neurologiska symtomen 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 [19].

ACA har tidigare ansetts vara en immunologisk reaktion på vattkoppsinfektion, men en direkt påverkan av virus är också möjlig. I en studie påvisades VZV-DNA i likvor hos barn med kvalitativ PCR i 3 av 5 fall [21] och cerebellitsymtomen kan i sällsynta fall debutera innan vattkoppsutslagen [22].

Vid vaskulopati/vaskulit misstänks virus spridas via afferenta fibrer från trigeminusgangliet till blodkärlen i hjärnan [23]. Obduktionsstudier av immunsupprimerade patienter med herpes zoster och neurologiska symtom har påvisat vaskulopati i små och stora artärer i hjärnan och VZV-antigen har detekterats i artärerna [24]. VZV-DNA har också detekterats i artärväggar post mortem i studier av immunkompetenta med fördröjd kontralateral hemipares och då företrädesvis i de stora artärerna [25]. Det är en stor variation av utbredningen och graden av inflammation och nekros i blodkärlen vid obduktion [23]. Både ischemiska och hemorragiska infarkter ses i såväl grå som vit substans kortikalt och subkortikalt [23, 24]. Mycket talar för att flera CNS-manifestationer av VZV-CNS-infektion, inklusive encefalit, är associerade med vaskulopati/vaskulit [26, 27]. Kronisk VZV-vaskulopati kan leda till aneurysmutveckling, cervikal arteriell dissektion och subarachnoidalblödning [26]. 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 [28].

Utbredningen av VZV-vaskulopati hos immunkompetenta är inte enbart lokaliserad till stora kärl, vilket man tidigare trott [25]. 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 3 [29].

## Immunsupprimerade

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 [27, 28]. 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 rapporterats hos patienter behandlade med natalizumab. Vid behandling sänks kvoten CD4(+)/CD8(+) T- lymfocyter i likvor och därmed minskar skyddet mot allvarlig och fatal infektion [30]. Man kan förvänta sig att även andra läkemedel med immunmodulerande effekt ökar risken för herpesvirusinfektioner i CNS. Vid insättning av immunmodulerande behandling kan infektionsläkare tillfrågas för diskussion kring profylax inklusive vaccination.

## Diagnostik

Vid meningit, ACA, meningoencefalit, encefalit, myelit, kranialnervsengagemang, encefalopati, eller hjärnstamsencefalit bör VZV-diagnostik utföras liksom vid herpes zoster eller vattkoppor och samtidiga CNS-symtom. Vid infarkt eller blödning i hjärnan hos barn bör VZV i CNS vara en differentialdiagnos. Hos vuxna som insjuknat med hjärninfarkt och saknar cerebrovasculära 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, vid encefalit/meningoencefalit 800 mg/L och 400 mg/L vid kranialnervsengagemang. Pleocytos kan saknas vid vaskulopati och vid enstaka fall av encefalit [29], hos såväl immunkompetenta som immunsupprimerade.

## Etiologisk diagnostik

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

## Påvisning av VZV-DNA med PCR

Sensitiviteten 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 positiv hos 3/19 immunkompetenta patienter [29]. I en annan studie, där 34 patienter med herpes zoster och olika CNS-symtom 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 [31]. Kvantitativ realtids-PCR och den senare introducerade multiplex-PCR, är de mest använda PCR metoderna. Kvantitativ realtids-PCR förefaller ha en högre sensitivitet än multiplex-PCR (Filmarray) vid herpesinfektioner inklusive VZV CNS infektion [32]. Vid svåra infektioner som encefalit och meningit har höga nivåer av VZV-DNA i likvor påvisats i akut skede [1, 33, 34]. 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 positiv hos nästan hälften av patienter med VZV CNS-infektion, vanligare vid encefalit [35]. Hos patienter med herpes zoster har saliv-PCR visats vara positiv för VZV-DNA medan kontroller var negativa [36]. Även studier av kranialnervs-engagemang med eller utan blåsor har visat att saliv-PCR är positiv hos både barn och vuxna med eller utan synliga blåsor i varierande frekvens [37, 38], medan kontroller varit negativa [39].

## 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-symtom och herpes zoster kunde antikroppar i likvor inte påvisas under första sjukdomsveckan utan först efter 7 dagar [31]. 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 [40]. På vissa virologiska laboratorier används därför VZVgE som antigen istället för helvirusantigen för att undvika denna korsreaktivitet.

## 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 [41]. Vid meningoencefalit associerad med primärinfektion kan MRT visa diffusa, multifokala förändringar, som även involverar cortex, på T2-viktade bilder [42], medan radiologiska undersökningar oftast är normala vid cerebellit. Vid kranialnervs-engagemang kan kontrastuppladdning ses vid sjunde och åttonde kranialnerven [43]. Vid myelit är det vanligt att MRT och/eller DT visar lesioner [44].

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 [42]. MRT med diffusionssekvenser ökar sensitiviteten vid ischemiska förändringar [45]. Vid misstanke om VZV-orsakad CNS-vaskulit bör undersökning med MR-angiografi (MRA) eller DT-angiografi utföras. Om inte MRA eller DT-angiografi är diagnostisk går man vidare med konventionell cerebral angiografi som är en känsligare metod, särskilt vid småkärlsengagemang [46].

## Profylax

Vaccination med levande attenuerat varicella zostervirus minskar frekvensen av symtomgivande primärinfektioner och sannolikt därmed även komplikationer. Encefalitstudier i vaccinerad befolkning visar på låg incidens av encefalit orsakad av VZV [47], medan det är vanligare i länder som inte har vaccinerat [20].

Det finns två olika zostervaccin tillgängliga. Det första som är baserat på levande, försvagat virus, registrerades i EU 2006 och blev tillgängligt i Sverige hösten 2013, minskar frekvensen herpes zoster hos äldre och minskar sannolikt även neurologiska komplikationer [48]. Ett nyare vaccin som är ett subenhetsvaccin baserat på glykoprotein E finns tillgängligt i USA och i vissa länder i Europa inklusive Sverige. Detta vaccin har visat ett mycket bra skydd mot herpes zoster (>90 %) [49] och innebär därmed också sannolikt ett skydd mot CNS-komplikationer. Skyddseffekten kvarstår under lång tid, observerat upp till 8 år [50]. Detta subenhetsvaccin är inte kontraindicerat till immunsupprimerade.

## Behandling

Det saknas behandlingsstudier av varicella zostervirusinfektioner i CNS. Vid allvarliga CNS-symtom (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. 15 mg/kg x 3 kan ges till yngre, njurfriska patienter men bör ges med försiktighet till äldre även med god njurfunktion. Alla intravenöst aciklovirbehandlade patienter skall vara adekvat hydrerade. Njurfunktionen bör följas och dosen anpassas vid nedsatt njurfunktion. Vid mycket högt BMI finns risk för överdosering. Därför bör doseringen anpassas till personer med BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>. IBW (Ideal Body Weight) eller AjBW (Adjusted Body Weight) kan användas (56). Ackumulering av metaboliter av aciklovir i likvor kan ge neuropsykiatriska biverkningar [51, 52], vilka kan likna själva encefalitsymtomen. Risken för ackumulering ökar med storleken på blodhjärnbarriärskadan och är störst i början av förloppet [52]. Mätning av koncentration av aciklovir och CMMG i serum och likvor bör ävervägas vid utebliven förbättring eller nytillkomna neurologiska symtom under pågående behandling. Vid utebliven förbättring bör även aciklovirresistens övervägas, framför allt hos immunsupprimerade. Immunsupprimerade individer behöver sannolikt längre behandling än immunkompetenta och kan behöva profylax efter avslutad behandling som får individualiseras. Vid vaskulopati/ vaskulit rekommenderas tillägg med glukokortikoider [26]. Val av glukokortikoid, doser och längd av behandlingen får avgöras individuellt. Förslagsvis ges prednisolon 1 mg/kg/dag p.o. i nedtrappande dos under 7-10 dagar alternativt metylprednisolon 1 g i.v. dagligen i 3-5 dagar [53]. När i förhållande till insjuknande som kortikoidbehandling ska påbörjas är oklart och bör diskuteras från fall till fall.



Vid behandling av VZV-meningit kan man överväga högdos med valaciklovir 2 g x 3 då det är osäkert om doseringen 1 g x 3 ger adekvata koncentrationer i CNS. Detta kan vara en fördel om patienten inte bedöms behöva inläggande vård. Dock bör denna högre dosering användas med försiktighet, undvikas till äldre och även här bör njurfunktionen kontrolleras innan för att undvika biverkningar.

Även vid kranialnervs-engagemang anses att kortikosteroider bör läggas till den antivirala terapin, men randomiserade studier saknas. Två icke randomiserade behandlingsstudier vid Ramsay Hunts syndrom har visat att aciklovir/valaciklovir och kortison ger signifikant bättre utläkning än kortison enbart [54, 55]. 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 [55]. Tidig behandling d.v.s. inom 3 dagar efter debut av facialispares har rapporterats ge utläkning i större utsträckning än behandling insatt mer än 4 dagar efter debut av facialispares [56].

## Prognos

Det finns få studier med långtidsuppföljning efter CNS-infektioner orsakade av VZV. Vid meningit anses prognosen oftast god, men långdragen huvudvärk och kognitiv nedsättning förekommer. Vid encefalit var dödligheten upp till 35 % utan behandling i tidigare studier men rapporteras nu betydligt lägre då tillgång finns till 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; från fullständig utläkning till kvarstående neurologiska restsymtom i form av kognitiv nedsättning och försämrat minne [27, 57].

Vid akut cerebellär ataxi är prognosen oftast god med tillfrisknande inom 2-4 veckor, i undantagsfall längre, medan VZV-encefalit hos barn innebär en något sämre prognos [14]. Långtidsuppföljning av barn efter ACA och andra neurologiska komplikationer saknas. Vid hjärninfarkt efter varicella beskrivs varierande prognos med förbättring hos de flesta, dock förekommer recidiv i form av ischemiska attacker eller reinfarkter [10]. Patienter med Ramsay Hunts syndrom löper stor risk att få bestående hörselnedsättning och defektläkning av ansiktsförlamningen speciellt vid komplett pares då endast 10 % (7/67) läkte ut utan behandling [58]. Med behandling (kortison och antiviralt läkemedel) läkte facialisparesen ut i 90 % (82/91 patienter) i den största publicerade studien [55, 59].

## Referenser

1. Persson, A., et al., Varicella-zoster virus CNS disease--viral load, clinical manifestations and sequels. *J Clin Virol*, 2009. 46(3): p. 249-53.
2. Bergstrom, T., Polymerase chain reaction for diagnosis of varicella zoster virus central nervous system infections without skin manifestations. *Scand J Infect Dis Suppl*, 1996. 100: p. 41-5.
3. Koskiniemi, M., et al., Acute central nervous system complications in varicella zoster virus infections. *J Clin Virol*, 2002. 25(3): p. 293-301.
4. Ziebold, C., et al., Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics*, 2001. 108(5): p. E79.
5. Braun, K.P., et al., The course and outcome of unilateral intracranial arteriopathy in 79 children with ischaemic stroke. *Brain*, 2009. 132(Pt 2): p. 544-57.
6. Helmuth, I.G., et al., Post-varicella Arterial Ischemic Stroke in Denmark 2010 to 2016. *Pediatr Neurol*, 2018. 80: p. 42-50.
7. Lian, Y., et al., Herpes zoster and the risk of ischemic and hemorrhagic stroke: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2017. 12(2): p. e0171182.
8. Thomas, S.L., et al., Chickenpox and risk of stroke: a self-controlled case series analysis. *Clin Infect Dis*, 2014. 58(1): p. 61-8.
9. Yawn, B.P., et al., Risk of Stroke and Myocardial Infarction After Herpes Zoster in Older Adults in a US Community Population. *Mayo Clin Proc*, 2016. 91(1): p. 33-44.
10. Hattori, H., Y. Higuchi, and M. Tsuji, Recurrent strokes after varicella. *Ann Neurol*, 2000. 47(1): p. 136.
11. Haanpaa, M., et al., CSF and MRI findings in patients with acute herpes zoster. *Neurology*, 1998. 51(5): p. 1405-11.
12. Widgren K, Persson Berg L, Morner A, Lindquist L, Tegnell A, Giesecke J, et al. Severe chickenpox disease and seroprevalence in Sweden- implications for general vaccination. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2021.
13. Widgren, K., et al., Severe chickenpox disease and seroprevalence in Sweden- implications for general vaccination. *Int J Infect Dis*, 2021.
14. Science, M., et al., Central nervous system complications of varicella-zoster virus. *J Pediatr*, 2014. 165(4): p. 779-85.
15. de Ory, F., et al., Viral infections of the central nervous system in Spain: a prospective study. *J Med Virol*, 2013. 85(3): p. 554-62.
16. Erdem, H., et al., The burden and epidemiology of community-acquired central nervous system infections: a multinational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017. 36(9): p. 1595-1611.



17. Kleines, M., et al., Expanding the spectrum of neurological disease associated with Epstein-Barr virus activity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011. 30(12): p. 1561-9.
18. Cameron, J.C., et al., Severe complications of chickenpox in hospitalised children in the UK and Ireland. *Arch Dis Child*, 2007. 92(12): p. 1062-6.
19. Widgren K, Giesecke J, Lindquist L, Tegnell A. The burden of chickenpox disease in Sweden. *BMC infectious diseases*. 2016;16(1):666.
20. Kupila, L., et al., Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology*, 2006. 66(1): p. 75-80.
21. Puchhammer-Stockl, E., et al., Detection of varicella-zoster virus DNA by polymerase chain reaction in the cerebrospinal fluid of patients suffering from neurological complications associated with chicken pox or herpes zoster. *J Clin Microbiol*, 1991. 29(7): p. 1513-6.
22. Dangond, F., Pre-eruptive varicella cerebellitis confirmed by PCR. *Pediatr Neurol*, 1993. 9(6): p. 491-3.
23. Kleinschmidt-DeMasters, B.K. and D.H. Gilden, Varicella-Zoster virus infections of the nervous system: clinical and pathologic correlates. *Arch Pathol Lab Med*, 2001. 125(6): p. 770-80.
24. Amlie-Lefond, C., et al., The vasculopathy of varicella-zoster virus encephalitis. *Ann Neurol*, 1995. 37(6): p. 784-90.
25. Melanson, M., et al., Varicella-zoster virus DNA in CSF and arteries in delayed contralateral hemiplegia: evidence for viral invasion of cerebral arteries. *Neurology*, 1996. 47(2): p. 569-70.
26. Gilden, D., et al., Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol*, 2009. 8(8): p. 731-40.
27. Grahn, A. and M. Studahl, Varicella-zoster virus infections of the central nervous system- Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect*, 2015. 71(3): p. 281-93.
28. Gilden, D.H., et al., Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med*, 2000. 342(9): p. 635-45.
29. Nagel, M.A., et al., The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology*, 2008. 70(11): p. 853-60.
30. Fine, A.J., et al., Central nervous system herpes simplex and varicella zoster virus infections in natalizumab-treated patients. *Clin Infect Dis*, 2013. 57(6): p. 849-52.
31. Gregoire, S.M., et al., 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(8): p. 938-42.
32. Lindstrom, J., et al., Assessment of the FilmArray ME panel in 4199 consecutively tested cerebrospinal fluid samples. *Clin Microbiol Infect*, 2021.
33. Aberle, S.W., et al., Quantitative real time PCR detection of Varicella-zoster virus DNA in cerebrospinal fluid in patients with neurological disease. *Med Microbiol Immunol*, 2005. 194(1-2): p. 7-12.
34. Rottenstreich, A., Z.K. Oz, and I. Oren, 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): p. 174-7.
35. Grahn, A., et al., Varicella-zoster virus (VZV) DNA in serum of patients with VZV central nervous system infections. *J Infect*, 2016. 73(3): p. 254-60.
36. Mehta, S.K., et al., Varicella-zoster virus in the saliva of patients with herpes zoster. *J Infect Dis*, 2008. 197(5): p. 654-7.
37. Furuta, Y., et al., Varicella-zoster virus reactivation is an important cause of acute peripheral facial paralysis in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2005. 24(2): p. 97-101.
38. Yamakawa, K., M. Hamada, and T. Takeda, Different real-time PCR assays could lead to a different result of detection of varicella-zoster virus in facial palsy. *J Virol Methods*, 2007. 139(2): p. 227-9.
39. Furuta, Y., et al., Detection of varicella-zoster virus DNA in patients with acute peripheral facial palsy by the polymerase chain reaction, and its use for early diagnosis of zoster sine herpette. *J Med Virol*, 1997. 52(3): p. 316-9.
40. Grahn, A., et al., 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): p. 1336-42.
41. Kleinschmidt-DeMasters, B.K., C. Amlie-Lefond, and D.H. Gilden, The patterns of varicella zoster virus encephalitis. *Hum Pathol*, 1996. 27(9): p. 927-38.
42. Tien, R.D., G.J. Felsberg, and A.K. Osumi, Herpesvirus infections of the CNS: MR findings. *AJR Am J Roentgenol*, 1993. 161(1): p. 167-76.
43. Chung, M.S., et al., The clinical significance of findings obtained on 3D-FLAIR MR imaging in patients with Ramsay-Hunt syndrome. *Laryngoscope*, 2015. 125(4): p. 950-5.
44. Hung, C.H., et al., Features of varicella zoster virus myelitis and dependence on immune status. *J Neurol Sci*, 2012. 318(1-2): p. 19-24.
45. Moustafa, R.R. and J.C. Baron, Clinical review: Imaging in ischaemic stroke--implications for acute management. *Crit Care*, 2007. 11(5): p. 227.
46. Salvarani, C., et al., Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol*, 2007. 62(5): p. 442-51.
47. Glaser, C.A., et al., In search of encephalitis etiologies: diagnostic challenges in the California Encephalitis Project, 1998-2000. *Clin Infect Dis*, 2003. 36(6): p. 731-42.
48. Oxman, M.N., et al., A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*, 2005. 352(22): p. 2271-84.
49. Lal, H., et al., Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*, 2015.
50. Schwarz, T.F., et al., Persistence of immune response to an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine for up to year nine in older adults. *Hum Vaccin Immunother*, 2018. 14(6): p. 1370-1377.
51. Hellden, A., et al., The aciclovir metabolite CMMG is detectable in the CSF of subjects with neuropsychiatric symptoms during aciclovir and valaciclovir treatment. *J Antimicrob Chemother*, 2006. 57(5): p. 945-9.
52. Lindstrom, J., et al., An unexpectedly high occurrence of aciclovir-induced neuropsychiatric symptoms in patients treated for herpesvirus CNS infection: a prospective observational study. *J Antimicrob Chemother*, 2019. 74(12): p. 3565-3572.
53. Gilden, D., Varicella zoster virus and central nervous system syndromes. *Herpes*, 2004. 11 Suppl 2: p. 89A-94A.
54. Furuta, Y., et al., Early diagnosis of zoster sine herpette and antiviral therapy for the treatment of facial palsy. *Neurology*, 2000. 55(5): p. 708-10.
55. Kinishi, M., et al., Acyclovir improves recovery rate of facial nerve palsy in Ramsay Hunt syndrome. *Auris Nasus Larynx*, 2001. 28(3): p. 223-6.
56. Murakami, S., et al., Treatment of Ramsay Hunt syndrome with acyclovir-prednisone: significance of early diagnosis and treatment. *Ann Neurol*, 1997. 41(3): p. 353-7.
57. Grahn, A., et al., Cognitive impairment 3 years after neurological Varicella-zoster virus infection: a long-term case control study. *J Neurol*, 2013. 260(11): p. 2761-9.
58. Devriese, P.P. and W.H. Moesker, The natural history of facial paralysis in herpes zoster. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1988. 13(4): p. 289-98.
59. Monsanto, R.D., et al., Treatment and Prognosis of Facial Palsy on Ramsay Hunt Syndrome: Results Based on a Review of the Literature. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 2016. 20(4): p. 394-400.



# 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 asymtomatisk, men kan ge långdragen feber, huvudvärk, led- och muskelvärk, 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 (1). CMV-encefalit debuterar akut med feber och huvudvärk i kombination med neurologiska symtom som personlighetsförändring, förvirring, medvetandepåverkan, kramper, pareser i extremiteter eller kranialnervspåverkan (2,3,4).

Allvarliga symtom av CMV-infektion ses främst hos immunsupprimerade patienter och hos barn som infekterats kongenitalt, men neurologiska komplikationer förekommer även hos immunkompetenta (2,3,4). Detta vårdprogram gäller främst immunkompetenta vuxna, men översiktsartiklar gällande immunsupprimerade återfinns i referenslistan (5,6).

## 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 även hos dem en relativt ovanlig manifestation (1).

## Virologi

CMV tillhör gruppen betaherpesvirus. Efter primärinfektionen etableras livslång latens där virus ligger vilande i bland annat monocyter och endotelceller. Virus kan därefter reaktiveras, vilket sannolikt oftast sker helt asymtomatiskt.

## Diagnostik

### Likvorfynd

Likvor uppvisar lätt till måttlig pleocytos med dominans av monocytära celler, normal eller något stegrad albuminhalt och normal eller lätt sänkt glukosnivå (2).





## 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 symtom.

### Antikroppsanalys i serum och likvor

Serologisk diagnostik 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 p.g.a. korsreaktivitet med andra herpesvirus och inflammatoriska/immunologiska tillstånd. Eftersom CNS-symtom av CMV kan uppträda vid såväl primärinfektion som reaktivering kan alltså antikroppsmönstret vid insjuknandet se ut på flera olika sätt. Påvisande av intratekal antikropsproduktion, 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) (1,10). Hos immunsupprimerade avgörs behandlingstidens längd utifrån både det kliniska och virologiska svaret, och behov av eventuell uppföljande underhållsbehandling 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 av ganciklovir 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, som båda är licenspreparat i Sverige. In vitro verkar foscarnet ha en synergistisk effekt med ganciklovir, varför kombinationsbehandling har föreslagits (10, 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, samtidigt som kombinationsbehandling gav fler biverkningar (15). Foscarnet är njurtoxiskt och kan ge elektrolytrubbningar varför extra hydrering och laboratorieövervakning krävs. För cidofovir finns mycket begränsad erfarenhet av användning på denna indikation och dokumentation om penetration till CNS saknas. Maribavir är en, i USA, nyligen godkänd antiviral substans för behandling av behandlingsrefraktär CMV-infektion efter transplantation (16). Godkännande inom EU förväntas under 2022, men prekliniska data talar för att CNS-penetrationen hos människa är låg. Aciklovir används som profylax, men har inte tillräcklig effekt vid symptomatisk infektion. Även Letemovir är godkänt som profylax mot CMV-infektion hos vuxna allogent stamcellstransplanterade patienter (17), enstaka fallrapporter beskriver behandling med letermovir vid CMV-infektion, men evidens för en kliniskt relevant effekt saknas i nuläget (18,19).



Resistensutveckling mot antivirala medel förekommer hos immunsupprimerade som står på långtidsbehandling eller profylax men ses i princip aldrig hos immunkompetenta (6,20,21). Vid CMV-myelit hos immunkompetenta individer finns fallrapporter som beskriver en gynnsam effekt av steroidbehandling i högdos, med eller utan samtidig antiviral behandling, men kontrollerade studier saknas (22).

## 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 beskrivna. I samband med immunsuppression är CMV-encefalit ett allvarligt tillstånd där utgången till stora delar avgörs av patientens immunstatus.

## Referenser

1. Griffiths P. Cytomegalovirus infection of the central nervous system. *Herpes* 2004; 11:95A-104A.
2. Arribas JR, Storch GA, Clifford DB, Tselis AC. Cytomegalovirus encephalitis. *Ann Intern Med* 1996; 125:577-87.
3. Studahl M, Ricksten A, Sandberg T, Bergström T, Elowson S. Cytomegalovirus encephalitis in four immunocompetent patients. *Lancet* 1992; 340:1045-6.
4. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology* 2008; 5:47.
5. 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.
6. 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.
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. Läke medelverkets 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, Wolitz 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 preemptive therapy of cytomegalovirus infection in transplant recipients. *J Infect Dis* 2004; 189:1355-61.
16. Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, et al. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 2021 Dec 2:ciab988. doi: 10.1093/cid/ciab988. E pub ahead of print.
17. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2017; 377:2433-2444.
18. Turner N, Strand A, Grewal DS, Cox G, Arif S, Baker AW et al. Use of Letermovir as Salvage Therapy for Drug-Resistant Cytomegalovirus Retinitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Feb 26;63(3):e02337-18.
19. Phoompoung P, Ferreira VH, Tikkanen J, Husain S, Viswabandya A, Kumar D et al. Letermovir as Salvage Therapy for Cytomegalovirus Infection in Transplant Recipients. *Transplantation*: February 2020- Volume 104- Issue 2- p 404-409
20. 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.
21. Erice A. Resistance of human cytomegalovirus to antiviral drugs. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:286-97.
22. Budhram A, Liu Y, Krawczyk M, Chan TLH, Burneo JG, Hosseini-Moghaddam SM, et al. High-dose corticosteroids for acute cytomegalovirus-associated transverse myelitis in the immunocompetent patient: a case report and systematic review. *Journal of NeuroVirology* 2019;25:405–409.



# Epstein-Barrvirus (EBV)

## Rekommendationer

- Diagnostik av CNS-infektion med EBV sker genom 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 och/eller myelit 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 asymtomatisk 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 symtom 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 bl.a. hos barn (1), men kan uppträda även vid reaktiverad infektion. Detta vårdprogram gäller främst immunkompetenta vuxna, men artiklar med fallbeskrivningar gällande neurologiska manifestationer av EBV hos immunsupprimerade återfinns i referenslistan (2, 3). Primära CNS-lymfom och annan lymfoproliferativ sjukdom är också viktiga EBV-relaterade manifestationer hos immunsupprimerade patienter.

## Epidemiologi

Seroprevalensen i vuxen befolkning är högre än 90 %. Asymtomatiska reaktiveringar av den latenta 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 % (4-7).

## 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 vid primärinfektion 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 (6,8), ofta i samband med andra CNS-sjukdomar. Kvantitativ PCR-analys underlättar tolkningen, då encefalit orsakad av EBV anses ge högre virusmängder i likvor (9). Hos immunsupprimerade, främst allogent benmärgstransplanterade, kan stigande mängder EBV DNA i blod och likvor i första hand indikera lymfoproliferativ sjukdom (10,11).

## 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 (aciklovir, ganciklovir, foscarnet) hämmar effektivt replikationen av EBV *in vitro*. Vid mononukleos ser man dock ingen klinisk effekt av antiviral behandling, utan symtomen är sannolikt cytokinmedierade (12). Kontrollerade studier av antiviral behandling vid EBV-orsakad meningit eller encefalit saknas. Vid EBV-meningit rekommenderas inte behandling med antivirala medel (13,14). Även vid EBV-encefalit är nyttan av antiviral behandling tveksam. I allvarigare fall kan behandlingsförsök övervägas, då det finns fallbeskrivningar med framgångsrik behandling med aciklovir eller ganciklovir (15,16). Behandling med steroider har vid mononukleos kopplats till en något ökad risk för neurologiska komplikationer (17). Vid utvecklad EBV-encefalit och/eller myelit finns däremot fallrapporter som beskriver en gynnsam effekt av steroidbehandling, med eller utan samtidig antiviral behandling, men kontrollerade studier saknas (18, 19).

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 (10).

## Prognos

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

## Referenser

1. Cheng H, Chen D, Peng X, Wu P, Jiang L, Hu Y. Clinical characteristics of Epstein-Barrvirus infection in the pediatric nervous system. *BMC Infect Dis*. 2020 Nov 25;20(1):886.
2. Lau JSY, Low ZM, Abbott I, Shochet L, Kanellis J, Kitching AR, et al. Epstein Barr virus encephalitis in solid organ transplantation. *New Microbiol*. 2017 Jul;40(3):212-217.
3. Zhou X, Song X, Wan L. Epstein-Barr Virus Encephalitis and Disseminated Adenovirus Infection after Haploidentical Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for a Patient with Ph-Like Acute Lymphoblastic Leukemia. *Case Rep Oncol*. 2022 Mar 14;15(1):245-250.
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, Piiiparinen 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. Studahl M, Hagberg L, Rekabdar 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.
7. Mailles A, Stahl J. Infectious encephalitis in France: a national prospective study. *Clin Infect Dis* 2009;49:1838-47.



8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2013;15(4):379-92.
12. Torre D, Tambini R. Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: a meta-analysis. *Scand J Infect Dis* 1999; 31:543-7.
13. Volpi A. Epstein-Barr virus and human herpesvirus type 8 infections of the central nervous system. *Herpes* 2004; 11:120A-127A.
14. 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.
15. 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.
16. Dellelijm 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.
17. Waldo RT. Neurologic complications of infectious mononucleosis after steroid therapy. *South Med J* 1981; 74:1159-60.
18. Straus SE, Cohen JI, Tosato G, Meier J. NIH conference. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis, and management. *Ann Intern Med* 1993; 118:45-58.
19. Majid A, Galetta SL, Sweeney CJ, Robinson C, Mahalingam R, Smith J, Forghani B, Gilden DH. Epstein-Barr virus myeloradiculitis and encephalomyeloradiculitis. *Brain*. 2002;125(Pt 1):159-65.



# Humant herpesvirus 6 (HHV-6)

## Rekommendationer

- CNS-infektion med HHV-6 diagnostiseras genom påvisning av HHV-6-DNA i likvor med PCR (BIII).
- Hos immunsupprimerade och barn med akuta neurologiska symtom 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 asymtomatisk 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, hos vilka infektionen oftast debuterar 2-6 veckor efter transplantationen (1,2,3). Symtom vid HHV-6-encefalit hos stamcellstransplanterade inkluderar uttalad amnesi, medvetlöshet och kramper (3). Barn tillhör även den grupp som kan drabbas av HHV-6-encefalit.

## Epidemiologi

HHV-6 infektion sker oftast tidigt i livet – vid tre års ålder har fler 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 till encefalit (1-5 %) (4,5).

## Virologi

HHV-6 är ett betaherpesvirus som finns i 2 varianter: HHV-6A och HHV-6B, där HHV-6B är den variant som har blivit kopplad till symptomatisk infektion. Efter primärinfektion etablerar viruset livslång latens i flera olika celltyper. Asymtomatisk reaktivering 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 symtom (6). Virus finns därefter latent i CNS och kan reaktiveras där, men kan 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 symtom, 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 detektion av HHV-6-DNA i likvor med PCR. Ett negativt resultat talar starkt emot aktuell HHV-6-infektion i CNS, medan ett positivt svar bör tolkas med försiktighet.

HHV-6 DNA kan påvisas i likvor hos en del barn med primärinfektion, även utan samtidiga neurologiska symtom. Dessutom kan troligen låga nivåer ibland förklaras av asymtomatisk reaktivering eller förekomst av latent HHV-6-infektion i invandrade lymfocyter.

HHV-6-DNA kan också finnas integrerat i genomet i individens alla celler, vilket förekommer hos ca 1-2 % av befolkningen. Då påvisas HHV-6-DNA i likvor även om det inte finns ökning av leukocyter, och dessutom ses höga nivåer HHV-6-DNA i helblod. En nivå över 5,5 log<sub>10</sub> kopior/mL i helblod inger stark misstanke om integrerat virus då detta sällan ses vid några andra tillstånd (10,11). Samtidig analys av DNA för en valfri human gen (t.ex. betaglobin) i helblod är i regel klargörande: vid integration är nivån HHV-6-DNA och humangenens lika hög (teoretiskt ska nivån HHV-6-DNA vara 50 % av humangenens nivå, alltså ha en cykel högre Ct-värde eller 0,3 enheter lägre log<sub>10</sub>-värde). För att bekräfta misstanken om integrerat virus kan analys av äldre eller upprepat prov ibland vara klargörande. Individer med integration har kvarstående höga nivåer av HHV-6-DNA till skillnad från dem med aktuell infektion.

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.

Med ökad användning av multiplex PCR (meningoencefalit-panel) där HHV-6 ingår, kommer frågan om HHV-6-encefalit oftare upp till diskussion eftersom analys för HHV-6 ingår i panelen. I en relativt nylig studie visades att majoriteten som testat positivt för HHV-6-DNA med denna metod sannolikt inte hade HHV-6 encefalit (12).

Sammanfattningsvis bör ett positivt PCR-svar för HHV-6 i likvor tolkas med försiktighet. HHV-6-encefalit hos immunfriska vuxna är mycket sällsynt. Hos immunsupprimerade och barn förekommer neurologiska symtom orsakade av HHV-6 oftare och i dessa fall bör i dessa fall behandling övervägas vid fynd av HHV-6 i likvor (om fyndet inte förklaras av virusintegration).

### 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 (13). 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). Sammanfattningsvis rekommenderas att i första hand behandla HHV-6-encefalit med ganciklovir (5 mg/kg i.v. 2 ggr/ dygn) eller foscarnet (60 mg/kg i.v. 3 ggr/dygn) och i andra hand med cidofovir (14).

## 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; 37:587-91.
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. Ogata M, Fukuda T, Teshima T. Human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: what we do and do not know. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50:1030-6.
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. Green DA, Pereira M, Miko B, Radmard S, Whittier S, Thakur K. Clinical Significance of Human Herpesvirus 6 Positivity on the FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel. *Clin Infect Dis.* 2018 Sep 14;67(7):1125-1128.
13. 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.
14. Ongrádi J, Ablashi DV, Yoshikawa T, Stercz B, Ogata M. Roseolovirus-associated encephalitis in immunocompetent and immunocompromised individuals. *J Neurovirol.* 2017 Feb;23(1):1-19.





# Fästingburen encefalit (Tick-borne encephalitis, TBE)

## Diagnostik

- Aktuell infektion fastställs hos ovaccinerade individer med hjälp av påvisning av IgM- och IgG-antikroppar i serum (AI).
- Hos vaccinerade individer ställs diagnosen med påvisning av intratekal antikroppsproduktion alternativt samtidig analys av IgM-antikroppar och IgG-nivåstegring i serum (AI).
- Vid uttalad immunsuppression, utebliven antikroppsproduktion i serum och klinisk misstanke om TBE kan påvisning av TBE-virus (TBEV) RNA i likvor och urin bidra till diagnostiken (CIII).
- Magnetkameraundersökning av hjärnan rekommenderas vid svår encefalit, samt av hela ryggmärgen vid misstanke om myelit (förekomst av pareser och respiratorisk svikt) (EII).

## Behandling

- Specifik antiviral behandling saknas.
- Nyttan av anti-inflammatorisk/immunmodulerande behandling är inte tillräckligt studerad.
- Vetenskapligt stöd för behandling med intravenöst immunoglobulin (IVIG) saknas.

## Profylax

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

Tick-borne encephalitis (TBE) eller fästingburen encefalit orsakas av TBE-virus (TBEV) och är en av de vanligast förekommande zoonoserna i Europa med en uppskattad incidens av 0,7 fall/100 000/år men med stor variation i incidens både inom och mellan länder (1, 2).

## Klinisk bild

Cirka en vecka efter exponering för TBEV uppkommer i regel allmänna sjukdomstecken som huvudvärk, muskelvärk, trötthet och feber, som kvarstår upp till en vecka och innefattar den relativt korta viremifasen. I denna fas är trombocytopeni och granulocytopeni vanligt förekommande. Därefter följer ett symtomfritt intervall på i median 8 dygn (1–33) innan 20–30 % av de infekterade återinsjuknar med symtom förenliga med meningoencefalit. Feber är obligat och leukocytos ses ofta i CNS-fasen. Ett bifasiskt insjuknande är ett kliniskt kännetecken vid TBE och förekommer hos mer än hälften av fallen. Det finns vetenskapligt stöd för att ett monofasiskt förlopp oftare är associerat med svårare sjukdom och förekomst av encefalomyelit, dvs. med förekomst av pareser (t.ex. kranialnerv, extremiteter, thorakal muskulatur). TBEV kan ge upphov till meningit, encefalit och myelit med spinalnervspareser. Inte sällan förekommer flera av tillstånderna samtidigt. I ca hälften av fallen karakteriseras CNS-fasen av medelsvåra till svåra encefalitiska symtom. Övriga har en klinisk bild förenlig med meningit (30–40 %) och encefalomyelit (<10 %). Symtomen vid meningoencefalit är ataxi, kognitiva dysfunktioner som dysfasi, koncentrations- och minnesstörningar, medvetanderubbning,



somnolens, konfusion, ljus- och ljudirritabilitet, tremor och även kranialnervspåverkan i form av t.ex. perifer facialispares, hörsel- och synstörningar. Kramper är sällsynta. Hos upp till 10 % förekommer nervparalys, som kan leda till tetrapares och ibland respiratorvård (3, 4). Vid spinalnervspares drabbas framför allt n. accessorius. TBE kan troligen även förlöpa helt subkliniskt. Mortaliteten i Europa är låg (0,5–2 %) (5-9). I svenska retrospektiva studier omfattande mer än 1000 fall var mortaliteten upp till 0,5 % (10, 11).

Co-infektion med andra fästingburna patogener förekommer, och vanligast är infektion med *Borrelia burgdorferi* (facialis pares och meningit) och *Anaplasma phagocytophilum* (human granulocytär anaplasmos) (12).

Orsaken till genombrottsinfektion trots TBE-vaccination är ofullständigt studerad (13-15). Det finns studier som visar att vaccinationssvikt kan ge upphov till allvarigare kliniskt förlopp med förekomst av multipla cerebrala förändringar påvisade med MRT (16, 17).

TBEV kan ge upphov till TBE hos barn i alla åldrar. Generellt får barn en mildare sjukdom än vuxna, ibland enbart feber eller ospecifika neurologiska symtom. Vid svårare sjukdom är meningit den vanligaste manifestationen hos barn (18-20). Äldre studier har antytt att restsymtom inte är lika vanliga hos barn som hos vuxna, nyare studier pekar dock på att även barn kan få långvariga framför allt kognitiva besvär efter TBE (18).

## Epidemiologi och virologi

TBE förekommer endemiskt i stora delar av Europa (framför allt i centrala, östra och norra delen). TBE-virus tillhör familjen *Flaviviridae*, genus flavivirus, som består av ca 70 olika virus varav 55 % är associerade med sjukdom hos människa. Närbesläktade virus orsakar bland annat denguefeber, gula febern och japansk encefalit. TBEV indelas i tre huvudgrupper: European subtype, även känd som Western TBEV, Siberian subtype, samt Far Eastern subtype (21, 22). Den förstnämnda är den subtyp som förekommer i Sverige. TBEV sprids av fästingarten *Ixodes ricinus* i Europa och till viss del i Sibirien, och huvudsakligen av *Ixodes persulcatus* i Ryssland. Virus överförs från fästingens spottkörtlar till människa i samband med att fästingen suger blod. Reservoar för TBEV utgörs huvudsakligen av smågnagare (23, 24). Alimentär smitta via opastöriserad mjölk har också beskrivits (25, 26).

Den senaste 10-årsperioden har antalet fall av TBE och utbredningsområdet för TBEV i Europa och Sverige ökat. I Sverige diagnostiseras årligen över 250 fall av TBE, med viss årlig variation. Verifierade fall av TBE förekommer numera i spridda delar av Götaland och Svealand, med utbredning i öst-västlig respektive syd-nordlig riktning, och med mindre, regionala högendemiska områden (sk. ”hot spots”), i vilka fallen är koncentrerade. För information om nationell epidemiologi hänvisas till Folkhälsomyndigheten och för information om regionala riskområden hänvisas till de regionala smittskyddsenheterna, som har aktuell statistik över bekräftade fall.

Fler män än kvinnor drabbas av TBE. Högst incidens av TBE förekommer i åldersgruppen 50–70 år. Barn i alla åldrar kan drabbas, men incidensen är låg hos barn <10 år. Insjuknandet är som högst under månaderna augusti-oktober, men fall diagnostiseras under alla årets månader (källa: Folkhälsomyndigheten).

## Patogenes

Patogenesen vid TBE är inte fullt klarlagd. Patofysiologin vid flavivirusinfektion karakteriseras av en initial extraneuronal replikation innan det centrala nervsystemet (CNS) invaderas av TBEV. Efter fästingbettet replikerar TBEV initialt i Langerhans celler i huden och når de regionala lymfkörtlarna via lymfbanorna. Med hjälp av hematogen spridning invaderas olika organ, framför allt det retikuloendoteliala systemet



(mjälte, lever och benmärg). Hur virus tar sig in i CNS är oklart, men sannolikt via hematogen spridning och penetration av blod-hjärnbarriären. Svårigheterna att påvisa virus-RNA i likvor under encefalitfas talar för att virusreplikationen väsentligen har minskat eller upphört, alternativt endast återfinns i vävnaden i hjärnan. Symtomen vid TBE skulle därför huvudsakligen kunna antas vara inflammatoriskt medierade med vaskulit som dominerande manifestation (27). Likvorundersökning visar höga neopterinivåer jämfört med andra aseptiska meningiter, tydande på en uttalad intratekal immunaktivering vid TBE (28). Vävnadsdestruktion i form av nervcellsdöd är inte utmärkande för TBE trots grava mono- och i vissa fall multifokala symtom (29, 30).

## Diagnostik

TBE skall rutinemässigt inkluderas i diagnostiken av meningit och meningoencefalit med förekomst av mononukleär pleocytos. Varken årstid eller uppgift om fästingexponering bör utgöra begränsning av diagnostik avseende TBE, eftersom TBE fall numera diagnostiseras från tidig vår till vinter. Grunden i diagnostiken är påvisning av specifika TBEV-antikroppar i serum (IgM och IgG). Likvorundersökning bör göras för att fastställa CNS-engagemang och i differentialdiagnostiskt syfte, främst avseende CNS-infektion orsakad av herpes simplexvirus, varicella zostervirus och enterovirus.

### Likvorfynd

Pleocytosen, som huvudsakligen utgörs av mononukleära celler, är inte lika uttalad som vid andra virala meningoencefaliter. Vid kort symtomduration kan en initial övervikt av polynukleära celler förekomma som senare övergår i mononukleär dominans. TBE utan pleocytos, men med påvisbara TBEV IgM och IgG antikroppar i serum, förekommer (31). Vanligtvis föreligger måttlig barriärskada, som är maximal i median 9 dagar efter insjuknandet med CNS-symtom (3). Övriga likvorparametrar är jämförbara med viral CNS-infektion av annan genes (3, 7, 29).

## Etiologisk diagnostik

### Antikroppsanalys

Aktuell infektion fastställs genom påvisning av IgM- och IgG-antikroppar i serum riktade mot TBEV-antigen med konventionell ELISA-teknik. Snabbtest för detektion av TBEV-IgM används av allt fler sjukhus i Sverige, men diagnosen bör bekräftas med konventionell diagnostik. IgM-aktivitet kan påvisas hos majoriteten av patienterna i median 3 dagar (0–4) efter meningoencefalitinsjuknandet. Senare är alla patienter seropositiva (32). Korsreaktion med andra flavivirus förekommer, men är numera ett mindre bekymmer pga högre specificitet i analyserna. Det är emellertid viktigt att beakta eventuell tidigare exponering för flavivirusinfektion, liksom tidigare vaccinationer. IgM-produktion iaktas efter en till sex veckor och sjunker därefter, men kan påvisas under lång tid efter det akuta insjuknandet. IgM-aktivitet på en låg nivå kan detekteras så sent som 11–13 månader efter det akuta insjuknandet. Utveckling av IgG-antikroppar är långsammare och ökar mellan akut- och konvalescentfas. Maximal IgG-aktivitet kan påvisas i serum efter sex veckor och sjunker därefter, men kvarstår under många år (>30 år). För immunitetsbedömning är IgG mätt med ELISA ingen säker markör p.g.a. ovisshet om lägsta skyddande nivåer och korsreaktion med andra flavivirus. Vid misstanke om ospecifik reaktivitet bör neutralisationstest (NT) utföras för konfirmering av TBE-diagnosen liksom för bedömning av immunitet. NT förutsätter hantering av infektiöst virus på ett laboratorium med hög säkerhetsnivå (33). NT finns tillgänglig vid Folkhälsomyndigheten i Stockholm. Intratekala TBEV-antikroppar kan analyseras men är inte indicerat i okomplicerade fall.



## Diagnostik av infektion hos vaccinerade individer

Genombrottsinfektion förekommer trots vaccination mot TBE (13, 34), varvid IgM-svar inte detekteras initialt vid insjuknandet, utan svaret dröjer i regel några veckor. Då TBEV IgM och/eller IgG i serum kan kvarstå under lång tid, efter såväl naturlig infektion som efter vaccination, bör IgM- och IgG-antikroppar intratekalt analyseras hos vaccinerade individer för fastställande av aktuell infektion trots tidigare immunisering. Karakteristisk antikroppskinetik i serum för vaccinationssvikt är tidig detektion av TBEV-specifikt IgG med stigande nivåer och låg halt av neutraliserande antikroppar mot TBEV (NT), samt en relativt sen utveckling av TBEV IgM i serum. Om vaccinationssvikt misstänks, tas ett nytt serumprov (och likvorprov) 2–4 veckor efter encefalitinnsjuknandet för påvisning av serokonversion med TBEV IgM positivitet och/eller stigande nivåer av TBEV IgG. Vid tveksamhet kan serum och likvor (akut, konvalescent) skickas till Folkhälsomyndigheten för diagnostik av intratekal antikropsproduktion och NT. På senare år har nya serologiska metoder tillkommit för bland annat detektion av antikroppar mot det nonstrukturella proteinet 1 (NS1) i TBEV. NS1 är inte en komponent i de TBE-vaccin som finns tillgängliga i Sverige. Förekomst av anti-NS1 kan oftast skilja mellan aktuell infektion och vaccination och ger därmed förbättrade möjligheter i diagnostiken av vaccinationsgenombrott (35-37). I dagsläget utförs denna analys enbart i Uppsala efter kontakt med mikrobiologiska laboratoriet Akademiska sjukhuset. En verifierad vaccinationssvikt ska anmälas i SmiNet och till Läkemedelsverket.

## TBEV antikroppar i likvor

Vid misstanke om TBE hos vaccinerad person är analys av intratekal antikropsproduktion av värde. Efter i median 9 dagar har 97 % av patienterna intratekal förekomst av IgM- och/eller IgG-antikroppar mot TBEV (32). Efter 11–13 månader påvisas hos 84 % av patienterna IgM- och/eller IgG-aktivitet intratekalt. Optimalt intervall för påvisning av intratekala IgG-antikroppar förefaller vara mellan dag 11 och 61 efter insjuknandet.

## Påvisning av TBEV-RNA

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 används inte i rutindiagnostik (38, 39). TBEV-RNA kan påvisas i hjärnvävnad vid obduktion (40). 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 PCR. TBEV-RNA har dock detekterats i urin från patienter i encefalitfas, då serum och likvor vanligen är negativa (41). Studier pågår för att utvärdera användningen av TBEV-PCR för rutindiagnostik, särskilt vad gäller immunosupprimerade eller tidigare vaccinerade patienter.

## Radiologi

Fallbeskrivningar med patologiska fynd påvisade med MRT eller DT-undersökning av hjärnan, med signalförändringar fr.a. i basala ganglier, finns redovisade i upp till 1/3 av patienterna. I allmänhet saknas fynd och är i förekommande fall ospecifika. Atrofiska cerebrala förändringar har påvisats akut och i långtidsuppföljning (42-44). Vävnadsdestruktion i CNS, vilket kan visualiseras radiologiskt 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 (43). MRT helrygg rekommenderas vid tecken till myelit och övervägas när respiratorvård är aktuell.



## Profylax

Genomgången infektion ger livslång immunitet och det finns i nuläget inga publicerade fall av reinfektion i TBE.

### Vaccin mot TBE

I Sverige finns för närvarande två vaccin tillgängliga mot TBE. FSME-IMMUN® (Pfizer™) och Encepur® (GSK™). Bägge består av helvirionvaccin som framställs genom odling av virus från fästingsisolat på kycklingembryofibroblaster. Allvarlig överkänslighet (anafylaktisk chock) mot ägg och hönsprotein utgör kontraindikationer för vaccination. Som adjuvans används aluminiumhydroxid. Vaccinsammansättningen anses vara likartad, men skiljer sig åt avseende stabilisatorn, vilket torde sakna relevans för skyddseffekten. Inget av vaccinen innehåller tiomersal.

### Vaccinationsrekommendationer

Vaccination rekommenderas liberalt till vuxna och barn från 1 års ålder, vilka vistas i naturen i områden med förekomst av TBEV (förekomst i fästingar eller kliniska fall). Resenärer som ska vistas i naturen på Åland, i Finland, i Baltikum, Ryssland eller i riskområden i Central- eller Östeuropa skall också rekommenderas vaccination. Numera erbjuds TBE grundvaccination kostnadsfritt till barn mellan 3 och 18 år i flera regioner i Sverige. Det har visats att barn, som vaccinerats med tre doser TBE-vaccin, är seropositiva under längre tid (>10 år) jämfört med personer >60 år, som vaccinerats med samma antal doser (45). Detta kan stödja vikten av grundimmunisering mot TBE redan i unga år.

### Grundimmunisering

FSME-IMMUN® finns i två beredningar (vuxen >16 år: 0,5 ml/2,4 µg antigen och junior >1 år: 0,25 ml/1,2 µg antigen). Vid vaccination under fästingsäsong kan intervallet krympas till som kortast 14 dagar mellan dos 1 och 2 men resulterar sannolikt i en lägre antikropps nivå. Skyddseffekten kan beräknas från 14 dagar efter dos 2, och resterande doser ges efter 9–12 månader respektive boosterdos efter 3 år.

Encepur® finns också i två beredningar (vuxen >12 år: 0,5 ml/1,5 µg antigen och barn >1 år: 0,25 ml/0,75 µg antigen). Ett s.k. snabbschema finns med vaccination dag 0, dag 7, dag 21, booster efter 12–18 månader, booster efter 3 år. Detta 3-dos snabbschema ger ett bättre antikropps svar än ett 2-dos schema med 14 dagars intervall.

Samma vaccin bör helst användas för de två första doserna, eller tre första doserna för personer som rekommenderas en extrados i grundvaccinationen. Vid brist på vaccin eller oklarheter om vilket vaccin som givits tidigare är det bättre vaccinera med tillgängligt TBE-vaccin än att avstå från vaccination .

Biverkningsprofilen är likartad för bägge vaccinvarianterna med huvudsakligen lokala biverkningar, som vanligen är lindriga och snabbt övergående. Allmän sjukdomskänsla, kropps- och huvudvärk rapporteras hos ca 10 %. Feber 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.

### Skyddseffekt och boosterdos

Populationsstudier i Österrike har visat en skyddseffekt på >95 % efter genomgången grundvaccinering med 3 doser FSME-IMMUN® (46), 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 och antikropps kinetiken är likartad



för båda. Ett sämre antikroppssvar är dokumenterat hos äldre individer (47-49). Data avseende dosintervall är ofullständiga, men båda vaccinen inducerar ett fullgott antikroppssvar vid grundvaccinering och efter boosterdos 3 år senare. 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 antikroppsnivåer måste beaktas vid s.k. snabbvaccination med förkortat intervall mellan dos ett och två. Personer med nedsatt immunförsvår alternativt immunmodulerande behandling riskerar att få ett sämre vaccinsvar och rekommenderas därför en extrados vid TBE immunisering på samma sätt som äldre individer. I en studie inkluderande patienter med reumatoid artrit, som behandlades med metotrexat och/eller TNF hämmare vid tidpunkten för TBE vaccination, såg man att skyddet efter vaccination detekterade med neutraliserande antikroppar var lågt (39 %) jämfört med åldersmatchade kontroller utan immunsuppression (50).

Encepur® vuxen <50 år (0,5 ml/1,5 µg antigen) och barn (0,25 ml/0,75 µg antigen)	FSME-IMMUN® vuxen <50 år (0,5 ml/2,4 µg ag) och junior (0,25 ml/1,2 µg antigen)
Intramuskulärt <b>Dag 0</b> <b>1–3 mån</b> <b>9–12 mån</b> <b>Booster efter 3 år, därefter booster vart 5:e år</b>	Intramuskulärt <b>Dag 0</b> <b>1–3 mån</b> <b>5–12 mån</b> <b>Booster efter 3 år, därefter booster vart 5:e år</b>

### Åldersanpassat grundvaccinationsprogram >50 år och immunsupprimerade (se definition Region Stockholm [www.vardgivarguiden.se](http://www.vardgivarguiden.se))

Dos nummer	Tidsintervall FSME-IMMUN och Encepur
<b>Dos 1</b>	<b>Dag 0</b>
<b>Dos 2</b>	<b>1 månader efter dos 1</b>
<b>Dos 3 (extrados)</b>	<b>2 månader efter dos 2</b>
<b>Dos 4</b>	<b>I god tid inför kommande säsong, 5 eller 9–12 månader efter dos 3 (se vaccinsort)</b>
<b>Booster 1</b>	<b>Efter 3 år</b>
<b>Fortsatt booster</b>	<b>Vart 5:e år*</b>

*\*Om personen sedan tidigare är grundvaccinerad med ett tre-doschema rekommenderas att komplettera med ytterligare en extra dos inför kommande säsong, även om intervallen blir längre. Man kan lägga till en extrados minst två månader efter dos två, tre eller fyra i det ordinarie schemat. När sedan personen fått totalt 5 doser, oavsett intervall, så fortsätter man därefter med boosterdosser vart 5:e år.*

Nuvarande vaccinationsrekommendation av gruppen äldre har justerats så att gränsen för åldersanpassat grundvaccinationsprogram har sänkts från >60 år till >50 år (15). Konventionellt schema för båda vaccinvarianterna och Encepur® snabbvaccinationsprogram (dag 0, 7, 21) anses vara bäst dokumenterat. I en studie utgången från Novartis Vaccines™ gjordes en jämförelse mellan olika dosintervall för Encepur®



(22). Studien visade att snabbvaccinationsschema och konventionellt schema gav högst antikropps nivå dag 42, 180 och 300. Det finns stöd för att dos fem (enligt konventionellt schema) kan ges efter fem år. Då gruppen över 50 år får en extra dos vid grundimmuniseringen ges booster var 5:e år oavsett ålder. Om en grundimmunisering initieras en säsong för att slutföras med dos tre året efter bör man eftersträva att ge denna dos i god tid inför kommande säsong, för att antikropps nivåerna inte skall sjunka under skyddande nivå. I gruppen >50 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 (tidig vår), om inte de initiala doserna getts i slutet av föregående säsong.* Man kan då behöva justera kortaste intervall till 5 (FSME-IMMUN) respektive 9 mån (Encepur) för nästa dos. Rekommendationen för gruppen äldre avviker från den angiven av fabrikanterna i tabellen. Bakgrunden är att majoriteten av vaccinationsgenombrotten ses inför dos 4 och inträffar hos personer äldre än 50 år (15). Rekommendationen har tagits fram av flera regioner gemensamt. Konventionella scheman bör i övrigt tillämpas, inte snabbimmunisering. Undvik snabbimmunisering med två doser till äldre (13). 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, en given dos är alltid en dos. Undantag rekommenderas dock för gruppen >50 år. Intervallet mellan dos två och tre i det konventionella schemat bör inte understiga 5–9 månader (beroende av vaccinsort).

## Behandling

Specifik behandling mot TBE finns inte, varför vården utgörs av symtomlindring (33). I nuläget vet vi inte om utveckling av encefalit beror på virusinfektion av celler i centrala nervsystemet eller på inflammatoriskt medierade mekanismer. Antiviral terapi vid encefalitlebut är därför av tveksamt värde, då virusreplikationen sannolikt upphört i detta stadium. Antiinflammatorisk behandling är en tänkbar behandlingssväg, men kan inte på basen av nuvarande kunskap rekommenderas. Nyttan av att ge kortikosteroider i encefalitis har inte övertygande visats, men används som del i behandlingen av hjärnödem och kan övervägas vid förekomst av pareser vid myelit om det finns tecken till att en bakomliggande svullnad/ödem ger upphov till symtomen. 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 (51). Mekanismen bakom detta är inte klarlagd, men s.k. ”antibody dependent enhancement”, som genom suboptimal antikropps nivå faciliterar viruspassage till CNS, skulle 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 TBE-endemiskt område (52).

## Prognos

TBE meningoencefalit/encefalomyelit ger upphov till hög andel restsymtom (3, 53). Tiden till tillfrisknande varierar beroende på de kliniska manifestationerna; vid meningoencefalit sträcker sig konvalescensfasen över månader till år. Huvudsakligen tre kliniska förlopp kan särskiljas: 1) ca 25 % tillfrisknar inom två månader; 2) ett mer långdraget förlopp med kognitiva svårigheter och neurologiska restsymtom som sträcker sig över minst ett år, sk postencefalitsyndrom hos ca 40 % av patienterna; 3) kvarstående spinalnervspareser, som förefaller uppträda utan direkt samband med den initiala sjukdomens svårighetsgrad. Riskfaktorer för ogynnsamt förlopp och sekvele har identifierats: ålder, monofasiskt förlopp, ofullständig TBE vaccination, diabetes, immunsuppression, CRP nivå, TBEV subtyp (allvarligare förlopp om Sibirisk eller Fjärran Östern subtyp), TBEV IgG nivå i serum samt genetiska faktorer (genpolymorfismer), hög (>300 x 10<sup>6</sup>/L) LPK i likvor samt förekomst av parenkympåverkan påvisad med MRT (7, 8, 54, 55).

Det är numera vetenskapligt belagt att även barn kan utveckla resttillstånd vid långtidsuppföljning (19), även om sjukdomen i allmänhet är lindrigare hos barn (18, 56). Både sjukskrivningstid och tiden till tillfrisknande



har visats vara 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 hjärnskade/neurorehabilitering.

## Referenser

1. ECDC. Tick-borne encephalitis Annual Epidemiological Report. 2019.
2. Walter M, Vogelgesang JR, Rubel F, Brugger K. Tick-Borne Encephalitis Virus and Its European Distribution in Ticks and Endothermic Mammals. *Microorganisms*. 2020;8(7).
3. Gunther G, Haglund M, Lindquist L, Forsgren M, Skoldenberg 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(4):230-8.
4. Mickiene A, Laiskonis A, Gunther 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(6):650-8.
5. Riccardi N, Antonello RM, Luzzati R, Zajkowska J, Di Bella S, Giacobbe DR. Tick-borne encephalitis in Europe: a brief update on epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *Eur J Intern Med*. 2019;62:1-6.
6. Zavadzka D, Odzelevica Z, Karelis G, Liepina L, Litauniece ZA, Bormane A, et al. Tick-borne encephalitis: A 43-year summary of epidemiological and clinical data from Latvia (1973 to 2016). *PLoS One*. 2018;13(11):e0204844.
7. Kohlmaier B, Schweintzger NA, Sagmeister MG, Svendova V, Kohlfurst DS, Sonnleitner A, et al. Clinical Characteristics of Patients with Tick-Borne Encephalitis (TBE): A European Multicentre Study from 2010 to 2017. *Microorganisms*. 2021;9(7).
8. Radzisauskiene D, Urboniene J, Kaubrys G, Andruskevicius S, Jatuzis D, Matulyte E, et al. The epidemiology, clinical presentation, and predictors of severe Tick-borne encephalitis in Lithuania, a highly endemic country: A retrospective study of 1040 patients. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241587.
9. Svensson J, Christiansen CB, Persson KEM. A Serosurvey of Tick-Borne Encephalitis Virus in Sweden: Different Populations and Geographical Locations. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2021;21(8):614-9.
10. Holmgren EB, Forsgren M. Epidemiology of tick-borne encephalitis in Sweden 1956-1989: a study of 1116 cases. *Scand J Infect Dis*. 1990;22(3):287-95.
11. 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.
12. Moniuszko A, Dunaj J, Swiecicka I, Zambrowski G, Chmielewska-Badora J, Zukiewicz-Sobczak W, et al. Co-infections with *Borrelia* species, *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia* spp. in patients with tick-borne encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(10):1835-41.
13. Andersson CR, Vene S, Insulander M, Lindquist L, Lundkvist A, Gunther G. Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis. *Vaccine*. 2010;28(16):2827-31.
14. Schmidt AJ, Altpeter E, Graf S, Steffen R. Tick-borne encephalitis (TBE) in Switzerland: Does the prolongation of vaccine booster intervals result in an increased risk of breakthroughs? *J Travel Med*. 2021.
15. Hansson KE, Rosdahl A, Insulander M, Vene S, Lindquist L, Gredmark-Russ S, et al. Tick-borne Encephalitis Vaccine Failures: A 10-year Retrospective Study Supporting the Rationale for Adding an Extra Priming Dose in Individuals Starting at Age 50 Years. *Clin Infect Dis*. 2020;70(2):245-51.
16. Wagner JN, Sonnberger M, Troescher A, Krehan I, Hauser A, Panholzer J, et al. Patients with breakthrough tick-borne encephalitis suffer a more severe clinical course and display extensive magnetic resonance imaging changes. *Eur J Neurol*. 2020;27(7):1201-9.
17. Lotric-Furlan S, Bogovic P, Avsic-Zupanc T, Jelovsek M, Lusa L, Strle F. Tick-borne encephalitis in patients vaccinated against this disease. *J Intern Med*. 2017;282(2):142-55.
18. Steffen R. Tick-borne encephalitis (TBE) in children in Europe: Epidemiology, clinical outcome and comparison of vaccination recommendations. *Ticks Tick Borne Dis*. 2019;10(1):100-10.
19. Hansson ME, Orvell C, Engman ML, Wide K, Lindquist L, Lidfeldt KJ, et al. Tick-borne encephalitis in childhood: rare or missed? *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(4):355-7.
20. Sundin M, Hansson ME, Engman ML, Orvell C, Lindquist L, Wide K, et al. Pediatric tick-borne infections of the central nervous system in an endemic region of Sweden: a prospective evaluation of clinical manifestations. *Eur J Pediatr*. 2012;171(2):347-52.
21. 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 ( Pt 1):179-85.
22. 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.
23. 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;49(9):802-5.
24. Michelitsch A, Wernike K, Klaus C, Dobler G, Beer M. Exploring the Reservoir Hosts of Tick-Borne Encephalitis Virus. *Viruses*. 2019;11(7).
25. Kerlik J, Avdicova M, Stefkovicova M, Tarkovska V, Pantikova Valachova M, Molcanyi T, et al. Slovakia reports highest occurrence of alimentary tick-borne encephalitis in Europe: Analysis of tick-borne encephalitis outbreaks in Slovakia during 2007-2016. *Travel Med Infect Dis*. 2018;26:37-42.
26. Dorko E, Hockicko J, Rimarova K, Busova A, Popadak P, Popadakova J, et al. Milk outbreaks of tick-borne encephalitis in Slovakia, 2012-2016. *Cent Eur J Public Health*. 2018;26 Suppl:S47-S50.
27. Gelpi E, Preusser M, Laggner U, Garzuly F, Holzmann H, Heinz FX, et al. Inflammatory response in human tick-borne encephalitis: analysis of postmortem brain tissue. *J Neurovirol*. 2006;12(4):322-7.
28. Gunther G, Haglund M, Lindquist L, Skoldenberg 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(2):131-8.
29. Ruzek D, Avsic Zupanc T, Borde J, Chrdle A, Eyer L, Karganova G, et al. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines. *Antiviral Res*. 2019;164:23-51.





30. Ruzek D, Dobler G, Donoso Mantke O. Tick-borne encephalitis: pathogenesis and clinical implications. *Travel Med Infect Dis.* 2010;8(4):223-32.
31. Stupica D, Strle F, Avsic-Zupanc T, Logar M, Pecavar B, Bajrovic FF. Tick borne encephalitis without cerebrospinal fluid pleocytosis. *BMC Infect Dis.* 2014;14:614.
32. Gunther G, Haglund M, Lindquist L, Skoldenberg 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(1):17-29.
33. Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P, Lutsar I, Ljostad U, Mygland A, et al. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. *Eur J Neurol.* 2017;24(10):1214-e61.
34. Stiasny K, Holzmann H, Heinz FX. Characteristics of antibody responses in tick-borne encephalitis vaccination breakthroughs. *Vaccine.* 2009;27(50):7021-6.
35. Albinsson B, Ronnberg B, Vene S, Lundkvist A. Antibody responses to tick-borne encephalitis virus non-structural protein 1 and whole virus antigen-a new tool in the assessment of suspected vaccine failure patients. *Infect Ecol Epidemiol.* 2019;9(1):1696132.
36. Albinsson B, Vene S, Rombo L, Blomberg J, Lundkvist A, Ronnberg B. Distinction between serological responses following tick-borne encephalitis virus (TBEV) infection vs vaccination, Sweden 2017. *Euro Surveill.* 2018;23(3).
37. Stiasny K, Leitner A, Holzmann H, Heinz FX. Dynamics and Extent of Non-Structural Protein 1-Antibody Responses in Tick-Borne Encephalitis Vaccination Breakthroughs and Unvaccinated Patients. *Viruses.* 2021;13(6).
38. 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(4):321-6.
39. 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(4):331-5.
40. Gelpi E, Preusser M, Garzuly F, Holzmann H, Heinz FX, Budka H. Visualization of Central European tick-borne encephalitis infection in fatal human cases. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005;64(6):506-12.
41. Veje M, Studahl M, Norberg P, Roth A, Mobius U, Brink M, et al. Detection of tick-borne encephalitis virus RNA in urine. *J Clin Microbiol.* 2014;52(11):4111-2.
42. 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(1):88-94.
43. Czupryna P, Tarasow E, Moniuszko-Malinowska A, Pancewicz S, Zajkowska O, Targonski A, et al. MRI and planimetric CT follow-up study of patients with severe tick-borne encephalitis. *Infect Dis (Lond).* 2016;48(1):74-81.
44. Pichler A, Sellner J, Harutyunyan G, Sonnleitner A, Klobassa DS, Archelos-Garcia JJ, et al. Magnetic resonance imaging and clinical findings in adults with tick-borne encephalitis. *J Neurol Sci.* 2017;375:266-9.
45. Steffen R, Erber W, Schmitt HJ. Can the booster interval for the tick-borne encephalitis (TBE) vaccine 'FSME-IMMUN' be prolonged?- A systematic review. *Ticks Tick Borne Dis.* 2021;12(5):101779.
46. Heinz FX, Holzmann H, Essl A, Kundi M. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine.* 2007;25(43):7559-67.
47. 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(25):3232-5.
48. Weinberger B, Keller M, Fischer KH, Stiasny K, Neuner C, Heinz FX, et al. Decreased antibody titers and booster responses in tick-borne encephalitis vaccinees aged 50-90 years. *Vaccine.* 2010;28(20):3511-5.
49. Rampa JE, Askling HH, Lang P, Zens KD, Gultekin N, Stanga Z, et al. Immunogenicity and safety of the tick-borne encephalitis vaccination (2009-2019): A systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 2020;37:101876.
50. Hertzell KB, Pauksens K, Rombo L, Knight A, Vene S, Askling HH. Tick-borne encephalitis (TBE) vaccine to medically immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: A prospective, open-label, multi-centre study. *Vaccine.* 2016;34(5):650-5.
51. Waldvogel K, Bossart W, Huisman T, Boltshauser E, Nadal D. Severe tick-borne encephalitis following passive immunization. *Eur J Pediatr.* 1996;155(9):775-9.
52. Broker M, Kollaritsch H. After a tick bite in a tick-borne encephalitis virus endemic area: current positions about post-exposure treatment. *Vaccine.* 2008;26(7):863-8.
53. Veje M, Nolskog P, Petzold M, Bergstrom T, Linden T, Pekar Y, et al. Tick-Borne Encephalitis sekvele at long-term follow-up: a self-reported case-control study. *Acta Neurol Scand.* 2016;134(6):434-41.
54. Bogovic P, Stupica D, Rojko T, Lotric-Furlan S, Avsic-Zupanc T, Kastrin A, et al. The long-term outcome of tick-borne encephalitis in Central Europe. *Ticks Tick Borne Dis.* 2018;9(2):369-78.
55. Bogovic P, Lotric-Furlan S, Avsic-Zupanc T, Lusa L, Strle F. Factors associated with severity of tick-borne encephalitis: A prospective observational study. *Travel Med Infect Dis.* 2018;26:25-31.
56. Fowler A, Ygberg S, Bogdanovic G, Wickstrom R. Biomarkers in Cerebrospinal Fluid of Children With Tick-borne Encephalitis: Association With Long-term Outcome. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(9):961-6.



# Enterovirus

## Rekommendationer

- Enterovirusmeningit diagnostiseras i första hand genom påvisning av enterovirus-RNA med PCR i likvor (AI), men PCR-detektion av virus i faeces och/eller i nasopharynxprov utgör ett komplement om PCR i likvor utfaller negativ och misstanken om infektion kvarstår.
- Vid enterovirusorsakad meningoencefalit skall faecesprov alltid skickas till närmaste viruslab, som ett led i den epidemiologiska övervakningen av polio (HSLF-FS 2015:5).

## Klinisk bild

De allra flesta fall av enterovirusmitta resulterar i passagära infektioner med antikroppsstegring utan symtom. Klinisk bild som kan utvecklas vid enterovirusinfektion är hög feber med symtom på övre luftvägsinfektion och ibland exantem och/eller blåsor. Konjunktivit orsakas av vissa serotyper t.ex. enterovirus (EV) A70 och Coxsackievirus A24. Särskilt fruktad är s.k. EV-orsakad neonatal sepsis. Övriga manifestationer är ”hand, foot and mouth disease” (höstblåsor), herpangina, perimyokardit, dilaterad kardiomyopati, hepatoadrenal svikt, neurogent lungödem, lungblödning och sudden death. Enterovirus har fått sitt namn av att de återfinns i tarmen under lång tid, men de är relativt ovanliga som orsak till gastroenterit (1-4).

Enterovirus (EV) är den vanligaste orsaken till virusinfektion i CNS, varav meningit är den vanligaste kliniska manifestationen hos vuxna. Även facialis pares, meningoencefalit och i vissa fall slappa pareser (acute flaccid paralysis) i extremiteter och myelit förekommer, om än sällan (5). Medan vuxna och äldre barn oftast drabbas av meningit, får en något större andel av de yngsta barnen encefalit. Encefalit är en mycket ovanlig manifestation av EV infektion, men utgör likväl några procent av alla encefaliter. Bifasiskt förlopp är vanligt vid enterovirusorsakad meningoencefalit, men kan även förekomma vid de kardiella manifestationerna. Då ses initialt ett insjuknande i lindrig övre luftvägsinfektion och efter några dagars symtomfrihet utvecklas feber, huvudvärk och tilltagande CNS-associerade symtom (6, 7). EV-A71 kan förutom konjunktivit orsaka en mycket allvarlig sjukdomsbild med såväl neurologiska som pulmonella symtom och dödsfall har rapporterats. Den neurologiska sjukdomsbilden inkluderar encefalit, förlamningssymtom med slappa pareser och myoklonier. Polioliiknande destruktion av främre motorhornsceller, Guillain-Barré syndrom och transversell 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 i mer än 3 dagar och letargi (8, 9). EV-D68 ger vanligen respiratoriska symtom, men i sällsynta fall även neurologisk påverkan med slappa pareser och enstaka dödsfall. Feber vid EV-D68 infektion förekommer hos ca 25 % (10).

I en prospektiv dansk kohortstudie inkluderande över 400 vuxna patienter med EV-meningit förekom prodromalsymtom i form av ÖLI hos drygt hälften av patienterna och huvudvärk hos 99 %, feber hos 81 %, konfusion hos 11 % samt nackstyvhet hos 39 % (11).

Hos immunsupprimerade individer (hypogammaglobulinemi) föreligger ökad risk för allvarliga komplikationer såsom encefalit och infektionen kan kvarstå under lång tid (12-14).

## Epidemiologi

Enterovirus smittar huvudsakligen fekalt-oralt, men även droppsmitta och vattenburen smitta har rapporterats. Enterovirusinfektioner är vanligast förekommande under 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 (15). Enterovirus är den vanligaste orsaken till serös meningit i Sverige. EV serotyper som företrädesvis förknippas med neurologiska symtom är t.ex. EV-A71 och EV-D68, echovirus (E) 30, E6 eller E9 och Coxsackievirus B5 samt polio. Insjuknandefrekvens i enterovirusorsakad CNS-infektion varierar beroende på årstid, åldersgrupp och geografiskt läge med en incidens senaste åren varierande mellan 4–36 fall/100 000 i Sverige (Källa: Folkhälsomyndigheten). Underdiagnostik och underrapportering är troligt, varför den reella incidensen sannolikt är betydligt högre. Flera familjemedlemmar smittas ofta samtidigt av enterovirus, men de flesta blir inte sjuka och av de övriga får majoriteten övre luftvägssymtom, varför man i princip inte ser någon familjär anhopning av virusmeningit.

Enterovirus A71 som framför allt ger utbrott i Sydostasien, ses också globalt. Våren 2016 noterades ett utbrott i Spanien och även i övriga Europa inklusive i Sverige påträffades flera fall under detta år.

Enterovirus D68 orsakade ett större utbrott först i USA och sedan i Kanada under 2014–2016 med mer än 1000 fall. Sjukdomsfall inträffade även i ett flertal länder i Europa men det uppstod inga kluster av allvarlig sjukdom. Främst yngre personer och astmatiker drabbades. Även i Sverige (Stockholm) förekom utbredd cirkulation av viruset och en handfull fall med neurologiska symtom och samtidig positiv PCR för enterovirus D68 i nasopharynxsekret diagnostiserades (16, 17). Under andra halvan av 2021 bekräftades ett ökat antal fall med EV-D68-infektion i flera europeiska länder, sannolikt delvis till följd av hävda pandemirestriktioner (10).

## Polio

Det var WHO:s mål att utrota polio till millennieskiftet, men målet uppnåddes inte. Under åren 2003–2005 rapporterades fall från 25 tidigare poliofria länder då ett stort utbrott med ursprung i Nigeria spred sig globalt. Denna epidemi har nu gått tillbaka och idag räknas Pakistan och Afghanistan som de enda endemiska länderna. En kortvarig epidemi blossade upp i Syrien 2017, men sedan 2018 har inga nya fall registrerats. Endast polio vildtyp 1 har registrerats senaste åren, dvs typ 2 och 3 betraktas som utrotade. År 2020 deklarerades afrikanska kontinenten fri från polio. Enstaka fall av insjuknande i vaccinstamsorsakad polio kommer sannolikt förekomma så länge levande, försvagat vaccin används.

## Virologi

Enterovirus är samlingsnamnet på ett genus i familjen Picornaviridae och innefattar mer än 100 typer som ger varierande symtom vid infektion. Dessa virus har en enkelsträngad RNA-molekyl som arvsmassa. Genuset Enterovirus indelas i olika arter, A, B, C, D osv, av vilka A-D är humanpatogena. Moderna sekvenseringsstudier har lett till omfattande klassificeringsrevisioner av EV under senare år med hittills över 140 kända genotyper och nya typer beskrivs årligen. Den aktuella klassificeringen baseras på sekvensering av den del av genomet som kodar för viruskapsidens VP1-region. I EV-A ingår främst en del coxsackievirus (CV) A subtyper och EV-A71 och EV-A76. Till EV-B hör de sex CVB subtyperna (CVB1 och CVB6), alla echovirus samt CVA9. Poliovirus (PV1-3) tillhör EV-C. Till EV-D räknas enterovirus D68 (EV-D68) och EV-D70 där det tidigare ganska harmlösa EV-D68 fått aktualiserad relevans. Nya EV-subtyper ges namnet enterovirus och ett löpnummer och efter sekvensering av arvsmassan läggs subtypen in i rätt art. Förutom enterovirus räknas numera också rhinovirus som medlemmar i genuset Enterovirus. Genetisk variation beror på hög mutationsgrad vid replikationen, samt frekvent rekombination både inom och mellan typer. Humana Parechovirus (HPEV) är nära besläktade med EV. Echovirus 22 och 23 klassas numera som HPEV 1 och 2



(18). Dessa arter har detekterats och isolerats i likvor hos enstaka patienter, främst små barn, med feber och meningit eller encefalit (19). Då virus persisterar länge hos värden (oftast i tarmen), ges möjlighet till rekombinationer.

## Patogenes

Det är känt att vissa typer av EV är mer neurotrofa än andra, men det är inte klarlagt i vilken utsträckning individuella värdfaktorer respektive virusegenskaper har betydelse för insjuknande i CNS-sjukdom. EV har förmågan att både perifert och centralt i nervsystemet hämma värdens immunförsvar genom cytolytiska effekter som medför skador på såväl neuron som gliaceller. Patogenesen beskrivs i detalj i publikation av Rhoades et al. (7).

## Diagnostik

### Likvorbild

Det är väl beskrivet att EV kan förekomma i likvor utan eller med obetydlig pleocytos. I tidigt skede överväger ofta polymorfkärniga leukocyter, medan andelen lymfocyter ökar senare i förloppet. Väldigt höga celltal (>1000) ses ibland, vilket gör att bakteriell meningit kan misstänkas, särskilt vid samtidig glukoskonsumtion. I enstaka fall vid höga celltal kan glukoskvoten vara lätt sänkt till under 0,4. CRP, liksom LPK i blod är i regel obetydligt förhöjda.

## Etiologisk diagnostik

### Påvisning av EV-RNA med PCR

Förstahandsval vid diagnostik av EV-infektion i CNS är PCR för att påvisa EV-RNA i likvor. Sensitiviteten vid enterovirusmeningit är emellertid oklar. Dag 5–7 efter symptomdebut tenderar PCR-signalen att försvinna. Vid enterovirusorsakad meningoencefalit skall faecesprov alltid skickas till närmaste viruslab och vidare till Folkhälsomyndigheten, för typning av EV och som ett led i den epidemiologiska övervakningen av polio (HSLF-FS 2015:5). Om EV-RNA i likvor ej påvisas, men fortsatt klinisk misstanke föreligger om EV-orsakad CNS-infektion, bör kompletterande faeces- och/eller nasofarynxprov skickas för PCR-analys till Folkhälsomyndigheten. För bättre chans att påvisa virus vid akut myelit rekommenderas initial diagnostik i både nasofarynx och likvor. EV kan påvisas i faeces under längre tid. Enterovirusprimers för PCR omfattar även polio, men inte HPeV. EV ingår vanligtvis som standard i de PCR-paneler som används vid diagnostik av meningit/encefalit (20).

### Övervakning av neuropatogena EV inklusive polio

För analys av prov genomförs både virusisolering enligt WHO:s riktlinjer och molekylär genotypning (PCR och sekvensering). Under 2020 utfördes av Folkhälsomyndigheten molekylär typning av EV på totalt 67 prover från 56 patienter, varav 36 prover var från 28 patienter med enterovirusorsakad meningoencefalit. De fem vanligast förekommande enterovirusstyperna var CVB3, CVA16 och CVB5 samt E30 och E18.

### Serologi

EV-gM-analys utförs inte längre. Undersökning avseende immunitet för polio (neutralisationstest) utförs vid Folkhälsomyndigheten.



## Neuroradiologi

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 (9). Enterovirusmeningit kan någon gång ge en påvisbar leptomeningeal reaktion. DT hjärna har i princip ingen plats i diagnostiken vid serös meningit. Vid encefalit rekommenderas i första hand MRT hjärna pga högre sensitivitet, men DT kan vara värdefull initialt vid differentialdiagnostiska överväganden.

## Behandling

Det finns antivirala substanser, som påverkar virusets ”uncoating” i cellen (frisättning av ribonukleinsyran). De prövningar som gjorts visar på en möjlig effekt av pleconaril vid meningit (21), samt vid neonatal EV-orsakad sepsis, men preparatet finns inte kommersiellt tillgängligt (22). Pleconaril har ingen effekt på EV-A71. I utvalda kliniska fall med akut svår sjukdom kan licensansökan för behandling med pleconaril övervägas. Vid förekomst av gamma- eller hypogammaglobulinemi samt vid svår sjukdom rekommenderas intravenöst gammaglobulin, även om randomiserade placebo-kontrollerade studier saknas. En RCT pågår sedan 2020, i vilken effekten av Nitazoxanide (nitrothiazolyl-salicylamid prodrug, vilken används för behandling av vissa intestinala parasitinfektioner) vid övre luftvägsinfektioner orsakade av rhino- respektive enterovirus utvärderas.

## Profylax

Antiviral profylax, förutom vaccin mot polio, saknas. Försök att utveckla vaccin mot enterovirus A71 (fas 3 prövningar genomförs i Kina) pågår (23). 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. WHO ställer krav på intyg avseende poliovaccinering vid utresa från Pakistan och Afghanistan vid vistelse >4 veckor, för att förhindra export av polio från dessa endemiska länder. Man kan vara bärare trots adekvat skydd mot sjukdom.

## Prognos

Generellt anses läkningen god efter CNS-infektion orsakad av enterovirus, men få uppföljningsstudier finns. De allra flesta EV-orsakade meningiter har ett okomplicerat förlopp och patienterna är vanligen helt återställda efter en månad. I en amerikansk studie var durationen av huvudvärk 9,5 dagar, men 15 % hade fortfarande huvudvärk efter 3 veckor (21). I en dansk prospektiv kohortstudie var andelen med sekvele efter EV-meningit (n=418) 24 % vid utskrivning och 6 % efter 6 månader. Kvinnligt kön och E30-orsakad meningit bedömdes öka risken för sekvele (11). Mer sällan uppstår långa konvalescenstider med kognitiv dysfunktion såsom kvarstående huvudvärk, koncentrationssvårigheter, lägre stresstolerans, uttrötthet m.m. (11), men bestående men är sällsynta. Uppföljning (telefonsamtal) bör göras då patienterna ofta har många frågor och restsymtom kan förekomma. Vid svårare eller långdragna besvär blir givetvis återbesök angeläget. Ett postpoliosyndrom (PPS) anses drabba en fjärdedel av dem som drabbats av paralytisk polio. Det uppstår decennier efter den akuta infektionen och ger muskelsvaghet, extrem trötthet och paralytisk (24). 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. Wu Q, Fu X, Jiang L, Yang R, Cun J, Zhou X, et al. Prevalence of enteroviruses in healthy populations and excretion of pathogens in patients with hand, foot, and mouth disease in a highly endemic area of southwest China. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181234.
2. Chen SP, Huang YC, Li WC, Chiu CH, Huang CG, Tsao KC, et al. Comparison of clinical features between coxsackievirus A2 and enterovirus 71 during the enterovirus outbreak in Taiwan, 2008: a children's hospital experience. *J Microbiol Immunol Infect*. 2010;43(2):99-104.
3. Sandoni M, Ciardo L, Tamburini C, Boncompagni A, Rossi C, Guidotti I, et al. Enteroviral Infections in the First Three Months of Life. *Pathogens*. 2022;11(1).
4. Ho HT, Peischard S, Strutz-Seebohm N, Seebohm G. Virus-Host Interactions of Enteroviruses and Parvovirus B19 in Myocarditis. *Cell Physiol Biochem*. 2021;55(6):679-703.
5. Abedi GR, Watson JT, Nix WA, Oberste MS, Gerber SI. Enterovirus and Parechovirus Surveillance- United States, 2014-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(18):515-8.
6. Huang HI, Shih SR. Neurotropic Enterovirus Infections in the Central Nervous System. *Viruses*. 2015;7(11):6051-66.
7. Rhoades RE, Tabor-Godwin JM, Tsueng G, Feuer R. Enterovirus infections of the central nervous system. *Virology*. 2011;411(2):288-305.
8. Messacar K, Spence-Davison E, Osborne C, Press C, Schreiner TL, Martin J, et al. Clinical characteristics of enterovirus A71 neurological disease during an outbreak in children in Colorado, USA, in 2018: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(2):230-9.
9. Qiu J. Enterovirus 71 infection: a new threat to global public health? *Lancet Neurol*. 2008;7(10):868-9.
10. Holm-Hansen CC, Midgley SE, Fischer TK. Global emergence of enterovirus D68: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(5):e64-e75.
11. Bodilsen J, Mens H, Midgley S, Brandt CT, Petersen PT, Larsen L, et al. Enterovirus Meningitis in Adults: A Prospective Nationwide Population-Based Cohort Study. *Neurology*. 2021;97(5):e454-e63.
12. Cassidy H, van Leer-Buter C, Niesters HGM. Enterovirus Infections in Solid Organ Transplant Recipients: a Clinical Comparison from a Regional University Hospital in the Netherlands. *Microbiol Spectr*. 2022:e0221521.
13. Radanovic I, Rkman D, Zekan P, Kutlesa M, Barsic B. Chronic meningoencephalitis caused by Echo virus 6 in a patient with common variable immunodeficiency : Successful treatment with pleconaril. *Wien Klin Wochenschr*. 2018;130(1-2):70-2.
14. Tellez R, Lastinger AM, Hogg JP. Chronic enteroviral meningoencephalitis in a patient on rituximab for the treatment of psoriatic arthritis: A case report and brief literature review. *IDCases*. 2019;17:e00558.
15. CDC. <https://www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/> [
16. Bjerin O, Martin Munoz D, Gerald C, Brytting M, Eriksson M. [Acute flaccid myelitis amongst Swedish children with a possible link to an outbreak of enterovirus D68]. *Lakartidningen*. 2017;114.
17. Dyrdak R, Grabbe M, Hammas B, Ekwall J, Hansson KE, Luthander J, et al. Outbreak of enterovirus D68 of the new B3 lineage in Stockholm, Sweden, August to September 2016. *Euro Surveill*. 2016;21(46).
18. Simmonds P, Gorbalenya AE, Harvala H, Hovi T, Knowles NJ, Lindberg AM, et al. Recommendations for the nomenclature of enteroviruses and rhinoviruses. *Arch Virol*. 2020;165(3):793-7.
19. de Ceano-Vivas M, Garcia ML, Velazquez A, Martin Del Valle F, Menasalvas A, Cilla A, et al. Neurodevelopmental Outcomes of Infants Younger Than 90 Days Old Following Enterovirus and Parechovirus Infections of the Central Nervous System. *Front Pediatr*. 2021;9:719119.
20. Harvala H, Broberg E, Benschop K, Berginc N, Ladhani S, Susi P, et al. Recommendations for enterovirus diagnostics and characterisation within and beyond Europe. *J Clin Virol*. 2018;101:11-7.
21. Desmond RA, Accortt NA, Talley L, Villano SA, Soong SJ, Whitley RJ. Enteroviral meningitis: natural history and outcome of pleconaril therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(7):2409-14.
22. Abzug MJ, Michaels MG, Wald E, Jacobs RF, Romero JR, Sanchez PJ, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pleconaril for the Treatment of Neonates With Enterovirus Sepsis. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016;5(1):53-62.
23. Wang L, Dai Y, Cheng J, Sun C, Chen Y, Cui D. Analysis of the Complete Genomes of Enterovirus 71 Subtypes in China. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2021;2021:5564099.
24. Li Hi Shing S, Chipika RH, Finegan E, Murray D, Hardiman O, Bede P. Post-polio Syndrome: More Than Just a Lower Motor Neuron Disease. *Front Neurol*. 2019;10:773.



# Influensavirus

## Rekommendationer

- Vid misstanke om influensaetiologi till akuta CNS-symtom bör diagnostiken i första hand utgöras av influensa-PCR i nasofarynxprov. Influensa-RNA påvisas sällan i likvor (AII).
- MRT hjärna rekommenderas vid svår neurologisk påverkan i differentialdiagnostiskt syfte särskilt under influensasäsong och i differentialdiagnostiskt syfte (CIII).
- Vid allvarlig encefalit rekommenderas, trots avsaknad av kontrollerade studier, antiviral behandling med högdos oseltamivir om stammen är känslig och metylprednisolonpulsar tidigt i förloppet (CII).

## Klinisk bild

Influensaassocierad encefalit/encefalopati (IAE) omfattar olika neurologiska syndrom och klassificeras som akut, subakut eller sen baserad på intervallet mellan influensainsjukandet och debuten av neurologiska manifestationer (1). Ett brett spektrum symtombilder finns beskrivna som exempelvis medvetandesänkning varierande från letargi till koma, kramper, förvirring, talsvårigheter, mutism, ataxi, ofrivilliga rörelser, beteenderubbningar, personlighetsförändring, fokal neurologi och agitation.

Influensaassocierad encefalit/encefalopati (IAE) kan ge snabbt progredierande neurologiska symtom och utbredda röntgenologiska förändringar, akut nekrotiserande encefalopati (ANE), men en mild encefalit/encefalopati med eller utan röntgenologiska förändringar förekommer också.

Hos barn med influensa är feberkramper och deliriösa tillstånd vanliga under det första dygnet och är ofta snabbt övergående (2). Encefalit eller encefalopati är de vanligaste allvarliga CNS-manifestationerna. Patienten insjuknar med hög feber, sänkt vakenhet och ofta kramper som recidiverar eller är långdragna. De neurologiska symtomen uppträder inom ett par dygn efter att influensasymtomen debuterat (3) men kan även debutera senare. Ungefär hälften har hosta. Förhöjda transaminaser och förhöjt blodsocker kan ses och t.o.m tecken på intravaskulär koagulation (4). Akut nekrotiserande encefalopati eller encefalit (ANE) orsakad av influensa har huvudsakligen beskrivits hos barn från asiatiska länder efter 1995. Sedan H1N1-pandemin 2009 har fallen rapporterats världen över även hos vuxna (5–12).

Vid ANE kan hjärnödem och intrakraniell tryckstegring snabbt utvecklas och patienten sjunker i medvetande och har ofta kramper (13). Reyes syndrom kan förekomma efter influensa men är ovanligt numera efter rekommendationen att inte administrera acetylsalicylsyra till barn med virusinfektioner.

Andra ovanliga tillstånd är influensaorsakad myelit, Guillain Barre's syndrom och akut disseminerad encefalomyelit (ADEM), de sistnämnda är autoimmuna tillstånd som kan debutera efter influensa eller vaccination. Även parkinsonism och posteriovert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) finns rapporterade i efterförloppet till AIE (9).

## Epidemiologi och virologi

Både Influensa 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 (12).

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 symtom.



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 allvarigare neurologiska manifestationer. 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 (1,14,15).

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 (16-18) och hos cirka 4 % av vuxna (19,20). Mutationer i genen som kodar för Ran-bindande protein 2 (RANBP2) identifierades hos en taiwanesisk familj där 16 familjemedlemmar diagnostiserades med ANE (9). Både ANE-fall inom familjen och rekurrenta fall har kopplats till mutationer i RANBP2 (21).

## Patogenes

Patogenesen vid olika CNS-komplikationer är till stor del okänd, men influensainfektion utanför CNS kan ge upphov till en massiv cytokinfrisättning, ”cytokinstorm”, med en paradoxal neurotoxisk effekt ledande till nedbrytning av blod-hjärnbarriären vilket kan förklara den hastiga neurologiska försämringen med exempelvis hjärnödem (22-25). 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 (23). Vid encefalit eller encefalopati är EEG oftast ospecifikt med generaliserade patologiska förändringar eller epileptisk aktivitet.

## Diagnostik

### Etiologisk diagnostik

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

### Likvorfynd

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

### PCR

Den virologiska diagnosen ställs oftast med PCR på nasofarynxprov. Majoriteten av patienterna har negativ PCR i likvor vid insjuknandet, endast i sällsynta fall kan virus-RNA detekteras med PCR i likvor (26).

### 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. Det finns endast fallrapporter om intratekal antikropsproduktion.

### Neuroradiologi

DT eller MRT av hjärnan kan vara normal men så småningom visa lågattenuerande respektive högsignalerande förändringar i grå och vit substans. Vid ANE eller encefalopati ses multifokala, bilaterala symmetriska lesioner med hemorragiskt inslag i thalamus, hjärnstam och cerebellum med eller utan hjärnödem (13). Dessa förändringar korrelerar till sämre prognos. Hos patienter med en mild encefalopatibild med reversibel lesion i corpus callosum splenium är prognosen bättre (27).





## Profylax

I delar av världen med hög frekvens av CNS-komplikationer kan influensavaccination av barn eventuellt minska insjuknandet. I Japan fick skolbarn influensavaccin under en period fram till 1994. När man slutade vaccinera denna grupp ökade antalet CNS-komplikationer dramatiskt (28). Numera sker influensaimmunisering av japanska barn på frivillig bas och beslutet samt kostnaderna överläts helt till föräldrarna. 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 har följts upp. Prognosen är oftast sämre om radiologiska förändringar påvisats. Andra faktorer som är relaterade till sämre prognos är låg ålder, koagulopati, leverpåverkan och preexisterande neurologiska sjukdomar. Hos vuxna finns allt från tillfrisknande till grava neurologiska resttillstånd beskrivna. Vid ANE är mortaliteten hög och det finns stor risk för neurologiska resttillstånd såsom tetrapares, epilepsi och utvecklingsstörning. En sammanställning omfattande publicerade fall av IAE hos vuxna rapporterade om en mortalitet på 21 %. Vid 3-månaders-uppföljning förekom sekvele i form av motorisk svaghet och kognitiv deficit hos 25 % av de överlevande (9).

## Behandling

Inga kontrollerade studier har publicerats, utan endast fallrapporter finns. Behandling som prövats är mild hypotermi, antiinflammatorisk terapi med kortikosteroider (metylprednisolon) och immunglobuliner samt plasmaferes oftast i kombination med antivirala substanser för att förhindra ytterligare cytokinfrisättning (29).

M2-hämmarna amantadin och rimantadin penetrerar in i likvor men används sällan vid influensa på grund av primär resistens och resistensutveckling. Influenza 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 p.o. (30). Neuraminidashämmare med parenteral administration prövas i kliniska studier. Nyare grupper av antiviraler med annan verkningsmekanism är under utveckling och kombinationsbehandling vid svår influensa diskuteras (31).

Vid allvarlig encefalit rekommenderas, trots avsaknad av kontrollerade studier, antiviral behandling med högdos oseltamivir i kombination med metylprednisolonpulsar (25,32).

Under 2021 godkändes baloxavirmarboxil, en prodrug till baloxavir, inom EU under namnet Xofluza (33).

Baloxavir tillhör en ny klass läkemedel som påverkar RNA-polymerskomplexet och därigenom förhindrar transkription och kan därför förväntas ha effekt även på influensastammar som är resistenta mot neuroaminidashämmare. Den godkända indikationen är behandling av okomplicerad influensa och profylax efter exposition för influensavirus, men på samma sätt som för oseltamivir kan antiviral effekt förväntas även hos patienter med svårare sjukdom. Det finns inga tillgängliga data rörande CNS-penetration, men precis som för neuraminashämmarna syftar behandlingen av CNS-engagemang vid influensa främst till att blockera den systemiska virusreplikationen i hopp om att minska den immunologiska aktiveringen i CNS.



## Referenser

1. Goenka A, Michael BD, Ledger E, Hart IJ, Absoud M, Chow G, m.fl. Neurological manifestations of influenza infection in children and adults: results of a National British Surveillance Study. *Clin Infect Dis*. mars 2014;58(6):775–84.
2. Okumura A, Nakano T, Fukumoto Y, Higuchi K, Kamiya H, Watanabe K, m.fl. Delirious behavior in children with influenza: its clinical features and EEG findings. *Brain Dev*. juni 2005;27(4):271–4.
3. Studahl M. Influenza virus and CNS manifestations. *J Clin Virol*. december 2003;28(3):225–32.
4. Togashi T, Matsuzono Y, Narita M, Morishima T. Influenza-associated acute encephalopathy in Japanese children in 1994–2002. *Virus Res*. juli 2004;103(1–2):75–8.
5. Meijer WJ, Linn FHH, Wensing AMJ, Leavis HL, van Riel D, GeurtsvanKessel CH, m.fl. Acute influenza virus-associated encephalitis and encephalopathy in adults: a challenging diagnosis. *JMM Case Rep*. december 2016;3(6):e005076.
6. Surana P, Tang S, McDougall M, Tong CYW, Menon E, Lim M. Neurological complications of pandemic influenza A H1N1 2009 infection: European case series and review. *Eur J Pediatr*. augusti 2011;170(8):1007–15.
7. Britton PN, Dale RC, Blyth CC, Macartney K, Crawford NW, Marshall H, m.fl. Influenza-associated Encephalitis/Encephalopathy Identified by the Australian Childhood Encephalitis Study 2013–2015. *Pediatr Infect Dis J*. november 2017;36(11):1021–6.
8. Okuno H, Yahata Y, Tanaka-Taya K, Arai S, Satoh H, Morino S, m.fl. Characteristics and Outcomes of Influenza-Associated Encephalopathy Cases Among Children and Adults in Japan, 2010–2015. *Clin Infect Dis*. 01 juni 2018;66(12):1831–7.
9. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses*. september 2017;11(5):372–93.
10. Mastrolia MV, Rubino C, Resti M, Trapani S, Galli L. Characteristics and outcome of influenza-associated encephalopathy/encephalitis among children in a tertiary pediatric hospital in Italy, 2017–2019. *BMC Infect Dis*. 29 november 2019;19(1):1012.
11. Edet A, Ku K, Guzman I, Dargham HA. Acute Influenza Encephalitis/Encephalopathy Associated with Influenza A in an Incompetent Adult. *Case Rep Crit Care*. 2020;2020:6616805.
12. Radzišauskienė D, Vitkauskaitė M, Žvinytė K, Mameniškienė R. Neurological complications of pandemic A(H1N1)2009pdm, postpandemic A(H1N1)v, and seasonal influenza A. *Brain Behav*. januari 2021;11(1):e01916.
13. Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, Noma S, Yoshida K, Yamanaka T, m.fl. Acute necrotising encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. maj 1995;58(5):555–61.
14. Gu Y, Shimada T, Yasui 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(1):e54786.
15. Ekstrand JJ, Herbener A, Rawlings J, Turney B, Ampofo K, Korgenski EK, m.fl. Heightened neurologic complications in children with pandemic H1N1 influenza. *Ann Neurol*. november 2010;68(5):762–6.
16. Kolski H, Ford-Jones EL, Richardson S, Petric M, Nelson S, Jamieson F, m.fl. Etiology of acute childhood encephalitis at The Hospital for Sick Children, Toronto, 1994–1995. *Clin Infect Dis*. februari 1998;26(2):398–409.
17. Amin R, Ford-Jones E, Richardson SE, MacGregor D, Tellier R, Heurter H, m.fl. Acute childhood encephalitis and encephalopathy associated with influenza: a prospective 11-year review. *Pediatr Infect Dis J*. maj 2008;27(5):390–5.
18. Fowler A, Stöbberg T, Eriksson M, Wickström R. Childhood encephalitis in Sweden: etiology, clinical presentation and outcome. *Eur J Paediatr Neurol*. november 2008;12(6):484–90.
19. Rantalaiho T, Färkkilä M, Vaheri A, Koskiniemi M. Acute encephalitis from 1967 to 1991. *J Neurol Sci*. 01 mars 2001;184(2):169–77.
20. Studahl M, Bergström T, Hagberg L. Acute viral encephalitis in adults—a prospective study. *Scand J Infect Dis*. 1998;30(3):215–20.
21. Toledano M, Davies NWS. Infectious encephalitis: mimics and chameleons. *Pract Neurol*. juni 2019;19(3):225–37.
22. Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand*. april 2007;115(4 Suppl):45–56.
23. Toovey S. Influenza-associated central nervous system dysfunction: a literature review. *Travel Med Infect Dis*. maj 2008;6(3):114–24.
24. Akins PT, Belko J, Uyeki TM, Axelrod Y, Lee KK, Silverthorn J. H1N1 encephalitis with malignant edema and review of neurologic complications from influenza. *Neurocrit Care*. december 2010;13(3):396–406.
25. Alsolami A, Shiley K. Successful Treatment of Influenza-Associated Acute Necrotizing Encephalitis in an Adult Using High-Dose Oseltamivir and Methylprednisolone: Case Report and Literature Review. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(3):ofx145.
26. Steininger C, Popow-Kraupp T, Laferl H, Seiser A, Gödl I, Djamshidian S, m.fl. Acute encephalopathy associated with influenza A virus infection. *Clin Infect Dis*. 01 mars 2003;36(5):567–74.
27. Dadak M, Pul R, Lanfermann H, Hartmann H, Hehr U, Donnerstag F, m.fl. Varying Patterns of CNS Imaging in Influenza A Encephalopathy in Childhood. *Clin Neuroradiol*. juni 2020;30(2):243–9.
28. 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*. 01 oktober 2005;41(7):939–47.
29. Munakata M, Kato R, Yokoyama H, Haginoya K, Tanaka Y, Kayaba J, m.fl. Combined therapy with hypothermia and anticytokine agents in influenza A encephalopathy. *Brain Dev*. september 2000;22(6):373–7.
30. Jhee SS, Yen M, Ereshefsky L, Leibowitz M, Schulte M, Kaeser B, m.fl. Low penetration of oseltamivir and its carboxylate into cerebrospinal fluid in healthy Japanese and Caucasian volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. oktober 2008;52(10):3687–93.
31. Dunning J, Baillie JK, Cao B, Hayden FG, International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARIC). Antiviral combinations for severe influenza. *Lancet Infect Dis*. december 2014;14(12):1259–70.
32. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, m.fl. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 01 augusti 2008;47(3):303–27.
33. EMA. Xofluza [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [citerad 25 mars 2022]. Tillgänglig vid: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xofluza>



# Covid-19

## Klinisk bild

Sedan pandemins debut 2019 har det rapporterats om olika neurologiska symtom i samband med infektion orsakad av "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2", (SARS-CoV-2). De vanligaste neurologiska manifestationerna kopplade till centrala nervsystemet (CNS) är toxiska/metabola encefalopatii (utan tydlig direkt infektiös genes), olika vaskulära manifestationer inklusive akut ischemisk stroke/ hjärnblödning och kramper (1, 2). Akut disseminerad encefalomyelit (ADEM), encefalit och meningit förekommer i lägre grad. Polyneuropatii och Guillain-Barre syndrom (GBS) har rapporterats, men ses i första hand som manifestationer från perifera nervsystemet. Definitionen av encefalit/encefalopatii är inte enhetlig i olika studier vilket försvårar tolkning av resultaten. Andra mycket vanliga symtom, men med mindre tydlig koppling till CNS, inkluderar huvudvärk och förlust av eller förändrat lukt- och smaksinne, där det senare är karaktäristiskt för covid-19 och oberoende av sjukdomsgrad. Neuropsykiatriska manifestationer såsom oro, trötthet och koncentrationsstörning har också rapporterats (1, 3, 4), vilka också verkar kunna kvarstå under längre tid, kallat "post-covid" eller "långtids-covid" (5, 6). Betydelsen av "post-covid" eller "långtids-covid" studeras för närvarande.

De neurologiska symtomen kommer ofta ett par dagar till en vecka efter debut av andra typiska covid-19-symtom såsom hosta och feber, men även senare debut av neurologiska symtom förekommer. Förändring av smak- och luktsinne förekommer ofta utan andra typiska covid-19-symtom och är sannolikt inte orsakade av en direkt påverkan på CNS. Patienter med neurologiska komplikationer har i större utsträckning svår covid-19 och får oftare respiratorvård och intensivvård jämfört med de med avsaknad av neurologiska symtom (1, 3).

## Epidemiologi och virologi

Coronavirus är höljeförsedda enkelsträngade RNA-virus tillhörande familjen Orthocoronaviridae. Av de 7 coronavirus som är kända för att kunna infektera människa har tidigare SARS-CoV, identifierat 2003, och MERS-CoV, identifierat 2012, också förknippats med CNS-manifestationer, men i mindre utsträckning än SARS-CoV-2. Sedan covid-19-pandemins start 2019 har olika mutationer av SARS-CoV-2 kunnat identifieras, men hur de olika stammarna skiljer sig åt avseende CNS-manifestationer är oklart. Incidensen av CNS-manifestationer orsakade av covid-19 är svårbedömlig. I populationer med lägre andel vaccinerade och med dominerande SARS-CoV-2-varianterna alfa och delta har andelen sjukhusvårdade med neurologiska symtom rapporterats till cirka 10–30 % (1, 3), där den lägre siffran står för mer väldefinierade neurologiska symtom och den högre siffran inkluderar symtom av mer ospecifik karaktär. Prevalensen av encefalit hos sjukhusvårdade med covid-19 är uppgiven till 1–2 per 1000 eller lägre (1, 7, 8). Med större vaccinationstäckning och nya virusvarianter kan dock prevalensen av CNS manifestationer orsakade av SARS-CoV-2 förändras.

## Patogenes

Neuropatogenesen vid covid-19 är än så länge ofullständigt känd. Allt fler rapporter tyder dock på att SARS-CoV-2 inte primärt är neurotropt eller neuroinvasivt i bemärkelsen att virus sprids till nervceller med följande virusreplikation och därmed orsakar neurologiska symtom. Angiotensin-converting-enzyme 2 (ACE2)-receptorer, som är viktiga för SARS-CoV-2 virusinträde i värdcellen, finns bland annat på olika stödjeceller inklusive astroglia-celler och oligodendrocyter i nära kontakt med blodkärlen och på celler i kärlväggen. Neuronen verkar dock sakna ACE2-receptorer. En teori är att virus sprids via blodkärlen och att neuroinflammation med nervcellskada är en indirekt immunmedierad effekt där också hypoxi/ischemi i



kärl och omkringliggande vävnader spelar in. Direkt infektion av nervceller är inte utesluten men verkar vara av mindre betydelse. I två olika svenska studier av sjukhusvårdade patienter med covid-19 kunde förhöjda koncentrationer av biomarkörer för astroglia-cellsskada och nervcellsskada påvisas i likvor trots endast diskret cellstegring och negativ SARS-CoV-2 PCR i likvor (9, 10). I enstaka obduktionsrapporter har SARS-CoV-2 RNA påvisats i hjärnan med PCR-teknik (11, 12) men om detta är tecken på CNS-infektion är inte klarlagt. Fynd av virus-specifikt RNA i CNS har inte kunnat korreleras till samtida histopatologiska fynd (13). SARS-CoV-2 RNA och protein har i obduktionsrapporter hittats i större utsträckning i strukturer i och nära bulbus olfactorius varför en väg för SARS-CoV-2 att spridas till CNS föreslås gå från näshålan via nervus olfactorius till CNS. I likvor är påvisande av SARS-CoV-2 RNA med PCR-teknik sällsynt hos patienter med neurologiska symtom av covid-19 (1, 2, 9).

## Diagnostik

### Etiologisk diagnostik

Vid misstanke om SARS-CoV-2 som agens vid akuta neurologiska manifestationer bör prov från nasopharynx och/eller svalg tas för PCR-diagnostik. Likvordiagnostik för påvisande av pleocytos och förekomst av SARS-CoV-2 RNA bör övervägas vid misstanke om CNS-engagemang, trots låg sensitivitet.

### Likvorfynd

Avsaknad av eller endast diskret pleocytos är vanligast förekommande. Patienter med encefalit och meningoencefalit, där pleocytos är ett av diagnoskriterierna, har rapporterats ha lätt-måttlig cellstegring. Proteinsteget saknas ofta, men förekommer och är i en del fall uttalad, framför allt vid encefalopati och encefalit. Glukoskvoten är oftast normal.

### Virusering, antigen och antikroppar

Virusodling respektive antigenpåvisning av viralt S1 protein i likvor utfaller i de flesta fall negativa och har ingen plats i klinisk diagnostik. Oligoklonala band kan återfinnas i likvor hos patienter med encefalopati och encefalit men bara i enstaka fall har de visat sig vara SARS-CoV-2-specifika i likvor, vilket i dessa fall indikerar intratekal antikropsproduktion. Likaså är förhöjt IgG-index som en indikation på intratekal antikropsproduktion sällsynt (9, 10, 14, 15). Detta gäller även när lumbalpunktionen är utförd flera veckor efter symtomdebut.

### Neuroradiologi

Magnetkamera MRT-undersökningar visar divergerande fynd vid neurologiska symtom i samband med covid-19. Dessa fynd inkluderar företrädesvis akut och subakut ischemisk stroke, leptomeningeal uppladdning, cerebral venös trombos, leukoencefalopati och mikrovaskulära lesioner och blödningar (16–18). I övervägande del av fallen är dock MRT-undersökning av hjärnan normal. En av studierna på patienter med encefalit visar försämrad prognos vid samtida MRT-fynd jämfört med avsaknad av dito (18).

## Prognos

Än så länge saknas data om långtidsprognos (våren 2022). I en större prospektiv amerikansk studie inkluderande 395 sjukhusvårdade patienter med neurologiska symtom i samband med covid-19 med uppföljning efter 6 månader, visades dessa patienter ha försämrad outcome jämfört med patienter med covid-19 utan rapporterade neurologiska symtom (6). De med samtida neurologiska symtom uppvisade generellt sämre funktionalitet (mätt genom modified Rankin Score), sämre Activities of Daily Living (ADL)



och hade i lägre utsträckning återgått till arbete efter 6 månader. Dock kunde man inte se försämrad kognitiv förmåga efter 6 månader hos dem med neurologiska symtom jämfört med sjukhusvårdade patienter utan neurologiska symtom. I båda grupperna hade >50 % av patienterna kvarstående kognitiv nedsättning efter 6 månader. Sömnstörningar och trötthet, som också rapporterats som restsymtom efter covid-19, påverkades inte heller av samtidiga neurologiska symtom utan var snarare beroende av respiratorunderstöd och intensivvård samt ålder.

## Behandling och profylax

Det finns i nuläget inga kontrollerade studier för behandling av olika covid-relaterade neurologiska symtom. Behandling av covid-19 består i första hand av syrgas och antikoagulantia. Därtill finns behandlingsmöjligheter inkluderande antivirala läkemedel, monoklonala antikroppar och olika former av immunmodulerande behandling med i första hand kortikosteroider. Inga av dessa behandlingar har specifikt utvärderats avseende CNS-engagemang till följd av SARS-CoV-2 men det anses heller inte utgöra en kontraindikation. Hänsyn skall dock tas till eventuella blödningsrisker vid användning av antikoagulantia. Profylax vid covid-19 finns i form av vacciner där mRNA -vaccin hittills har haft den mest framträdande rollen.

## Referenser

1. Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, Fang T, Flusty B, Millar-Verneti P, et al. A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With covid-19 in New York City. *Neurology*. 2021;96(4):e575-e86.
2. Guerrero JL, Barragan LA, Martinez JD, Montoya JP, Pena A, Sobrino FE, et al. Central and peripheral nervous system involvement by covid-19: a systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):515.
3. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020.
4. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of covid-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(10):875-82.
5. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent Symptoms in Patients After Acute covid-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-5.
6. Frontera JA, Yang D, Lewis A, Patel P, Medicherla C, Arena V, et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized covid-19 patients with and without neurological complications. *J Neurol Sci*. 2021;426:117486.
7. Leonardi M, Padovani A, McArthur JC. Neurological manifestations associated with covid-19: a review and a call for action. *J Neurol*. 2020;267(6):1573-6.
8. Romero-Sanchez CM, Diaz-Maroto I, Fernandez-Diaz E, Sanchez-Larsen A, Layos-Romero A, Garcia-Garcia J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with covid-19: The ALBACOVID registry. *Neurology*. 2020;95(8):e1060-e70.
9. Eden A, Kanberg N, Gostner J, Fuchs D, Hagberg L, Andersson LM, et al. CSF Biomarkers in Patients With covid-19 and Neurologic Symptoms: A Case Series. *Neurology*. 2021;96(2):e294-e300.
10. Virhammar J, Naas A, Fallmar D, Cunningham JL, Klang A, Ashton NJ, et al. Biomarkers for central nervous system injury in cerebrospinal fluid are elevated in covid-19 and associated with neurological symptoms and disease severity. *Eur J Neurol*. 2021;28(10):3324-31.
11. Matschke J, Lutgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schroder AS, Edler C, et al. Neuropathology of patients with covid-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol*. 2020;19(11):919-29.
12. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with covid-19. *Nat Neurosci*. 2021;24(2):168-75.
13. Thakur KT, Miller EH, Glendinning MD, Al-Dalahmah O, Banu MA, Boehme AK, et al. covid-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/ New York Presbyterian Hospital. *Brain*. 2021.
14. Cunningham JL, Virhammar J, Ronnberg B, Castro Dopico X, Kolstad L, Albinsson B, et al. Anti-SARS-CoV2 antibody responses in serum and cerebrospinal fluid of covid-19 patients with neurological symptoms. *J Infect Dis*. 2021.
15. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268-70.
16. Gulko E, Oleksk ML, Gomes W, Ali S, Mehta H, Overby P, et al. MRI Brain Findings in 126 Patients with covid-19: Initial Observations from a Descriptive Literature Review. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(12):2199-203.
17. Lersy F, Benotmane I, Helms J, Collange O, Schenck M, Brisset JC, et al. Cerebrospinal Fluid Features in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Neurological Manifestations: Correlation with Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in 58 Patients. *J Infect Dis*. 2021;223(4):600-9.
18. Pilotto A, Masciocchi S, Volonghi I, Crabbio M, Magni E, De Giulii V, et al. Clinical Presentation and Outcomes of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Encephalitis: The ENCOVID Multicenter Study. *J Infect Dis*. 2021;223(1):28-37.



# Mässling, påssjuka och röda hund (MPR)

## Inledning

Mässling, påssjuka och röda hund (MPR) var tidigare vanliga sjukdomar som drabbade de flesta barn och ungdomar. Som en följd av att MPR-vaccinationen inkluderades i allmänna barnvaccinationsprogrammet 1982 är dessa sjukdomar idag ovanliga. Anslutningen till vaccinationsprogrammet har varit hög sedan 80-talet och av de barn som föddes 2017 är >97 % vaccinerade med MPR-vaccin [1]. Dock förekommer fortfarande utbrott i alla åldrar bland ovaccinerade och ofullständigt vaccinerade.

Kunskapen om sjukdomarna och komplikationerna är fortfarande viktig vid differentialdiagnostik av serös meningit och encefalit. Sjukdomarna cirkulerar fortfarande i många länder (inklusive Europa) med sämre vaccinationstäckning. Anmälningsskyldighet och smittspårningsskyldighet föreligger och anmälan med full identitet skall skickas både till regional smittskyddsenhet och till Folkhälsomyndigheten inom 24 timmar.

## Mässling

### Klinisk bild

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

Mässlingsvirus kan orsaka fyra skilda typer av manifestationer i CNS [4, 5].

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

Akut postinfektiös encefalit ses 2–30 dagar efter exantemdebut och utgör den vanligaste CNS-komplikationen efter en mässlingsinfektion. Den kliniska bilden inkluderar förutom feber, huvudvärk, kramper och multifokala neurologiska symtom även synpåverkan, blåstömningssvårigheter och hyporeflexi [4]. Denna manifestation likställs ofta i litteraturen med akut disseminerad encefalomyelit (ADEM), som förutom mässling också kan ha andra bakomliggande orsaker.

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 medvetandepåverkan och kramper, samt ibland fokalneurologiska symtom såsom hemipares, ataxi, afasi och synpåverkan [4, 5].

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 symtom 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 [4-6].



## Epidemiologi

Mässling smittar via aerosol och är en av de mest smittsamma sjukdomarna som kan drabba människan. I Sverige uppstår vanligen mindre mässlingsutbrott till följd av importsmitta hos utlandsresenärer. Icke-exponerade personer födda på 60-talet och första halvan av 70-talet, äldre som undgått infektion på naturlig väg och en mindre grupp av barn och unga vuxna som är ovaccinerade löper risk att drabbas av infektionen. Under senare år har det inträffat flera mässlingsutbrott med encefalit i Europa hos otillräckligt vaccinerade. Efter flera års ökning av antalet fall rapporterades 104 000 fall av mässling i 49 europeiska länder till Världshälsoorganisationen (WHO) 2019 [7]. Motsvarande siffra under 2020 var 12 000 fall rapporterade från 37 europeiska stater, sannolikt som ett resultat av åtgärder för att förhindra spridning av COVID-19. Det finns dock en oro för att påverkan på genomförandet av vaccinationsprogram under pandemin ökar risken för nya utbrott.

Primär mässlingencefalit uppträder vid 1–3/1000 mässlingsinfektioner och varierar från mild till allvarlig encefalit med kvarstående neurologiska sekvele [3, 4].

Akut postinfektiös encefalit drabbar 1/1000 barn efter en mässlingsinfektion, medan 1-2/1 000 000 utvecklar encefalit efter vaccination [6].

SSPE inträffar hos 1/25 000 av alla mässlingsfall [4]. I Sverige har under de sista åren 3 fall med ursprung från f.d. Jugoslavien, Afghanistan och Somalia diagnostiserats [1].

## Virologi

Mässlingvirus tillhör familjen Paramyxovirus. Det finns över 20 kända genotyper varav tre cirkulerar i Europa. De senaste åren har framför allt genotyp D8 och B3 dominerat i europeiska utbrott [1, 7].

## Patogenes

Primär mässlingencefalit orsakas sannolikt av virusinvasion i hjärnan och lymfocytinfiltration i CNS [4].

Akut postinfektiös encefalit anses vara en autoimmun reaktion som karakteriseras av frånvaro av virus men fynd av perivaskulär inflammation och demyelinisering [5, 6, 8].

Vid progressiv infektiös encefalit uppträder en okontrollerad virusreplikation till följd av en sviktande cellmedierad immunitet. En omfattande destruktion av gliaceller och neuron ses men sparsamt med inflammation [9]. Patogenesen vid SSPE är komplicerad. Specifika faktorer hos värden, omognad av immunsystemet i kombination med mutation av virus leder till produktion av defekta virus och initierar ett immunsvär som ger lys av infekterade celler [3, 5].

## Diagnostik

### Likvorfynd

Lymfocytär pleocytos och lätt förhöjt albumin i likvor förekommer vid primär mässlingencefalit [5].

Vid akut postinfektiös encefalit är likvoranalys endera normal eller uppvisar lymfocytär pleocytos med 10-500 celler x 10<sup>6</sup>/L. Hälften uppvisar normalt eller något förhöjt albumin samt normal glukoskvot. Vid progressiv infektiös encefalit är likvorbilden normal eller uppvisar lågradig pleocytos, förekomst av oligoklonala band specifika för morbillivirus och förhöjt IgG-index. Vid SSPE ses ingen pleocytos och normal albumin- respektive glukoskoncentration [10].



## Etiologisk diagnostik

### PCR

Morbillivirus-RNA kan påvisas i nasofarynx- och svalgsekret vid akut insjuknande. Hos flertalet patienter kan RNA påvisas i urin upp till fem veckor efter debut av infektionen [11]. Vid primär mässlingsencefalit detekteras virus med hjälp av PCR i likvor [4]. Vid progressiv infektiös encefalit kan virus isoleras från hjärnvävnad [5, 6, 10]. Morbillivirus-RNA kan påvisas med PCR i serum, nasofarynxaspirat, urin, likvor eller hjärnbiopsimaterial [1]. Vid SSPE kan RNA påvisas i hjärnvävnad antingen från biopsi eller obduktion [12], men sällan från likvor. Vid konstaterad mässlingsdiagnos skickas prov till Folkhälsomyndigheten för sekvensering och genotypning som del i smittspårning och bidrar till Sveriges WHO-ackreditering för mässling [1].

### Antikroppspåvisning i serum och likvor

Morbillivirusspecifikt IgM påvisas i allmänhet i serum vid exantemdebut. Sensitiviteten är ca 88 % och specificiteten ca 95 % [13]. Vid akut postinfektiös encefalit kan påvisandet av morbillivirusspecifika IgG-antikroppar i serum ge stöd för diagnosen. Vid SSPE ses höga nivåer av morbillivirusspecifikt IgG i likvor och serum [10, 14].

## Neuroradiologi

Vid akut postinfektiös encefalit uppträder diffusa förändringar i den vita hjärnsubstansen [10]. 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 [4, 9].

## EEG

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

Vid SSPE kan EEG uppvisa typiska Radermecker-komplex, synkroniserade med myokloniska ryckningar som uppträder med regelbundna 4–15 sekunders intervall. Dessa EEG-förändringar kan senare försvinna när sjukdomen progredierat [4, 5, 9].

## Behandling

Vid akut postinfektiös encefalit har högdos immunoglobulin (IVIG) samt dexametason prövats med viss framgång i enstaka rapporterade fall [9, 15]. Då diagnosen ofta likställs med ADEM bör behandling ske i samråd med specialist i neurologi. Ribavirin har prövats vid progressiv infektiös encefalit med tveksam effekt enligt enstaka fallrapporter [16].

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 [17-19]. Viss stabiliserande effekt på tillståndet har noterats med dessa behandlingar. Även ribavirin kan övervägas genom intraventrikulär administrering [20, 21]. Kortikosteroider skall ej användas, eftersom man i fallrapporter har sett ett tidsmässigt samband mellan administrering av kortikosteroider och utveckling av fulminant sjukdomsbild [22].

## Postexpositionsprofylax

Både barn och vuxna som inte haft naturlig mässling eller vaccinerats bör erbjudas profylax 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 morbillivirus för att ge ett gott passivt skydd. Det kan ges så sent som sex dygn efter exponering (uppgift från Folkhälsomyndigheten och läkemedelsföretaget). Till tidigare friska individer ges 0,25 till 0,5 mg/kg i.m., max 15 ml, omgående, se Folkhälsomyndighetens hemsida [1].

## Profylax

Vid klinisk misstanke om mässling bör patienten isoleras redan innan diagnosen bekräftats. Levande försvagat mässlingsvaccin introducerades enskilt i allmänna barnvaccinations-programmet i Sverige redan under 1970-talet men ingår sedan 1982 i kombination med påssjuka och röda hund. Vaccinet skyddar mot alla hittills isolerade genotyper. Genombrottsinfektioner förekommer trots vaccination [23], och minst två doser rekommenderas. Korttidsprofylax med gammaglobulin kan ges till ovaccinerade personer som inom två veckor ska resa till endemiska områden, under en period om max 3 månader. Alla ovaccinerade (barn >6 mån och äldre) och de som 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 [24]. Genomgången sjukdom ger immunitet.

## Prognos

Vid primär mässlingsencefalit uppges mortaliteten vara 10-15 % och cirka 25 % av överlevande får bestående neurologiska skador [25].

Vid akut postinfektiös 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 [1]. Vid progressiv infektiös encefalit är mortaliteten hög, upptill 75 % [5]. SSPE leder oundvikligen till döden inom några år.

## Påssjuka

### Klinisk bild

Påssjuka är i regel en beskedlig barnsjukdom med måttlig feber. Virus finns i saliv 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 [26]. Meningit är den vanligaste extraglandulära manifestationen. Hos 65 % av de insjuknade med påssjuka uppträder pleocytos i cerebrospinalvätskan [27]. Symtom förenliga med meningit återfinns hos 10 % och uppträder 4-14 dagar efter debut av feber. Meningit förekommer även utan parotit [28]. Enstaka patienter får encefalit med kramper, hörselnödheter och medvetandepåverkan. Vuxna löper större risk att drabbas av komplikationer än barn. Även kranialnervspares, ataxi, myelit, polyradikulit och Guillain-Barré syndrom förekommer [26]. Stenos i aqueductus cerebri med hydrocefalusutveckling finns beskrivet [29].

### Epidemiologi

Innan introduktionen av MPR-vaccinet utgjorde påssjuka den vanligaste orsaken till viral meningit. Encefalit var ovanligt och drabbade 0,1 % av alla med påssjuka. Globala epidemier av påssjuka uppträder nu vartannat till vart femte år med 500 000 fall årligen [7]. Reinfektioner förekommer.

### Virologi

Påssjuka orsakas av ett höljeförsett RNA-virus och tillhör, liksom mässling, familjen Paramyxoviridae [26]. Det finns tolv olika genotyper av parotitvirus beskrivna (A-L). De senaste 10 åren har i genomsnitt 29 fall per



är rapporterats i Sverige, och majoriteten har tillhört genotyp G [1]. Det finns idag stöd för uppfattningen att vissa virusstammar är mer neurovirulenta än andra [30]. Vårt aktuella MPR-vaccin skyddar framför allt mot genotyp A.

## Patogenes

Parotitvirus har direkt affinitet till körtelepitel och CNS. I djurmodeller antas virus nå meningerna via plexus choroidei och infektera celler i ventriklarna. Undantagsvis penetrerar virus djupare i hjärnparenkymet och orsakar då encefalit med ett flertal neurologiska komplikationer [31]. Även en klinisk postinfektiös encefalit med demyelinisering finns beskriven [3].

## Diagnostik

### *Likvorfynd*

Likvor kan förefalla grumlig till följd av pleocytos med övertikt av mononukleära leukocyter  $1000-2000 \times 10^6/L$ . Förhöjt celltal kan kvarstå flera månader efter infektion [32]. Övriga fynd är måttligt förhöjt albumin samt normal eller sänkt glukosnivå [28, 33].

### *PCR*

Parotitvirus-RNA kan påvisas med PCR i urin, saliv (ca 80 % sensitivitet), nasofarynxsekret, blod, plasma och likvor (70-96 % sensitivitet) och har på många håll ersatt antigenpåvisning på samma material [26, 34-36]. Sekvensering kan särskilja vildtyp från vaccinstammar [30].

### *Antikroppsanalys i serum och likvor*

Påvisning av IgM i akutserum (efter sju till tio dagar) tillsammans med den kliniska bilden ger stöd för diagnosen vid påssjuka, men ses inte vid reinfektion. Det förekommer dock korsreaktioner med parainfluenzavirus. IgG-antikropparna uppträder efter 2-6 veckor. En fyrfaldig titerstegring bekräftar diagnosen även om avsaknad av titerstegring inte utesluter diagnosen, då parotitvirusspecifika IgG-antikroppar påvisas hos en vaccinerad individ. Specifik intratekal antikroppsproduktion kan påvisas i likvor och IgG kan kvarstå ett år efter genomgången meningit [32].

## Neuroradiologi och EEG

MRT kan påvisa ett cerebralt ödem, transversell myelit och demyeliniserade områden, som kan inkludera thalamus, cauda och cerebellum. På EEG kan generellt förlångsammad aktivitet ses [26, 33].

## Behandling

Specifik antiviral behandling saknas [26]. IVIG kan potentiellt vara av värde för behandling av komplikationer av påssjuka, då kommersiellt immunglobulin innehåller stora mängder parotitvirusspecifika antikroppar [28, 37]. Det saknas dock data som påvisar effektivitet vid behandling av CNS-infektion [38].

## Profylax

Vaccin mot påssjuka ingår sedan 1982 i kombination med vaccin mot mässling och röda hund i det allmänna vaccinationsprogrammet som ges vid 18 månaders respektive vid sex års ålder. Ovaccinerade i omgivningen kring ett sjukdomsfall skall erbjudas vaccination med kombinationsvaccin, då något separat vaccin mot påssjuka för närvarande inte finns i Sverige.



## Prognos

Meningit är vanligen benign och självbegränsande och läker oftast utan restsymtom medan meningoencefalit kan ge upphov till ensidig permanent hörselnedsättning. Encefalit är mycket ovanligt men andelen med kvarstående neurologiska resttillstånd är hög [33]. Vid parotitvirusencefalit anges en mortalitet på 1-5 % [26].

## Röda hund

### Klinisk bild

Röda hund uppträder ofta som en subklinisk eller asymtomatisk infektion [39]. Vid akut symtomatisk röda hund ses ett kortvarigt katarralt stadium med lågradig feber och ett diskret makulopapulöst exantem. Samtidig konjunktivit, artralgi, artrit och ömmande, förstörade lymfkörtlar framför allt suboccipitalt är vanligt förekommande [3]. En fruktad komplikation av röda hund är risken för kongenitalt rubellasyndrom som i mycket hög frekvens drabbar foster om en tidigt gravid kvinna insjuknar. Flera neurologiska syndrom associeras med röda hund:

Postinfektiös encefalit som uppträder cirka fyra dagar efter exantemdebut och vanligen läker utan restsymtom. Rubellavirus är även associerat med Guillain-Barrés syndrom [40, 41].

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 mässling [42].

### Epidemiologi

Rubellavirus förekommer globalt och människan är dess enda reservoar [42]. I ovaccinerade populationer uppträder återkommande epidemier var 3-8:e år [43]. Under 2000-talet har enstaka fall av röda hund rapporterats årligen i Sverige, förutom 2012 då ett lokalt utbrott i ett samhälle med en stor andel ovaccinerade individer resulterade i 50 rapporterade fall [1]. Incidensen av akut encefalit beräknas till 1/5000 [42]. I Sverige är kongenitalt rubellasyndrom numera en sällsynthet.

### Virologi

Rubellavirus är ett enkelsträngat RNA-virus som tillhör Togaviridae. Det sprids med droppsmitta från luftvägarna [39, 42] 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 [44].

### Patogenes

Patogenesen vid encefalit är ofullständigt känd. Fynd av virus i hjärnparenkym eller likvor indikerar direkt invasion av virus i en del fall av encefalit medan en övervägande immunologisk reaktion beskrivits i andra fall [45]. Vid PRP ses tecken på immunaktivering i CNS men fynd av rubellavirus och -antigen i hjärnbiopsi finns beskrivet och tillståndet betraktas ofta som en "slow viral infection" [39, 46, 47].

### Diagnostik

#### Likvorbild

Lymfocytär pleocytos och förhöjt albumin ses oftast [45]. Vid intensivvårdskrävande encefalit har pleocytos med celltal 0-100 rapporterats [48].



## PCR

Rubellavirus-RNA kan påvisas tidigt i förloppet med PCR i saliv, serum, amnionvätska och likvor. PCR-diagnostik i likvor finns på nationellt referenslaboratorium (Göteborg) och på Folkhälsomyndigheten. Vaccinivirus och rubellavirus av vildtyp kan skiljas åt med hjälp av sekvensering [1].

## Antikroppsanalys i serum och likvor

Antirubellavirus-IgM i serum kan påvisas vid exantemdebut, IgG är påvisbart 4-7 dagar efter debut av symptom. IgM-aktiviteten kvarstår i 8-12 veckor. Serokonversion mellan akut- och konvalescentsera ger starkt stöd för diagnosen. Vid isolerat IgM-fynd måste diagnosen verifieras med ytterligare metoder, såsom aviditetstest (10). Positivt IgM-test förekommer även i samband med reinfektion. Intratekal IgM-antikroppsproduktion kan i vissa fall påvisas vid encefalit [45]. Vid PRP har intratekal IgG-antikroppsproduktion påvisats [42].

## Neuroradiologi

Vid akut encefalit kan DT visa ett generellt ödem med ospecifik bild [45]. Vid PRP kan diffus atrofi med generellt vidgade ventriklar ses vid MRT-undersökning, men även högsignalerande förändringar i vit substans förekommer [42].

## 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 kvinnor postpartum. Sedan 1979 ingår vaccinet i det allmänna barnvaccinationsprogrammet och sedan 1982 tillsammans med vaccin mot påssjuka och mässling 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 [49]. Idag, 30 år efter introduktionen av MPR-vaccin, uppvisar 95,8 % av alla kvinnor i fertil ålder immunitet mot röda hund [50].

## 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 till följd av rubellaencefalit uppges i äldre studier vara så hög som 50 %, medan mortaliteten vid ett utbrott i Tunisien 2011-2012 med 28 intensivvårdade patienter endast var 8 % [48]. PRP leder likt SSPE oundvikligen till döden.

## Neurologiska komplikationer av MPR-vaccination

Brighton Collaboration Encephalomyelitis/ADEM Working Group är ett internationellt samarbete som utreder misstänkta neurologiska biverkningar vid alla typer av vaccinationer. Gruppen har utarbetat definitioner och riktlinjer för encefalit, myelit och akut disseminerad encefalomyelit (ADEM). En neurologisk komplikation kan vara tidsmässigt associerat med vaccination utan att det finns ett kausalt samband [51].



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) [51, 52]. A.J. Wakefield lanserade 1998 i *Lancet* med stor genomslagskraft kopplingen mellan MPR-vaccination och uppkomst av autism hos Crohn-patienter [53]. Artikeln drogs tillbaka och sambandet dementerades offentligt i samma tidskrift 2004 [54].

Man har idag i flera randomiserade studier inte funnit någon association mellan MPR-vaccination och autism vid Mb Crohn eller demyeliniserande sjukdomar [55].

## Referenser

1. Folkhälsomyndigheten. 2021 [Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se>.]
2. Gibbs FA, Gibbs EL, Carpenter PR, Spies HW. Electroencephalographic abnormality in "uncomplicated" childhood diseases. *J Am Med Assoc.* 1959 Oct 24;171:1050-5.
3. Mandell GL, Dolin R, Bennett JE, Douglas RG. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 5. ed. ed: Philadelphia : Churchill Livingstone; 2000.
4. Fisher DL, Defres S, Solomon T. Measles-induced encephalitis. *Qjm.* 2015 Mar;108(3):177-82.
5. Buchanan R, Bonthius DJ. Measles virus and associated central nervous system sequelae. *Semin Pediatr Neurol.* 2012 Sep;19(3):107-14.
6. Norrby E, Kristensson K. Measles virus in the brain. *Brain Res Bull.* 1997;44(3):213-20.
7. World Health Organization. 2021 [Available from: <https://www.who.int>.]
8. Patterson MC. Neurological Complications of Measles (Rubeola). *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020 Feb 7;20(2):2.
9. Rafat C, Klouche K, Ricard JD, Messika J, Roch A, Machado S, et al. Severe Measles Infection: The Spectrum of Disease in 36 Critically Ill Adult Patients. *Medicine (Baltimore).* 2013 Sep;92(5):257-72.
10. Weissbrich B, Schneider-Schaulies J, ter Meulen V. Measles and its Neurological Complications. In: Nath A, Berger J, editors. *Clinical neurovirology*. 1st ed. New York: Marcel Dekker; 2003. p. 401-30.
11. van Binnendijk RS, van den Hof S, van den Kerkhof H, Kohl RH, Woonink F, Berbers GA, 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 Sep 15;188(6):898-903.
12. Kuhne Simmonds M, Brown DW, Jin L. Measles viral load may reflect SSPE disease progression. *Virology.* 2006 Jun 21;349.
13. 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 Oct;41(10):4790-2.
14. 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.
15. Nakajima M, Sakuishi K, Fukuda S, Fujioka S, Hashida H. Recovery from adult measles encephalitis immediately after early immunomodulation. *Clin Infect Dis.* 2008 Jul 1;47(1):148-9.
16. Moss WJ, Griffin DE. Measles. *Lancet.* 2012 Jan 14;379(9811):153-64.
17. Mustafa MM, Weitman SD, Winick NJ, Bellini WJ, Timmons CF, Siegel JD. 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 May;16(5):654-60.
18. Tomoda A, Shiraishi S, Hosoya M, Hamada A, Miike T. Combined treatment with interferon-alpha and ribavirin for subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol.* 2001 Jan;24(1):54-9.
19. Garg RK, Mahadevan A, Malhotra HS, Rizvi I, Kumar N, Uniyal R. Subacute sclerosing panencephalitis. *Rev Med Virol.* 2019 Sep;29(5):e2058.
20. Hashimoto K, Hosoya M. Advances in Antiviral Therapy for Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Molecules.* 2021 Jan 15;26(2).
21. Hosoya M, Mori S, Tomoda A, Mori K, Sawaishi Y, Kimura H, et al. Pharmacokinetics and effects of ribavirin following intraventricular administration for treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Dec;48(12):4631-5.
22. Lebon P, Gelot A, Zhang SY, Casanova JL, Hauw JJ. Measles Sclerosing Subacute PanEncephalitis (SSPE), an intriguing and ever-present disease: Data, assumptions and new perspectives. *Rev Neurol (Paris).* 2021 Jun 26.
23. López-Perea N, Fernández-García A, Echevarría JE, de Ory F, Pérez-Olmeda M, Masa-Calles J. Measles in Vaccinated People: Epidemiology and Challenges in Surveillance and Diagnosis in the Post-Elimination Phase. Spain, 2014-2020. *Viruses.* 2021 Oct 2;13(10).
24. Olin P, Carlsson R, Johansen K, Hallander H, Ljungman M, Svensson A. Vaccinationsuppföljning. Seroepidemiologisk tvärsnittsstudie 1997. Slutrapport 3. Smittskyddsinstitutets rapportserie. 2004
25. Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: a review. *J Infect Dis.* 2004 May 1;189 Suppl 1:S4-16.
26. Hviid A, Rubin S, Muhlemann K. Mumps. *Lancet.* 2008 Mar 15;371(9616):932-44.
27. Bang HO, Bang J. Involvement of the Central Nervous System in Mumps. *Acta Medica Scandinavica.* 1943;113(6):487-505.
28. Rubin S, Eckhaus M, Rennick LJ, Bamford CG, Duprex WP. Molecular biology, pathogenesis and pathology of mumps virus. *J Pathol.* 2015 Jan;235(2):242-52.
29. Timmons GD, Johnson KP. Aqueductal stenosis and hydrocephalus after mumps encephalitis. *N Engl J Med.* 1970 Dec 31;283(27):1505-7.
30. Rafiefard F, Johansson B, Tecle T, Orvell C. Characterization of mumps virus strains with varying neurovirulence. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(5):330-7.
31. Rubin S, Sauder C, Carbone K. Mumps Virus. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. 1. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 1024-41.
32. Vandvik B, Norrby E, Steen-Johnsen J, Stensvold K. Mumps meningitis: prolonged pleocytosis and occurrence of mumps virus-specific oligoclonal IgG in the cerebrospinal fluid. *Eur Neurol.* 1978;17(1):13-22.
33. Koskiniemi M, Donner M, Pettay O. Clinical appearance and outcome in mumps encephalitis in children. *Acta Paediatr Scand.* 1983 Jul;72(4):603-9.



34. Poggio GP, Rodriguez C, Cisterna D, Freire MC, Cello J. Nested PCR for rapid detection of mumps virus in cerebrospinal fluid from patients with neurological diseases. *J Clin Microbiol.* 2000 Jan;38(1):274-8.
35. Uchida K, Shinohara M, Shimada S, Segawa Y, Doi R, Gotoh A, et al. Rapid and sensitive detection of mumps virus RNA directly from clinical samples by real-time PCR. *J Med Virol.* 2005 Mar;75(3):470-4.
36. Krause CH, Eastick K, Ogilvie MM. Real-time PCR for mumps diagnosis on clinical specimens--comparison with results of conventional methods of virus detection and nested PCR. *J Clin Virol.* 2006 Nov;37(3):184-9.
37. Krause I, Wu R, Sherer Y, Patanik M, Peter JB, Shoenfeld Y. In vitro antiviral and antibacterial activity of commercial intravenous immunoglobulin preparations--a potential role for adjuvant intravenous immunoglobulin therapy in infectious diseases. *Transfus Med.* 2002 Apr;12(2):133-9.
38. Wagner JN, Leibetseder A, Troescher A, Panholzer J, von Oertzen TJ. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulins for the treatment of viral encephalitis: a systematic literature review. *Journal of Neurology.* 2022 2022/02/01;269(2):712-24.
39. American Academy of Pediatrics. Rubella. In: Kimberlin D, Brady M, Jackson M, Long S, editors. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018.
40. Chang DI, Park JH, Chung KC. Encephalitis and polyradiculoneuritis following rubella virus infection--a case report. *J Korean Med Sci.* 1997 Apr;12(2):168-70.
41. Aguado JM, Posada I, Gonzalez M, Lizasoain M, Lumbreras C, Vallejo AR, et al. Meningoencephalitis and polyradiculoneuritis in adults: don't forget rubella. *Clin Infect Dis.* 1993 Oct;17(4):785-6.
42. Nath A. Rubella. In: Nath A, Berger J, editors. *Clinical neurovirology.* 1st ed. New York: Marcel Dekker; 2003. p. 447-52.
43. Lambert N, Strebel P, Orenstein W, Icenogle J, Poland GA. Rubella. *Lancet.* 2015 Jun 6;385(9984):2297-307.
44. Frey TK, Abernathy ES, Bosma TJ, Starkey WG, Corbett KM, Best JM, et al. Molecular analysis of rubella virus epidemiology across three continents, North America, Europe, and Asia, 1961-1997. *J Infect Dis.* 1998 Sep;178(3):642-50.
45. Lau KK, Lai ST, Lai JY, Yan WW, So TM, Wong TY. Acute encephalitis complicating rubella. *Hong Kong Med J.* 1998 Sep;4(3):325-8.
46. Johnson RT. Progressive rubella panencephalitis. *Viral infections of the nervous system.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 239-41.
47. Frey TK. Neurological aspects of rubella virus infection. *Intervirology.* 1997;40(2-3):167-75.
48. Bahloul M, Chaari A, Ammar R, Medhioub F, Chabchoub I, Karray H, et al. Management of severe rubella encephalitis requiring intensive care unit admission. *Journal of Infection.* 2013 2013/01/01;66(1):109-11.
49. Pebody RG, Edmunds WJ, Conyn-van Spaendonck M, Olin P, Berbers G, Rebiere I, et al. The seroepidemiology of rubella in western Europe. *Epidemiol Infect.* 2000 Oct;125(2):347-57.
50. 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.
51. Sejvar JJ, Kohl KS, Bilynsky R, Blumberg D, Cvetkovich T, Galama J, et al. Encephalitis, myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2007 Aug 1;25(31):5771-92.
52. Nakayama T, Onoda K. Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004. *Vaccine.* 2007 Jan 5;25(3):570-6.
53. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet.* 1998 Feb 28;351(9103):637-41.
54. Murch SH, Anthony A, Casson DH, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, et al. Retraction of an interpretation. *Lancet.* 2004 Mar 6;363(9411):750.
55. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;2012(2):CD004407.



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

## Nephropathia epidemica (sorkfeber)

Nephropathia epidemica (sorkfeber) orsakas av Puumala hantavirus och är en differentialdiagnos till virala meningoencefaliter men kan också direkt orsaka CNS-engagemang. Eftersom sjukdomen är relativt vanlig i framför allt norra Sverige är denna kunskap värdefull. Puumala hantavirus tillhör gruppen hantavirus som smittar främst via inhalation och orsakar ”hemorrhagic fever with renal syndrome”. Sjukdomen blev anmälningspliktig 1989 och har uppmärksammats då den tenderar att öka i frekvens, dock med stor variation från år till år, mellan 200 och ca 2000 verifierade fall kopplat till skogssorkens populationstoppar på 3-4 år. Mörkertalet är stort. De flesta insjuknar mellan oktober och april. Insjuknande kan ske i alla åldrar och drabbar båda könen relativt lika.

### Klinisk bild

Sorkfeber karakteriseras av akut hög feber, huvudvärk, muskelvärk och påverkat allmäntillstånd. I det typiska fallet tillkommer buksmärtor, ryggvärk och njurpåverkan. Okulär påverkan med övergående dimsyn är vanlig. 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 infektion med andra allvarligare 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 symtomlindrande behandling och kontroller av blodtryck, syresättning, njurfunktion, vätskebalans och elektrolyter. Sorkfeber kan ibland ge hypotension pga plasmaläckage samt hjärt- och lungpåverkan med syrgasbehov under det akuta skedet. Intensiv huvudvärk och ljusskygghet förekommer ofta. Symtomen 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 1–2 veckor. I enstaka fall kan inkubationstiden vara ända upp till 4–6 veckor vilket gör att man bör tänka på sorkfeber som differentialdiagnos 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 eller, vid negativ IgM-test, genom PCR. Kommersiella snabbtest för Puumala-IgM finns på marknaden.

### Behandling

För närvarande saknas specifik antiviral behandling. Övervakning av vätskebalansen och symptomatisk behandling med analgetika samt dialys vid behov ingår i behandlingen. Långdragen konvalescens är vanlig och hypofysinsufficiens finns rapporterad som komplikation.

## Adenovirus

### Klinisk bild

Adenovirusinfektion orsakar febril övre och nedre luftvägsinfektion hos små barn, året om. Symtomen inkluderar konjunktivit, tonsillit, laryngotrakeobronkit (viruskrupp) 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. vid bassängbad.

CNS-manifestationer associerade med adenovirusinfektion är ovanliga. Tillstånd som finns beskrivna är meningoencefalit, aseptisk meningit, feberkramper och tillstånd liknande Reyes syndrom. Oftast drabbas barn, medan adenovirusinfektioner 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 och epidemiologi

Adenovirus är ett DNA-virus och tillhör familjen Adenoviridae. Virus klassificeras i 7 olika subgrupper A-G, 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, faeces, 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 (B19V) drabbar majoriteten av befolkningen någon gång i livet, vanligen i form av barnsjukdomen femte sjukan med hudutslag, feber och ibland ledvärk. Virus infekterar erythropoetiska 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 organtransplantation, kan B19V också orsaka kronisk anemi. Vid primärinfektion under graviditet finns ökad risk för missfall och hydrops fetalis medan association mellan annan fosterskada inte har påvisats.

Större epidemiologiska studier saknas när det gäller manifestationer av B19V i nervsystemet. I en rapport från Sydkorea hade 7 fall av B19V-relaterad encefalit identifierats under en tioårsperiod varav 5 var immunkompetenta vuxna i en total population av 319 individer med encefalit. I en sammanställning av 79 fallbeskrivningar med CNS-relaterad sjukdom, ingick femtio fall med encefalit, tolv med meningit, 7 med stroke och 4 fall av Guillain-Barré. Enstaka fall av bl.a. 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 1 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 B19V 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 utvecklade varierande grad av neurologiska sekvele.





## Virologi och 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 immunförsvaret 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 immunförsvaret och B19V-relaterad anemi, men har också beskrivits vid encefalit även om antalet sådana fall är för få för att några statistiska slutsatser ska kunna dras. Eftersom patogenesen delvis anges som relaterad till immunologisk respons har även immunmodulerande terapi prövats i enstaka fall med allvarlig sjukdomsbild.

## 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. Symtombilden 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 diagnostiseras genom detektion av viralt antigen eller RNA i avföringen. Vid neurologiska komplikationer är i regel rotavirus-RNA påvisbart i likvor med PCR. Enligt publicerade fallbeskrivningar saknas ofta pleocytos, trots påvisbart virus-RNA i likvor och encefalitbild både kliniskt och neuroradiologiskt.

### Behandling och profylax

Vedertagen antiviral behandling mot rotavirus saknas. Rotavirusvaccin med god skyddseffekt finns nu på den svenska marknaden och ingår i det allmänna barnvaccinationsprogrammet.

## JC-virus

### Klinisk bild

JC-virus kan orsaka progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos patienter med en uttalad immunsuppression, såsom aids, blodmaligniteter eller stamcellstransplantation. Långvarig behandling med natalizumab hos patient med JC-virus antikropps-positivitet (ofta asymtomatisk) medför ökad risk för utveckling av PML, och även andra monoklonala antikroppar (efalizumab och rituximab) har associerats till PML.



I sällsynta fall har PML även beskrivits hos patienter utan någon identifierbar immunosuppression. Debutsymtomen varierar men kan omfatta allmän svaghet, förvirring, kramper, känselstörningar, afasi mm. 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. MRT är den känsligaste radiologiska metoden, men patologin kan i regel även avbildas med DT.

## Behandling

Praxis är att regelbundet bedöma om patienter under behandling med immunomodulerande medel enligt ovan serokonverterar för JC-virusinfektion för ställningstagande till behandlingsbyte. Vid misstanke om PML-utveckling är snar utredning, utsättning och avbrytande av effekten av natalizumab exempelvis genom plasmaferes av vikt. Väldokumenterad antiviral behandling mot JC-virus saknas. Såväl cidofovir som cytarabin har prövats, men vid större utvärderingar har ingen kliniskt relevant effekt kunnat observeras. Den viktigaste behandlingen är att i möjligaste mån återställa patientens immunförsvar genom att skyndsamt behandla en eventuell hiv-infektion eller om möjligt minska den immunsupprimerande behandlingen. Vid rekonstitution av immunförsvaret finns risk för ökad inflammation kring PML-lesionerna, med klinisk försämring som följd.

## Prognos

PML har en hög mortalitet och det finns stor risk för neurologiska skador hos överlevande. Hiv-positiva patienter som inleder antiretroviral behandling och patienter behandlade med biologiska läkemedel har bättre prognos än övriga grupper.

## Referenser

### PUUMALAVIRUS

Ahlm, C., C. Lindén, M. Linderholm, O. A. Alexeyev, J. Billheden, F. Elgh, M. Fagerlund, B. Zetterlund, och B. Settergren. "Central Nervous System and Ophthalmic Involvement in Nephropathia Epidemica (European Type of Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome)". *The Journal of Infection* 36, nr 2 (mars 1998): 149–55. [https://doi.org/10.1016/s0163-4453\(98\)80004-2](https://doi.org/10.1016/s0163-4453(98)80004-2)

Alexeyev, O. A., och V. G. Morozov. "Neurological Manifestations of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Caused by Puumala Virus: Review of 811 Cases". *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 20, nr 2 (februari 1995): 255–58. <https://doi.org/10.1093/clinids/20.2.255>

Bhoelan, Soerajja, Thomas Langerak, Danny Noack, Linda van Schinkel, Els van Nood, Eric C. M. van Gorp, Barry Rockx, och Marco Goeijenbier. "Hypopituitarism after Orthohantavirus Infection: What Is Currently Known?" *Viruses* 11, nr 4 (10 april 2019): E340. <https://doi.org/10.3390/v11040340>

Connolly-Andersen, Anne-Marie, Edvin Hammargren, Heather Whitaker, Mats Eliasson, Lars Holmgren, Jonas Klingström, och Clas Ahlm. "Increased Risk of Acute Myocardial Infarction and Stroke during Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: A Self-Controlled Case Series Study". *Circulation* 129, nr 12 (25 mars 2014): 1295–1302. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001870>

Furberg, Maria, Cynthia Anticona, och Barbara Schumann. "Post-Infectious Fatigue Following Puumala Virus Infection". *Infectious Diseases (London, England)* 51, nr 7 (juli 2019): 519–26. <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1605191>

Hautala, Timo, Saara-Mari Mähönen, Tarja Sironen, Nina Hautala, Eija Pääkkö, Ari Karttunen, Pasi I Salmela, m.fl. "Central Nervous System-Related Symptoms and Findings Are Common in Acute Puumala Hantavirus Infection". *Annals of Medicine* 42, nr 5 (juli 2010): 344–51. <https://doi.org/10.3109/07853890.2010.480979>



Koskiniemi, M., T. Rantalaiho, H. Piiparinen, C. H. von Bonsdorff, M. Färkkilä, A. Järvinen, E. Kinnunen, m.fl. "Infections of the Central Nervous System of Suspected Viral Origin: A Collaborative Study from Finland". *Journal of Neurovirology* 7, nr 5 (oktober 2001): 400–408. <https://doi.org/10.1080/135502801753170255>

Launes, J., och A. Hautanen. "Nephropathia Epidemica Encephalitis". *Acta Neurologica Scandinavica* 78, nr 3 (september 1988): 234–35. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1988.tb03652.x>

Settergren, B. "Clinical Aspects of Nephropathia Epidemica (Puumala Virus Infection) in Europe: A Review". *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 32, nr 2 (2000): 125–32. <https://doi.org/10.1080/003655400750045204>

Toivanen, A.-L., L. Valanne, och T. Tatlisumak. "Acute Disseminated Encephalomyelitis Following Nephropathia Epidemica: Acute Disseminated Encephalomyelitis". *Acta Neurologica Scandinavica* 105, nr 4 (april 2002): 333–36. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2002.1c168.x>

#### ADENOVIRUS

Chesky, M., R. Scalco, L. Failace, S. Read, och L. F. Jobim. "Polymerase Chain Reaction for the Laboratory Diagnosis of Aseptic Meningitis and Encephalitis". *Arquivos De Neuro-Psiquiatria* 58, nr 3B (september 2000): 836–42. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x200000500008>

Lévêque, Nicolas, Jérôme Legoff, Catherine Mengelle, Séverine Mercier-Delarue, Yohan N'guyen, Fanny Renois, Fabien Tissier, François Simon, Jacques Izopet, och Laurent Andréoletti. "Virological Diagnosis of Central Nervous System Infections by Use of PCR Coupled with Mass Spectrometry Analysis of Cerebrospinal Fluid Samples". *Journal of Clinical Microbiology* 52, nr 1 (januari 2014): 212–17. <https://doi.org/10.1128/JCM.02270-13>

Nath, Avindra, och Joseph R. Berger. *Clinical Neurovirology. Neurological Diseases and Therapy* 60. New-York (N.Y.): Marcel Dekker Inc, 2003.

Read, S. J., K. J. Jeffery, och C. R. Bangham. "Aseptic Meningitis and Encephalitis: The Role of PCR in the Diagnostic Laboratory". *Journal of Clinical Microbiology* 35, nr 3 (mars 1997): 691–96. <https://doi.org/10.1128/jcm.35.3.691-696.1997>

Schwartz, Kevin L., Susan E. Richardson, Daune MacGregor, Sanjay Mahant, Kamini Raghuram, och Ari Bitnun. "Adenovirus-Associated Central Nervous System Disease in Children". *The Journal of Pediatrics* 205 (februari 2019): 130–37. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.09.036>

Studahl, M., T. Bergström, och L. Hagberg. "Acute Viral Encephalitis in Adults—a Prospective Study". *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 30, nr 3 (1998): 215–20. <https://doi.org/10.1080/00365549850160828>

Lynch, Joseph P., och Adriana E. Kajon. "Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention". *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 37, nr 4 (augusti 2016): 586–602. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584923>

#### PARVOVIRUS B19

Barah, Faraj, Sigrid Whiteside, Sonia Batista, och Julie Morris. "Neurological Aspects of Human Parvovirus B19 Infection: A Systematic Review". *Reviews in Medical Virology* 24, nr 3 (maj 2014): 154–68. <https://doi.org/10.1002/rmv.1782>

Douvoyiannis, Miltiadis, Nathan Litman, och David L. Goldman. "Neurologic Manifestations Associated with Parvovirus B19 Infection". *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 48, nr 12 (15 juni 2009): 1713–23. <https://doi.org/10.1086/599042>

Jun, Jin-Sun, Jangsup Moon, Jung-Ick Byun, Jun-Sang Sunwoo, Jung-Ah Lim, Soon-Tae Lee, Keun-Hwa Jung, m.fl. "Clinical Manifestations and Treatment Outcomes of Parvovirus B19 Encephalitis in Immunocompetent Adults". *Journal of Neurovirology* 23, nr 6 (december 2017): 903–7. <https://doi.org/10.1007/s13365-017-0568-2>

#### ROTAVIRUS

Dickey, Michelle, Linda Jamison, Linda Michaud, Marguerite Care, David I. Bernstein, och Mary Allen Staat. "Rotavirus Meningoencephalitis in a Previously Healthy Child and a Review of the Literature". *The Pediatric Infectious Disease Journal* 28, nr 4 (april 2009): 318–21. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31818ddbe9>

Johansen, Kari, Kjell-Olof Hedlund, Benita Zweyberg-Wirgart, och Rutger Bennet. "Complications Attributable to Rotavirus-Induced Diarrhoea in a Swedish Paediatric Population: Report from an 11-Year Surveillance". *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 40, nr 11–12 (2008): 958–64. <https://doi.org/10.1080/00365540802415509>

Kubota, Tetsuo, Toshihiko Suzuki, Yuma Kitase, Hiroyuki Kidokoro, Yuji Miyajima, Akimasa Ogawa, Jun Natsume, och Akihisa Okumura. "Chronological Diffusion-Weighted Imaging Changes and Mutism in the Course of Rotavirus-Associated Acute Cerebellitis/Cerebellopathy Concurrent with Encephalitis/Encephalopathy". *Brain & Development* 33, nr 1 (januari 2011): 21–27. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2010.04.007>

#### JC-virus

Tan, Chen S., och Igor J. Koralnik. "Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Other Disorders Caused by JC Virus: Clinical Features and Pathogenesis". *The Lancet. Neurology* 9, nr 4 (april 2010): 425–37. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70040-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70040-5)

Tan, K., R. Roda, L. Ostrow, J. McArthur, och A. Nath. "PML-IRIS in Patients with HIV Infection: Clinical Manifestations and Treatment with Steroids". *Neurology* 72, nr 17 (28 april 2009): 1458–64. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000343510.08643.74>

Weisert, Robert. "Progressive Multifocal Leukoencephalopathy". *Journal of Neuroimmunology* 231, nr 1–2 (februari 2011): 73–77. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.09.021>



# 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, framför allt via bett eller rivsår, och ger då alltid symtomgivande infektion. Inkubationstiden kan variera mellan två dygn och fem veckor, men ligger vanligen mellan fem och 21 dagar. Vissa får därefter lokala symtom invid exponeringsstället, med exempelvis blåsbildning, lokal lymfadenopati, stickningar, domningar eller smärta. Andra debuterar i stället med ospecifika influensaliknande symtom. 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 Gibraltar. En stor andel av makaker bär på herpes B och infekterade apor utsöndrar intermittent 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 exponeras 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

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 avbett- 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 symtom på herpes B-infektion – hudlesioner eller neurologiska symtom – 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 symtom 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 tills symtomen 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(2):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(2):257-63.
3. Cohen JI, Davenport DS, Stewart JA, Deitchman S, Hilliard JK, Chapman LE, et al. Recommendations for prevention of and therapy for exposure to B virus (cercopithecine herpesvirus 1). *Clin Infect Dis.* 2002;35(10):1191-203.
4. Reme T, Jentsch KD, Steinmann J, Kenner S, Straile U, Buse E, et al. 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(11):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(1):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 symtombilden i det enskilda fallet från den som ses vid inhemskt förvärd sjukdom. Misstanken om att en patient importerat sin sjukdom kan därför sällan baseras på en specifik symtombild utan baseras, förutom på utlandsvistelsen i sig, på en noggrann anamnes och kunskap om sjukdomens epidemiologi innefattande sjukdomsgeografi, smittvägar (eventuella vektorer och värddjur), 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 tidigare exposition för andra korsreagerande virus hos resenärer och ökad morbiditet när smittan sker efter barnaåren.

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 symtombilden i dessa fall vanligen domineras av andra kliniska karaktäristika 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, vårt i särklass vanligaste importerade arbovirus, ses meningoencefalit som dominerande sjukdomsyttring i sällsynta fall. Den encefalopati som uppträder vid denguefeber är vanligen sekundär till hjärnödem 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. Dock bör man vara uppmärksam på att vid vård av patienter med vissa VHF och tex Nipahvirus krävs särskild personlig skyddutrustning och isoleringsvård.

## 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 vektorer (Tabell 1). Viktiga undantag utgörs av Herpes B virus, Nipahvirus och det nära associerade Hendraviruset där smitta överförts 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. Luftvägssymtom 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-infektion utan kan också ses vid West Nile-virus infektion. Smitta via blodtransfusion och organdonation liksom smitta via bröstmjölk samt sexuell smitta finns beskriven i enstaka fall under den virusreplikativa fasen för flera av gruppens virus. Mor-barn smitta förekommer för Zikavirus men finns också beskriven för t ex Japansk encefalit-virus.

Insjuknande i hepatit, med eller utan ikterus, med mer eller mindre framträdande encefalitsymtom utgör en dramatisk symtombild 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 avsnittet om Herpes B-virus). Behandlingsförsök vid St Louis-encefalit med interferon-alfa-2b har prövats liksom ribavirin vid Nipahvirusinfektion och vid vissa VHF (Lassafeber, Krim-Kongo) men effekten är inte säkerställd.

## Andra virala differentialdiagnoser vid CNS-symtom 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 symtom bör hiv-infektion alltid uteslutas.

### HTLV I

Humant T-cellsleukemi-virus (HTLV 1) kan förutom adult T-cellsleukemi (ATL) även orsaka progressiv myelopati, sk tropisk spastisk parapares (TSP) i Västindien, Central- och Västafrika samt Sydamerika, samt 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 kan drabba barn som smittats vertikalt och som i 1/3 av fallen föregår TSP/HAM senare i livet. HTLV 1 påträffas ffa hos personer med utländsk bakgrund, prostituerade och intravenösa missbrukare och sexuella kontakter till dessa grupper. Smittan är parenteral, via sex, amning eller intrauterint. Cirka 10 % 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 beskriven vare sig som inhemska 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 hemorragisk 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.





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	Huvudsaklig värd	Kliniska karakteristika	Geografisk utbredning
<i>Bunyavirus</i>					
California encephalitisgruppen:  • California encephalitis • La Cross • Tahyna; Inkoo m.fl.	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 bekrävat från Afrika.	Nord(östra)-Amerika, USA, Kanda, (Centraleuropa/Finland).
Simbuggruppen: 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.
<i>Flavivirus</i>					
<u>Dengue</u>	2-7	Mygga (Aedes)	Människa	CNS-symtom ses dels som en encefalopati vid samtidig denguehemorragisk feber med också andra organskomplikationer. Virus har troligen också en direkt tropism för CNS och orsakar meningoencefalit i enstaka fall. Vid infektion med CNS-symtom 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 polioliiknande 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 symtom, 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 Mellan-europa (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.



Murray Valley	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. Polioliiknande sjukdom med slappa pareser hos 1/3.	Australien (framför allt norra delen) och Nya Guinea.
St. Louis encephalitis	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.
Rocio	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, mурmeldjur	Bild som liknar den vid TBE men högre dödlighet (10–15 %). Fokala neurologiska symtom 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). Överföringen påminner således om den för rabies.	Latinamerika
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 före- kommer, 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 fever" och först misstänkt för bl.a. denguefeber och Chikungunya 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".
<i>Alfavirus</i>					
Eastern Equine encephalitis	7–10	Mygga	Fåglar	Utbredd svår akut insättande meningoencefalit ofta med koma, kramper och fokal neurologi. Ofta bifasiskt förlopp med febril sjukdom som kan övergå i encefalit. Mild eller asymtomatisk 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.
Western Equine encephalitis	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.



Venezuelan Equine encephalitis	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 resttillstånd är ovanligt.	Stora epidemier ungefär vart 10:e år har förekommit i Venezuela, Trinidad, Colombia, Brasilien och Panama. Södra USA (Florida).
Chickungunya	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 gombblödningar. 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, myocardiit, blödningskomplikationer, bullös dermatit, och prerrenal 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
<u>Herpes B-virus</u> (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 inokulationsstället följt av tecken på ascenderande transversell myelit och progressiv encefalit. Hög dödlighet utan behandling. Resttillstånd hos överlevande.	Globalt, inkl. apor i fångenskap, djuravdelningar. Human infektion ovanlig, ett 5-tal fall rapporterade.
<u>Nipahvirus</u> (paramyxovirus)	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.
<u>Hendravirus</u> (paramyxovirus)	Okänt	Luftvägssekret från häst	Fruktätande fladdermöss	Uttalade influensaliknande symtom 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



## Referenser

### Översikter (1-10)

Japansk encefalit (11, 12)

Oropouchevirus (13)

Dengue (14, 15)

B-virus (16)

Nipah-virus (17, 18)

West Nile (19, 20)

St Louis encephalitis (21)

Toscana virus (22)

1. Day JN, Lalloo DG. Neurological syndromes and the traveller: an approach to differential diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75 Suppl 1:i2-9.
2. Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, Schnurr DP, Forghani B, Cossen CK, et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis*. 2006;43(12):1565-77.
3. Kennedy PG. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75 Suppl 1:i10-5.
4. McCarthy M. Newer viral encephalitides. *Neurologist*. 2003;9(4):189-99.
5. Romero JR, Newland JG. Viral meningitis and encephalitis: traditional and emerging viral agents. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003;14(2):72-82.
6. Romero JR, Newland JG. Diagnosis of viral encephalitides: zoonotic-associated viruses. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(8):741-2.
7. Sejvar JJ. The evolving epidemiology of viral encephalitis. *Curr Opin Neurol*. 2006;19(4):350-7.
8. Solomon T. Exotic and emerging viral encephalitides. *Curr Opin Neurol*. 2003;16(3):411-8.
9. 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(3):303-27.
10. Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet*. 2002;359(9305):507-13.
11. Buhl MR, Lindquist L. Japanese encephalitis in travelers: review of cases and seasonal risk. *J Travel Med*. 2009;16(3):217-9.
12. 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;47(4):458-68.
13. Baisley KJ, Watts DM, Munstermann LE, Wilson ML. Epidemiology of endemic Oropouche virus transmission in upper Amazonian Peru. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59(5):710-6.
14. Guzman MG, Kouri G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(1):33-42.
15. Solomon T, Dung NM, Vaughn DW, Kneen R, Thao LT, Raengsakulrach B, et al. Neurological manifestations of dengue infection. *Lancet*. 2000;355(9209):1053-9.
16. Cohen JI, Davenport DS, Stewart JA, Deitchman S, Hilliard JK, Chapman LE, et al. Recommendations for prevention of and therapy for exposure to B virus (cercopithecine herpesvirus 1). *Clin Infect Dis*. 2002;35(10):1191-203.
17. 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(6):810-3.
18. Hsu VP, Hossain MJ, Parashar UD, Ali MM, Ksiazek TG, Kuzmin I, et al. Nipah virus encephalitis reemergence, Bangladesh. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(12):2082-7.
19. Bode AV, Sejvar JJ, Pape WJ, 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(9):1234-40.
20. Chowers MY, Lang R, Nassar F, Ben-David D, Giladi M, Rubinshtein E, et al. Clinical characteristics of the West Nile fever outbreak, Israel, 2000. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(4):675-8.
21. Rahal JJ, Anderson J, Rosenberg C, Reagan T, Thompson LL. Effect of interferon-alpha2b therapy on St. Louis viral meningoencephalitis: clinical and laboratory results of a pilot study. *J Infect Dis*. 2004;190(6):1084-7.
22. Charrel RN, Gallian P, Navarro-Mari JM, Nicoletti L, Papa A, Sanchez-Seco MP, et al. Emergence of Toscana virus in Europe. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(11):1657-63.



# Rabies

## Smittöverföring

Rabies är en zoonotisk infektion som globalt orsakar uppskattningsvis 59 000 dödsfall per år (2017). Rabiesvirus, ett RNA-virus tillhörande Lyssavirusgruppen, överförs genom saliv genom bitt, slickning eller rivning av ett stort antal vilda och tama däggdjur och orsakar akut encefalit hos människa. 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 uppmärksam exponering 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 postexpositionsprofylax, 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 5 dagar till flera år; vanligast är 1–3 månader och endast någon procent har inkubationstid över 1 år. Kortast inkubationstid ses vid bitt i eller nära huvudet, p.g.a. kort väg till hjärnan via s.k. retrograd axonal transport.

## Klinisk bild

Insjuknandet i rabies kan undgå klinisk misstanke. Grundregeln är därför att alla som insjuknar med neurologiska symtom efter möjlig rabiexposition skall misstänkas ha insjuknat i rabies. Insjuknandet föregås vanligen av ospecifika prodromala symtom 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 prodromalsymtom som har ett högt positivt prediktivt värde för rabies hos en misstänkt exponerad. Meningeal inflammation ses vid rabies och drygt hälften av patienterna har lågradig pleocytos i likvor (där också virus bland annat kan påvisas). Virus kan vid debut av kliniska symtom 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**

Symtomen 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 sekvele, 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 kognitiv funktion (men kvarstående motorisk dysfunktion). Denna patient hade inte vaccinerats efter sin exposition men erhöll avancerad intensivvård med inducerad koma 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 tre 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 postexpositionspylax 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.

### **Postexpositionspylax**

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. Snabb och korrekt genomförd profylax är enligt WHO 100 % effektiv i att förhindra rabies. I Sverige används aktiv immunisering i kombination med humant rabiesimmunoglobulin (HRIG) utifrån riskkategori.

WHO graderar exposition mot rabies i tre kategorier i enlighet med följande rutiner för postexpositionspylax 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*

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

- Ingen åtgärd om uppgifterna bedöms som tillförlitliga.

### *Kategori II*

Ytliga rivsår utan blödning. Nafsad på naken hud. Slickad på icke intakt hud.

- Vaccinera omedelbart<sup>b</sup>
- Sårvård
- Avliva djuret eller observera djuret i 10 dagar<sup>c</sup>

### *Kategori III*

Enstaka eller multipla transdermala bett eller rivsår. Kontamination av slemhinnor med saliv genom t.ex. slickning.

- Vaccin och HRIG omedelbart<sup>b</sup>
- Sårvård
- Avliva djuret eller observera djuret i 10 dagar<sup>c</sup>

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

b) 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.

c) En observationsperiod på 10 dagar gäller enbart hund och katt. Ett misstänkt rabiesjukt 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 nedan. Där framgår också vilka rabiesvacciner som har dokumenterats med vilket schema. För detaljerade rekommendationer i övrigt se PM för postexpositionsprofylax mot rabies nedan. 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 i stället 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-doschema kan användas är att personen förväntas ha ett normalt immunsvär och att rabies-immunglobulin och av WHO godkänt vaccin används.

### **Preexpositionsprofylax**

Något av WHO godkända vacciner givna intramuskulärt i deltoideusmuskeln (lår-muskeln 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 rabiesjuka.



- 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 HRIG.
- 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 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 HRIG. 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 boosterdosor 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**

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

Ingen åtgärd om uppgifterna bedöms som tillförlitliga.

#### **Kategori II**

Ytliga rivsår utan blödning. Slickad på ej intakt hud.

- Vaccinera omedelbart
- Sårvård

#### **Kategori III**

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

- Vaccin och HRIG omedelbart
- Sårvård

### **Genomförande**

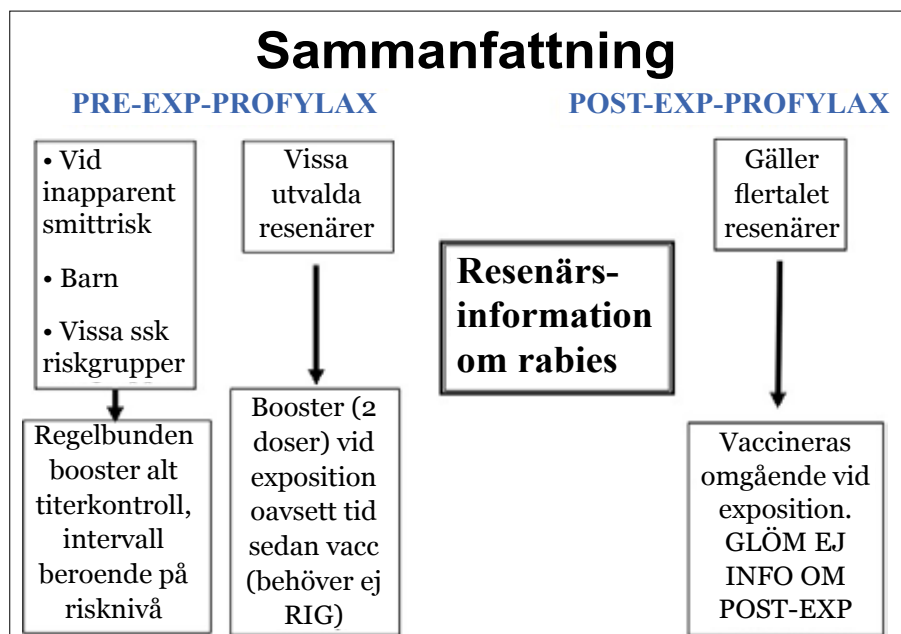
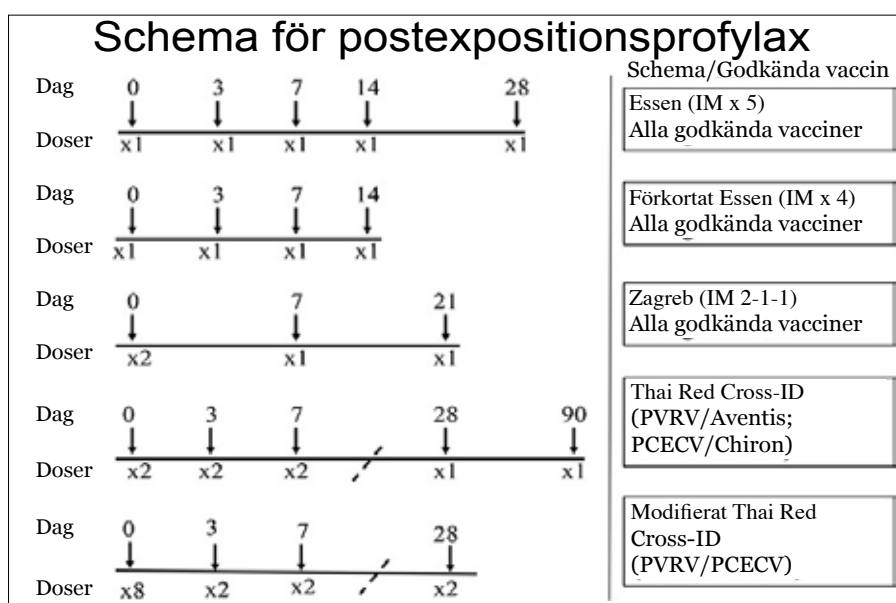
1. Noggrann sårtvätt med desinfektionsmedel eller tvål. Applicera därefter 70 % sprit eller jodlösning.
2. Sy om möjligt ej sår. Vänta om möjligt med kirurgi till vaccinsvaret kommit igång (dag 7). Måste sutur göras installera HRIG i såret före sutur och infiltrera såret enl nedan.
3. Till möjligt rabiesexponerad efter transdermalt bett ges vaccin enligt intramuskulärt schema (i m. deltoideus, alternativt 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 HRIG. 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 HRIG 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 HRIG 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 HRIG bedöms som indicerat men osäkerhet råder om eller när HRIG 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 preexpositionprofylax (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 HRIG 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 postexpositionprofylax 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.



## Referenser

World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper, April 2018- Recommendations. *Vaccine*. 2018 Sep 5;36(37):5500-5503. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.06.061. Epub 2018 Aug 11. PMID: 30107991.

Hampson K et al. Estimating the Global Burden of Endemic Canine Rabies. *Trop Dis*. 2015; 9 (5):e0003786.

Wilde H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis. *Vaccine*. 2007;25(44):7605– 7609.

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. Nu baseras diagnostiken främst på detektion av virus-nukleinsyra med realtids-PCR och i mindre grad på serologi, medan virusisolering endast utförs vid misstanke om antiviral resistens eller i forskningssyfte.

## 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 provet 40-45 gånger i cykler. Vid realtids-PCR registreras den fluorescens som uppstår vid korrekt DNA-kopiering vid varje cykel, så att DNA-mängdens tillväxt kan följas löpande för varje enskilt 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 motsvarande 20 µL provmaterial 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 oftast är fallet t.ex. vid TBE. Om provet tas tidigt i förloppet vid encefalit kan virusnukleinsyra i cerebrospinalvätskan (CSV) saknas eller ha en nivå under detektionsgränsen. Ibland kan också hämmande faktorer i provet minska sensitiviteten.

Realtids-PCR har också fördelen att ge kvantitativ information. Det är ofullständigt känt hur denna information kan vara till nytta vid CNS-infektioner, men det kan exempelvis vara värdefullt att följa nivåer av HSV-DNA eller VZV-DNA för att bedöma förlopp och behandlingseffekt. Nivån kan också 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. Låg nivå av HHV-6-DNA kan på samma sätt vara ett bifynd, medan hög nivå av HHV6-DNA ofta avspeglar närvaro av humant DNA med integrerat HHV6-DNA.

De senare åren har metoder för bred molekylärbiologisk diagnostik av CNS-infektioner introducerats. Ett par av dem analyserar ett brett spektrum av virus och bakterier i särskilda instrument för snabb multiplex PCR, t.ex. FilmArray (Biofire/Biomérieux) och Qiasat (Qiagen); andra analyserar liknande paneler med realtids-PCR i parallella reaktioner, t.ex. Allplex (Seegene). Fördelar med denna typ av diagnostik är att man samtidigt analyserar nästan alla patogener av intresse, och att analysen är snabbare än traditionella metoder. En begränsning är att man bara kan påvisa de patogener som PCR-analyserna omfattar.

En alternativ strategi är att förutsättningslöst djupsekvensera all nukleinsyra i provet, och med särskild bioinformatik automatiskt söka efter patogenernas sekvenser. Denna teknik skulle kunna påvisa även ovanliga och atypiska mikroorganismer, vilket kan vara av särskilt intresse vid infektioner hos immunsupprimerade patienter. Tekniken har stor potential, men är ännu dyr och ofullständigt utvecklad och har relativt låg sensitivitet eftersom human nukleinsyra upptar en mycket stor del av sekvenskapaciteten.

## Serologi

Påvisning av IgG i CSV görs parallellt med analys av serum för att påvisa förekomst av intratekal antikroppsproduktion mot ett specifikt virus som tecken på aktuell infektion i CNS. Normalt är antikropps nivåerna i CSV ca 100-300 gånger lägre än i serum. Vid CNS-infektion orsakad av HSV eller VZV stiger antikropps-nivån



i CSV gradvis och kan efter 1-2 veckor vara mycket hög, t.o.m. i nivå med vad man ser i serum. Vid vissa neurologiska tillstånd föreligger barriärskada och då ses förhöjda nivåer av IgG i CSV mot flera agens. Förekomst av intratekal antikroppsproduktion mot ett agens kan bedömas t.ex. genom att jämföra antikroppskvoten (CSV/serum) med albuminkvoten (CSV/serum). Bedömning av antikroppskvoten har diagnostiskt värde för HSV och VZV, men är ofullständigt utvärderad vid andra virusetiologier. En frånvaro av förhöjd kvot utesluter inte infektion.

Serokonversion avseende IgG i serum kan också vara ett stöd för aktuell (primär) infektion, men är ett mer sällsynt fynd för herpesgruppens virus.

Serologisk diagnostik har störst betydelse för TBE eftersom TBEV-RNA sällan är påvisbart i CSV när CNS-symtom uppkommer.

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 IgM i CSV.

## Provtagning

Minst 1 mL CSV 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 CSV är diagnostiskt både vid encefalit och meningit. Ett negativt resultat i prov taget dag 1-2 utesluter inte herpes simplexencefalit då nivån av HSV-1-DNA kan vara låg tidigt i förloppet. Man bör därför överväga att skicka ett nytt prov 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 CSV 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 finns i serum. 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 CSV är diagnostiskt, men liksom för HSV-1 kan man vara frikostig med att skicka nytt CSV-prov för PCR-analys vid klinisk misstanke och negativt förstaprov. Vidare bör eventuella blåsor (glöm inte att inspektera gomtak och yttre hörselgång) analyseras för VZV- och HSV-DNA. Primärinfektion styrks av serokonversion avseende IgG och/eller påvisning av IgM i serum, medan misstanke om reaktiverad VZV styrks av signifikant ökning av antikroppar 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 CSV har ett diagnostiskt värde, men med följande begränsning: låga nivåer (100-500 kopior/mL) av EBV-DNA i CSV 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 symtomatisk CNS-infektion, vilket ska misstänkas om inget annat agens påvisas och EBV-DNA-nivån är högre än 1000 kopior/mL, särskilt om celltalet i CSV 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 PCR för detta virus ingå i diagnostiken vid symtomatisk CNS-infektion hos både immunsupprimerade och immunkompetenta, särskilt om inte annan virusinfektion påvisas. Under spädbarnsåret är CMV ett förhållandevis vanligt fynd vid CNS-infektion och bör därför alltid analyseras i CSV-prov 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

I likhet med EBV-DNA kan ibland HHV-6-DNA påvisas i låg nivå i CSV vid annan CNS-infektion. HHV-6 kan dock orsaka encefalit eller myelit och vid dessa tillstånd rekommenderas därför analys av HHV-6-DNA om orsaken är oklar. Ett särskilt problem vid denna analys är att HHV-6-DNA kan integreras i humant DNA. Hos individer med sådan integration påvisas HHV-6-DNA i alla provmaterial som innehåller humant DNA, och ofta i hög koncentration (se HHV-6-kapitlet). För att bedöma om integration förklarar fynd av HHV-6-DNA behövs kompletterande analyser.

IgG och IgM avseende HHV-6 kan vara av värde, men dessa testers prestanda och diagnostiska värde är osäker.

## Enterovirus

Enterovirus är en vanlig orsak till serös meningit. Diagnostiken baseras på påvisning av enterovirus-RNA i CSV. Kompletterande PCR-analys av faeces, nasofarynxsekret och blod kan vara av värde. Vid enterovirusorsakad meningoencefalit skall faecesprov alltid skickas till närmaste viruslab och vidare till Folkhälsomyndigheten för typning av EV och som ett led i den epidemiologiska övervakningen av polio (HSLF-FS 2015:5). 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

Influensa som orsak till encefalit misstänks framför allt hos patienter med föregående luftvägssymtom, särskilt under influensasäsongen. Påvisning av influensavirus-RNA i nasofarynxprov indikerar diagnosen, däremot påvisas RNA sällan i CSV.

## 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 CSV 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 i huvudsak på analys av serum och/eller CSV avseende IgM, som vanligen kan detekteras redan vid debuten av neurologiska symtom. Ospezifisk IgM-reaktion förekommer dock och för att verifiera diagnosen behövs uppföljande analys av IgG.

Vid misstanke om TBE hos en vaccinerad person är analys av IgM och IgG i både serum och CSV av värde. I typiska fall ses då IgM i både serum och CSV och en förhöjd CSV/serum-kvot av IgG. Upprepade prover kan behöva tas efter 2-4 veckor då både IgM och ökningen av IgG kan komma sent i dessa fall.

I vissa fall kan analys av neutraliserande antikroppar vara av värde. Den analysen utförs på Folkhälsomyndigheten.

PCR-diagnostik har begränsat värde eftersom TBEV-RNA i CSV sällan påvisas när neurologiska symtom debuterat. Tidigt under TBEV-infektionen som i typiska fall har ett bifasiskt förlopp föreligger viremi och då kan TBEV-RNA påvisas i helblod, serum/plasma eller urin. I allvarliga fall med uttalad encefalitbild kan TBEV-RNA även påvisas senare i förloppet och i sådana fall även i hjärnbiopsi.

## JC-virus

JC-virus är ett polyomavirus som ger asymtomatisk infektion hos en stor andel av befolkningen. JCV har associerats med allvarlig CNS-sjukdom kallad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos patienter med aids eller immunosuppressiv behandling, särskilt vid vissa immunmodulerande monoklonala antikroppar (natalizumab och rituximab). Analys av JCV-DNA i CSV görs vid misstanke om aktuell eller hotande PML.

Påvisning av IgG i serum har betydelse för att bedöma risken att utveckla PML och görs rutinmässigt inför behandling av MS, och ett särskilt IgG-index används för övervakning av patienter som får monoklonal terapi som innebär risk för PML.

## Japanskt encefalitvirus 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 CSV, en analys som görs vid Folkhälsomyndigheten. IgM kan i regel påvisas redan vid debuten av encefalitsymtom. Tidigt i förloppet kan eventuellt analys av virus-RNA vara av värde om IgM är negativt eller svårbedömt. I oklara fall rekommenderas även uppföljande prov för IgM-analys.

Misstänkt agens	CSV-PCR	Serologi				Övrigt
		Serokonversion	IgG-ökning	IgG-kvot CSV/serum	IgM	
<b>Herpesgruppens virus</b>	X	X	X	X	(X)	
<b>Enterovirus</b>	X					Faeces för PCR (till Folkhälsomyndigheten) och ev PCR nasofarynxprov
<b>TBE V</b>		X	X	X	X	Blod för PCR under viremifasen
<b>Influensa</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 symtom och/eller varierande grad av medvetandepåverkan skall alltid infektion med bakteriell etiologi övervägas. Akut bakteriell meningit kan, 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 symtom, som kan ge vägledning vid valet av empirisk behandling. Vissa agens åstadkommer en direkt infektion i CNS. I andra fall kan infektionsmedierade immunologiska mekanismer eller bakterietoxin orsaka den neurologiska symtombilden.

Bakgrundsdata med anamnesticke uppgifter om immunosuppression, medicinering, reseanamnes, insekt- eller fästingbett och 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, symtomatologin och för svårighetsgraden, som exempelvis vid listeriameningit. För personer som rest utanför Sverige, och som insjuknar i misstänkt CNS-infektion, bör diagnostiken inkludera både inhemska och icke-inhemska infektiösa agens.

## Mykoplasma-meningoencefalit

CNS-symtom orsakade av *Mycoplasma pneumoniae* har beskrivits hos 1-7 % av serologiskt verifierade fall. Tiden från debut av luftvägssymtom till neurologiska symtom har angivits till ca 10 dagar. Hos ca 20 % av patienterna med CNS-infektion orsakad av mykoplasma, saknas luftvägssymtom.

## Inkubationstid

Cirka 2-3 veckor efter exposition. De neurologiska symtomen uppträder oftast ytterligare 1-2 veckor efter debut av luftvägssymtomen.

## Klinisk bild

Symtomen uppvisar stor variation i svårighetsgrad, från huvudvärk och trötthet till encefalomyelit, cerebellit med dystaxi, polyradikulit, fokal encefalit och Guillain-Barré-liknande tillstånd med parapares, kranialnervpåverkan 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 symtomen. Etiologiskt agens har i vissa fall dock påvisats i likvor med PCR. Prognosen efter mykoplasmaencefalit är oftast god. Postinfektiös asteni är emellertid vanlig och bestående neurologiska resttillstånd förekommer.

## Diagnostik

Vid neurologiska symtom bör lumbalpunktion utföras för likvoranalys av kemiska laboratorievariabler, samt PCR i nasofarynxprov och likvor för analys av mykoplasma-DNA (påvisas hos ett fåtal i likvor). I övrigt baseras diagnosen på förekomst av IgM-antikroppar mot mykoplasma i serum eller titerstegring av IgG. Falskt positiv serologi kan dock ses vid en del andra bakteriella infektioner. Oftast ses en högst måttlig CRP- och SR-stegring. Lungröntgen visar infiltrat i ca 10 % av samtliga fall med mykoplasmainfektion i CNS.





## Listeriameningit

*Listeria monocytogenes* är en vanligt förekommande bakterie som sprids via förorenade livsmedel, som färdiglagade köttprodukter, kallrökt lax och opastöriserade mjölkprodukter. *Listeria* växer till i kylskåpstemperatur. Bakterien orsakar meningit framför allt hos äldre personer, immunsupprimerade, nyfödda barn och gravida. Inkubationstiden från smitta till kliniska symtom 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 hos personer som av andra skäl är immunsupprimerade, men infektionen förekommer även hos immunkompetenta. Fokala neurologiska symtom som afasi är vanligt förekommande. Komplikationer som kvarstående feber och andra neurologiska bortfall är frekventa. Mortaliteten är cirka 15-20 % trots adekvat antibiotikabehandling.

I sällsynta fall kan *Listeria* orsaka rhombencefalit med fokalt ödem i hjärnstammen och cerebellum. Fallbeskrivningar har publicerats. I dessa fall har blododlingar inklusive multiplex likvor-PCR initialt varit negativa, men vid upprepad likvordiagnostik erhöles korrekt diagnos. Patienter som behandlas med kortison utgör en riskgrupp, eftersom behandlingen kan leda till progress av infektionen.

### Diagnostik

Likvorbild med lymfocytär pleocytos och låg likvorglukoshalt, oftast med betydligt lägre celltal än vid annan akut bakteriell meningit. Odling av såväl blod som likvor är angelägen. I mindre än en fjärdedel av fallen ses listeriabakterier vid direktmikroskopi. Likvor-PCR- har hög sensitivitet för *Listeria monocytogenes* och rekommenderas vid misstanke om listeriameningit.

## 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*). Symtombilden varierar beroende på vilken av de olika subtyperna av borrelia som orsakar infektionen, vilket innebär att den kliniska bilden av NB varierar mellan svenska patienter och patienter i till exempel USA där NB enbart orsakas av *B. burgdorferi sensu stricto*.

Under senare år har nya borreliaarter påvisats som etiologi vid humana infektioner. *B. miyamotoi*, som tillhör genus återfallsfeber Borrelia, har senaste decenniet beskrivits orsaka meningit och meningoencefalit i Europa. Två svenska fall finns beskrivna.

### 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 subakut symtomatologi än viral meningoencefalit och är sällan en differentialdiagnos till viral meningoencefalit. Patienterna med NB är oftast opåverkade i allmäntillstånd och feberfria trots en lymfocytär meningit. Några dygns subfebrilitet kan uppträda och då oftast före debut av de neurologiska symtomen. Encefalitbild med medvetandepåverkan och konfusion är en ytterst ovanlig manifestation av NB. Symtomen utgörs framför allt av radikulär smärta i extremiteter eller bålen, ofta migrerande över dygn och veckor, mest uttalad nattetid och föga lindrad av vanliga analgetika. De



klassiska meningitsymtomen förekommer sällan. Efterhand kan fokala neurologiska symtom uppträda, främst perifer facialis pares men även andra kranialnerver kan påverkas (ögonmuskelpares inte ovanligt) 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.

Radikulit smärtan går i regel i regress under första veckan efter att doxycyklin- eller ceftriaxonbehandling inletts. Prognosen är god, men postinfektiosa restsymtom förekommer i varierande grad. Ett flertal prognostiska faktorer för god utläkning har identifierats, varav symtomduration innan behandling är en av de viktigaste. Det finns dock inga belägg för en persisterande ”kronisk” borreliainfektion efter adekvat antibiotikabehandling och vetenskapligt stöd saknas för upprepad eller förlängd antibiotikabehandling av persisterande symtom.

## Diagnostik

Lumbalpunktion krävs för korrekt diagnos. I likvor ses en lymfocytär pleocytos med celltal som varierar beroende av symtomdurationen, oftast en barriärskada med albumin-stegring (också beroende av symtomdurationen), förhöjt CSV-IgM-index och efter hand ett förhöjt CSV-IgG-index med ett flertal oligoklonala band synliga med immunoblot. Borrelia-specifik intratekal antikroppsproduktion av IgM och/eller IgG klass förekommer så gott som alltid efter 6–8 veckors symtomduration. Sensitiviteten för detektion av borreliaspecifika serumantikroppar är låg tidigt i sjukdomsförloppet varför även risken för falskt negativa svar är hög. För utförlig beskrivning av NB, var god se vårdprogram om bakteriella CNS-infektioner.

## Icke-inhemiska 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 senaste decenniet har fallrapporter publicerats gällande CNS-infektion orsakad av *Borrelia miyamotoi*, 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, meningoencefalit och neurologiska komplikationer förefaller dock vara vanligt förekommande vid exempelvis infektion orsakad av *B. duttoni* och *B. miyamotoi*. Vid dessa infektioner beskrivs även facialis pares och annan kranialnervspåverkan samt radikulomyelit.

## Neurosyfilis

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

## Inkubationstid

Inkubationstiden för primär syfilis är i median 3 veckor (3–90 dagar) och för sekundär (disseminerad) syfilis 6 veckor i medeltal med en spridning på 2–12 veckor. Relaps av sekundär syfilis kan uppstå upp till cirka fyra år efter smittotillfället, men sker i 75 % av fallen inom ett år. Sen syfilis kan hos cirka en tredjedel av obehandlade fall uppträda efter många år.



## Klinisk bild

Syfilis orsakar en disseminerad infektion och kan infektera alla organ i kroppen inklusive hjärna, ryggmärg och hjärnhinnor. Hos obehandlade personer utan immunbrist förekommer i tidigt skede hos 8–40 % av fallen invasion av spirocheter i CNS ("asymtomatisk neurosyfilis").

Symtomen vid sekundär syfilis är ofta svårtolkade med låggradig feber, makulopapulösa hudutslag, huvudvärk, viktnedgång, ledvärk, hepatit och lymfadenopati. Bland neurologiska symtom beskrivs synstörningar, hörselpåverkan, kranialnervspåverkan och "meningism".

Neurosyfilis beror på att CNS infekterats vid den sekundära fasen och ger fortsatta symtom som kan accentueras senare under livet. Detta senstadium har också uppdelats i en asymtomatisk respektive symtomatisk fas. Spiroketerna orsakar en kronisk lymfocytär meningit som kan påverka varje del av CNS och i litteraturen har man skilt på "meningovaskulär" och "parenchymatös" infektion.

## Diagnostik

Lumbalpunktion visar en lymfocytär pleocytos, ibland med förhöjd albuminkoncentration. PCR-påvisning av *T. pallidum* kan tillämpas i likvor, men metoden används främst för påvisning av spirocheter i den aktiva sårlesionen.

Diagnostiken av syfilis utgörs huvudsakligen av antikroppsanalyser och metoderna varierar mellan olika laboratorier. En ospecifik serologisk metod, ibland kallad "reaginmetod", i vilken "Treponema-reagerande antigen" som inte framställs från bakterien används, är VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) test. Specifika serologiska metoder i vilka antigen från *Treponema pallidum* används är TPPA (*Treponema pallidum* partikelagglutination), 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-tal finns risk för falskt negativ syfilisserologi.

## Tuberkulös meningit

*Mycobacterium tuberculosis* (tbc)-infektion i CNS är ett fruktat tillstånd med hög dödlighet och medför för överlevande ofta grava resttillstånd. Cirka 1 % av samtliga tbc-fall utgörs av tuberkulös meningit (TBM) (var god se separat kapitel om tuberkulös meningit i bakteriella CNS-vårdprogrammet).

## Inkubationstid

Denna akuta eller subakuta infektion kan uppstå vid tidig postprimär infektion några veckor efter smittotillfället, när primärinfektionen orsakar en hematogen spridning av mykobakterier, såsom vid TBM hos små barn. TBM 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 ökad risk vid stigande ålder.

## Klinisk bild

Misstanke om tbc i CNS bör alltid uppstå om personer från tbc-endemiska områden insjuknar med progredierande neurologiska symtom eller hos övriga exponerade (exempelvis äldre svenskfödda personer), vid tillstånd med tilltagande medvetandepåverkan och förekomst av feber, lymfocytär meningit, abducensparet eller andra kranialnervssymtom eller begynnande hydrocefalus. Oklara neurologiska symtom med feber i postpartumperioden hos kvinnor från högendemiska områden bör föranleda omedelbar lumbalpunktion för tbc-diagnostik.



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

Andra tbc-manifestationer i CNS är tuberkulom (en fokal tumörliknande process som oftast inte ger bortfallssymtom utan debuterar som *epilepsia tarda*) eller spinal tbc med eller utan tbc-spondylit.

## Diagnostik

Likvordiagnostik påvisar lymfocytär meningit med kraftig albuminstegring (lätkoagulerad ”gulaktig” likvor), samt låg koncentration av glukos och sänkt glukoskvot. I tidigt skede kan pleocytos saknas. Hos steroidbehandlade personer kan likvor ha en övervägande polynukleär cellfördelning. Mykobakterieodling och PCR i likvor bör alltid utföras, även om känsligheten är låg (<50 %). Vid misstanke om samtidig miliar-tbc bör även odling från benmärg utföras. Direktmikroskopi av likvor utfaller oftast negativ. För att bedöma smittsamhet, bör lungröntgen alltid utföras, liksom odling och direktmikroskopi från sputum. För utförlig beskrivning av tuberkulos i CNS, var god se vårdprogram om bakteriella CNS-infektioner.

## Cerebral abscess och paraspinal process

Vid fokala neurologiska symtom måste även en infektiöst orsakad expansiv process i CNS, såsom intracerebral cerebral abscess (IA) eller subduralabscess, uteslutas. För säkerställd diagnos utförs DT hjärna med intravenös kontrast eller MRT hjärna. IA är ett fokalt expansivt infektionstillstånd i hjärnan. IA spridda per continuitatem representeras av patienter med infektioner i den orofaciala regionen (otiter, sinuiter, odontogena infektioner). Metastaserande infektioner innebär hematogen spridning (endokardit, sepsis). IA kan förekomma efter penetrerande skalltrauma eller kirurgi, utgör dock en mindre andel av abscesserna. Patognomona symtom saknas. Cirka hälften av fallen debuterar med fokal neurologi, huvudvärk eller feber, även låggradig. Kramper och rubbat medvetande förekommer hos cirka 1/3 del av patienterna. Nackstyvhet är ovanlig. Laboratorieparametrar som CRP kan vara normalt eller diskret förhöjt och leukocytos kan saknas i hälften av fallen. Diagnosen baseras i de flesta fall på DT- eller MRT-undersökning av hjärnan. Odlingar från abscessinnehåll via punktion eller öppen kirurgi ger i de flesta fall etiologin även om antibiotikabehandling insätts peroperativt. Blododlingar är av värde vid metastaserande infektioner. LP är kontraindicerad vid misstanke om IA på grund av lågt diagnostiskt värde, inklämningsrisk och risk för abscessruptur med genombrott in i ventrikelsystemet som korrelerar till en extrem hög mortalitet. (För utförlig beskrivning hänvisas till vårdprogram-Bakteriella CNS-infektioner).

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 symtomatisk 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 vektoröverförda Rickettsia-arter kan även ge upphov till CNS-symtom och meningit. 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-bite fever, ses nästan alltid eschar efter fästingbett, makulopapulösa utslag och bara i enstaka fall meningit. Vid den kvalsteröverförda infektionen som orsakas av *Orientia tsutsugamushi* (vanligt förekommande i Sydostasien) har pleocytos däremot beskrivits i uppemot hälften av fallen.

*Rickettsia helvetica* förekommer i *Ixodes ricinus*-fästingar i många länder i Europa, inklusive i Sverige. Enstaka humanfall med meningit, som i klinisk presentation liknar neuroborrelios, orsakade av *R. helvetica* har rapporterats i Sverige.

### Diagnostik

Antikroppspåvisning i serum och kvantitativt realtids-PCR i blod och likvor, samt från hudutslag.

## Neurobrucellos

CNS-komplikationer är relativt sällsynt och beskrivs hos ca 5 % av fallen med brucellos. Meningit, meningoencefalit, myelit, hjärnabscess eller epiduralabscess förekommer. Vid meningit föreligger lymfocytär pleocytos.

### Diagnostik

Tag rese- och livsmedelsanamnes för den närmste tiden före insjuknandet. Odling från blod (förlängd odlingstid), urin, ledvätska och likvor (Obs! Risk för laboratoriesmitta). Antikroppspåvisning i serum med ELISA, FPA och LFA har högre sensitivitet än agglutinationstest (sensitivitet 47-84 %).

## Leptospiros (Weil's sjukdom)

Leptospiros är en globalt utbredd zoonos orsakad av *Leptospira*-spirocheter med brett kliniskt spektrum från mild feber utan fokalsymtom till svår infektion med njursvikt och hepatit. Lymfocytär pleocytos med eller utan CNS-symtom förekommer i över hälften av fallen med allvarlig infektion. Svår huvudvärk och konjunktivit är vanliga tecken vid CNS-engagemang. Ovanliga CNS-symtom vid progredierande sjukdom är hemiplegi, tvärsnittsmyelit och medvetandepåverkan. Inhemska fall av leptospiros är ovanliga.

### Diagnostik

Påvisning av leptospira med PCR och serologi för detektion av IgM-antikroppar utförs av Folkhälsomyndigheten. I det akuta förloppet rekommenderas PCR, som kan utföras på EDTA-blod och urin. Analys av likvor kan även övervägas. Positiva prover skickas för konfirmation till Statens Serum Institut (SSI) i Danmark. SSI utför ett mikro-agglutinationstest (MAT) mot 15 leptospira-serovarer.



## Whipples sjukdom i CNS

En mycket ovanlig differentialdiagnos vid oklara neurologiska symtom i kombination med avmagring, diarré och ledbesvär är Whipples sjukdom; en kronisk bakteriell infektion orsakad av *Tropheryma whipplei*, som beskrivs ha ospecifik och svårtolkad klinisk bild. De neurologiska symtom som observerats är kognitiv nedsättning med progressiv demens, ataxi och oftalmoplegi. Bakterien är svårödlad och har främst påvisats genom molekylärbiologiska metoder eller PAS-färgning, oftast från duodenalbiopsi. I likvor föreligger pleocytos och barriärskada, och bakterien kan påvisas i likvor med PCR. Långvarig antibiotikabehandling rekommenderas, men vid neurologiska symtom finns en stor recidivrisk.

## Anaplasmos och Neoehrlichios

Infektion orsakad av fästingöverförd *Anaplasma phagocytophilum* är känd hos människa sedan 1994. Symtomgivande infektion förekommer, men är ovanlig i Sverige. Den kliniska bilden varierar från milda symtom med feber och muskelvärk ("sommarinfluensa") till septisk chock-liknande bild, med respiratorisk insufficiens, företrädesvis hos immunsupprimerade och splenektomerade individer. Meningoencefalit förekommer ytterst sällan, men är förknippad med bilateral facialis pares, demyeliniserande polyneuropati och restsymtom.

Ytterligare en fästingöverförd patogen som orsakar infektion hos människa är *Neoehrlichia mikurensis*. Humaninfektion har beskrivits sedan 2010 och drabbar framför allt immunsupprimerade personer, i synnerhet patienter med hematologisk B-cells malignitet, rituximab behandling samt splenektomerade individer. Vanligaste symtom består av långdragen intermitterande feber, muskel- och ledvärk, recidiverande tromboflebit, tromboembolism (både venös och arteriell), TIA-attacker och vaskulit.

## 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. Debutsymtom 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. Gastrointestinal perforation och blödning utgör allvarliga och livshotande komplikationer. Tyfoid encefalopati med konfusion uppträder hos 10-15 % av patienterna och anses vara toxinutlöst. I enstaka fall ses en meningeal retning.

#### Diagnostik

Tyfoidfieber är en sepsis. Odling från blod (sensitivitet ca 70 %) eller företrädesvis från benmärg (sensitivitet ca 80 %). I andra sjukdomsveckan kan bakterien påvisas i urin och faeces. Serologi med Widaltest är en ospecifik metod med lägre diagnostiskt värde avseende såväl sensitivitet, specificitet (50-70 %) och tillförlitlighet och bör inte användas. Serologiska snabbtest finns för detektion av IgM-antikroppar mot *S. typhi* i tidig sjukdomsfas.



## Botulism

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

### Klinisk bild

Neurologiska symtom 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 symtom är bilateral symmetrisk kranialnervspares med dubbelseende och svalgpares, torrhets känsla i mun och svalg, påtaglig dysartri och heshet. Ansiktet blir slapt trots att patienten är helt vaken. Efterhand utvecklas en nedåttigande slapp paralytisk av tvärstrimmig 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 C.W. Scheele i Stockholm för åtkomst av botulinum antitoxin.

## Tetanus

Stelkramp (Tetanus) är en toxinmedierad manifestation av infektion av den sporbildande bakterien *Clostridium tetani*. I Sverige en ytterst ovanlig åkomma. Bakterien kan i sällsynta fall påvisas genom odling. De kliniska symtomen är helt vägledande för diagnosen med rigiditet/spasm, trismus och positivt spateltest vid tetanus. Bakterien kan i sällsynta fall påvisas genom odling.

## Pertussis

Den kliniska bilden vid kikhosta (Pertussis) orsakas av bakteriellt toxin från *Bordetella pertussis* och hosta leder till diagnos. Det är ovanligt med kramper hos barn (1-2 %) och encefalopati. De neurologiska symtomen antas bero på allvarlig paroxysmalt inducerad cerebral hypoxi och apné. Diagnosen ställs genom PCR i luftvägsprov. Nasopharynxodling har lägre sensitivitet och serologi kan vara svårtolkad.

## PROTOZOINFEKTIONER MED CNS-SYMTOM

### 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 med nackstyvhet och kramper. Dominerande symtom är konfusion, desorientering, delirium eller agitation. Patogenesen är inte fullständigt känd men kraftig påverkan och bristning av blod-hjärnbarriären leder till blödningar och neurologiska symtom till följd av hjärnhypoxi, där direkt påverkan från parasiten kan vara en bidragande orsak.

### Trypanosomiasis

I ovanliga fall kan sömnsjuka hos Afrika-resenär debutera med symtom som inger misstanke om



meningoencefalit. 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 asymtomatisk. Hos immunsupprimerade kan toxoplasmos ge upphov till fokala lesioner och/eller encefalit (cerebral toxoplasmos). I mycket ovanliga fall kan även immunkompetenta individer insjukna i encefalitbild eller chorioretinit.

## 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 symtom.

## 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 alltmer 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 smittkälla. Diagnostiken är fortfarande bristfällig.

## MASKINFEKTIONER MED CNS-SYMTOM

### Neurocysticercos

Neurocysticercos anses vara världens vanligaste CNS-infektion. Symtomen vid infektion i CNS debuterar vanligen med epilepsi. Hälften av fallen med neurocysticercos har på grund av likvornära lokalisation av cystan lätt pleocytos, som ibland till stor del består av eosinofila granulocyter, vilket kan leda tanken till annan kronisk meningit. I ett fåtal fall ses dock ett mera subakut förlopp med varierande neurologiska symtom, kraftigare inflammatorisk bild med ökat intrakraniellt tryck och kognitiv dysfunktion.

### Gnathostomiasis

Infektionen orsakas av intag av otillräckligt 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 meningittecken. Sjukdomen kan sedan om obehandlad, progrediera när larven vandrar centralt via ryggmärgen till CNS med i typiska fall radikulitmärta följt av parapares. Fatale fall ses på grund av hjärnstamsengagemang under larvens vandring.

### Angiostrongulus cantonensis

Råttans lungmask kan drabba resenärer till Sydostasien, efter intag av otillräckligt tillagade sniglar och skaldjur. Sjukdomen manifesterar sig som en meningit med eosinofili i likvor. Varierande neurologiska symtom förekommer och ofta finns tecken på högt intrakraniellt tryck. Med DT huvud 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 lokaliseras till ryggmärgens vensystem och ge upphov till myelitsymtom. Vid trichinos kan cystutveckling enbart 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 till exempel 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.

### MYKOPLASMA MENINGOENCEFALIT

Daxboeck F. *Mycoplasma pneumoniae* central nervous system infections. *Curr Opin Neurol*. 2006 Aug;19(4):374-8. doi: 10.1097/01.wco.0000236617.04958.60.

Guleria R, Nisar N, Chand Chawla T, Ranjan Biswas N. J. *Mycoplasma pneumoniae* and central nervous system complications: a review. *Lab Clin Med*. 2005 Aug;146(2):55-63. doi: 10.1016/j.lab.2005.04.006. PMID: 16099235. DOI: 10.1016/j.lab.2005.04.006

Tsioudras S, Kelesidis I, Kelesidis T, Stamboulis E, Giamarellou H. Central nervous system manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *J Infect*. 2005 Dec;51(5):343-54. doi: 10.1016/j.jinf.2005.07.005. Epub 2005 Sep 19.

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.

### LISTERIAMENINGIT

Ashraf VV, Salam KA. *Listeria Rhombencephalitis*. *J Neurosci Rural Pract*. 2021 Apr;12(2):443-444. doi: 10.1055/s-0041-1726648. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33986585; PMCID: PMC8110434.

Cao L, Lin Y, Jiang H, Wei J. Severe invasive *Listeria monocytogenes* rhombencephalitis mimicking facial neuritis in a healthy middle-aged man: a case report and literature review. *J Int Med Res*. 2021 Jan;49(1):300060520982653. doi: 10.1177/0300060520982653. PMID: 33435771; PMCID: PMC7809310.

Clauss HE, Lorber B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Curr Infect Dis Rep*. 2008 Jul;10(4):300-6. doi: 10.1007/s11908-008-0049-0. PMID: 18765103

Feraco P, Incandela F, Stallone F, Alaimo F, Geraci L, Bencivinni F, Tona G, Gagliardo C. Hemorrhagic presentation of *Listeria Monocytogenes* rhombencephalic abscess. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2020 Jul 16;27(3):e28-e34. doi: 10.15586/jptcp.v27i3.704. PMID: 32757542.

Li X, Körner H, Liu X. Susceptibility to Intracellular Infections: Contributions of TNF to Immune Defense. *Front Microbiol*. 2020 Jul 15;11:1643. doi: 10.3389/fmicb.2020.01643. eCollection 2020. PMID: 32760383

Yang H, Wang C, Wang H, Ding S. *Listeria rhombencephalitis* mimicking acute disseminated encephalomyelitis in a patient without predisposing medical conditions. *J Neurovirol*. 2020 Dec;26(6):976-979. doi: 10.1007/s13365-020-00896-3. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32839947.

### NEUROBORRELIOS

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.

Feder Jr HM, Johnson B, O'Connell S, Shapiro ED, Steere AC, Wormser GP, et al. A Critical Appraisal of "Chronic Lyme Disease". *N Engl J Med*. 2007 Oct 4;357(14):1422-30. doi: 10.1056/NEJMra072023. PMID: 17914043

Henningsson AJ, Asgeirsson H, Hammas B, Karlsson E, Parke Å, Hoornstra D, et al. Two Cases of *Borrelia miyamotoi* Meningitis, Sweden, 2018. *Emerg Infect Dis*. 2019 Oct;25(10):1965-1968. doi: 10.3201/eid2510.190416. PMID: 31538916

Hovius JW, de Wever B, Sohne M, Brouwer MC, Coumou J, Wagemakers A, Oei A, Knol H, Narasimhan S, Hodiament CJ, Jahfari S, Pals ST, Horlings HM, Fikrig E, Sprong H, van Oers MH. A case of meningoencephalitis by the relapsing fever spirochaete *Borrelia miyamotoi* in Europe. *Lancet*. 2013 Aug 17;382(9892):658. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61644-X. PMID: 23953389; PMCID: PMC3987849.

Kubiak K, Szczotko M, Dmitryjuk M. *Borrelia miyamotoi*-An Emerging Human Tick-Borne Pathogen in Europe. *Microorganisms*. 2021 Jan 12;9(1):154. doi: 10.3390/microorganisms9010154. PMID: 33445492; PMCID: PMC7827671.

Kullberg BJ, Vrijmoeth HD, van de Schoor F, Hovius JW. Lyme borreliosis: diagnosis and management. *Review. BMJ*. 2020 May 26;369:m1041. doi: 10.1136/bmj.m1041. PMID: 32457042

Marques A. Chronic Lyme Disease a review. *Infect Dis Clin North Am*. 2008 Jun;22(2):341-60, vii-viii. doi: 10.1016/j.idc.2007.12.011. PMID: 18452806

Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Review. Lancet*. 2012 Feb 4;379(9814):461-73. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60103-7. Epub 2011 Sep 6. PMID: 21903253

### ICKE-INHEMSKA BORRELIAINFEKTIONER

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. Tick borne relapsing fever – a systematic review and analysis of the literature

Jakab Á, Kahlig P, Kuenzli E, Neumayr A. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022 Feb 16;16(2):e0010212. doi: 10.1371/journal.pntd.0010212. eCollection 2022 Feb. PMID: 35171908

### NEUROSYPHILIS

Pujari SS, Kulkarni RV, Duberkar D, Nirhale S, Nadgir D, Dhonde P, Sakale T, Shembalkar P, Meshram C. Neurosyphilis, A True Chameleon of Neurology. *Ann Indian Acad Neurol*. 2021 Jul-Aug;24(4):566-572. doi: 10.4103/aiian.AIAN\_28\_21. Epub 2021 Jun 17. PMID: 34728952; PMCID: PMC8513946.

Tunbäck P. Syfilis – glömd men inte borta [Syphilis, the forgotten disease]. *Lakartidningen*. 2021. Nov 2;118:21059. Swedish. PMID: 34730835.



#### TUBERKULOS MENINGIT

Méchai F, Bouchaud O. Tuberculous **meningitis**: Challenges in diagnosis and management. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Sep-Oct;175(7-8):451-457. doi: 10.1016/j.neurol.2019.07.007. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31383464 Review.

Wilkinson RJ, Rohlwinck U, Misra UK, van Crevel R, Mai NTH, Dooley KE, Caws M, Figaji A, Savic R, Solomons R, Thwaites GE; Tuberculous meningitis. Tuberculous Meningitis International Research Consortium. *Nat Rev Neurol*. 2017 Oct;13(10):581-598. doi: 10.1038/nrneurol.2017.120. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28884751 Review.

#### CNS-KOMPLIKATIONER VID INFEKTÖS 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; Jul 1;47(1):23-30. doi: 10.1086/588663.

#### RICKETTSIOS

Azcona Sáenz J, Herrán de la Gala D, Arnáiz García AM, Salas Venero CA, Marco de Lucas E. Atypical bacterial infections of the central nervous system transmitted by ticks: An unknown threat. *Radiologia (Engl Ed)*. 2021 Sep-Oct;63(5):425-435. doi: 10.1016/j.rxeng.2021.07.002. PMID: 34625198.

Sekeyová Z, Danchenko M, Filipčík P, Fournier PE. Rickettsial infections of the central nervous system. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Aug 29;13(8):e0007469. doi: 10.1371/journal.pntd.0007469. PMID: 31465452; PMCID: PMC6715168.

#### NEUROBRUCELOS

Bouferraa Y, Bou Zerdan M, Hamouche R, Azar E, Afif, C, Jabbour R. Neurobrucellosis Brief Review. *The Neurologist* 2021;(26):248–252. PMCID: PMC3396698. PMID: 22460644

Güven T, Ugurlu K, Ergonul O, Celikbas AK, Gok SE, Comoglu S, et al. Neurobrucellosis: clinical and diagnostic features. *Clin Infect Dis*. 2013 Oct;57(7):1057-8. doi: 10.1093/cid/cit399. Epub 2013 Jun 26. PMID: 23804194

#### WHIPPLES SJUKDOM I CNS

El-Abassi R, Soliman MY, Williams F, England JD. Whipple's disease. *J Neurol Sci*. 2017 Jun 15;377:197-206. doi: 10.1016/j.jns.2017.01.048. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28477696 Review.

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

#### ANAPLASMOS OCH NEOEHRlichIOS

Höper L, Skoog E, Stenson M, Grankvist A, Wass L, Olsen B, et al. Vasculitis due to Candidatus Neoehrlichia mikurensis: A Cohort Study of 40 Swedish Patients. *Clin Infect Dis*. 2021 Oct 5;73(7):e2372-e2378. doi: 10.1093/cid/ciaa1217. PMID: 32818961.

Matei IA, Estrada-Peña A, Cutler SJ, Vayssier-Taussat M, Varela-Castro L, Potkonjak A, et al. A review on the eco-epidemiology and clinical management of human granulocytic anaplasmosis and its agent in Europe. *Parasit Vectors*. 2019 Dec 21;12(1):599. doi: 10.1186/s13071-019-3852-6.

Portillo A, Santibáñez P, Palomar AM, Santibáñez S, Oteo JA. 'Candidatus Neoehrlichia mikurensis' in Europe. *New Microbes New Infect*. 2018 Jan 6;22:30-36. doi: 10.1016/j.nmni.2017.12.011. PMID: 29556406; PMCID: PMC5857181.

Sjöwall J, Kling K, Ochoa-Figueroa M, Zachrisson H, Wennerås C. *Neoehrlichia mikurensis* Causing Thrombosis and Relapsing Fever in a Lymphoma Patient Receiving Rituximab. *Microorganisms*. 2021 Oct 12;9(10):2138. doi: 10.3390/microorganisms9102138. PMID: 34683459; PMCID: PMC8537581

#### TYFOIDFEBER

Connor BA, Schwartz E. Typhoid and paratyphoid fever in travellers. Review. *Lancet Infect Dis*. 2005 Oct;5(10):623-8. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70239-5. PMID: 16183516

Crump JA, Mintz ED. Global trends in typhoid and paratyphoid fever. *Clin Infect Dis*. 2010 Jan 15;50(2):241-6. doi: 10.1086/649541. PMID: 20014951

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

#### BOTULISM

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

Lonati D, Schicchi A, Crevani M, Buscaglia E, Scaravaggi G, Maida F, et al. Foodborne Botulism: Clinical Diagnosis and Medical treatment. *Toxins (Basel)*. 2020 Aug 7;12(8):509. doi: 10.3390/toxins12080509. PMID: 32784744

Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, Luquez C. Clinical Guidelines for diagnosis and Treatment of Botulism, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021 May 7;70(2):1-30. doi: 10.15585/mmwr.rr7002a1. PMID: 33956777

Sobel J. Botulism. *Clin Infect Dis*. 2005 Oct 15;41(8):1167-73. doi: 10.1086/444507. Epub 2005 Aug 29. PMID: 16163636

#### PLASMODIUM FALCIPARUM

Luzolo AL, Dieudonné MN. Cerebral malaria. *Brain Res Bull*. 2019 Feb;145:53-58. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.01.010. Epub 2019 Jan 15.

Rénia L, Howland SW, Claser C, Gruner AC, Suwanarusk R, Teo TH, et al. Cerebral malaria. Mysteries at the blood-brain barrier. *Virulence*. 2012 Mar; 3(2): 193–201. doi: 10.4161/viru.19013.

#### NEUROCYSTICERKOS

García HH, Nash TE, Del Brutto OH. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Lancet Neurol*. 2014 Dec;13(12):1202-15. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70094-8. Epub 2014 Nov 10. PMID: 25453460.

#### AFRIKANSK TRYPANOSOMIASIS

Kennedy PGE. Update on human African trypanosomiasis (sleeping sickness). *J Neurol*. 2019 Sep;266(9):2334-2337. doi: 10.1007/s00415-019-09425-7. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31209574 Review.



# Icke infektiösa differentialdiagnoser

## Inledning

Det kan vara svårt att skilja symtom orsakade av infektioner i CNS från dem av icke-infektiös orsak. Kardinalsymtomen vid meningoencefalit är huvudvärk, feber, medvetanderubbning, fokalneurologi, epileptiska kramper och ibland hallucinationer. Andra tillstånd av icke-infektiös natur kan också ge upphov till samma symtom. Om den tidiga och akuta utredningen inte ger hållpunkter för primärt infektiös orsak bör den fortsatta utredningen ske skyndsamt och i samråd med neurolog eller, vid onkologisk immunterapi, onkolog eller annan specialist. Nedan beskrivs möjliga differentialdiagnoser i korthet. Epidemiologi, klinisk presentation och förlopp, laboratorie- och röntgenfynd kan leda till specifik diagnos och lämpliga behandlingar.

## Multipel skleros

Multipel skleros (MS) är vanligt i Skandinavien och drabbar 1 av 500 individer under en livstid. Debut sker från tonåren upp till 40-årsåldern. Typiskt för MS är att symtomen initialt kommer i skov som varar dagar eller veckor med fokala känselstörningar, gång/balansrubbningar eller synbesvär. Förloppet kan vara primärt eller sekundärt progressivt. Om debut sker med en akut inflammation i hjärnstammen eller ryggmärgen kan bilden likna virusencefalit. Feber brukar inte förekomma vid MS-skov och akutfasreaktanter är vanligen låga. Inflammationen ger pleocytos i likvor, vanligtvis inte mer än  $50 \times 10^6/L$  mononukleära celler. Vid likvor-elfores ses oligoklonala IgG-band hos mer än 95 % av patienterna.

MS är en MRT-baserad diagnos enligt McDonaldkriterierna från 2017. Påvisande av ett flertal, företrädesvis periventrikulära lesioner av skiftande ålder, med någon eller några lesioner som laddar gadoliniumkontrast ger diagnos.

Behandlingar är vanligen långvariga med immunmodulerande medel, och vid aggressiva former t.o.m. autolog stamcellstransplantation. Långvarig behandling med natalizumab hos patient med antikroppar mot JC-virus medför ökad risk för utveckling av PML (se kapitlet om JC-virus).

Pseudoskov vid infektioner är vanliga. Detta kännetecknas av en identifierbar akut infektion och neurologiska symtom som tidigare förelegat men som gått tillbaka, och som återkommer med samma utbredning utan några andra nya symtom. Behandling av infektionen återställer oftast tillståndet.

## ADEM

Akut disseminerad encefalomyelit (ADEM) är ett ovanligt akut tillstånd med inflammation i hjärna och/eller ryggmärg som uppkommer några dagar eller veckor efter en infektion. Man har aldrig kunnat påvisa replikerande virus i hjärna eller likvor. De neurologiska symtomen kommer först när man har tillfrisknat helt efter infektionsepisoden. Vanligast beskrivna föregående infektioner är morbilli och varicella. ADEM har också förknippats med bakteriella infektioner, vaccinationer och vissa läkemedel. Kliniskt kännetecknas ADEM av plötsligt insättande feber och encefalopatisymtom såsom huvudvärk, illamående, kräkning, ljusskygghet och fokalneurologi. I likvor ses måttlig lymfocytär pleocytos,  $20-200 \times 10^6/L$  mononukleära



celler, förhöjt albumin och normalt glukos. Oligoklonala band är ovanligt vid ADEM. På MRT kan ses enstaka eller multifokala kontrastladdande förändringar av samma ålder i vitsubstans. Förloppet är monofasiskt och många tillfrisknar utan restsymtom.

## AHL

Akut hemorragisk leukoencefalit (AHL) är en sällsynt sjukdom, som karakteriseras av ett snabbt och fulminant förlopp med feber, huvudvärk, kramper och medvetandepåverkan som kan förväxlas med herpesencefalit. AHL kan betraktas som en mycket akut form av ADEM. AHL har hög mortalitet.

## Serös meningit/encefalit efter läkemedel och vacciner

Läkemedelsutlöst inflammation kan ge upphov till meningit/encefalit, som om den är akut uppkommen med fokalneurologi benämns ADEM. Det finns flera läkemedel som kan ge upphov till detta, bl.a. NSAID-preparat, antibiotika som trimetoprim och trimetoprimsulfa, antiepileptika som karbamazepin och lamotrigin och flera cytostatika som metotrexat. Högdos immunoglobuliner kan ge en serös meningit, liksom flera monoklonala antikroppar med immunmodulerande egenskaper. Det är också beskrivet för flera vacciner, vanligast MPR- och pertussisvaccin. Symtomen är förenliga med serös meningit. I likvor ses vanligen högre antal celler jämfört med exempelvis MS, förhöjd albumin, normalt glukos och laktat. Efter utsättning av misstänkt läkemedel är regress av symtomen inom ett par dygn att förvänta.

## Neuromyelitis optika spektrumtillstånd, NMOSD

Neuromyelitis optika spektrumtillstånd (NMOSD) är inflammatoriska sjukdomar i CNS, som finns hos 1 % av MS-patienterna, med ca 10 nya fall/år i Sverige. Antikroppar mot vattenkanaler, AQP4 (aquaporin-4), och anti-MOG (myelin-oligodendrocyte glycoprotein) är sjukdomsframkallande men antikroppsnegativa fall finns. Optikusneurit och myelit är typiskt. Encefalit är sällan förekommande, men debut med hjärnstamssyndrom och supratentoriella engagemang förekommer. Diagnos ställs genom kliniskt förlopp, serologier, MRT och likvorfynd. Behandling sker med immunomodulerande medel som rituximab.

## Neurosarkoidos

Cirka 5 % av patienter med sarkoidos sjukdomen utvecklar CNS-symtom. Sarkoidos kan finnas i annat organ och samtidigt eller senare manifesteras sig inom CNS eller perifera nervsystemet. Sarkoidos kan ge upphov till vaskulit och resultera i multipla centrala neurologiska skador. Debut och förekomst av multipla kranialnervsengagemang, exempelvis n. vestibularis och n. opticus, är vanligt och bör leda till utredning av sarkoidos. Noggrann ögonundersökning med påvisande av sarkoida proteinutfällningar, retinogram och undersökning av n. opticuspåverkan bör ingå i utredning. Likvoranalys kan ofta påvisa förhöjda celltal, typiska multinukleära celler och förhöjda cytokiner. Stegrad TNF-alfa i serum kan användas diagnostiskt och för att följa svar på behandling. ACE (angiotensin converting enzyme) kan vara förhöjt i serum och/eller i likvor, men ett förhöjt värde är inte nödvändigt för diagnos då sensitivitet och specificitet är låg. MRT-förändringar med kontrastläckage är viktiga fynd. Metabol screening av hypermetabolism med DT-18F-fluoroglukos PET är en känslig metod att upptäcka sarkoidosförändringar utanför hjärnan.

Allvarliga bilder, som pareser och svårt synbortfall, kräver skyndsamt utredning och behandling. Kortison i höga doser är basbehandling, men riktad terapi med anti-TNF-alfa (exempelvis infliximab) eller icke-steroida cytostatiska immunosuppressiva medel (mykofenolat mofetil/methotrexat) är ofta framgångsrik och steroid-sparande.



## SLE

SLE (systemisk lupus erythematosus) är en autoimmun systemsjukdom som kan engagera många organ. Mellan 20 och 40 % av patienterna har neurologiska och psykiatriska symtom. Isolerade fokalneurologiska symtom är ovanligt vid SLE utan samtidiga systemiska SLE-symtom. Sjukdomsprocessen vid SLE med autoimmuna antikroppar och cellreaktioner kan ge upphov till inflammatoriskt betingad opticusneurit, myelit och aseptisk meningit. Cytokinframkallade neuropsykiatriska manifestationer förekommer. Stroke är associerat till antifosfolipid/kardiolipin-antikroppssyndromen eller vaskulit.

Påvisande av SLE-associerade antikroppar, främst anti-dsDNA och ANA i serum stödjer diagnosen. Likvorbilden kan likna MS och oligoklonala band kan förekomma. MRT av hjärnan kan visa små intraparenkymala infarkter eller blödningar.

Behandling av neuro-SLE innefattar samma strategier och läkemedel som för systemisk SLE med immun-suppression. Neuro-SLE innebär risk för allvarliga komplikationer och behandlingarna ska initieras snarast och matcha risken för svår organskada. Vid påvisande av prokoagulationsfaktorer kombineras behandlingen med antikoagulation och vid krampanfall antiepileptisk medicinering.

## Autoimmun encefalit

Autoimmun encefalit orsakas av ett 40-tal autoimmuna antikroppar riktade mot neuronala antigen och ännu inte karakteriserade autoreaktiva T-celler. Antikropps bildningen kan ibland relateras till genomgångna (virus) encefaliter och vissa maligniteter, bl.a. lymfom, bröstcancer, småcellig lungcancer, gynekologiska tumörer, testistumörer och en del gastrointestinala tumörer. Vid påvisad tumör är det kausal behandling av denna som är mest effektiv för att minska eventuella neurologiska manifestationer av antikropparna. Det finns flera typiska sjukdomsprofiler för respektive antikropp men stora överlappningar av symtom föreligger. Den först beskrivna autoimmuna encefaliten, anti-NMDA-receptor-encefalit, har ett typiskt förlopp; en tidigare frisk, ung person som insjuknar med infektionssymtom, som efter utläkning drabbas av psykiska symtom som oro/ångest och psykosliknande tillstånd samt neurologiska symtom som automatism, orofaciala kramper och epileptiska manifestationer. Påvisande av neuronala antikroppar i serum och likvor ger diagnos. Pleocytos, med dominans av monocyter i likvor, lätt stegrade cytokiner i likvor kan stödja diagnos, om antikroppar inte kan påvisas. Behandling är olika typer och nivåer av immunsuppression. Det är också vanligt att EBV-, HSV- och SARS-CoV-2-infektioner leder till bildning av neuronala autoantikroppar, ofta i låg titer. Det är inte alltid möjligt att koppla symtom till påvisandet av antikropparna, och behandlingen kan då anstå.

En ovanlig postinfektiös, autoimmun encefalit är Bickerstaff hjärnstamsencefalit (BBE) som orsakas av gangliosidantikroppar, anti-GQ1b IgG. Antikropparna korsreagerar med gangliosidinnehållande infektiösa agens och övervägande perifera nervceller, på samma sätt som vid Guillian Barré syndrom (GBS) och det snarlika Miller-Fisher syndromet. BBE yttrar sig som encefalit med oftalmoplegi och ataxi, men också svaghet i ansiktsmuskulatur eller extremiteter. Behandlingarna är de samma som för GBS, högdos gammaglobulin alternativt plasmaferes, medan steroider bör undvikas.

## Vaskuliter

Vaskulit i CNS kan ge feber och symtom som liknar infektionstillstånd, men också vaskulära skador och omfattande stroke. Primär vaskulit som bara engagerar CNS är sällsynt. Sekundär CNS-vaskulit förekommer i samband med systemiska vaskulitsjukdomar som sarkoidos, granulomatös polyangiit (tidigare Mb Wegener) och Behçet eller vid inflammatoriska bindvävssjukdomar som SLE. En sekundär vaskulit kan även vara utlöst av infektion, exempelvis borrelia. Vid vaskulit ses inte säkert några patologiska förändringar vid DT, medan



MRT hjärna med kontrast är mer sensitiv. Konventionell angiografi, DT-angiografi och/eller MRT-angiografi inklusive flertal andra MRT-sekvenser kan ge viktig information. Fortsatt utredning och uppföljning bör diskuteras med neuroradiologisk expertis. Lumbalpunktion behöver göras tidigt i förloppet före omfattande antikoagulation. Likvoranalys kan påvisa pleocytos, måttlig stegring av proteinhalten, och i enstaka fall oligoklonala band och stegrade cytokiner. En volym likvor bör sparas för eventuella kompletterande analyser. Hjärnbiopsi kan krävas för definitiv diagnos. Behandlingen omfattar tidigt insatt kraftfull immunsuppression och antikoagulation som passas in med avseende på invasiva undersökningar.

## Behçets syndrom

Behçets sjukdom (BS) är en i Sverige ovanlig systemisk vaskulit med återkommande sår i mun- (obligat för diagnosen) och genitala slemhinnor samt uveit. Sjukdomen är vanlig i östra Medelhavsområdet och Asien och är kopplad till HLA-B\*51-allelen. Sjukdomsdebuten sker vid 20–40 års ålder och den högsta prevalensen i världen är hos män i östra Medelhavsregionen. BS kännetecknas även av kutana manifestationer som erytema nodosum och flikuliter. Pustelbildning efter hyvelrakning eller nålstick (patergireaktion) ingår i de diagnostiska kriterierna. Artriter/artralgi i stora leder är också vanligt förekommande. Djup ventrombos är den vanligaste vaskulära manifestationen. Upp till 25 % av patienterna med aktiv Behçet utvecklar fokalneurologiska manifestationer, som svaghet och myelopatisymtom, ofta flera år efter debut. Likvor kan då visa pleocytos och IgG-förhöjning. Första linjens behandling beror på påverkat organ men omfattar steroider och immunosuppressiva medel.

## Migränformer

Migrän är vanligt förekommande och utgör en stor andel av patienter med akut påkommen ensidig huvudvärk och eventuella fokalneurologiska symtom. Migränanfall kan triggas av vanliga infektioner och det är vanligt med migränrelaterade auror och akuta migränattacker vid feber. Migränattacker ger upphov till en aseptisk mycket lokal meningieretning som ibland kan te sig som en serös meningit. I den händelse att likvoranalys görs, påvisas oftast ingen cellstegring.

## HaNDL Headache and Neurologic Deficits with Cerebrospinal fluid Lymphocytosis

HaNDL (syndrom of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis) kallades tidigare ”pseudomigrän med övergående neurologiska symtom och lymfocytär pleocytos i likvor” – karakteriseras av en eller flera episoder med svårare huvudvärk av migräntyp med vaskulär, bultande karaktär, övergående fokalneurologiska bortfall som afasi, hemipares eller hemisensorisk påverkan samt akut transitorisk konfusion med duration mellan 15 minuter och 2 timmar. Lumbalpunktion uppvisar lätt förhöjt öppningstryck och förekomst av lymfocytär pleocytos samt proteinstegring med normal glukoshalt utan påvisbar mikrobiologisk etiologi.

HaNDL är ett sällsynt reversibelt tillstånd som förekommer oftast hos yngre vuxna. Det är en uteslutningsdiagnos, och förutsätter utredning med DT/MRT, likvoranalys och ibland EEG. De fokalneurologiska bortfallen bedöms vara orsakade av neurofysiologisk inhibition (spreading depression) som vid migrän men det kan vara svårt att påvisa detta fenomen med EEG eller DT-perfusionsundersökningar. Behandlingen av huvudvärken är symtomatisk.

Samtliga symtom går helt tillbaka utan kvarvarande besvär. Det är vanligen ett monofasiskt förlopp, men nya attacker kan förekomma, vanligen inom 3 månader.



## Metabol encefalopati

Metabol encefalopati betecknar symtom med diffus påverkan av hjärnfunktioner orsakade av störningar i hjärnans normala homeostas och metabolism. Det kan vara svårt att skilja den kliniska bilden från encefalit. Metabol encefalopati kan ha många orsaker till exempel uremi, lever- eller andningsinsufficiens, hyperkalcemi, diabetes, hyponatremi, och hypothyreos. De neurologiska fynden är ofta symmetriska och fluktuerande. Diagnos ställs oftast då kännedom om grundsjukdomen finns och genom kliniskt kemiska laboratorieanalyser såsom P-glukos, kreatinin, elektrolyter, leverstatus, thyroideaprover, syra-basstatus etc. EEG kan vara vägledande vid metabol encefalopati. Likvoranalyser är vanligen helt utan avvikande fynd. En speciell form är central pontin myelinolys som ger hjärnstamssymtom vid alltför snabb korrektion av lågt natrium. Akut tiaminbrist (Wernicke encefalopati) ger upphov till klinisk bild med ataxi, ögonmotorikrubbning och konfusion och ofta feber. Diagnosen är klinisk och behandlas med parenteral tiamintillförsel.

## Cerebrovaskulära lesioner

I Sverige insjuknade år 2020 cirka 20 000 personer i stroke och ca 1 000 med subarachnoidalblödningar (SAH) (Riksstroke 2020). De vanligaste strokemanifestationerna är icke-embolisk hjärninfarkt (trombos), embolisk hjärninfarkt och blödning, men i ovanligare fall dissektion, migrän och t.o.m. ärftliga former vid CADASIL, Cerebral autosomal dominant arteriopati med subkortikala infarkter och leukoencefalopati till följd av kärlförändringar, och MELAS, Mitochondrial encephalomyelopathy with lactic acidosis and strokelike episodes, till följd av mutationer i mitokondrieenzym. ”Rädda hjärnan”-metodik syftar till snabb handläggning i alla led. Akut revaskularisering genom intravenös trombolys och intraarteriell mekanisk trombektomi genomfördes i 16 % av strokeinsjuknanden 2020. Metoderna är mer effektiva ju tidigare de sätts in. Vid utveckling av malign mediainfarkt kan i utvalda fall neurokirurgisk hemikranektomi vara skadebegränsande.

En snabb klinisk bedömning av insjuknandeprofil och DT för att utesluta blödning görs på misstanke om stroke. Diagnosen ställs på typisk klinik och med DT, DT-angiografi för påvisande av emboli, och eventuellt med DT-perfusionsundersökning av blodflödet. Diffusionssekvenser med MR-teknik används för att bekräfta misstankar i ett senare tillfälle. Strokebehandling innefattar sekundär profylax efter orsaksutredning.

Strokeimitatörer som migränanfall med fokalneurologiska symtom och partiella epileptiska anfall utgör ca 10 %. Akut allvarlig meningoencefalit med medvetandesänkning, krampanfall och omfattande neurologiska bortfall kan likna subarachnoidalblödning respektive arteria basilaris tromboembolism.

## Subarachnoidalblödning

SAH är en blödning mellan hjärnans innersta hinnor, arachnoidea och pia mater, som kan uppstå spontant eller till följd av skalltrauma. Symtom är plötsligt insättande huvudvärk, åsknallshuvudvärk, som kan, men inte behöver, vara svår. Det är plötsligheten i insjuknandet som är den viktigaste diagnosfaktorn. Andra symtom är illamående, kräkningar, nacksmärta och fotofobi. Medvetandesänkning, pupill dilatation, nackstyvhet, intraokulära blödningar, hypertension och krampanfall kan förekomma.

DT av hjärnan utan kontrast är en känslig metod under de första dygnet. Vid stark klinisk misstanke om SAH, men utan fynd på DT-undersökningen bör LP genomföras med cellräkning och spektrofotometri. Omvandling av blod till oxihemoglobin och bilirubin som kan mätas i likvor sker först efter en tid och bör göras efter cirka 6 timmar från debut om negativ DT.

## Sinustrombos

Cerebral venös trombos (CVT), sinustrombos, ses oftast i de stora venösa sinus (sinus sagittalis superior eller sinus transversus). Sinustrombos kan förekomma i alla åldrar, men unga kvinnor är mer drabbade (p-piller,



gravitet, puerperium). CVT förekommer också vid malignitet osv., koagulationsrubbnig (APC-resistens) och infektioner. Infektionsutlöst sinustrombos utgör ca 8–10 % och vanligast är infektion med *S. aureus* från källor i ansiktet. Sinuit, otit, mastoidit, tonsillit, sepsis och meningit kan också kompliceras med CVT. Symtomen vid sinustrombos börjar vanligen långsamt, över dagar, och är ofta ospecifika, men domineras av huvudvärk som förekommer hos >90 %. Ökat intrakraniellt tryck ger illamående, kräkning och sänkt medvetandegrad. Mellan 25 och 80 % har tecken till papillödem vid diagnos. Utöver dessa besvär kan fokalneurologiska symtom och epileptiska anfall förekomma. Diagnosen ställs radiologiskt med DT-angiografi med venös fas eller MRT-angiografi. Venösa stasblödningar är vanligt och kan vara stora, med överskjutning av medellinje och svullnad i parenkymet. Behandlingen består av heparin följt av peroral antikoagulation och skall skötas av eller i samråd med neurolog. Antikoagulation skall initieras även vid stora stasblödningar för att minska vävnadstrycket och minska skadeutvecklingen. Blödningarna skall därför inte behandlas med koagulationsfaktorer. Vid sinustrombos orsakad av infektion behandlas denna parallellt med antikoagulationen.

## Posteriort Reversibelt Encefalopati Syndrom, PRES

PRES är ett bilddiagnostiskt tillstånd, med gemensamt morfologiskt utseende, men med olika etiologier. Symtom som relateras till PRES är huvudvärk, påverkat medvetande, synfenomen och epileptiska kramper. PRES förekommer vanligen som en konsekvens av mycket högt blodtryck, och vid eklampsi/pre-eklampsi, men också i samband med immunofilin-baserad immunsuppression (cyklosporin och takrolimus). Mekanismen är sannolikt en mekanisk vidgning av cerebrala blodkärl så att blod-hjärnbarriärens egenskaper störs med läckage av plasmaproteiner till hjärnparenkymet. Andra mekanismer är påverkan av blod-hjärnbarriärens elektrostatiske egenskaper och de för barriären viktiga biokemiska ABC-komplexen som reglerar passage till CNS av vissa ämnen.

Behandlingen är att sänka blodtrycket, eller minska eller eliminera misstänkta läkemedel. Fynden på MRT kan normaliseras helt efter dessa åtgärder. Likvor är vanligen utan celler men proteinhalten kan vara förhöjd.

## Malignitet

Det vanligaste debutsymtomet hos vuxna med hjärntumör är krampanfall. Symtomen 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. Misstanke om primär malign tumör i hjärnan utreds enligt standardiserat vårdförlopp. Hjärnbiopsi är obligat inför onkologisk behandling, som inkluderar kirurgi, strålning och cytostatika. Lumbalpunktion (vid misstanke om exempelvis meningeal carcinomatosis eller lymfom) bör alltid föregås av neurolog- eller neurokirurgbedömning.

## CNS-lymfom

CNS-lymfom kan engagera hjärnan, ryggmärgen, meningerna, kranialnerverna och ögonen, men det får definitionsmässigt inte finnas hållpunkter för sjukdom utanför CNS. Lymfom i hjärnan, som en del av en generaliserad sjukdom är en annan entitet och kräver annan behandling. Risk för spridning av aggressivt lymfom till hjärnan ökar bl. a. med binjure- och njurengagemang (Schmitz et al. 2016). Primärt CNS-lymfom är sällsynt och 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.

Symtomen vid CNS-lymfom kan utgöras av både fokalneurologiska manifestationer och/eller kognitiv dysfunktion. MRT hjärna visar ofta multipla företrädesvis ventrikelnära lesioner med begränsad diffusion, (Grommes et al. 2019) vilka ofta är steroidkänsliga. Vid lymfommisstanke skall både flödescytometri och





cytologi utföras på likvor och även cytokinanalyser skall utföras. Prov kan med fördel tas i rör med fixeringsvätska, Transfixrör, minimum 4 mL, vilket gör värdet av provet oberoende av omedelbar analys. Det är angeläget och oftast möjligt med snabbt svar.

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. CNS lymfom bör handläggas mycket skyndsamt, då nästan alla inte bara är histologiskt, utan även kliniskt aggressiva och långsam handläggning ökar risken för sekvele. Modern behandling har resulterat i en betydande andel långtidsöverlevande.

## Onkologisk immunoterapi med neurologiska symtom

Monoklonala antikroppar mot PD-1 receptor och CTLA-4 komplexet har revolutionerat onkologisk behandling och tillämpas nu brett. Den s.k. check-point inhibitionsbehandlingen ger upphov till bred aktivering av T-celler som kan innefatta autoimmuna kloner, och en reaktivitet kan uppstå mot så gott som alla organ och strukturer inklusive perifera och centrala nervsystemet.

Vid behandling med CAR-T-celler förekommer cytokinfrisättningsyndrom, vilket i första hand visar sig som feber, hypotension och nedsatt saturation. Detta behandlas symtomatiskt med febernedsättande, vätska och syrgas. Inte sällan behövs dock behandling med anti-IL-6R-antikropp, tocilizumab, men även steroider kan behöva ges. I svårare fall krävs IVA-vård och eventuellt kan patienten också utveckla en hemofagocyterande lymfohistiocytos.

Vid ovan lymfombehandlingar förekommer i varierande utsträckning CNS lymfom i form av ICANS (Immune effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome). Det förekommer framför allt då målmolekylen på tumören är CD19. Symtomen varierar från diskreta symtom, lätt konfusion till status epilepticus och förhöjt intrakraniellt tryck. Patienterna följs neurologiskt med ett validerat protokoll (ICE-score) och med EEG, MRT och ögonundersökningar vid behov. Behandling med anti-IL-6R-antikroppar är mindre effektiv och steroider har en större plats. Behandling av agitation och epilepsi skall ges vid förekomst. Vidare är gynnsam effekt av anti-IL-1-behandling med anakinra beskriven. Nära samarbete mellan med onkologi / neurolog, infektionsläkare och andra organspecialister är viktigt.

## Referenser

- Bedömning och hantering av biverkningar i samband med immunterapi med checkpointhämmare. Version 18/122018: <http://www.regimbiblioteket.se/dokument/IO%20biverkningshantering%20nationellt%2>
- Boehme AK, Ranawat P, Luna J, Kamel H, Elkind MS. Risk of acute stroke after hospitalization for sepsis: a case-crossover study. *Stroke*. 2017;48:574–80.
- Bradshaw MJ, Pawate S, Koth LL, Cho TA, Gelfand JM. Neurosarcooidosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(6):e1084.
- Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med*. 2018;1;378(9):840-851.
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016; 15(4): 391–404.
- Grommes C, Rubenstein J, DeAngelis L, Ferreri A, Batchelor T. Comprehensive approach to diagnosis and treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol*. 2019;21(3):296-305.
- Kraemer M, Berlit P. Primary central nervous system vasculitis- An update on diagnosis, differential diagnosis and treatment. *J Neurol Sci*. 2021; 424:117422.
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*, 2018; 378(2): 158–168.
- Schmitz N, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP Schmitz N, et al. *J Clin Oncol*. 2016;34(26):3150-6
- Sjögren B, Milos P. ABC om Aneurysmal subaraknoidalblödning. *Läkartidningen* 4/2019.
- Säflund M, Sjöstrand C, Sveinsson O. HaNDL – viktig men gåtfull differential diagnos med svår migränliknande huvudvärk. Förknippa med neurologiska symtom och lymfocytär pleocytos. *Läkartidningen* 2018; 115: 1-5.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology* 2018;17:162-173.
- Yelehe-Okouma M, Czmił-Garon J, Pape E, Petitpain N, Gillet P. Drug-induced aseptic meningitis: a mini-review. *Fundam Clin Pharmacol*. 2018;32(3):252-260.



# Neuroradiologi

## Neuroradiologiska metoder för diagnostik av intrakraniella och spinala virusinfektioner

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. MRT tillåter karakterisering 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. En 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 många variationer. Undersökningens innehåll bestäms främst utifrån den beskrivna kliniska bilden 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 erhålls varför god kommunikation mellan radiolog och kliniker är avgörande.

## Datortomografi (DT)

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 symtomen snabbt behöver uteslutas, såsom abscess, tumör, blödningar eller infarkt. DT har god känslighet för expansiva processer supratentoriellt, samt relativt god känslighet för lillhjärnsprocesser, men kan vara otillräcklig för att påvisa engagemang av hjärnstam, fåror och cisterner. Sensitiviteten för diskreta ödem är lägre än för MRT. Vid infektionsmisstanke görs DT oftast utan och 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 konvexitetsvener. Det finns också tekniker anpassade för processer i skallbas och mellanöra, m.m.

## 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, framförallt av komplementära tekniker inom MRT-området. MRT är dominerande metod i utredningen av t ex encefaliter.



# Karakteristik vid MRT

## Allmänt

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 MRT går fortsatt (2021) 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 förändrade 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 utlöses av osmotiska störningar. Extracerebralt kan onormal uppladdning återspegla t.ex. en leptomeningeal inflammation, tumörseeding, perivaskulär inflammation, förtjockad dura efter trycksänkning vid lumbalpunktion mm. De klassiska teknikerna kompletteras alltmer med mer fysiologiskt vinklade metoder.

## Diffusion

Diffusionen, d.v.s. rörlighet av protoner i extracellulärvätskan, kan analyseras med MRT 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.m, 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 kan 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.

## MR/DT-angiografi (arteriell, venös)

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

Ocklusioner 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. Högupplösta 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 ännu inte fullt etablerade.



## Övrigt

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 nekrosor är alla viktiga. Sammanvägning av neuroradiologiska fynd och anamnestiska uppgifter ger differentialdiagnostiska alternativ.

## Neuroradiologiska fynd vid olika virusinfektioner i CNS

### Herpes simplex 1 virus (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, låggradigt astrocytom, passagera signalförändringar efter partiellt status epilepticus och autoimmuna reaktioner såsom ADEM eller paraneoplastisk limbisk encefalit.

### Varicella zostervirus (VZV)

Vid VZV-infektion i CNS är ofta DT 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. MRT kan detektera förändringar i ett tidigare skede och de flesta förändringarna är ischemiska, men kan också vara hemorragiska. MRT med diffusionssekvenser är den mest sensitiva metoden. Vid VZV-vaskulopati kan DT- eller MRT-angiografi användas alternativt konventionell angiografi. DT- och MR-angiografi är mindre känsliga metoder än konventionell angiografi speciellt vid småkärlsengagemang. 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 MRT kring sjunde och/eller åttende kranialnerven.

### TBE-virus (TBEV)

Radiologiska fynd saknas ofta eller är mycket subtila i början av sjukdomsförloppet, även vid mycket svåra kliniska symtom. Signalökning i thalami, basala ganglier och emellanåt i lillhjärnan är de vanligaste intrakraniella lokalisationerna men det kan krävas upprepade MRT för att kunna bekräfta dem. Även signalökning i pyramidbanan kan förekomma vid svårare fall. Vid engagemang av ryggmärgen ses signalökning i framhornen. Det kan även förekomma kontrastuppladdning leptomeningealt utmed kranialnerv, lillhjärnsfårar och i ventrala nervrötter intraspinalt.



## 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 någon gång ge en påvisbar leptomeningeal reaktion.

## JC-virusorsakad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Signalförändringar perifert i den vita substansen, med juxtacorticalt engemang vilket annars är relativt ovanligt, kan leda till att diagnosen PML 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: multipel scleros, degenerativa subkortikala förändringar till följd av småkärlssjukdom (oftast symmetriska), vaskuliter.

## Neuroradiologi vid myelit

Leptomeningeala reaktioner och kontrastuppladdning kring ryggmärg och rötter kan ses vid infektioner orsakade av såväl virus som bakterier, ”tumörseedning”, postoperativt, efter lumbalpunktion eller som led i en immunologisk reaktion som t.ex. Guillain-Barrés syndrom. Specificiteten vid 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 tvärsnittsytta 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 vanligen låg.

## Neuroradiologisk uppföljning

Uppföljning av virusinfektioner i CNS med neuroradiologiska undersökningar är oftast inte nödvändig, men är indicerad vid nytillkomna neurologiska symtom. 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 varken DT eller MRT utesluta högt intrakraniellt tryck. Vid relaps av herpesencefalit kan nytillkomna förändringar vara svåra att skilja från de initiala vävnadsskadorna.

## Referenser

- Osborn A G (ed). *Osborn's Brain. Imaging, pathology and anatomy* Amirsys 2013.
- Atlas S C (ed) *Magnetic resonance imaging of the brain and spine. (4. edition)* Lippincott Williams & Wilkins 2009.
- Hähnel S (ed) *Inflammatory diseases of the brain. Diagnostic imaging series*, Springer 2009.
- Sener RN. Herpes simplex encephalitis: Diffusion MR imaging findings. *Comput Med Imaging Graph* 2001; 25(5): 391-7.
- Tali T (ed). *Viruses and prions in the CNS. Neuroimaging clinics of North America* 2008; 18 (vol 1).
- Tien RD, Felsberg GJ, Osumi AK. Herpesvirus infections of the CNS: MR findings. *Am J Roentgenol* 1993; 161(1): 167-176.
- D M Mandell, M Mossa-Basha, Y Qiao et al: Intracranial Vessel Wall MRI: Principles and Expert Consensus Recommendations of the American Society of Neuroradiology. *Am.J.Neuroradiol.* 2017; 38 (2): 218-229.
- Marius Horger, Robert Beck, Michael Fenchel et al: Imaging Findings in Tick-Borne Encephalitis with Differential Diagnostic Considerations. *American Journal of Roentgenology* 2012; 199: 420-427.



# Neurofysiologi

## Encefalit och EEG

### Allmänt

Kortikala neuron och subkortikala nervbanor interagerar ständigt och ger upphov till den elektriska aktivitet som registreras med 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 såsom exempelvis infektiösa tillstånd i hjärnan, autoimmun encefalit, hypoxisk-ischemisk encefalopati, skalltrauma, metabol sjukdom och intoxication. Vid många tillstånd är EEG-avvikelserna ospecifika, medan vissa tillstånd ger mer specifika förändringar.

EEG vid encefalit är nästan alltid avvikande i den akuta fasen och visar då vanligtvis diffus eller fokal långsam aktivitet som kan vara rytmisk eller icke-rytmisk. Graden och omfattningen av förlångsamningen återspeglar intensiteten av parenkympåverkan men fynden är i sig ospecifika och utesluter inte andra orsaker till patientens symtombild. Ett normalt EEG utesluter inte säkert encefalit.

Epileptiform aktivitet kan ses i EEG både vid fokal och generell encefalit, och kan då vara interiktal (epileptiform aktivitet som ses mellan epileptiska anfall) eller iktal (epileptisk anfallsaktivitet). Ett subkliniskt eller subtilt status epilepticus, som kan vara svårt att upptäcka kliniskt på en patient med encefalit, kan synliggöras med EEG. Även om viral encefalit är en ovanlig genes till status epilepticus är det en relativt sett vanlig genes till svårbehandlade, refraktära status epilepticus. I fall med encefalit med behandlingsrefraktärt status epilepticus, där agens inte kan påvisas, är det dock viktigt att överväga autoimmun encefalit.

Vid misstanke om encefalit bör EEG således utföras akut på vida indikationer. Detta för att påvisa ett eventuellt cerebralt engagemang tidigt i förloppet och få en indikation om tänkbar genes, samt för att utesluta ett icke-konvulsivt eller subtilt status epilepticus vid sänkt medvetandegrad. Graden av EEG-avvikelser i den akuta fasen av en encefalit har även visats korrelera med prognos. Resultatet av EEG-undersökningen bör vid oklarheter alltid diskuteras med neurolog eller klinisk neurofysiolog.

### Herpes simplexencefalit

EEG har hög (>80 %) sensitivitet vid herpesencefalit men avvikelserna varierar under förloppet och upprepade registreringar kan vara nödvändiga. Under de tidiga stadierna av sjukdomen är avvikelserna ofta ospecifika i form av generell förlångsammande oregelbunden aktivitet, ibland med viss frontal eller frontotemporal dominans. EEG-signalen övergår därefter i ungefär 30–50 % av fallen till ett mer karaktäristiskt fokalt mönster med lateraliserade skarpa eller långsamma komplex, vanligen mest tydligt temporalt. Dessa komplex uppträder ofta periodiskt med 1–5 sekunders mellanrum och benämns i de fall de innehåller epileptiforma komponenter PEDs eller PLEDs (periodic /lateralized/ epileptiform discharges).

De periodiska komplexen ses vanligen så tidigt som 2–5 dagar efter sjukdomsdebuten. Förändringen är dock temporär och när infektionen läker ut ersätts de av fokala eller lateraliserade icke-rytmiska långsamma vågor. EEG-fynden vid herpessimplexencefalit är inte patognomona för sjukdomen men tydligt associerade till denna. Hos nyfödda ses oftast en mer uttalad generell förlångsamning och i vissa fall kan ett burst-suppressionmönster (aktivitet omväxlande med cerebral inaktivitet) uppträda.



## Subakut skleroserande panencefalit

Subakut skleroserande panencefalit (SSPE) är en senkomplikation efter mässling och karakteriseras av myoklona kramper, progressiv kognitiv påverkan och avvikande rörelsemönster. EEG visar utöver en generellt förlångsammad aktivitet nästan alltid även typiska avvikelser i form av bilateralt symmetriska periodiska komplex med långsam urladdningsfrekvens (en var 4:e till 7:e sekund). När myoklonier ses är dessa kopplade till urladdningarna.

## Referenser

Lowenstein, Daniel H., Matthew Walker, och Elizabeth Waterhouse. "Status Epilepticus in the Setting of Acute Encephalitis". *Epilepsy Currents* 14, nr 1 Suppl (januari 2014): 43–49. <https://doi.org/10.5698/1535-7511-14.s2.43>

Steiner, I., H. Budka, A. Chaudhuri, M. Koskiniemi, K. Sainio, O. Salonen, och P. G. E Kennedy. "Viral Meningoencephalitis: A Review of Diagnostic Methods and Guidelines for Management: Viral Meningoencephalitis". *European Journal of Neurology* 17, nr 8 (augusti 2010): 999–e57. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02970.x>

Schomer, Donald L., och Fernando H. Lopes da Silva, red. *Niedermeyer's Electroencephalography*. Vol. 1. Oxford University Press, 2017. <https://doi.org/10.1093/med/9780190228484.001.0001>



# Neurorehabilitering

## Allmänt

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 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 inpräglingssproblem för nya intryck. Herpes simplex-infektioner är speciellt skadliga 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 och 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 (1). Det är av stor vikt att tidigt försöka skatta hjärntrötthet, t. ex. inför utskrivning från slutenvården på infektion till uppföljning i öppenvård och att patienten under tiden försöker aktivitetsanpassa/tillämpa pacing. Det innebär att arbeta med strategier för att hushålla med sin energi och undvika att total utmattning, för att inte stressa inflammation/läkning, vilket kan försämra symtombilden vid uppföljning. Hjärntröttheten 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 postinfektios 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 (2). Hypotesen bygger på att skallskada 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. (3). 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 (4). 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 (5) 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 (6). 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 utbildningstekniker.

## Referenser

1. Jonasson A, Levin C, Renfors M, Strandberg S, Johansson B. Mental fatigue and impaired cognitive function after an acquired brain injury. *Brain Behav.* 2018 Aug;8(8):e01056. doi: 10.1002/brb3.1056. Epub 2018 Jun 29. PMID: 29956894; PMCID: PMC6085903.
2. Johansson B, L. Rönnbäck L. "Om hjärnan inte orkar- en bok om hjärntrötthet.", Recito Förlag 2014.
3. Johansson B, L Rönnbäck L. <http://www.mf.gu.se/forskning/forklaringsmodell/>
4. Lexell J, Lindstedt M, Sörbo A, Tengvar C. Farmakologiska möjligheter vid hjärnskadebehandling. Rätt läkemedelsval kan optimera rehabiliteringsinsatserna [Pharmacological possibilities in the treatment of brain injuries. Correct choice of drugs can optimize rehabilitation]. *Lakartidningen.* 2007 Aug 29-Sep 4;104(35):2422-6. Swedish. PMID: 17902412.
5. Johansson B, Wentzel AP, Andréll P, Odenstedt J, Mannheimer C, Rönnbäck L. Evaluation of dosage, safety and effects of methylphenidate on post-traumatic brain injury symptoms with a focus on mental fatigue and pain. *Brain Inj.* 2014;28(3):304-10. doi: 10.3109/02699052.2013.865267. Epub 2013 Dec 30. PMID: 24377326.
6. Johansson B, Bjuhr H, Rönnbäck L. Mindfulness-based stress reduction (MBSR) improves long-term mental fatigue after stroke or traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2012;26(13-14):1621-8. doi: 10.3109/02699052.2012.700082. Epub 2012 Jul 13. PMID: 22794665.



# Smittskydd

## Anmälningsplikt

Viral meningoencefalit är en anmälningspliktig sjukdom enligt Smittskyddslagen (1). Anmälningsplikten regleras av Folkhälsomyndighetens falldefinitioner, som anpassats till gemensamma kriterier inom EU för att möjliggöra en jämförbar statistik. Eftersom TBE-infektioner är så vanliga har de fått en egen falldefinition. Även fall utan fastställt etiologiskt agens bör anmälas som misstänkt fall. 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 anmälningspliktig utan även klassad som en allmänfarlig sjukdom. Analys av poliovirus ingår i Folkhälsomyndighetens nationella övervakningsprogram för enterovirus inklusive poliovirus. Syftet med programmet är övervakning och certifiering av ett poliofritt Sverige enligt uppdrag från Socialdepartementet och Världshälsoorganisationen (WHO). Vid konstaterad enterovirus-orsakad meningoencefalit ska prov skickas in för analys av poliovirus. Enligt Folkhälsomyndighetens föreskrift HSLF-FS 2015:5 (2) skall ett virologiskt laboratorium vid fynd av enterovirus i prover från patienter med meningoencefaliter skicka avföringsprov till Folkhälsomyndigheten för typning av enterovirus och uteslutning av polio.

## Epidemiologi

De senaste tio åren har i regel mellan 800 och 1000 fall av viral meningoencefalit smittskyddsanmäls (3). Ungefär en tredjedel av fallen orsakas av TBE, en tredjedel av enterovirus, en tredjedel av herpesvirusgruppens virus och endast enstaka fall av andra virus.

Incidensen av meningoencefalit orsakad av enterovirus är högst bland barn under ett år, följt av åldersgruppen 30-39 år. HSV-2 är vanligast bland kvinnor och majoriteten av fallen inträffar bland personer i åldrarna 20-49 år. Hos personer som är 60 år och äldre är varicella-zoster virus den vanligaste orsaken till meningoencefalit (3).

För TBE finns en betydande geografisk snedfördelning över landet och ungefär hälften av antalet fall kommer från Stockholm, Uppland eller Södermanland. Det sker dock en successiv spridning av TBE västerut och senaste åren har antalet fall ökat i exempelvis Värmland och Västra Götaland.

## Falldefinitioner

### **Viral meningoencefalit (exkl. TBE)**

**Misstänkt fall.** Definitionen består av två delar:

- Klinisk bild förenlig med meningoencefalit

samt minst ett av följande kriterier:

- Påvisande av specifikt virus i kliniskt prov annat än likvor eller hjärnmaterial
- Påvisande av pleocytos i likvor



**Bekräftat fall.** Det finns två möjliga falldefinitioner av bekräftat fall.

Alternativ 1: samtliga av följande kriterier:

- Klinisk bild förenlig med meningoencefalit
- Påvisande av virusspecifik antikroppsreaktion i serum, som indikerar aktuell infektion

Alternativ 2: minst ett av följande kriterier:

- Påvisande av nukleinsyra av specifikt virus i likvor
- Påvisande av virusspecifik antikroppsreaktion i likvor, som indikerar aktuell infektion
- Påvisande av nukleinsyra av specifikt virus i hjärnmaterial post mortem

## **TBE-infektion**

**Misstänkt fall.** Samtliga av följande kriterier:

- Klinisk bild förenlig med TBE-infektion
- Epidemiologiskt samband
- Påvisande av TBE-virusspecifika IgM-antikroppar i serum
- Ej påvisat TBE-virusspecifika IgG-antikroppar i serum

**Bekräftat fall.** Minst ett av följande kriterier:

- Påvisande av TBE-viruspecifik antikroppsreaktion som vid aktuell infektion
- Påvisande av nukleinsyra av TBE-virus

Laboratorieresultat måste tolkas med hänsyn till patientens vaccinationsstatus för TBE och andra flavivirus samt fynd av infektion med annat flavivirus.

## Referenser

1. Smittskyddslagen (2004:168)

[https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/smittskyddslag-2004168\\_sfs-2004-168](https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/smittskyddslag-2004168_sfs-2004-168)

2. Folkhälsomyndighetens föreskrifter om polioidiagnostik vid virusorsakad meningoencefalit HSLF-FS 2015:5

<https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/0902cbd5fbc41d5a2b804281ec9c0fb/hslf-fs-2015-5-foreskrifter-om-polioidiagnostik-vid-virusorsakad-meningoencefalit.pdf>

3. Folkhälsomyndighetens statistik över smittsamma sjukdomar, Viral meningoencefalit

<https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistik-a-o/sjukdomsstatistik/viral-meningoencefalit/?t=county>

