



# Úskalí v diagnostice klíšťové encefalitidy u vakcinovaných

**Hana Zelená**

NRL pro arboviry

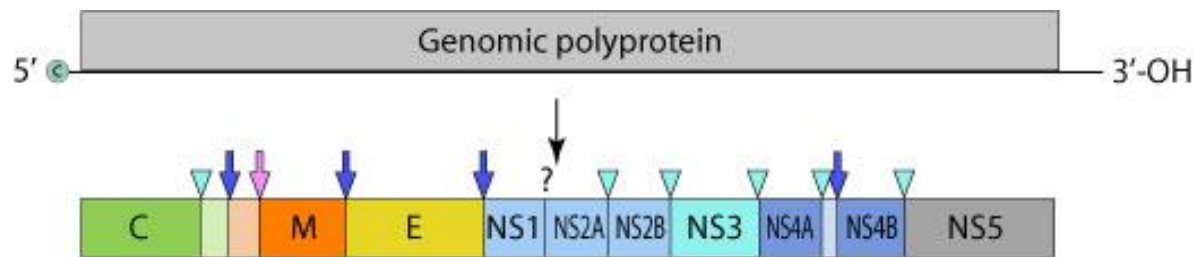
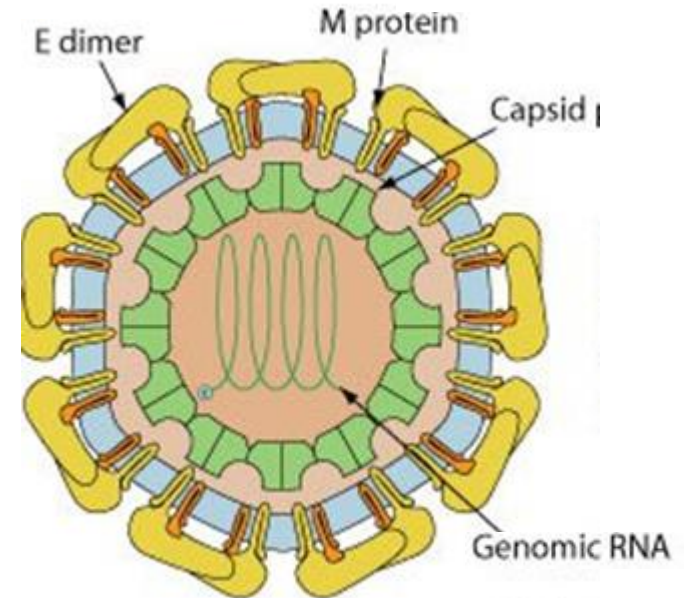
Virologické oddělení

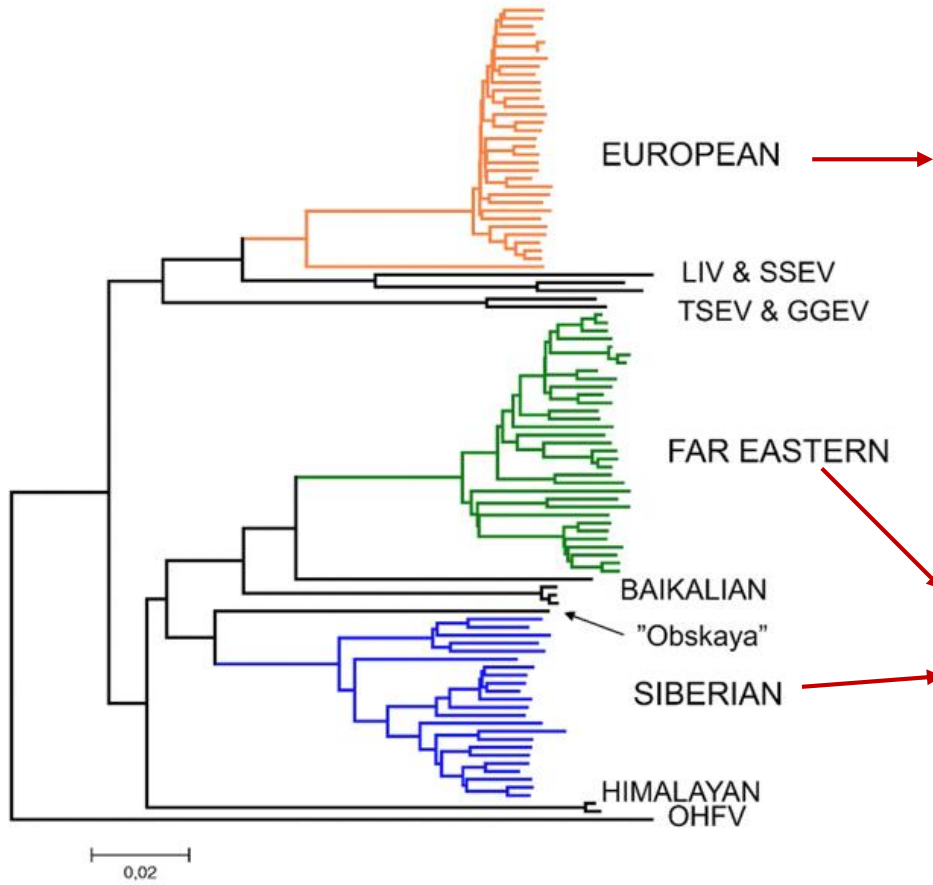
Centrum klinických laboratoří

Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě

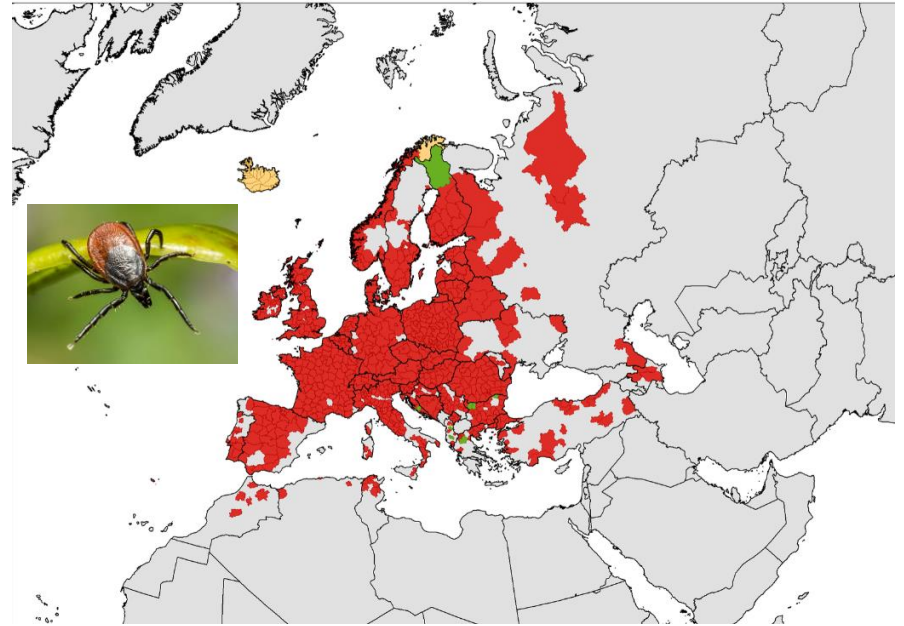
# Virus klíčové encefalitidy

- Čeď: *Flaviviridae*, Rod: *Flavivirus*
- obalený sférický virus, 40-60nm
- jednovláknitá nesegmentovaná RNA
- 3 strukturální proteiny:
  - E-envelope, M-membrane, C-capside
- 7 nestrukturálních proteinů

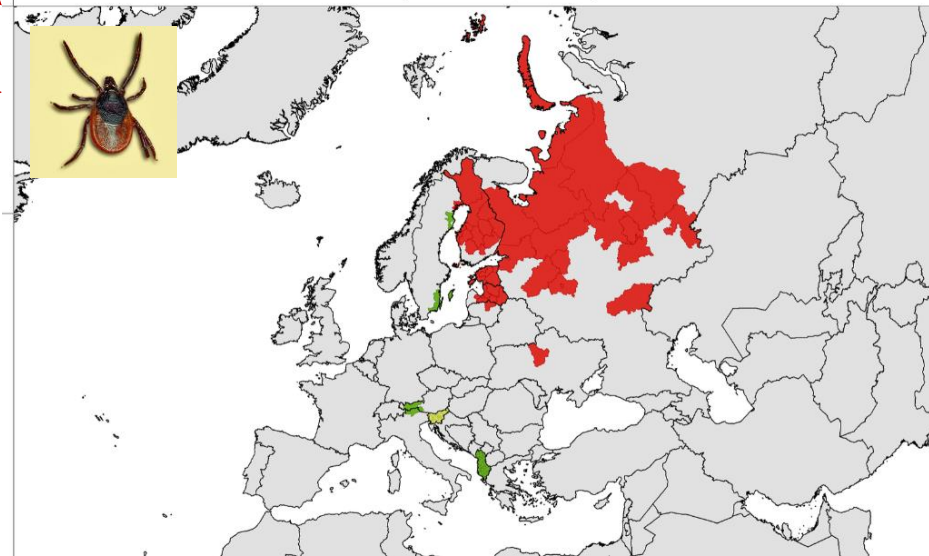




*Ixodes ricinus*, August 2019

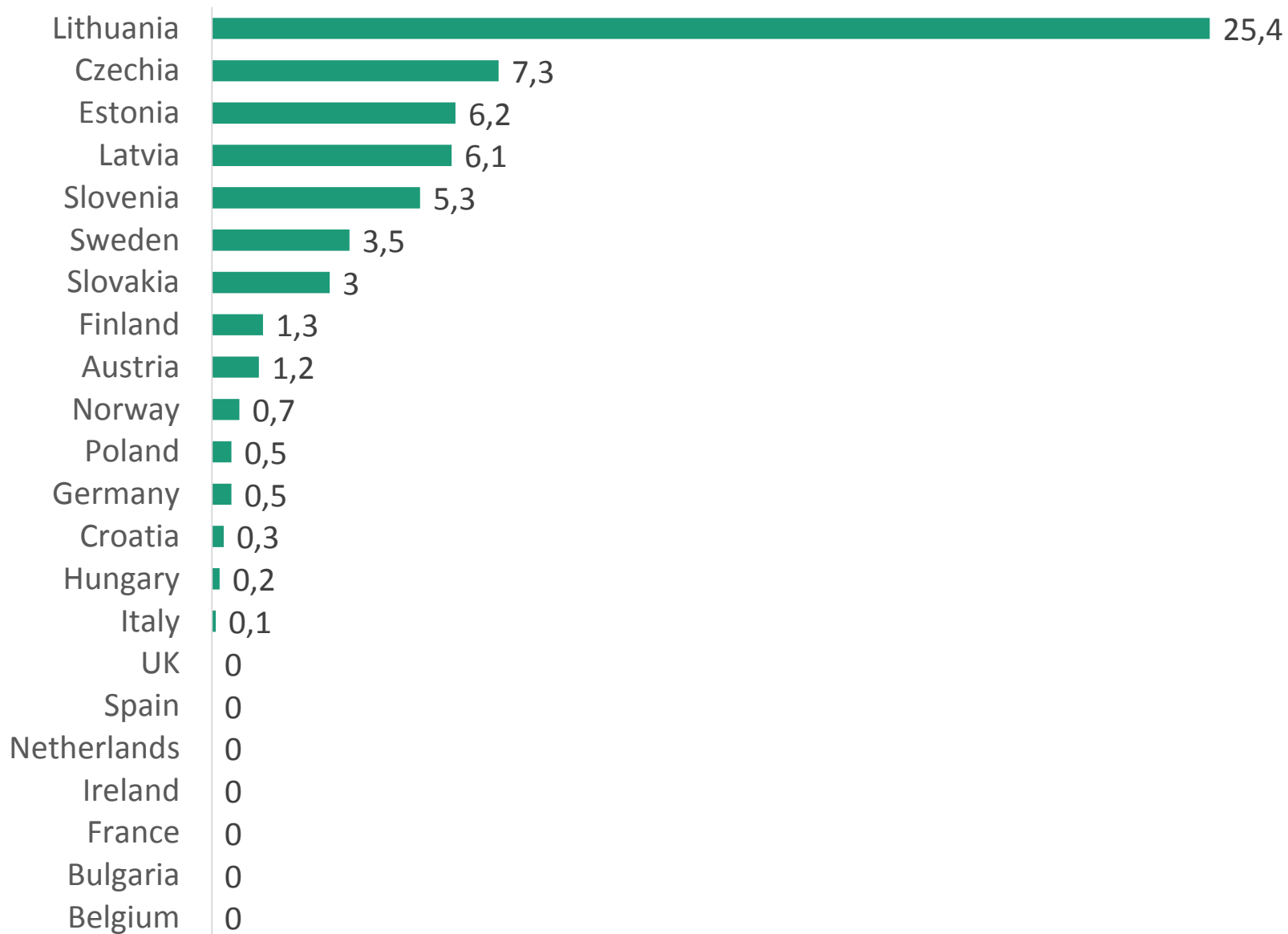


*Ixodes persulcatus*, January 2019



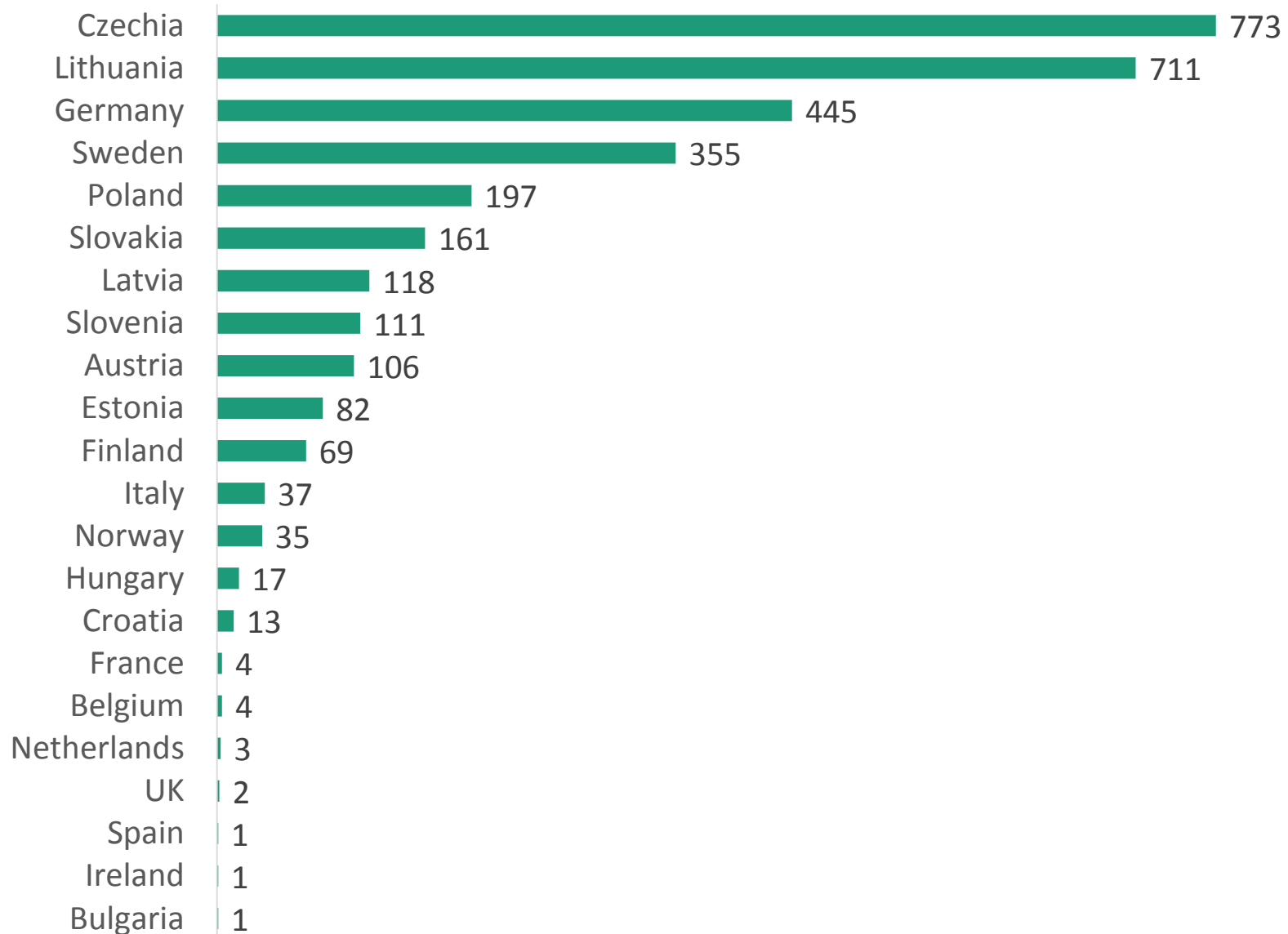
# Počet případů kl. encef. na 100 000 obyvatel v r. 2019

Zdroj: ECDC - TBEV annual epidemiological report



# Počet hlášených případů kl. encef. v roce 2019

Zdroj: ECDC - TBEV annual epidemiological report





## Self-reported tick-borne encephalitis (TBE) vaccination coverage in Europe: Results from a cross-sectional study

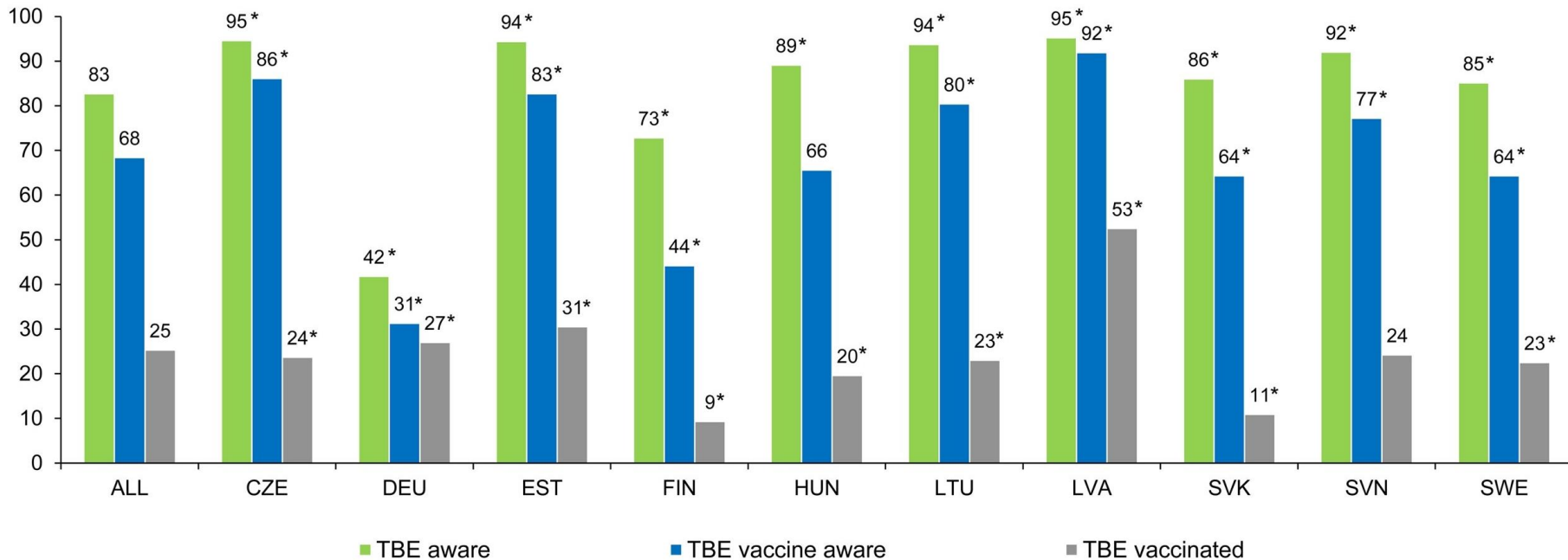


Wilhelm Erber<sup>a,\*</sup>, Heinz-Josef Schmitt<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Pfizer, Vienna, Austria

<sup>b</sup> Pfizer, Paris, France

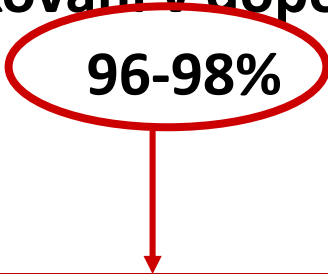
1D



# Očkování

- FSME Immun (Baxter – Rakousko)
- Encepur (Novartis – Německo)
- **Imunitní odpověď po vakcinaci**
  - **4 týdny po 3. dávce: 97-100% sérokonverze**
  - 10 let po 3. dávce: 90% séropozitivních
  - > 60 let věku: nižší imunogenicitu, dřívější pokles protilátek
- **Klinická protektivita** (rakouská data)
  - po 3. dávce a přeočkování v doporučených intervalech:

**96-98%**



**2-4 % řádně očkovaných osob není účinně chráněno před onemocněním!**

# Klíšť. encefalitida u očkovaných v ČR (předpoklad)

- populace ČR: 24% vakcinovaných - 2 500 000 osob
- z toho 50 000- 100 000 není dostatečně chráněno
- při roční incidenci 7 případů/100 000 obyvatel je **předpoklad: ročně 3-7 případů u vakcinovaných**

**V jiných státech (Švédsko, Německo, Slovinsko, Švýcarsko, Rakousko) – činí podíl průlomových infekcí mezi všemi případy KE 1 % až 6 %.**

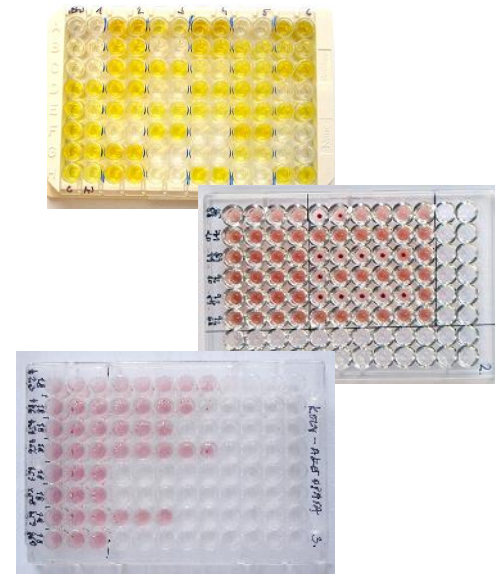


# Diagnostické metody

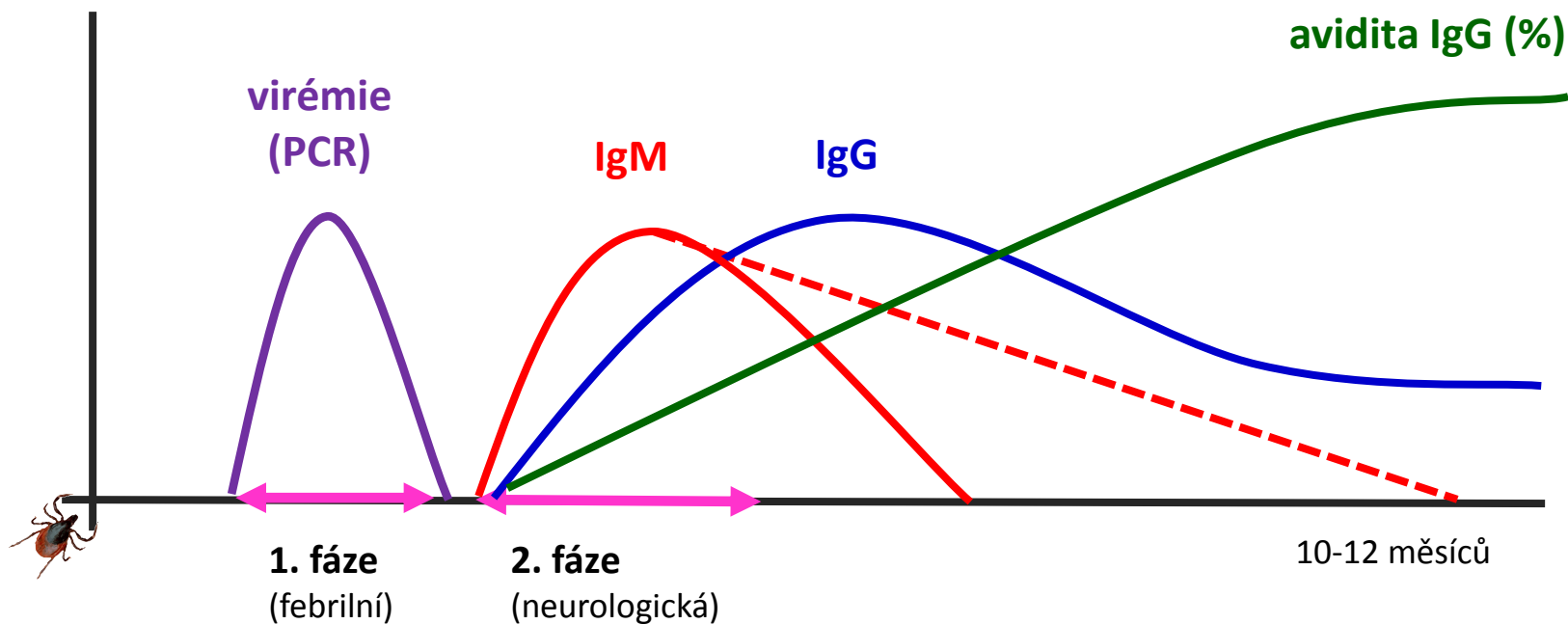
- ~~PCR~~ v séru nebo likvoru: obvykle negativní

# Diagnostické metody

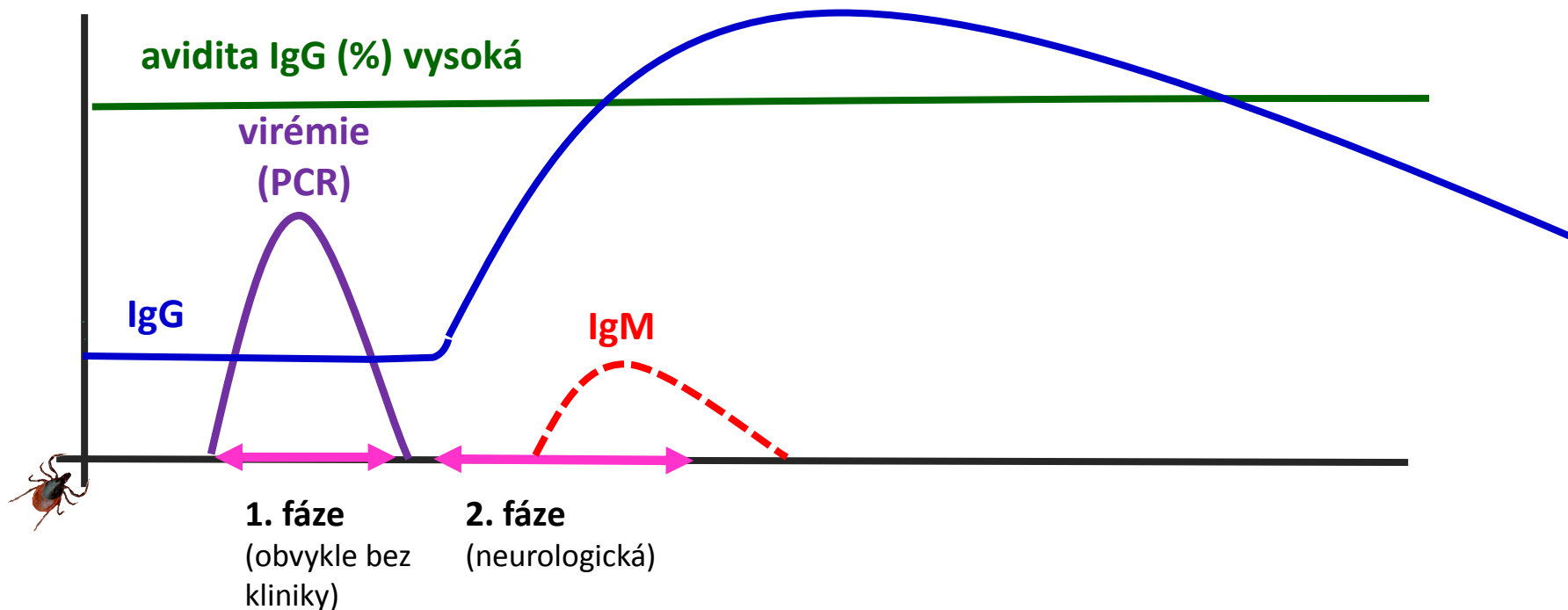
- ~~PCR~~ v séru nebo likvoru: obvykle negativní
- **Průkaz protilátek**
  - ELISA IgG, IgM, avidita IgG
  - KFR (komplement-fixační reakce)
  - VNT (virusneutralizační test)
- vyšetření intrathekální syntézy Ig
- detekce protilátek anti-NS1



# Dynamika diagnostických markerů u klíšťové encefalitidy, primární imunitní odpověď



# Dynamika diagnostických markerů u klíšťové encefalitidy, sekundární imunitní odpověď (vakcinování – průlomové infekce)



# Specifika průlomových infekcí KE

## laboratorní markery

- IgG prudce stoupá od prvních dní nemoci
- IgM nastupuje později a v nižší hladině
- od počátku vysoká avidita IgG
- **Průkazem infekce je signifikantní, minimálně čtyřnásobný, vzestup titru protilátek v párových sérech (ideálně metodou VNT).**

# Specifika průlomových infekcí KE

## klinický průběh

- častěji u starších a imunosuprimovaných osob
- zpravidla monofázický průběh
- častěji těžký průběh u vakcinovaných
  - Hansson et al, CID 2020 (Švédsko)
    - středně těžký nebo těžký průběh u 81 % případů
  - Dobler et al, Clin Microb Inf 2019 (Německo)
    - 2,2 x častěji myelitida a 2,7 x vyšší mortalita
  - Lotric-Furlan et al, J Intern Med 2017 (Slovinsko)
    - signifikantně častější závažný průběh, močová retence, hospit. na JIP, delší doba hospitalizace
    - vyloučení bias věku nebo komorbidit

# Kazuistika

- 11-letá dívka
- OA: solitární ledvina a benigní tumor jater, operace v Brně 2013 – pokousána psem na tváři.
- očkování proti klíšťové encefalitidě FSME-IMMUN
  - 1. dávka 15.9.2005
  - 2. dávka 8.12.2005
  - 3. dávka 2.11.2006
  - přeočkování 5.11.2009
- očkování proti meningokokům
  - 30.5.2005 NEISVAC-C
  - 24.10.2013 MENVEO

# Kazuistika

- **NO:** 3.11. (10 dní po aplikaci Menveo) z plného zdraví bolest hlavy, vertigo, únava, 5.11. horečka 40°C, hospitalizace na DO Opava, odtud překlad na inf. odd. Opava pro susp. aseptickou meningoencefalitidu.  
10.11. progresse stavu, rozvoj **centrální spastické kvadruparesy** s levostrannou prevalencí, **amentní stav**
- **Likvor:** bílk. 0,39, glu 4,4. laktát 1,99, segm. 294...16, lymfo 66...92, herpet. viry, borrelie negat.
- **Sérum:** borrelie WB IgG hraniční, IgM negat.
- **MR mozku:** drobné nespecif. ložisko v levé mozečkové hemisféře
- 17.11. překlad na OPRIP FN Ostrava.



# Kazuistika - vyšetření

- **Neurolog:** psychoorganický syndrom, centrální kvadruparéza s levostrannou prevalencí, bulbární syndrom, mozečkový syndrom, centrální léze n. VII vlevo
- KO, koagulace, urea, ALT, AST, CRP v normě
- **PCR** CMV, EBV, HSV1/2, VZV krev i likvor negativní
- **vyšetření protilátek v krvi:**
  - anti-hantaviry, Coxsackie B1-6, CMV, EBV negat.
  - anti-CMV, EBV negat.
  - HSV, VZV – reaktivní IgM, HHV6 pozit. IgG

# Kazuistika - vyšetření

- Zvažována autoimunitní, paraneoplastická, limbická encefalitida, prionová infekce.
- **MR mozku 11.12.: Progrese nálezu - patologické změny v obou mozečkových hemisférách a v levém thalamu.**
- **EEG: 11.12. těžká difuzní nespecifická abnormita**

# Kazuistika – výsledky sérologie

<b>krev</b>	<b>11.11.</b>	<b>19.11.</b>
anti-KEV KFR	16	>128
anti-KEV VNT	32	512
anti-KEV IgG/ELISA	8,01	14,27
avidita IgG	81%	91%
anti-KEV IgM/ELISA	1,94	5,96
anti-WNV VNT	neg.	4
anti-WNV IgG/NIF	neg.	20
anti-WNV IgM/NIF	neg.	neg.

<b>likvor</b>	<b>11.12.</b>
anti-KEV KFR	4
anti-KEV VNT	MM
anti-KEV IgG/ELISA	9,69
avidita IgG	97%
anti-KEV IgM/ELISA	4,80

# Kazuistika

- Celková délka hospitalizace **2 měsíce**.
- Při rehabilitační, logopedické a psychologické péči postupné zlepšování stavu, při propuštění schopna chůze s dopomocí i zapojení do výuky. Následoval rehabilitační pobyt v lázních Klimkovice.

## Výsledky dalších pacientů s průlomovou infekcí

Pacient SJ	21.6.	2.7.
KFR	16	64
VNT	32	256
IgG	4,96	7,48
avid. IgG	91%	93%
IgM	1,40	6,07

Pacient ZS	24.6.	8.7.
KFR	8	>128
VNT	32	>1024
IgG	5,88	8,67
avid. IgG	86%	93%
IgM	0,91	4,26

Pacient JZ	6.8.	15.8.
KFR	64	256
VNT	64	>1024
IgG	14,14	18,64
avid. IgG	87%	93%
IgM	neg.	1,22

Pacient JL	26.11.	17.12.
KFR	128	>1024
VNT	128	>1024
IgG	13,77	17,53
avid. IgG	80%	94%
IgM	neg.	neg.

# Příčiny selhání očkování ???

- imunodeficit pacienta (i nepoznaný)
- vadná šarže očkovací látky
- špatně skladovaná vakcína (poškození druhově specifických epitopů, obnažení nespecifických epitopů)
- Těžký průběh zpravděpodobně v důsledku ADE (protilátkami zesílený efekt).
  - známý u v. dengue – následná infekce jiným sérotypem viru vede k vyšší virémii a horšímu průběhu onemocnění

# Závěr

- Nutno myslet na možnost kl. encef. i u očkovaných osob.
- Průlomové infekce jsou nejspíše podhodnocené, zřejmě unikají diagnostice při negativitě IgM.
- Ne každá pozitivita IgM je průlomová infekce - může se může jednat o zkříženou reakci s jiným flavivirem – lze odlišit metodou VNT nebo PCR.
- Průběh může být i velmi těžký.
- Chybějící case definice průlomových infekcí.

# Literatura

- Bender A, Jager G, Scheuerer W et al. **Two severe cases of tick-borne encephalitis despite complete active vaccination** – the significance of neutralizing antibodies. *J Neurol* 2004 Mar;251(3):353-4
- Kleiter I, Jilg W, Bogdahn U, Steinbrecher A. **Delayed humoral immunity in a patient with severe tick-borne encephalitis after complete active vaccination.** *Infection* 2007 Feb;35(1):26-9
- Lotric-Furlan S, Avsic-Zupanc T, Strle F. **Tick-borne encephalitis after active immunization.** *Int J Med Microbiol* 2008;298(S1):309-13
- Andersson CR, Vene S, Insulander M et al. **Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis.** *Vaccine* 2010;28:2827-2831
- Müller M, Gruber-Sedlmayr U, Zenz W. **Tick-borne encephalitis: four cases in young vaccinated children.** *Neuropediatrics* 2012;43; PS16\_03
- Huisman W, Martina BE, Rimmelzwaan GF et al. **Vaccine-induced enhancement of viral infections.** *Vaccine* 2009;27 Jan;22(4): 505-12
- Ferenczi E, Ban E, Abraham A et al. **Severe tick-borne encephalitis in a patient previously infected by West Nile virus.** *Scand J Infect Dis* 2008;(April 7):1-3
- 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 Jan 2;70(2):245-251. doi: 10.1093/cid/ciz176. PMID: 30843030; PMCID: PMC6938976.
- Lotrič-Furlan S, Bogovič P, Avšič-Županc T et al. **Tick-borne encephalitis in patients vaccinated against this disease.** *J Intern Med.* 2017 Aug;282(2):142-155. doi: 10.1111/joim.12625. Epub 2017 May 23. PMID: 28440879.
- Dobler G, Kaier K, Hehn P et al. **Tick-borne encephalitis virus vaccination breakthrough infections in Germany: a retrospective analysis from 2001 to 2018.** *Clin Microbiol Infect.* 2020 Aug;26(8):1090.e7-1090.e13. doi: 10.1016/j.cmi.2019.12.001. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31843655.
-



Děkuji za pozornost.

