



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

En immunsupprimert kvinne i 60-årene med høy feber

NOE Å LÆRE AV

ÅSHILD MARVIK

aamarv@siv.no

Mikrobiologisk avdeling

Sykehuset i Vestfold

Åshild Marvik er spesialist i medisinsk mikrobiologi og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PAVEL GUDKOV

Medisinsk avdeling

Sykehuset i Telemark

Pavel Gudkov er lege i spesialisering i infeksjonssykdommer.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

NILS GRUDE

Mikrobiologisk avdeling

Sykehuset i Vestfold

Nils Grude er ph.d., spesialist i medisinsk mikrobiologi og tidligere overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HILDE SKUDAL

Medisinsk avdeling

Sykehuset Telemark

Hilde Skudal er spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Utredning av feber hos immunsupprimerte kan være utfordrende. Raske og korrekte mikrobiologiske prøvesvar er en forutsetning for å styre utredningen i riktig retning. Vår pasient viste seg å ha en diagnose man mistenkte initialt, men der tiden til laboratoriebekreftet diagnose tok uvanlig lang tid.

En kvinne i 60-årene ble på sensommeren innlagt ved medisinsk avdeling med høy feber og endret mental status. Feberen hadde vart i fire dager og var ledsaget av slitenhet, følelse av tungpustethet, kvalme og leddverk. Fra tidligere hadde hun aortainsuffisiens, systemisk lupus erythematosus, fibromyalgi og uspesifiserte leddplager og ble behandlet med prednisolon 7,5 mg og azatioprin 25 mg daglig. Hun var vaksinert med to doser koronavaksine. Ved innkomst var hun desorientert og hadde rektal temperatur 40,1 °C (referanseområde < 38,0), blodtrykk 122/68 mm Hg (< 140/90), puls 88 slag/min (50–80) og respirasjonsfrekvens 23 per minutt (12–20). Ved auskultasjon hørtes en bilyd forenlig med pasientens aortainsuffisiens samt krepitasjoner basalt over høyre lunge.

Akutt oppstått høy feber vil ofte være uttrykk for en nyoppstått bakteriell infeksjon. Skåringsverktøyet *quick Sepsis-related Organ Failure Assessment* (qSOFA) brukes for å triagere pasienter i akuttmottak. Ved qSOFA-skår på 2–3 og mistanke om infeksjon bør man vurdere om pasienten har sepsis. Med økt respirasjonsfrekvens og påvirket mental status oppfylte pasienten to kriterier.

Etter mikrobiologisk sporsikring med blodkulturer, urinprøve og nasofarynksprøve ble intravenøs antibiotikabehandling for alvorlig infeksjon med ukjent fokus, benzylpenicillin 3 g × 4 og gentamicin 360 mg × 1, startet i akuttmottaket. Røntgen toraks viste ingen aktuell patologi og urinstiks kun spor av blod og nitritt.

Pasientens endring i mental status ble tilskrevet høy feber. Hun benektet hodepine, nakkestivhet og dysuri. Blodprøver viste CRP 40 mg/L (< 5), SR 39 mm (< 30), nøytrofile granulocytter $8,5 \times 10^9/L$ ($1,8-7,4 \times 10^9/L$), lymfocytter $0,5 \times 10^9/L$ ($0,9-3,0 \times 10^9/L$), trombocytter $216 \times 10^9/L$ ($165-387 \times 10^9/L$) og ASAT 55 U/L (15–35). Øvrige lever- og galleparametere samt nyrefunksjon og elektrolyttstatus var innenfor referanseområdet. Molekylær hurtigtest for de vanligste luftveispatogene virus og bakterier, inkludert SARS-CoV-2, var negativ.

Mistanke om bakteriell infeksjon og sepsis ble svekket da man fikk svar på de innledende undersøkelsene. Virusinfeksjon fremsto som sannsynlig årsak, men grunnet pasientens immundempende behandling ble empirisk antibiotikabehandling videreført.

I løpet av første innleggelsesdøgn observerte man svingende feber. I de feberfrie intervallene svarte hun adekvat på spørsmål, men var påfallende døsig og hadde problemer med å utføre instruksjoner. Under febertoppene var hun forvirret med synshallusinasjoner. Blodkulturer og urindyrkning var uten vekst. Hurtigtest for IgM-antistoff mot skogflåttencefalittvirus i serum var negativ.

CT caput avkreftet mistanke om intrakranial blødning, men radiologen beskrev en hypodens lesjon i basalgangliene på venstre side. Denne kunne representere et ferskt infarkt, men funnet alene kunne ikke forklare pasientens tilstand. Grunnet leddplager ble vakthavende revmatolog kontaktet. Flere tiår tidligere hadde pasienten fått diagnosen systemisk lupus erythematosus med sekundær Sjögrens syndrom, basert på karakteristisk sommerfugleksantem, perikarditt, positiv test for antinukleære antistoffer (ANA) og positiv anti-SSA-test. Hennes tilstand hadde vært stabil i lang tid, og det var derfor lite trolig at sykdomsbildet var manifestasjoner av systemisk lupus erythematosus. Opplevelse av manglende infeksjonskontroll hos en immunsupprimert pasient førte til bytte av antibiotika til cefotaksim 2 g × 3 andre innleggelsesdøgn.

Svingende feber vil oftest lede mistanken over på abscess eller annet infeksjonsfokus, men utredningen så langt hadde svekket mistanken om pågående bakteriell infeksjon. Pasienten hadde ikke nylig reist utenlands, og tropesykdommer fremsto som lite sannsynlig. Gjentatte blodkulturer var uten oppvekst, og klinisk var det lav mistanke om endokarditt.

Fjerde innleggelsesdøgn hadde pasienten fremdeles feber i kombinasjon med påvirket bevissthetsnivå og kognitivt funksjonsnivå, forenlig med encefalitt. Spinalpunksjon avdekket beskjedne patologiske funn, med leukocytter $6 \times 10^6/L$ (referanseområde < $5 \times 10^6/L$) og lett forhøyet proteinnivå på 0,73 g/L (0,15–0,50). Antimikrobiell behandling ble endret til empirisk dekning for antatt infeksjon i sentralnervesystemet: intravenøst ceftriaksone 2 g × 1, ampicillin 3 g × 4 og aciklovir 10 mg/kg × 3. Spinalvæsken ble sendt til bakteriologisk dyrkning, og det ble gjort PCR-analyser for nevrotrope virus, *Listeria monocytogenes* og *Toxoplasma gondii* samt autoimmune og paraneoplastiske antistoffer. Serologisk utredning inkluderte blant annet skogflåttencefalittvirus, *Borrelia burgdorferi*, Parvovirus

B19, hiv, syfilis og hepatittvirus. Repetert hurtigtest for IgM-antistoff mot skogflåttencefalittvirus var negativ både i serum og spinalvæske.

Hos majoriteten av pasientene med antatt infeksjøs encefalitt forblir etiologisk agens ukjent. Herpes simplex 1-virus (HSV-1) og varicella-zoster-virus er de vanligste påviste agens i Norge og diagnostiseres ved hjelp av PCR-analyse i spinalvæske (1). Forekomsten av skogflåttencefalitt øker i Norge (2), og denne tilstanden blir diagnostisert ved påvisning av spesifikke antistoffer i serum (3).

Femte innleggelsesdøgn ble CT thorax/abdomen/bekken utført uten patologiske funn. MR caput uten kontrast avkreftet fersk iskemisk hendelse, men påviste lavgradige kroniske forandringer samt høysignalforandringer i høyre thalamus. EEG ble beskrevet som tydelig patologisk med langsom grunnrytme, uten epileptiform aktivitet, forenlig med diffus encefalopati.

Samme ettermiddag ble pasienten vedvarende høyfebril, mindre kontaktbar, utviklet respirasjonssvikt og ble overflyttet til intensivavdeling for respiratorbehandling. PCR-analysene for herpes simplex-virus og varicella-zoster-virus var negative, og aciklovir ble seponert dag 9. Det ble ikke påvist IgM- eller IgG-antistoffer mot Borrelia burgdorferi i serum eller spinalvæske. IgG-antistoff mot skogflåttencefalittvirus ble påvist i serum, uten samtidig IgM-antistoff, forenlig med tidligere gjennomgått infeksjon eller vaksinasjon. Noe overraskende ble Toxoplasma gondii-DNA påvist i plasma, og behandling med trimetoprim-sulfa 320 mg/160 mg × 2 intravenøst ble startet dag 9, til tross for enighet om at funnet var av usikker betydning. Resultatet viste seg å være falskt positivt grunnet teknisk feil i laboratoriet, og behandlingen ble derfor seponert etter seks døgn.

HSV-1-encefalitt er en fryktet tilstand med høy mortalitet. Hos slike pasienter ser man vanligvis mental forvirring i kombinasjon med feber og objektive tegn på dysfunksjon av sentralnervesystemet. Spinalvæsken vil som hovedregel avdekke forhøyet proteinnivå og lymfocytisk pleocytose, men normal spinalvæskeprofil er beskrevet hos immunsupprimerte pasienter (4). Ved HSV-1-encefalitt vil som hovedregel fokale EEG-funn samt patologiske MR-funn støtte diagnosen. Påvisning av virus i spinalvæske ved PCR-undersøkelse er gullstandard, og behandling med aciklovir er anbefalt inntil negativt PCR-resultat foreligger.

Utredningen til nå hadde ikke påvist etiologisk agens eller gitt støtte for malignitet, vaskulitt eller autoimmun tilstand som bakenforliggende årsak. Ektefellen bekreftet at pasienten var grunnvaksinert mot skogflåttencefalittvirus med tre vaksinedoser for 8–10 år siden.

Ved ny spinalpunksjon dag 12 fant man lett forhøyet proteinnivå og en beskjeden mononukleær pleocytose, $7 \times 10^6/L$ leukocytter ($< 5 \times 10^6$). Behandling for bakteriell infeksjon ble seponert. MR caput med kontrast og MR angiografi påviste flere tilkomne uspesifikke forandringer, som nedsatt diffusjon i capsula interna på venstre side, periventrikulært på høyre side og i høyre temporallapp, mens høysignalforandringene i høyre thalamus var gått fullstendig tilbake. Dag 14 fikk man endelig holdepunkt for etiologisk agens, da repetert hurtigtest for IgM-antistoff mot skogflåttencefalittvirus var positiv i serum. Funnet ble bekreftet med laboratoriets standardmetode, og intratekal IgM- og IgG-antistoffproduksjon ble påvist i spinalvæske i henhold til produsentens anvisning. Pasienten bor i et område med flere rapporterte tilfeller av laboratoriebekreftet skogflåttencefalitt. Ektefellen kunne ikke huske et flåttbitt i relasjon til den aktuelle innleggelsen, men bekreftet at pasienten ofte gikk tur i skogen. Klinisk passet bildet med et alvorlig tilfelle av skogflåttencefalitt, med behov for respirasjonsstøtte i 26 dager.

Ved oppvåkning var det tilkommet tetraparese samt svelg- og talevansker. Hun var innlagt ved rehabiliteringsavdelingen i ytterligere 71 døgn, til hun ble utskrevet til videre rehabilitering i hjemkommunen.

Diskusjon

Skogflåttencefalitt (*tick-borne encephalitis*) er den vanligste flåttbårne virusinfeksjonen i Europa. Skogflåttencefalittvirus er et flavivirus bestående av tre subtyper, europeisk, sibirisk og en fra det fjerne Østen, hvorav kun den europeiske subtypen er påvist i Norge (5).

Skogflåttencefalitt utgjør et folkehelseproblem i deler av Sentral- og Øst-Europa. I Norge er forekomsten lav, men har vært økende siden 2018 (6). Nær alle tilfeller av innlandssmitte er ervervet etter flåttbitt i kystnære strøk i Agder og Vestfold og Telemark fylke.

Inkubasjonstiden varierer fra dager til uker. Skogflåttencefalitt forårsaket av den europeiske subtypen har oftest et karakteristisk topuklet forløp (7, 8). I første fase presenterer pasientene influensalignende symptomer som feber, hodepine og muskelverk. Deretter følger som oftest en afebril periode, før tilbakefall av høy feber i kombinasjon med symptomer på inflammasjon i sentralnervesystemet. Klinisk vil disse presentere seg som meningitt (ca. 50 %), meningoencefalitt (ca. 40 %) eller sjeldnere encefalomyelitt (7, 9). Det finnes ikke spesifikke antivirale medikamenter, og behandlingen er kun symptomatisk og organstøttende.

Diagnostiske kriterier for et sikkert tilfelle er kliniske funn som er forenlig med inflammasjon i sentralnervesystemet, tilstedeværelse av pleocytose ($> 5 \times 10^6$ celler/L) i tillegg til minst ett av fire laboratoriekriterier (dvs. påvisning av spesifikke IgM- og IgG-antistoffer i serum, påvisning av spesifikt IgM-antistoff i spinalvæsken, signifikant IgG-stigning i parsera eller påvisning av virus-RNA i klinisk prøvemateriale) hos en pasient som har oppholdt seg i endemisk område. Spinalvæskeprofilen karakteriseres ved at det er normalt glukose- og laktatnivå, moderat forhøyet protein og mononukleær pleocytose (9).

Antistoffpåvisning i serum er kjernen i diagnostikken (3, 9). Spesifikt IgM-antistoff er fraværende i første sykdomsfase, men ved symptomer fra sentralnervesystemet vil majoriteten av pasientene ha funn av både spesifikke IgM- og IgG-antistoffer. IgM-antistoff har høyest sensitivitet og er påvisbart hos nær samtlige pasienter ved innleggelsestidspunktet (7, 8). En immunkromatografisk hurtigtest er tilgjengelig for rask avklaring av et mistenkt tilfelle. Vanligvis er det derfor ikke utfordrende å stille diagnosen, men man må være bevisst tilstanden som en aktuell differensialdiagnose.

Hos vår pasient medførte fravær av spesifikt IgM-antistoff ved innleggelsestidspunktet og ved fjerde innleggelsesdøgn, en omfattende utredning for andre tilstander. Skogflåttencefalitt hos tidligere vaksinerte kan presentere seg som en sekundær immunrespons karakterisert ved initialt kraftig IgG-stigning og forsinket IgM-produksjon (10). Ved vedvarende klinisk mistanke anbefales kontrollprøve etter ti dager for å se etter IgM-tilkomst (3). Antistoffundersøkelse i spinalvæske anbefales ikke rutinemessig, men bør utføres ved mistanke om infeksjon tross vaksinasjon.

Vaksinasjon mot skogflåttencefalittvirus består av grunnvaksinasjon (tre eller fire doser) etterfulgt av boosterdosert tredje/femte år basert på alder og immunkompetanse (11). Grunnvaksinasjon i henhold til anbefalingene gir 96–99 % beskyttelse hos immunfriske, mens irregulær vaksinasjon, høy alder og immunsuppressiv behandling gir svakere immunrespons (12–14). I perioden 2006–15 ble 53 av 1 004 registrerte tilfeller av skogflåttencefalitt i Sverige tilskrevet vaksinesvikt definert som infeksjon til tross for minst to tidligere vaksinedoser (15). Majoriteten var vaksinert med tre eller fire doser, hadde moderat/alvorlig sykdom og et monofasisk forløp, samsvarende med vår pasient. Åtte pasienter sto på immunsupprimerende behandling. Høy alder er en kjent risikofaktor for alvorlig sykdom, mens kunnskap om forløpet til immunsupprimerte er mangelfull (15). Om gjennombruddsinfeksjon alene gir økt risiko for alvorlig sykdom, er fortsatt uavklart (10, 15, 16).

Ved mistanke om viral meningitt/encefalitt utføres rutinemessig PCR-analyser av spinalvæske for nevrotrope virus. Ved skogflåttencefalitt er viruset som hovedregel ikke påvisbart, og PCR-undersøkelse har derfor ingen plass i rutinediagnostikken. I første fase, før nøytraliserende antistoffer dannes, kan viruset påvises i serum med revers transkriptase-PCR (RT-PCR) (3). Denne utføres sjelden i praksis, men bør vurderes i tilfeller der det er sterk klinisk mistanke hos immunsupprimerte pasienter med negativ serologi (17). Hos vår pasient ble RT-PCR-test utført retrospektivt i spinalvæske og serum fra fjerde innleggelsesdøgn, men med negativt resultat.

Pasientens nøytrofili og lymfopeni var trolig prednisolonrelatert, men lett forhøyede inflammasjonsmarkører og leukocytose er vanlig ved innleggelsestidspunktet (8). MR har lav diagnostisk spesifisitet ved skogflåtencefalitt, og sensitiviteten påvirkes trolig av undersøkelsestidspunktet. MR-funn er oftest lokalisert til thalamus, basalgangliene, cerebellum og hjernestamme og er assosiert med alvorlig sykdom (7, 18). Diagnostikk for sjeldnere flåttbårne agens, som *Borrelia miyamotoi* og *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*, ble ikke utført, til tross for at enkeltkasus med sistnevnte er publisert i Norge (19).

Skogflåtencefalittvirus-IgG-tester har moderat spesifisitet grunnet kryssreaktivitet mot andre flavivirus (3). Ved påvisning av IgG-antistoffer alene er kjennskap til tidligere flaviviruseksponering, som japansk encefalittvirus, denguevirus og gulfebervirus, viktig for korrekt tolkning. Ektefellen kunne her bekrefte at pasienten var vaksinert mot skogflåtencefalittvirus.

Det er observert økende forekomst av skogflåtencefalitt i Norge. Majoriteten av pasientene har påvisbare IgM-antistoffer ved innleggelsestidspunktet og blir raskt korrekt diagnostisert. Ved gjennombruddsinfeksjoner, som illustrert ved vår pasient, kan diagnostikken være mer utfordrende.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Vi takker Nasira Khalid og Janko Culbrk for verdifulle innspill til manuskriptet.

REFERENCES

1. Quist-Paulsen E, Kran A-MB, Dunlop O et al. Infectious encephalitis: a description of a Norwegian cohort. *Scand J Infect Dis* 2013; 45: 179–85. [PubMed][CrossRef]
2. Folkehelseinstituttet. Meldesystem for smittsomme sykdommer (MSIS). Skogflåtencefalitt. <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/skogflattencefalitt-tbe-virusinfeks/> Lest 28.4.2022.
3. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2003; 21 (suppl 1): S36–40. [PubMed][CrossRef]
4. Razavi B, Razavi M. Herpes simplex encephalitis—an atypical case. *Infection* 2001; 29: 357–8. [PubMed][CrossRef]
5. Skarpaas T, Golovljova I, Vene S et al. Tickborne encephalitis virus, Norway and Denmark. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1136–8. [PubMed][CrossRef]
6. Folkehelseinstituttet. Årsrapport 2019: Overvåking av infeksjonssykdommer som smitter fra mat, vann og dyr, inkludert vektorbårne sykdommer. <https://www.fhi.no/publ/2020/arsrapport-2019-smitte-fra-mat-vann-og-dyr/> Lest 28.4.2022.
7. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet* 2008; 371: 1861–71. [PubMed][CrossRef]
8. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994–98: a prospective study of 656 patients. *Brain* 1999; 122: 2067–78. [PubMed][CrossRef]
9. Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P et al. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. *Eur J Neurol* 2017; 24: 1214–e61. [PubMed][CrossRef]
10. Andersson CR, Vene S, Insulander M et al. Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2010; 28: 2827–31. [PubMed][CrossRef]
11. Folkehelseinstituttet. Skogflåtencefalittvaksine (TBE-vaksine) – veileder for helsepersonell. <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/skogflattencefalittvaksinasjon-tbe/> Lest 28.4.2022.
12. Heinz FX, Holzmann H, Essl A et al. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2007; 25: 7559–67. [PubMed][CrossRef]
13. Hertzell KB, Pauksens K, Rombo L et al. Tick-borne encephalitis (TBE) vaccine to medically immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: A prospective, open-label, multi-centre study. *Vaccine* 2016; 34: 650–5. [PubMed][CrossRef]

14. Lindblom P, Wilhelmsson P, Fryland L et al. Factors determining immunological response to vaccination against tick-borne encephalitis virus in older individuals. *PLoS One* 2014; 9: e100860. [PubMed][CrossRef]
 15. 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. [PubMed][CrossRef]
 16. Schmitt HJ, Erber W, Khan F. Response to: 'Patients with breakthrough tick-borne encephalitis suffer a more severe clinical course and display extensive MRI changes'. *Eur J Neurol* 2020; 27: e86–7. [PubMed][CrossRef]
 17. Saksida A, Duh D, Lotrič-Furlan S et al. The importance of tick-borne encephalitis virus RNA detection for early differential diagnosis of tick-borne encephalitis. *J Clin Virol* 2005; 33: 331–5. [PubMed][CrossRef]
 18. Wagner JN, Sonnberger M, Troescher A 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: 1201–9. [PubMed][CrossRef]
 19. Svendsen J, Tveita AA, Abry E et al. En immunsupprimert kvinne i 70-årene med nattesvette og vekttap. *Tidsskr Nor Legeforen* 2021; 141. doi: 10.4045/tidsskr.21.0332. [PubMed][CrossRef]
-

Publisert: 2. juni 2022. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0060

Mottatt 20.1.2022, første revisjon innsendt 14.3.2022, godkjent 28.4.2022.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 11. august 2022.