

TBE-diagnostik

Författare:

Gordana Bogdanovic, Specialistläkare, klinisk mikrobiologi, Klinisk mikrobiologi, Karolinska Universitetssjukhuset, gordana.bogdanovic@regionstockholm.se

Bo Albinsson, Specialistläkare, klinisk mikrobiologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala, bo.albinsson@akademiska.se

Aleksandra Pettke, Specialistläkare, klinisk mikrobiologi, Avdelningen för mikrobiologi, Folkhälsomyndigheten, aleksandra.pettke@folkhalsomyndigheten.se

Granskad av Referengrupp för klinisk virologi, 260511

Versionsnummer 1

260511

Bakgrund

Fästingburen encefalit (TBE) orsakas av fästingburet encefalitvirus (Tick-borne encephalitis virus, TBEV) (1). TBEV är ett höljeförsett RNA-virus som tillhör familjen Flaviviridae. Andra vektorburna flavivirus som ger infektion hos människa är denguevirus, japanskt encefalitvirus, gula febern-virus, West Nile-virus och Zika-virus. TBEV är det enda endemiska vektorburna flaviviruset i Sverige.

Det är vanligt med ett insjuknande i två faser. Initialt ospecifika symtom med lät feber (viremisk period), följt av en period med tillfrisknande. Hos en del av de infekterade patienterna kan det senare komma symtom från CNS som feber, huvudvärk, kramper och medvetandepåverkan. Även dödsfall förekommer. Merparten av personer med TBE läker ut sin infektion, men en inte oansenlig del får kvarstående besvär som kan vara i många år, såväl somatiska som kognitiva symtom (2). Genomgången, laboratoriebekräftad TBE-infektion anses ge livslång immunitet.

Antal anmälda fall i Sverige har ökat över tid sedan TBE blev anmälningspliktigt 2004. Vaccin mot TBE har funnits i många år och är i de flesta fall effektiva, men genombrottsinfektioner kan förekomma.

Diagnostik

Det huvudsakliga sättet att påvisa TBEV-infektion hos en patient med misstänkt TBE är påvisande av specifika IgG- och IgM antikroppar i serum.

Hos en *immunkompetent* person kan oftast IgG och IgM-antikroppar påvisas i serum vid symtomdebut. Vid oklar serologi och/eller allvarlig sjukdom kan undersökning av TBEV-antikroppar i likvorprov vara av värde. Hos *immunsupprimerade* kan antikroppssvar vara fördröjt eller saknas.

Direkt-påvisning av virus RNA med PCR-metodik kan användas i första sjukdoms-fasen (viremisk period), men i vissa fall även i senare delen av förloppet. PCR-diagnostik har störst nytta hos immunsupprimerade (3,4). Indikationen för PCR håller på att omvärderas, och en trend mot ökad användning av PCR kan ses även hos immunkompetenta patienter, särskilt hos svårt sjuka och hos tidigare vaccinerade. Det är dock viktigt att påpeka att negativt PCR-resultat inte utesluter aktuell infektion.

Diagnostiken vid misstänkt TBE hos en *tidigare vaccinerad* person påverkas av att personen redan har IgG-antikroppar mot TBEV pga. vaccination. Vaccinerad person har dessutom ofta ett fördröjt IgM-svar jämfört med en ovaccinerad. Det kan innebära att IgM inte kan påvisas vid symptomdebut, utan först ett antal dagar upp till 3–4 veckor senare. PCR-diagnostik kan utföras för att påvisa aktuell infektion, dock behövs fler studier för att utreda värdet hos vaccinerade. Det kan alltså kräva upprepad provtagning vid misstänkt TBE hos vaccinerad. Vid misstänkt aktuell TBE hos en *nyligen vaccinerad* patient med ett påvisbart IgM-svar kan det vara svårt att särskilja om IgM-svar kommer från vaccination eller infektion.

De traditionellt använda metoderna för TBEV-serologi kan inte särskilja antikroppar orsakade av vaccination från antikroppar orsakade av infektion. Påvisande eller frånvaro av antikroppar mot NS1-antigen, som bara utvecklas vid naturlig infektion, kan vara en hjälp vid misstanke om TBE hos vaccinerad person (5).

Begränsningar och fallgröpar/Specialfall

Påvisande av IgM mot TBEV är av största vikt vid diagnostik, men IgM-reaktiviteten kan vara ospecifik vilket i sin tur innebär risk för falskt positiva resultat.

Det finns en hög grad av korsreaktivitet framför allt gällande IgG mellan antikroppar riktade mot olika flavivirus vilket kan leda till falskt positiva resultat för TBEV, särskilt hos patienter som är vaccinerade eller exponerade mot andra flavivirus.

Uppföljningsprov kan behövas vid oklar serologi t.ex. vid negativt resultat, isolerad IgM-positivitet eller misstänkt korsreaktivitet. Vid oklar serologi eller misstanke om korsreaktivitet mellan flavivirus, kan neutralisationstest (NT) vara av värde. NT kan bidra till att särskilja TBEV-specifika antikroppar från korsreagerande antikroppar. Påvisande av en signifikant stegring av neutraliserande antikroppstitrar mellan parade serumprov talar för aktuell eller nyligen genomgången infektion. Även antikropsreaktivitet mot NS1-antigen anses vara mer TBEV-specifik vid misstanke om korsreaktivitet.

Rekommendationer för diagnostik

Observera att följande anamnestiska data alltid ska anges vid insändande av prov:

- Anamnes
- Insjukningsdatum
- Vaccination mot TBE, men också andra flavivirus
- Immunsuppression
- Resor (vistelse i epidemiskt område, eventuell utlandsvistelse)

Dessa uppgifter är nödvändiga för korrekt val av analys och bedömning av analysresultatet. Kontakta gärna det lokala KML för diskussion om val av provmaterial och analysmetod.

Tabell 1: Val av analys vid misstänkt TBE-infektion

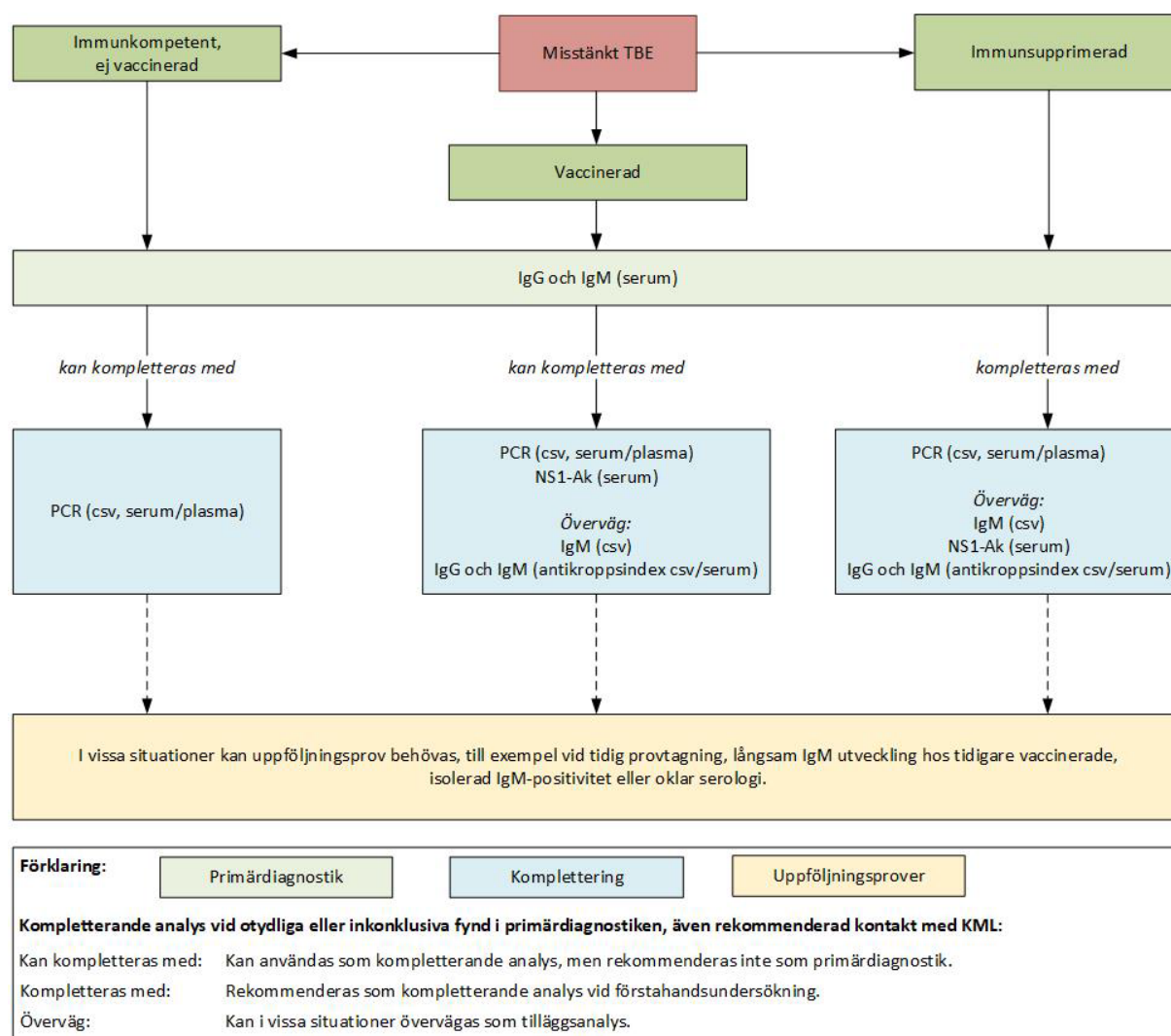
	Val av analys samt provmaterial					
Indikation för TBE-diagnostik	IgG och IgM	PCR	IgM	NS1-ak	Antikropsindex - IgG och IgM	NT
Provmaterial	serum	csv, serum/plasma, ev. urin	csv	serum	csv/serum	serum
Immunkompetent	X	(X)				
Immunsupprimerad	X	X	((X))	((X))	(X)	
Vaccinationsgenombrott	X	(X)	((X))	(X)	((X))	((X))
Svåra fall, oklar serologi	X	X	X	X	((X))	((X))

X = förstahandsval

(X) = kan kompletteras med

((X)) = överväg

Figur 1: Flödesschema TBE Diagnostik



Diagnostiska utbudet av TBEV analyser

För diagnostiska utbudet av TBEV analyser, vänligen se [Analyser vid Sveriges kliniska mikrobiologiska laboratorier](#)

Referenser

1. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *The Lancet*. 2008. May;371(9627).
2. Veje M, Nolskog P, Petzold M, Bergström T, Lindén T, Peker Y, et al. Tick-Borne Encephalitis sequelae at long-term follow-up: a self-reported case-control study. *Acta Neurol Scand*. 2016;134(6).
3. Michaela Schwaiger, Pascal Cassinotti, Development of a quantitative real-time RT-PCR assay with internal control for the laboratory detection of tick-borne encephalitis virus (TBEV) RNA, *Journal of Clinical Virology*, Volume 27, Issue 2, 2003.
4. Glans, H., Bartholdsson, S., Lagerqvist, N. et al. Diagnostic value of RT-PCR for detection of tick-borne encephalitis virus RNA in cerebrospinal fluid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2026 Jan 12.
5. Albinsson B, Rönnberg B, Vene S, Lundkvist Å. 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 Dec 3;9(1).