

Kasuistik

Ugeskr Læger 2021;183:V11200812

Første danske tilfælde af tick-borne encefalitis trods forudgående vaccination

Nanna Skaarup Andersen^{1,2,3}, Micha Phill Grønholm Jepsen⁴, Anne Møller Witt⁵, Kristina Træholt Franck¹ & Morten H. Bestle⁶

1) Virus & Mikrobiologisk Specialdiagnostik, Statens Serum Institut, 2) Klinisk Center for Vektorbårne Infektioner, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Det Sundhedsvidenskabelige Institut, Odense Universitetshospital, 3) Forskningsenheden for Klinisk Mikrobiologi, Syddansk Universitet, 4) Lunge- og Infektionsmedicinsk Afdeling, Nordsjællands Hospital, Hillerød, 5) Neurologisk Afdeling, Nordsjællands Hospital, Hillerød, 6) Anæstesiologisk og Intensiv Afdeling, Nordsjællands Hospital, Hillerød

Ugeskr Læger 2021;183:V11200812

Tick-borne encefalitis (TBE) forårsages af TBE-virus (TBEV). TBEV overføres efter bid fra en inficeret skovflåt eller sjældnere efter indtag af TBEV via upasteuriserede mejeriprodukter. TBEV spreder sig geografisk [1-3]. Et nyt mikrofokus er etableret i Tisvilde Hegn i Nordsjælland, hvor syv patienter med TBE formodes at være smittet med TBEV i perioden 2019-2020 [1-4]. TBE forudgås ofte af influenzalignende symptomer, men kan ikke ellers skelnes klinisk fra andre virale infektioner i centralnervesystemet (CNS) [2]. Der findes gode vacciner mod TBEV. I Østrig, hvor 85% af befolkningen har fået mindst én TBEV-vaccine, estimeres effektiviteten til at være 95-99%, men vaccinesvigt er beskrevet i den internationale litteratur [5]. Vi beskriver det første danske tilfælde af TBE trods forudgående vaccination.



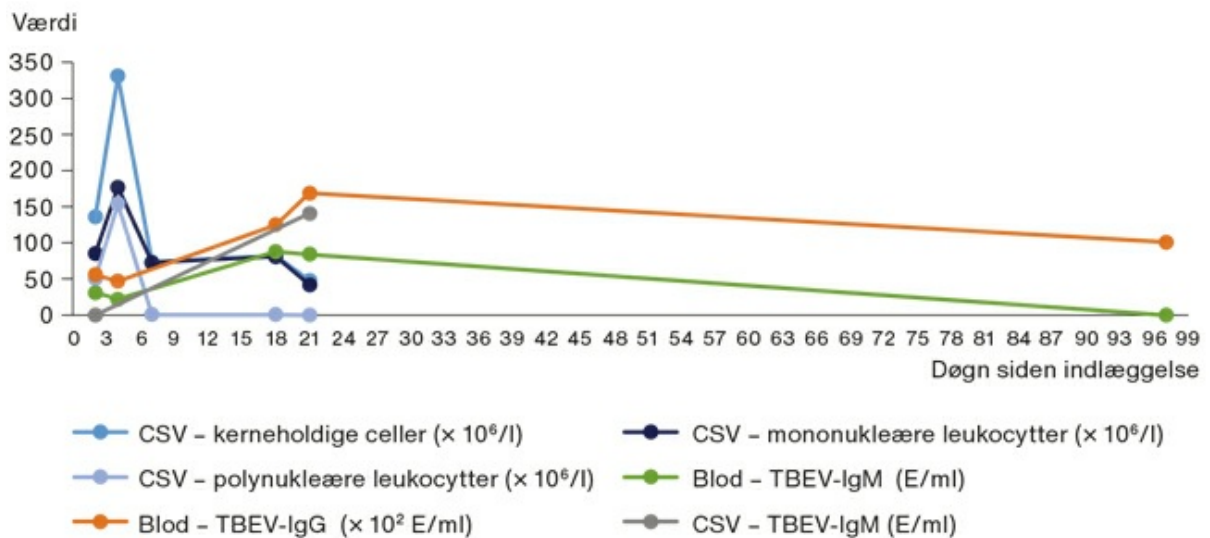
Voksen hunskovflåt (*Ixodes ricinus*).

SYGEHISTORIE

En 76-årig kvinde, der havde hypertension, let astma og essentiel tremor, men var fuldt selvhjulpent, var blevet grundvaccineret mod TBEV i maj og juni 2018 samt boostet i maj 2019. Hun blev indlagt i juli 2020 af febril (36,5 °C) med svimmelhed, kraftsløshed, faldtendens og progression af tremor. En CT af cerebrum var upåfaldende. Hun havde ikke haft influenzasympotomer forud for indlæggelsen.

På dag 2 var der tilkommet febrilia (38,2 °C), nedsat bevidsthedsniveau, grimassering og cerebral irritabilitet. Der var ingen nakke-ryg-stivhed eller petekker, men mistanke om meningitis. Cerebrospinalvæsken (CSV) indeholdt et forhøjet antal kerneholdige celler (Figur 1), men var uden vækst ved dyrkning. Meningitis-encefalitis (ME)-panelet til påvisning af DNA/RNA for 14 mikroorganismer var negativt. Der var mistanke om TBE trods vaccination, da patienten ofte besøgte Tisvilde Hegn og tit blev bidt af skovflåter. TBEV-immunglobulin (Ig)M og -IgG blev påvist i blodet. I CSV blev der ikke påvist TBEV-IgM eller TBEV-RNA (Figur 1).

FIGUR 1 Variation i indholdet af kerneholdige celler i cerebrospinalvæsken og tick-borne encefalitis-virus-specifikke antistoffer i blod og cerebrospinalvæske fra andet indlæggelses døgn til dag 97 efter indlæggelsen.



CSV = cerebrospinalvæske; Ig = immunglobulin; TBEV = tick-borne encefalitis-virus.

På dag 3 var tilstanden forværret, og hun blev overflyttet til en intensivafdeling, sederet og sat i respiratorbehandling.

På dag 5 var de neurologiske symptomer forværret med kramper. CT af cerebrum blev gentaget, uden at man fandt nye forandringer. En MR-skanning af cerebrum var uden tegn til encefalitis, men viste leptomeningeal opladning, hvilket tydede på infektion. En ny CSV-prøve viste fortsat ingen vækst ved dyrkning og negativt ME-panel. Der blev ikke fundet intratekalsyntese af antistoffer mod *Borrelia burgdorferi*, varicella zoster-virus eller herpes simplex-virus. Autoimmun encefalitis blev udelukket.

På dag 19 blev patienten flyttet til Rigshospitalets intensivafdeling mhp. en second opinion. Hun blev vækket og ekstuberet kort efter ankomsten. Hun var uden kramper og cerebral irritabilitet, men havde udviklet tetraparese. Resultatet af en nerveledningsundersøgelse og elektromyografi var foreneligt med critical illness-myopati.

På dag 21 blev lumbalpunktur gentaget. Der kunne nu påvises TBEV-IgM i CSV og en fordobling af TBEV-IgG-niveauet i blodet, hvilket endeligt bekræftede TBE-diagnosen (Figur 1). Desuden kunne neurosyfilis og infektion med mykobakterier udelukkes.

På dag 36 blev hun tilbageflyttet til hjemhospitalet til neurorehabilitering af tetraparese og kognitiv påvirkning. Tilstanden bedredes langsomt, og hun blev udskrevet til en genoptræningsplads på dag 76 med nærhabituel kognition og god funktion af overekstremiteterne, men fortsat parese af underekstremiteterne.

På dag 97 kunne der ikke længere påvises TBEV-IgM i blodet, mens IgG-niveauet langsomt faldt (Figur 1).

DISKUSSION

Studier, hvor man bruger TBEV-specifikke antistoffer i rådyr som udtryk for den geografiske udbredelse af TBEV, tyder på, at TBEV cirkulerer i naturen i hele Danmark [3]. Det er derfor sandsynligt, at nye TBEV-mikrofokus vil dukke op i fremtiden. TBE bør derfor være en differentialdiagnose hos alle patienter med uafklarede symptomer på en viral CNS-infektion, især ved relevant flåteeksposition – også hos patienter, som er vaccineret mod TBEV. Som hos patienten i sygehistorien ses vaccinesvigt oftest hos ældre patienter uden forudgående influenzasymptomer og er forbundet med stor risiko for svær CNS-sygdom [1, 5]. Dette er bl.a. påvist i et nyere svensk studie, hvor vaccinesvigt sås hos 5% af 1.004 patienter med TBE. Studiets forfattere foreslog, at personer fra 50-årsalderen gives fire vaccinationer ved grundvaccination for at sikre adækvat vaccinedække (tid 0, 1-2 mdr., 3 mdr. og første booster 5-12 mdr.) [5]. De danske anbefalinger følger fortsat producentens vejledning, som består af to primærdoser og en booster (tid 0, 1-3 mdr. og første booster 5-12 mdr.) [1]. TBE-diagnosen kan være svær at stille, især hos vaccinerede patienter. Påvisning af TBEV-IgM i en enkelt blodprøve kan skyldes nylig infektion, langvarigt IgM-respons efter vaccination eller uspecifik reaktivitet. Gentagne serologiske undersøgelser fra både CSV og blod er derfor vigtige diagnostiske redskaber.

Korrespondance *Nanna Skaarup Andersen*. E-mail: nanna.skaarup.andersen@rsyd.dk

Antaget 12. januar 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 22. februar 2020

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Taksigelser *Anders Fomsgaard*, Virus & Mikrobiologisk Specialdiagnostik, Statens Serum Institut, takkes for faglig sparring, *Anders Frische*, Virus & Mikrobiologisk Specialdiagnostik, Statens Serum Institut, takkes for teknisk vurdering af serologiske assays og *Marc Trunjer Kusk Nielsen*, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, takkes for hjælp til visualisering af prøvesvar, Figur 1.

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V11200812

SUMMARY

First Danish case of tick-borne encephalitis virus vaccine failure

Nanna Skaarup Andersen, Micha Phill Grønholm Jepsen, Anne Møller Witt, Kristina Træholt Franck & Morten H. Bestle

Ugeskr Læger 2021;183:V11200812

Tick-borne encephalitis virus (TBEV) is spreading geographically, and new risk areas are expected throughout Denmark. In this case report, we describe the first Danish case of vaccine breakthrough tick-borne encephalitis (TBE) in a 76-year old female suffering from severe symptoms with need of intensive-care therapy. We want to draw attention to TBE as a differential diagnosis in all undiagnosed patients with symptoms of viral encephalitis, regardless of travel history and vaccine status. TBEV can cause severe disease, especially in the elderly. Patients with vaccine breakthrough infection may develop a more severe disease than non-vaccinated.

REFERENCER

1. Andersen NS, Fomsgaard A, Rosenstjerne MW et al. EPI-nyt uge 34/35 2020.
2. Jensen BB, Ocias LF Andersen NS et al. Flåtbårne infektioner i Danmark. Ugeskr Læger 2017;179:V01170027.
3. Andersen NS, Larsen SL, Olesen CR et al. Continued expansion of tick-borne pathogens: tick-borne encephalitis virus complex and Anaplasma phagocytophilum in Denmark. Ticks Tick B Dis 2019;10:115-23.
4. Agergaard CN, Rosenstjerne MW, Bødker R et al. New tick-borne encephalitis virus hot spot in Northern Zealand, Denmark, October 2019. Eurosurveillance 2019;24:1900639.
5. Hansson KE, Rosdahl A, Insulander M 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;70:245-51.