

Puukentsefaliidi mitu palet

Anne Kallaste¹, Mari Petersen¹, Reili Rebane², Sandra Ütt³, Siiri-Merike Lüüs³, Riina Vibo³, Janika Kõrv³

Eesti Arst 2013;
92(3):134–138

Saabunud toimetusse:
05.08.2012
Avaldamiseks vastu võetud:
01.03.2013
Avaldatud internetis:
31.03.2013

¹TÜ arstiteaduskond,
²Ida-Tallinna Keskaigla
silma- ja nina kliinik,
³TÜ närvikliinik

Kirjavahetajaautor:
Riina Vibo
riina.vibo@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
puukentsefaliit,
puukborrelioos,
puukentsefaliidi antikehad

Puukentsefaliidi viirusnakkus (PE) on äge varieeruva kuluga nakkushaigus, mis levib kesknärvisüsteemi vaid 20–30%-l juhtudest. Enamasti on tegemist kergelt kulgeva haigusega, mis väljendub üldistes infektsiooninähtudes. Haiguse diagnoos kinnitatakse laboratoorselt. Artiklis on antud ülevaade puukentsefaliidist ning analüüsitud kesknärvisüsteemi haaravate PE-vormide esinemissagedust, haiguse kulgu ning diagnostika põhimõtteid TÜ Kliinikumis ravitud patsientidel.

Puukentsefaliidi viirus (PEV) on neurotroopne viirus, mis põhjustab kesknärvisüsteemi haaratusega puukentsefaliiti (PE) haigestumist endeemilistel aladel Euroopast Kagu-Aasiani (1). Euroopas diagnoositakse aastas ligikaudu 3000 PE-juhtu. Haigestumus on suurem Eestis, Leedus ja Sloveenias (2007. aastal üle 10 juhu 100 000 inimese kohta) (2). Aastal 2011 oli Eestis 18,7 PE-juhtu 100 000 inimese kohta (3). Viimastel aastatel on haigestumus puukentsefaliiti kõikjal Euroopas suurenenud, samuti on diagnoositud sporaadilisi haigusjuhte riikides, kus varem puukentsefaliiti ei esinenud, näiteks Norras (2). Põhjuseks peetakse muutusi kliimas, sotsiaal-majanduslikes tegurites, maakasutuses, samuti paranenud diagnostikavõimalusi ja haigusteadlikkuse suurenemist (2, 4). Puukentsefaliidiga võib kaasneda teine sage puukidega leviv haigus, puukborrelioos, mida on Eesti Arstis hiljuti põhjalikult käsitletud (5).

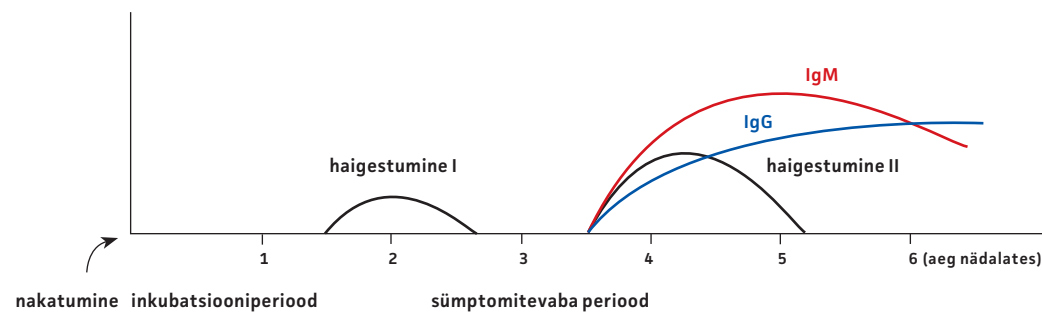
PE-viirusel on kolm alatüüpi: Lääne, Siberi ja Kaug-Ida alatüüp. Lääne alatüübiga nakatumisel on iseloomulik haiguse bifaasiline kulgu. Kaug-Ida alatüüp põhjustab sagedamini raskeid haigestumisi, samas kui Siberi alatüübiga nakatumisel on haiguse kulgu kergem. Siberis on kirjeldatud ka haiguse kroonilist vormi (4). Eestis on eelnimetatud alatüüpidest esindatud kõik kolm, mistõttu esineb erineva kliinilise pildiga PE-haigusjuhte (6).

Nakatumiseks on kaks võimalust: PEVd kandva puugi rünne või pastöriseerimata piima joomine (7). Haiguse inkubatsiooniperiood on keskmiselt 7–14 päeva, millele bifaasilise kulu (Lääne alatüüp) korral järgneb gripilaadsete sümptomitega haigestumine.

Seejärel esineb tavaliselt 2–10päevane asümptomaatiline periood, millele 20–30%-l juhtudest järgneb närvisüsteemi haaratusega haigestumine. Kliiniliselt võib närvisüsteemi levinud PE kulgeda meningiitilise, entsefaliitilise, poliomieliitilise, polüradikuloneuriitilise vormi või nende kombinatsioonina. Suremus varieerub alatüüpide kaupa, olles 1–2% Lääne, 2–3% Siberi ja 20–40% Kaug-Ida alatüübi puhul (2, 4, 7).

PE diagnoos põhineb kliinilisel pildil ja laboratoorsel diagnostikal. Määratakse PEV-vastaseid antikehi (AK) vereseerumist ja/või liikvorist. Selleks kasutatakse ELISA-meetodit (ensüümikaudne immunosorptsioonimeetod) (7–9). IgM-tüüpi AKd on seerumis määratavad juba närvisüsteemi haaratusele viitavate sümptomite algfaasis ning AK-tiiter on maksimaalselt tõusnud 2.–4. nädalal pärast nakatumist. IgG-tüüpi AKd muutuvad määratavaks samal ajal või mõni aeg hiljem. IgM-tüüpi AKde leid jääb eri andmetel positiivseks 6–9 kuuks, samas kui IgG-tüüpi AKd jäävad enamasti positiivseks kogu eluks, tagades eluaegse immuunsuse (kuigi üksikute juhtudel on võimalik ka korduv haigestumine) (8, 10, 11) (vt joonis 1). Närvisüsteemi levinud PEd saab diagnoosida vaid sobiva kliinilise leiu, liikvori pleotsütoosi ning veres/liikvori antikehade (IgM AKd või IgM AKd koos IgG AKdega) koosesinemisel.

Viiruse isoleerimine verest või liikvorist on võimalik ka RT-PCR (pöördranskriptsiooni-polümeraasahelreaktsioon) meetodil, mida praktikas kasutatakse harva, sest positiivset vastust on võimalik saada vaid vireemiaperioodil. Instrumen-



Joonis 1. Puukentsefaliidispsüüfiliste antikehade teke bifaasilise kuluvormi korral.

taalsetel uuringutel nagu magnetresonantstomograafia, kompuutertomograafia, elektroentsefalograafia ning elektroneuromüograafia on tähtsus närvisüsteemi haaratuse täpsustamisel, haiguse kulu jälgimisel ning diferentsiaaldiagnostilistel eesmärkidel, kuid need uuringud ei ole haiguse diagnoosimisel spetsiifilised (7).

PE ravi on sümptomaatiline. Neuroloogilise sümptomaatika ilmumisel on näidustatud haiglaravi, et tagada eluliste näitajate jälgimine ning vajaduse korral sümptomaatiline ravi (4). Ainus tõhus ennetav meetod on vaktsineerimine (7). Näiteks on Austrias 1981. aastal alustatud riikliku vaktsineerimisprogrammiga saavutatud puukentsefaliiti haigestumise oluline vähenemine (2). Enne kampaania algust oli Austrias ca 700 haigusjuhtu aastas, kuid 2007. aastal registreeriti vaid 46 PE-juhtu (2, 4). PE-vaktsiin on inaktiveeritud viiruseid sisaldav vaktsiin, mille efektiivsus ulatub 96%-ni. Immuniseerimist võib lastel alustada alates 12. elukuust, erandjuhtudel ka 6. elukuust. Vaktsineerimisskeem koosneb baasimmuniseerimisest kolme eraldi annusega, pärast esimest doosi veel 1.–3. kuul ja 9.–12. kuul. Seejärel manustatakse esimene revaktsineerimisdosis 3 aasta pärast ning edasi üks doos iga 3 kuni 5 aasta tagant (12).

PE-teemal on ajakirjas Eesti Arst kirjutatud ka varem (8, 10, 12), kuid et haigus on Eestis sage ja sellega puutuvad kokku nii esmatasandi- kui ka eriarstid, siis on põhjust seda teemat taas käsitleda.

Artiklis on analüüsitud kesknärvisüsteemi haaravate erinevate PE haigusvormide esinemissagedust, haiguse kulgu ning diagnostika põhimõtteid Tartu Ülikooli Kliinikumis (TÜK) ravitud patsientidel.

Analüüsitud on retrospektiivselt aastatel 2000–2010 TÜKis ravil viibinud patsientide haiguslugusid. Rahvusvahelise haiguste

klassifikatsiooni 10. väljaande järgi oli käsitletud patsientide diagnoosi kood A84 (puukentsefaliidid (viirusentsefaliidid)).

Nimetatud ajavahemikul viibis TÜKis kokku 266 PE-diagnoosiga patsienti (naisi 43%). Patsientide keskmine vanus oli 43 aastat (2–83 a). Kolmel juhul ei vastanud diagnoosikriteeriumitele (esines küll sobiv haiguse anamnees ja kliiniline pilt, kuid antikehade leid jäi negatiivseks) ning need

Tabel 1. Üldandmed

Sümptomid hospitaliseerimisel, n (%)	
Palavik	255 (97)
Peavalu	241 (92)
Oksendamine/iiveldus	183 (69)
Nõrkus / halb enesetunne	108 (41)
Neuroloogilised sümptomid, n (%)	
Meningeaalsündroom	219 (83)
Teadvushäire,	56 (21)
sh kooma	9 (3)
Treemor	43 (16)
Silmasümptomid (kahelinägemine, nüstagmid)	41 (15)
Tasakaaluhäired	29 (11)
Spastiline hemiparees	14 (5)
Epileptilised hood	21 (8)
Esialgne diagnoos, n (%)	
Puukentsefaliit	219 (82)
Puukborrelioos	3 (1)
Muu	45 (17)
Bifaasiline haigestumine, n (%)	
Keskmine ajavahemik kahe haigestumise vahel päevades	12 (± 4,5)
Haigusvormid, n (%)	
Meningiitiline	165 (62)
Meningoentsefaliitiline	67 (25)
Meningoentsefalomüeliitiline	20 (8)
Entsefaliitiline	10 (4)
Poliomüeliitiline	5 (2)

juhud arvati analüüsist välja. Kahel juhul olid kriteeriumid täidetud osaliselt, kuid kuna tegemist oli poliomüeliitilise haigusvormiga ja patsiendid hospitaliseeriti kõrgema ravi-etapi haiglasse diferentsiaaldiagnostilistel eesmärkidel, on need juhud siiski analüüsi kaasatud. Seega on analüüsitud 263 juhtu.

Puugirünne oli teada 161 (61%) juhul. 8 patsienti (3%) olid haigestunud kitse toorpiima tarvitades. Ligi 90%-l juhtudest haigestuti puukentsefaliiti ajavahemikul maist septembrini, kuid ühel juhul diagnoositi haigus jaanuaris. Andmed haigus-sümptomite, kulu ja haigusvormide kohta on toodud tabelis 1.

Diagnostika

132 (50%) patsiendil olid seerumis positiivsed nii IgM- kui ka IgG-tüüpi AKd ning 121 patsiendil (45%) olid positiivsed vaid IgM-tüüpi AKd. Liikvorianalüüs oli tehtud 248 juhul (93%), kusjuures 108 (41%) patsiendil esinesid liikvoris ka PEV-vastased IgM-tüüpi AKd. Seega kinnitati 253 (95%) patsiendil diagnoos seroloogiliselt. Neil, kellel veres antikehi ei määratud või kellel AK-leid oli negatiivne (n = 10), kinnitati diagnoos 8 juhul liikvori AKde alusel. Kahel juhul leiti veres vaid IgG-tüüpi antikehi. Need olid poliomüeliitilised haigusvormid.

Haiguse kulg

Kolmanda astme intensiivravi vajab 26 patsienti (10%). Haiglaravil viibimise aeg varieerus 1–78 päevani. Keskmiselt viibiti haiglas 10 (± 8) päeva. Haiglaravil viibimise aeg ja intensiivravi vajanute arv haigusvormide järgi on toodud tabelis 2. Koju lahkus 233 (89%) patsienti, teise haiglasse 30 (11%) patsienti ning suri 1 patsient. Surmaga lõppenud haigusjuhu korral diagnoositi lahangu müokardiit, ja sel patsiendil oli diagnoositud nii PE kui ka borrelioos.

Kõik haigusjuhud jagati sümptomeid, haiguse kulgu ning patsiendi seisundit

hinnates subjektiivse hinnangu alusel kergeks, keskmiseks või raskeks. Juhul kui patsiendil olid vaid üldsümptomid ja tagasihoidlik neuroloogiline leid, oli tegemist kerge haigestumisega. Kui üldsümptomid ja/või neuroloogiline leid olid väljendunud, oli tegemist keskmise raskusega haigestumisega. Intensiivravi vajanud patsiendid klassifitseeriti raske kuluga haigusjuhtudeks. Ootuspäraselt selgus, et kergeim kulg on meningiitilisel ning raskeim poliomüeliitilisel ja meningoentsefalomüeliitilisel vormil. Joonisel 2 on toodud haigus-sümptomite raskus haiguse kõrgpunktis haigusvormide kaupa.

Puukborrelioosi kaasumine

Kaasuva haigusega diagnoositi puukborrelioosi 15 patsiendil. Neist 20% vajab ravi jätkamist teises haiglas. Seega esinesid neil haigus-sümptomid pikema aja vältel kui PE monoinfektsiooni põdenutel (11%). Puukborrelioosi ning PE koosinemise korral olid haigus-sümptomid kergemad kui ainult PE korral, seevastu paranemine oli koinfektsiooni korral halvem.

Antibakteriaalne ravi

Antibakteriaalset (AB) ravi, mis ei ole puukentsefaliidi korral näidustatud, rakendati enne hospitaliseerimist 61 (23%) patsiendil. Sagedasim AB-ravi oletatav näidustus oli puukborrelioos, mis realselt esines vaid 15 patsiendil. Neist 14 sai AB-ravi (23% kõigist AB-ravi saanutest). Lisaks kahtlustati puukborrelioosi enne hospitaliseerimist veel 3 patsiendil, kellele seetõttu määrati ka antibiootikumravi. Neil pandud diagnoos haiglas kinnitust ei leidnud.

Muu kaasuva haiguse tõttu sai antibiootikume 2 patsienti. Samuti sai enne hospitaliseerimist ning PE diagnoosimist AB-ravi muu ebaselge haigestumise tõttu veel 10 patsienti. Ülejäänul 34 (56%) juhul jäi haiguslugude põhjal AB-ravi määramise näidustus ebaselgeks.

Tabel 2. Haiglaravil viibimise aeg puukentsefaliidi (PE) haigusvormi järgi

(PE) haigusvorm	Juhtude arv	Keskmine haiglaravil viibimise aeg päevades	Intensiivravi vajanute arv (osakaal %-des)
meningoentsefalomüeliitiline	20	24,9	11 (55)
poliomüeliitiline	5	13,5	0 (0)
meningoentsefaliitiline	66	11,4	13 (19)
entsefaliitiline	10	8,6	1 (10)
meningiitiline	163	7,6	1 (0,5)

KOKKUVÕTE

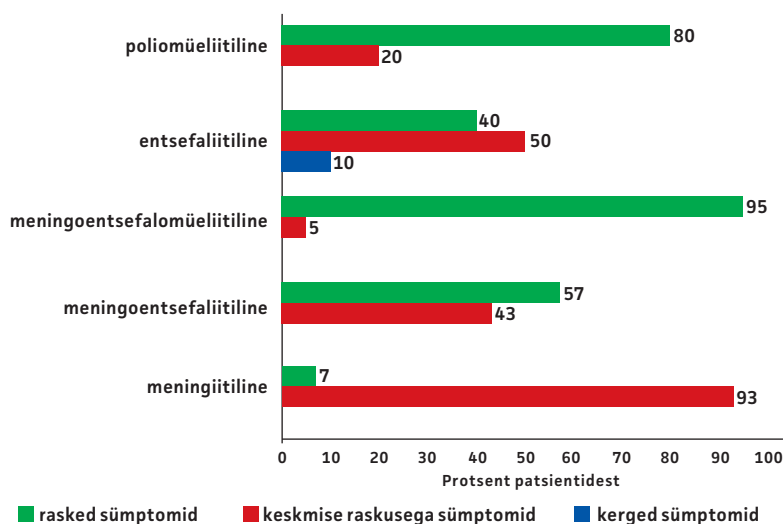
Kuna Eesti asub PE endeemilises piirkonnas, kus haigestumine kevadsuvisel hooajal on võrdlemisi sage, on oluline tunda haiguse kliinilist pilti ja diagnoosimise põhimõtteid.

Kuigi epidemioloogiline ekspositsioon abistab oluliselt PE diagnoosimist, puudub kuni 1/3-l juhtudest puugiründe kohta anamnees (11). PE kliiniline leid ei ole haigusspetsiifiline. Seega tuleb puukentsefaliidi võimalikku esinemist arvestada ka puugiründe olemasoluta ning küsida ka toorpiima tarvitamise kohta.

Kõige sagedasemateks kaebusteks PE korral on peavalu ja palavik. Poolas korraldatud retrospektiivse uuringu tulemusel saadi nende sümptomite esinemissageduseks vastavalt 84% ja 81% (14). Kuna PE sagedasemad sümptomid on mittespetsiifilised, võib see diagnoosimisel põhjustada raskusi. Seega tulevad diferentsiaaldiagnostilisel arvesse erinevad haigused – puugiekspositsiooni korral kõige sagedamini puukborrelioos (7) –, mistõttu võidakse rakendada mittevajalikku antibiootikumravi, nagu näitas ka haigusjuhtude analüüs. Oluline on silmas pidada, et puukborrelioosi diagnoos põhineb spetsiifiliste kliiniliste sümptomite/sündroomide (närvüsteemi-, naha-, südame-, silmakahjustuse või luu- ja liigeseaparaadi kahjustuse) esinemisel. Laboratoorsed uuringud on vajalikud kliinilise leiu kinnitamiseks (5).

PE kliiniline kulgu on seotud viiruse alatüübiga, millesse haigestutakse. Nii Eestis kui ka Lätis on esindatud kõik kolm viiruse alatüüpi (15), kuid näiteks Saksamaal on kirjeldatud vaid Lääne alatüübi esinemist (17). Viiruse alatüüpide erinev levik ning esinemissagedus võib olla üheks põhjuseks, miks neuroloogiline sümptomaatika ning erinevate haigusvormide esinemissagedus teistes riikides on Eestiga võrreldes erinev (15–17). Sellele viitab näiteks Lääne alatüübile iseloomuliku bifaasilise haigestumise erinev esinemissagedus: meie analüüsis 36%, Lätis 55% (15) ja Saksamaal 74% (17).

PE diagnoositakse kliinilise pildi ja seerumis esinevate spetsiifiliste AKde alusel. Närvüsteemi levinud PE diagnoositakse kliinilise pildi, liikvori pleotsütoosi ning spetsiifiliste AKde koosesinemisel. PE diagnoos on seroloogiliselt kindel vaid siis, kui seerumis esinevad PEV-vastased IgM-



Joonis 2. Puukentsefaliidi sümptomite raskusaste haiguse kõrgpunktis haiguse alavormide kaupa.

tüüpi AKd või nii IgM- kui ka IgG-tüüpi AKd. Kui AK-leid seerumis on negatiivne, kuid kliinilise leiu alusel on kindel PE-kahtlus, tuleks teha AKde kordusanalüüs 10 päeva möödudes (8, 11). Ainult positiivne IgG-tüüpi AKde leid (mida meie analüüsitud haigusjuhtude hulgas esines 2 patsiendil) võib viidata hoopis varasemale vaktsineerimisele, infektsiooni läbipõdemisele või ristreaktsioonile teiste flaviviiruste antikehadega (11). Seetõttu ei saa ainult seerumi ja/või liikvori positiivsete IgG-tüüpi antikehade esinemisel PED diagnoosida. Samas oli meie valimis selle leiuga patsientidel poliomüeliitiline haiguspilt ning on võimalik, et sümptomite kujunemise ajaks olid IgM-tüüpi antikehad muutunud juba negatiivseks.

Närvüsteemi haaratusega PE diagnostikas on olulisel kohal liikvorianalüüs ja seega ilma liikvorit uurimata ei ole vastav diagnoos kohane.

Meie PE-haigusvormide analüüs näitab, et Eestis esinevad ilmselt erinevad PEV alatüübid. Samuti on oluline eristada PE eri haigusvorme, kuna osal vormidel on tendents kulgeda raskemalt (poliomüeliitiline, meningoentsefalomüeliitiline). Kuigi puudub spetsiifiline ravi, on õigeaegne diagnoosimine ja adekvaatne sümptomaatiline ravi nende patsientide käsitluses olulisel kohal.

Analüüsis ei käsitletud PE haigestumise ning läbipõdemise kaugtulemusi. Kirjanduses on siiski viiteid, et olenevalt haigusvormist võib kuni kolmandikul patsientidest esineda pikaajalisi terviseprobleeme (18).

FAKTE PUUKENTSEFALIIDI KOHTA

- Kevadest sügiseni tuleb gripilaadsete sümptomite esinemise korral mõelda puukentsefaliidile ka juhul, kui puudub teadaolev puugirünne.
- Puukentsefaliiti diagnoositakse spetsiifiliste antikehade määramisega seerumist ja/või liikvorist. Esmased antikehad on veres määratavad 2–4 nädalat pärast puugirünnet või üldsümptomite teket. Seetõttu ei välista liiga varajase diagnostika puhul antikehade puudumine PE esinemist, kuna antikehad ei ole jõudnud veel tekkida.
- Närvisüsteemi levinud PEd on võimalik diagnoosida vaid sobiva kliinilise leiu, liikvori pleotsütoosi ja antikehade koosinemisel.
- Närvisüsteemi haaratusega kulgeb ainult 20–30% haigusjuhtudest.
- PE õigeaegne diagnostika aitab vältida mittevajalikku antibiootikumravi.
- PE on ennetatav õigeaegse vaktsineerimisega.
- PE läbipõdemine annab eluaegse immuunsuse (üksikutel juhtudel on siiski võimalik korduv haigestumine).

The aim of this study was to give an overview of TBE and the principles of diagnosis and treatment based on patient case analysis from Tartu University Hospital.

The retrospective study included 267 cases from Tartu University Hospital over a period of 11 years (2000–2010). The history of tick bite was known in 61% of the cases and TBE was the initial diagnosis in 89% of the cases. The most common symptoms were fever (97%) and headache (92%). In the majority of the patients, the disease presented itself as meningitis (62%) or meningoencephalitis (25%). In 50% of the cases, specific antibodies (both IgM and IgG) were found in the serum. The diagnosis was confirmed with cerebrospinal fluid (CSF) antibodies in 41% of the cases. Co-infection with Lyme's disease occurred in 15 (5%) patients.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Ruzek D, Vancova M, Tesarova M, et al. Morphological changes in human neural cells following tick-borne encephalitis virus infection. *Journal of General Virology*. 2009;90:1649–58.
2. Donoso Mantke O, Schädler R, Niedrig M. A survey on cases of tick-borne encephalitis in European countries. *Eurosurveillance*. 2008;13.
3. Terviseamet. Nakkushaiguste registreerimine Eestis 2011.a. Tallinn, Terviseamet 2012.
4. Mansfield KL, Johnson N, Phipps LP, Stephenson JR, Fooks AR, Solomon T. Tick-borne encephalitis virus – a review of an emerging zoonosis. *J Gen Virol* 2009;90:1781–94.
5. Prück T, Maimets M, Lutsar I. Lyme'i tõve nüüdisaegne diagnostika ja ravi. *Eesti Arst* 2012;91:141–7.
6. Golovljova I, Vene S, Sjölander KB, et al. Characterization of tick-borne encephalitis virus from Estonia. *Journal of Medical Virology* 2004;74:580–8.
7. Prück T, Vasilenko V, Kisand K, Kisand K. Puukidega levivad infektsioonid Eestis. *Tartu, TÜ kirjastus* 2004:33–56
8. Krikmann Ü, Kalbe I, Lüüs SM jt. Puukentsefaliit – sage närvisüsteemi viirushaigus. *Eesti Arst* 2007;86:273–6.
9. Ühendlabori käsiraamat. *Tartu Ülikooli Kliinikum*; 2011. a.
10. Gustafson R. Puukentsefaliit – raske haigus. *Eesti Arst* 2002;81:227–30.
11. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2003;21:S1/36–S1/40.
12. Puukentsefaliit lapseas – konsensus 2004. *Eest Arst* 2004;83:309–11.
13. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville Md; 1976:217–22.
14. Czupryna P, Moniuszko A, Pancewicz SA, et al. Tick-borne encephalitis in Poland in years 1993–2008 – epidemiology and clinical presentation. A retrospective study of 687 patients. *Eur J Neurol* 2011;18:673–9.
15. Logina I, Krumina A, Karelis G, et al. Clinical features of double infection with tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis transmitted by tick bite. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1350–3.
16. Karelis G, Bormane A, Logina I, et al. Tick-borne encephalitis in Latvia 1973–2009: epidemiology, clinical features and sequelae. *Euro J Neurol* 2012;19:62–8.
17. 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.
18. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet* 2008;371:1861–9.

SUMMARY

Many faces of tick-borne encephalitis

Anne Kallaste¹, Mari Petersen¹, Reili Rebane², Sandra Ütt³, Siiri-Merike Lüüs³, Riina Vibo³, Janika Kõrv³

Tick-borne encephalitis (TBE) is an acute disease which presents itself in a diverse manner. Although named encephalitis, the nervous system is affected only in 20–30% of the patients. In the presence of typical clinical symptoms, the diagnosis of TBE is confirmed by specific antibodies in the blood and/or cerebrospinal fluid. Usually, TBE is not a severe disease. However, in serious cases prompt correct diagnosis and intensive care are important.

¹ Faculty of Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia

² Eye Clinic, East-Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia

³ Department of Neurology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to: Riina Vibo
riina.vibo@kliinikum.ee

Keywords: tick-borne encephalitis, tick-borne borreliosis, cerebrospinal fluid antibodies