

Tekenencefalitis: een lastige diagnose

Vishal Hira, Johan H.J. Reimerink

Samenvatting

In juni 2016 maakte het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu bekend dat er in Nederland teken waren gevonden met het tekenencefalitisvirus. Kort daarna werden de eerste twee patiënten met autochtone tekenencefalitis (TBE) gediagnosticeerd. De diagnose TBE is lastig te stellen. Hoewel er gewoonlijk een specifiek bifasisch beloop optreedt, zijn de klinische verschijnselen aspecifiek. Voor de diagnose is men vooral aangewezen op microbiologische technieken, die echter ook hun beperkingen hebben. Moleculaire technieken zijn doorgaans niet bruikbaar, omdat het virus meestal niet meer aantoonbaar is als de patiënt zich presenteert. Serologie kampt met kruisreactiviteit met andere flavivirussen. De juiste combinatie van anamnese, kliniek en laboratoriumdiagnostiek is daarom noodzakelijk voor het stellen van de diagnose TBE.

Abstract

In June 2016, the National Institute for Public Health and the Environment reported that ticks infected with the tick-borne encephalitis virus had been found in the Netherlands. Shortly thereafter, the first two patients with autochthonous tick-borne encephalitis (TBE) were diagnosed. TBE is hard to diagnose. Although there usually is a typical biphasic presentation, clinical symptoms are non-specific. Therefore, the use of microbiological techniques is necessary to confirm the diagnosis, but these also have their limitations. Molecular techniques are often not useful, as the virus is not detectable anymore at patient presentation. Serology is hampered by cross-reactivity with other flaviviruses. The correct combination of patient history, clinical symptoms and laboratory diagnostics is therefore necessary for the diagnosis of TBE.

Inleiding

Tekenencefalitis (tick-borne encephalitis, TBE), ook wel bekend als Frühsommer-Meningoenzephalitis is een ziekte van het centrale zenuwstelsel die door het tekenencefalitisvirus (TBEv) wordt veroorzaakt. Het TBEv behoort tot de familie van de flavivirussen en wordt, zoals de naam al zegt, door teken overgedragen op de mens. In Europa komt voornamelijk de tekensoort *Ixodes ricinus* voor, die verantwoordelijk is voor het overdragen van de Europese variant, TBEv-EU. Naast de Europese variant komen er nog twee subtypes voor, namelijk het Siberische en het verre-oostensubtype, met elk hun eigen klinische kenmerken.^{1,2} Deze twee subtypes worden door andere teken overgedragen en komen in West-Europa niet voor. Dit artikel zal zich daarom alleen op het Europese subtype richten. Er werd lange tijd gedacht dat TBEv niet voorkwam in Nederland, wat leek te worden bevestigd in een studie uit 2005.³ De in Nederland gediagnosticeerde gevallen van TBE leken tot 2016 altijd in het buitenland te zijn opgelopen.⁴ In juni 2016 maakte het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) bekend dat er TBEv was gevonden in *Ixodes ricinus*-teken op de Sallandse Heuvelrug.⁵ In juli werd de eerste patiënt met autochtone TBE gediagnosticeerd, een wandelaar die op de Utrechtse Heuvelrug had gewandeld en door een teek was gebeten.⁶ Kort daarna volgde de tweede patiënt,

J.H.J. Reimerink, onderzoeker, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding (CIb), Bilthoven.
Correspondentieadres: V. Hira, arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Groene Hart Ziekenhuis, Gouda, e-mail: vishal.hira@ghz.nl.

die aan de rand van de Sallandse Heuvelrug woonde.⁷ Aangezien het aannemelijk is dat er in de toekomst meer autochtone TBE-gevallen zullen zijn, geven wij hier kort een overzicht van de diagnostische kenmerken en mogelijkheden voor TBE in Nederland. De diagnostiek naar TBEv wordt in Nederland aangeboden door het RIVM en het Erasmus MC.

Kliniek

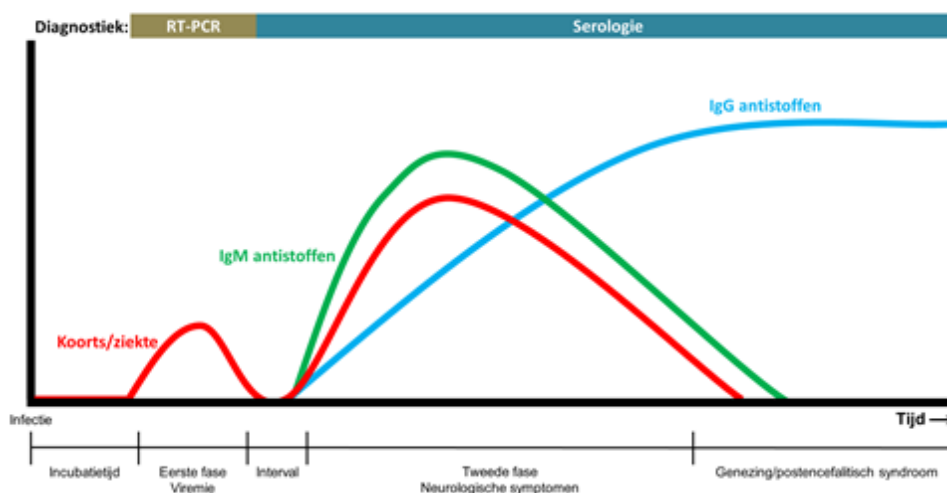
De klinische symptomen van TBE kunnen zeer gevarieerd en aspecifiek zijn. Het ziektebeloop van TBE wordt bij ongeveer drie kwart van de patiënten wel gekenmerkt door een typisch bifasisch beloop. Na een incubatieperiode van gemiddeld acht dagen (2 tot 28 dagen) begint de eerste ziekteperiode met griepachtige klachten zoals koorts, vermoeidheid en (hoofd)pijn. Deze periode houdt gemiddeld vijf dagen (2 tot 10 dagen) aan en wordt gevolgd door een asymptomatische periode van ongeveer zeven dagen (1 tot 21 dagen), waarna in ongeveer 70 procent van de gevallen de tweede fase met neurologische klachten begint.^{8,9} TBE-patiënten die medische hulp zoeken, zullen zich meestal in deze fase bij de huisarts of in het ziekenhuis melden. Deze tweede fase kan enkele weken duren, waarbij de patiënt zich kan presenteren met verschillende neurologische ziektebeelden, zoals meningitis, meningo-encefalitis of meningo-encefalomyelitis.⁸ Ongeveer de helft van de patiënten zal neurologische restverschijnselen houden, die kunnen variëren van lichte hoofdpijn

tot ernstig invaliderende klachten als parese en doofheid. Minder dan 2 procent van de patiënten komt te overlijden aan de infectie.¹⁰ Terwijl de patiënt zich kan presenteren met verschillende neurologische ziektebeelden en er op de radiologische beelden geen afwijkingen zichtbaar hoeven te zijn, is er in de liquor vaak sprake van een matige pleiocytose (100 tot 300 cellen/ μ l), waarbij er opvallend genoeg meer segmentkernige granulocyten (60 tot 70 procent) dan lymfocyten (30 tot 40 procent) aanwezig zijn. De sensitiviteit en specificiteit van dit liquorbeeld zijn echter niet hoog genoeg om TBE uit te kunnen sluiten of aan te kunnen tonen.^{11,12}

Diagnose

Vanwege de aspecificiteit van de klinische symptomen is de diagnose TBE moeilijk te stellen. Microbiologisch onderzoek naar TBEv is daarom essentieel. Voor de detectie van TBEv zijn verschillende technieken beschikbaar, zoals serologie, reverse-transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) en viruskweek. Zoals bij vrijwel alle andere virale infecties is de viruskweek ook voor de diagnostiek van TBE obsoleet geworden en vervangen door moleculaire diagnostiek. Deze blijkt in de praktijk echter minder geschikt voor de diagnose TBE, aangezien er wordt aangenomen dat de meeste patiënten zich pas in het ziekenhuis melden als ze neurologische klachten hebben, terwijl het virus in deze fase niet meer detecteerbaar is (*figuur 1*). Voor de diagnostiek van TBE zal men

Figuur 1. Bifasisch beloop van een TBEv-infectie en diagnostische mogelijkheden tijdens de verschillende fases.



in de meeste gevallen aangewezen zijn op serologie. Ook serologische technieken hebben echter beperkingen, met name door kruisreactiviteit met andere flavivirussen.¹³ In het verleden werd de diagnose TBE in de

Tabel 1. EU-criteria voor het indelen van TBE-gevallen.¹⁴

Klinische criteria

Elke persoon met symptomen van ontsteking van het centrale zenuwstelsel (bv. meningitis, meningo-encefalitis, encefalomyelitis, encefaloradiculitis).

Laboratoriumcriteria(*)

- Laboratoriumcriteria voor de bevestiging van gevallen: Ten minste een van de volgende vijf :
 - > TBE-specifiek IgM EN IgG-antistoffen in bloed;
 - > TBE-specifieke IgM-antistoffen in liquor;
 - > seroconversie of verviervoudiging van TBE-specifieke antistoffen in gepaarde serummonsters;
 - > detectie van nucleïnezuur van TBE-virus in een klinisch monster;
 - > isolatie van TBE-virus uit een klinisch monster.
- Laboratoriumcriteria voor een waarschijnlijk geval
Detectie van TBE-specifieke IgM-antistoffen in een uniek serummonster.

Epidemiologische criteria

Blootstelling aan een gemeenschappelijke bron (ongepasteuriseerde zuivelproducten).

Indeling van gevallen

A. **Mogelijk** geval: n.v.t.

B. **Waarschijnlijk** geval:

- > Elke persoon die aan de klinische criteria en de laboratoriumcriteria voor een waarschijnlijk geval voldoet; of
- > Elke persoon die aan de klinische criteria voldoet, met een epidemiologisch verband.

C. **Bevestigd** geval:

Elke persoon die aan de klinische criteria en de laboratoriumcriteria voor de bevestiging van gevallen voldoet.

*) Serologische resultaten moeten worden geïnterpreteerd in het licht van de vaccinatiestatus of eerdere blootstelling aan andere flavivirale infecties. Bevestigde gevallen in dergelijke situaties moeten door middel van serumneutralisatieassay of andere soortgelijke assays worden gevalideerd.

verschillende landen in Europa gesteld op basis van uiteenlopende criteria, wat vergelijkingen en validatie lastig maakte.¹ In 2012 heeft de Europese Commissie een Europese casusdefinitie opgesteld. In deze definitie wordt onderscheid gemaakt tussen een waarschijnlijke (probable) en een bevestigde/bewezen (confirmed) TBEv-infectie op basis van klinische, laboratorium- en epidemiologische criteria (tabel 1). Voor een bewezen TBE dient de patiënt te voldoen aan de klinische criteria en de laboratoriumcriteria voor een bewezen infectie.¹⁴

Serologie

Serologie kan worden uitgevoerd op bloed en liquor. In bloed zijn IgM- en IgG-antistoffen tegen TBEv aantoonbaar vanaf het begin (0 tot 6 dagen) van de tweede fase. IgM piekt in bloed na één tot twee weken, maar kan enkele maanden aantoonbaar blijven, IgG blijft levenslang aanwezig.^{11,12} Antistoffen in de liquor zijn bij eerste presentatie slechts in de helft van de gevallen aanwezig, maar 10 dagen na het begin van de klachten zijn ze in de meeste gevallen aantoonbaar.¹¹ De aanwezigheid van IgG en met name IgM in de liquor draagt sterk bij aan de diagnose TBE. De afwezigheid van antistoffen in de liquor is echter relatief zeldzaam, maar sluit een TBEv-infectie niet uit.^{12,15} Om foutpositieve uitslagen door lekkage vanuit het perifere bloed te voorkomen, is het uiteraard van belang om de antistoftiters in liquor te relateren aan de titers in het serum door het bepalen van de indexserologie.¹⁶

De meeste commercieel verkrijgbare serologische ELISA-assays zijn gebaseerd op het belangrijkste structurele E-eiwit van TBEv. De sensitiviteit van deze ELISA's is hoog, maar omdat de E-eiwitten van de verschillende flavivirussen veel overeenkomsten vertonen is de specificiteit vaak laag, met name voor de IgG-antistoffen.

Vanwege de grote kans op kruisreactiviteit bij flavivirussen dienen eerdere vaccinaties tegen en blootstelling aan andere flavivirussen te worden meegenomen in de interpretatie van de serologie. Aangezien IgM in serum mogelijk tot zelfs 10 maanden positief zou kunnen blijven, dient er in

de anamnese specifiek te worden gevraagd naar vaccinaties en reizen.¹⁰ IgG kan levenslang aanwezig blijven, dus indien alleen IgG aanwezig is, zal de diagnose moeten worden gesteld door een viervoudige titerstijging aan te tonen. Een solitair-positieve IgM in het bloed is zeldzaam en ook dan zal vervolgs serum moeten worden getest om een seroconversie voor IgG aan te tonen.¹¹ Wanneer er sprake is van mogelijke kruisreactiviteit of indien de patiënt geïnfecteerd zou zijn in een niet-endemisch gebied voor TBEv, dient positieve serologie te worden met een virusneutralisatietest (VNT).¹¹ Hoewel Nederland strikt genomen endemisch gebied is, is toch aan te raden om positieve serologie te bevestigen met VNT, vanwege de nog onbekende epidemiologie.

Moleculaire diagnostiek

RT-PCR heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit, maar aangezien de patiënt alleen viremisch is in de eerste fase van de ziekte en TBEv-RNA dus niet meer aantoonbaar is in bloed of liquor in de tweede fase, is de bruikbaarheid van RT-PCR voor de diagnostiek zeer beperkt (*figuur 1*).^{11,17} Recent werd echter wel TBEv-RNA aangetoond in de urine van een patiënt tijdens de tweede fase van de ziekte.¹⁸ Dit zou betekenen dat onderzoek van urine mogelijk een plaats heeft in de diagnostiek van TBE en eventueel andere flavivirussen, maar de precieze waarde hiervan moet nog worden bepaald. Moleculaire technieken kunnen een aanvulling zijn op de diagnostiek als de teek die de patiënt heeft gebeten, beschikbaar is. Recent zijn twee gevallen, waaronder de eerste Nederlandse, beschreven waarbij de teek TBEv positief was bevonden in de RT-PCR.^{6,19} Een Zweedse studie toonde echter aan dat er serologisch en klinisch aanwijzingen kunnen zijn voor een infectie met TBEv, terwijl de verwijderde teek negatief is. een beet van een positieve teek niet altijd tot ziekte te leiden.²⁰ Dit betekent dat een positieve of negatieve RT-PCR uitgevoerd op de teek niet bewijzend kan zijn voor het al dan niet stellen van de diagnose TBE, maar hooguit aanvullend.

Tot slot

Hoewel TBE een nieuw ziektebeeld is in Nederland en het erg moeilijk kan zijn om de diagnose te stellen, zijn er anamnestic, klinisch en laboratoriumdiagnostisch enkele kenmerken die kunnen helpen bij het stellen van de diagnose. Wanneer gedacht wordt aan TBE, is het belangrijk om er zeker van te zijn dat er klinisch sprake is van een ontsteking van het centraal zenuwstelsel, waarbij een lichte pleiocytose met overwegend segmentkernige granulocyten passend kan zijn. In de anamnese dient te worden gevraagd naar een tekenbeet in de afgelopen drie maanden en een bifasisch beloop van de ziekte, maar ook naar vaccinaties, en dient er een goede reisanamnese te worden afgenomen. Anti-TBEv-IgM en IgG-antistoffen in het bloed en zeker in de liquor kunnen een bewijs zijn voor een TBEv-infectie, evenals een positieve RT-PCR op klinisch materiaal. Er kan serologisch echter kruisreactiviteit optreden bij eerdere vaccinatie tegen flavivirussen en bij eerdere reizen naar gebieden waar flavivirussen endemisch zijn. Een VNT kan in de meeste gevallen uitsluitend geven. RT-PCR op bloed en liquor is vrijwel uitsluitend positief in de eerste fase van de ziekte en draagt weinig bij als de patiënt zich in de tweede fase presenteert. RT-PCR op urine zou echter wel positief kunnen zijn. Als de patiënt de teek heeft bewaard, kan RT-PCR hierop ondersteunen bij de diagnostiek. Tot slot dient te worden opgemerkt dat een TBEv-infectie enkele specifieke kenmerken heeft, die zeker niet altijd aanwezig hoeven te zijn.

Meer informatie:

- de LCI-richtlijn geeft een overzicht van TBE. Zie: www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties.

Referenties

1. Control ECfDPa. Epidemiological situation of tick-borne encephalitis in the European Union and European Free Trade Association countries. Stockholm: ECDC, 2012.
2. Imhoff M, Hagedorn P, Schulze Y, et al. Review: Sentinels of tick-borne encephalitis risk. *Ticks and Tick-borne Diseases* 2015;6:592-600.
3. van der Poel WH, van der Heide R, Bakker D, et al. Attempt to detect evidence for tick-borne encephalitis virus in ticks and mammalian wildlife in The Netherlands. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2005;5:58-64.
4. Reusken C, Reimerink J, Verduin C, et al. Case report: tick-borne encephalitis in two Dutch travellers returning from Austria, Netherlands, July and August 2011. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2011;16.

5. Setareh Jahfari, Ankje de Vries, Jolianne M. Rijks, et al. Tick-Borne Encephalitis Virus in Ticks and Roe Deer, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2017;23:1028-30.
6. de Graaf JA, Reimerink JH, Voorn GP, et al. First human case of tick-borne encephalitis virus infection acquired in the Netherlands, July 2016. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2016;21
7. Weststrate AC, Knapen D, Laverman GD, et al. Increasing evidence of tick-borne encephalitis (TBE) virus transmission, the Netherlands, June 2016. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2017;22.
8. Haglund M, Gunther G. Tick-borne encephalitis--pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. *Vaccine* 2003;21 Suppl 1:S11-8.
9. Kunze U. Tick-borne encephalitis--still on the map: Report of the 18th annual meeting of the international scientific working group on tick-borne encephalitis (ISW-TBE). *Ticks and Tick-borne Diseases* 2016.
10. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World J Clin Cases* 2015;3:430-41.
11. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2003;21 Suppl 1:S36-40.
12. Kaiser R, Holzmann H. Laboratory findings in tick-borne encephalitis--correlation with clinical outcome. *Infection* 2000;28:78-84.
13. Klaus C, Ziegler U, Kalthoff D, et al. Tick-borne encephalitis virus (TBEV) - findings on cross reactivity and longevity of TBEV antibodies in animal sera. *BMC Veterinary Research* 2014;10:78.
14. European Commission. Commission Implementing Decision of 8 August 2012 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council (2012/506/EU). *Official Journal of the European Union*. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 27.9.2012:L262. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/JOHtml.do?uri=OJ:L:2012:262:SOM:EN:HTML>.
15. Hira V, Rockx B. Human Tick-Borne Encephalitis, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2017;23:169.
16. de Groot-Mijnes JDF, Wensing AMJ. Indexserologie: "A tale of two compartments". *Ned Tijdschr Med Microbiol*. 2013;21:113-8.
17. Schwaiger M, Cassinotti P. Development of a quantitative real-time RT-PCR assay with internal control for the laboratory detection of tick borne encephalitis virus (TBEV) RNA. *J Clin Virol* 2003;27:136-45.
18. Veje M, Studahl M, Norberg P, et al. Detection of tick-borne encephalitis virus RNA in urine. *J Clin Microb* 2014;52:4111-2.
19. Henningsson AJ, Lindqvist R, Norberg P, et al. Human Tick-Borne Encephalitis and Characterization of Virus from Biting Tick. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1485-7.
20. Lindblom P, Wilhelmsson P, Fryland L, et al. Tick-borne encephalitis virus in ticks detached from humans and follow-up of serological and clinical response. *Ticks and Tick-borne Diseases* 2014;5:21-8.