

# Misstänkt koppling mellan enterovirus D68 och akut slapp myelit hos svenska barn

## ANSAMLING AV FALL UNDER NÅGRA VECKOR HÖSTEN 2016

Utrotningen av poliovirus har varit framgångsrik, och akut slapp paralis orsakad av polio är numera begränsad till ett fåtal länder. Andra virus som kan orsaka en poliolik sjukdomsbild är bl a vissa enterovirus (andra än polio) och flavivirus (nilfeber, japansk B-encefalit) [1]. Under 2014 inträffade ett globalt utbrott av enterovirus D68 (EV-D68), som orsakade framför allt svåra luftvägssymtom hos barn [2]. I samband med utbrottet i USA uppmärksammades ett oväntat stort antal fall med allvarliga neurologiska symtom inklusive akut slapp myelit [1]. Det har rapporterats en ökning av fall med akut slapp myelit hos barn under perioder när man samtidigt påvisat hög förekomst av EV-D68 i luftvägsprov [3].

Under 2015 sjönk antalet verifierade fall av EV-D68 i både Nordamerika och Europa, men under sommaren och hösten 2016 rapporterades utbrott med svåra luftvägsinfektioner och samtidigt ett ökat antal fall av akut slapp myelit i både USA och Europa.

### Klinisk bild och undersökningsfynd

Den kliniska bilden hos de 120 fall (107 barn) av akut slapp myelit som inträffade i USA under perioden 2012–2015 är väldokumenterad [4]. Hos flera av fallen påvisades EV-D68 men inga andra agens, trots omfattande provtagning. Sjukdomsbilden var betydligt vanligare hos barn (medianålder 7 år) och debuterade oftast efter en luftvägsinfektion. De dominerande symtomen var svaghet i en eller flera extremiteter, vilken utvecklades inom timmar till några dygn. Nacksmärta och ibland också smärta i den påverkade extremiteten förekom.

Oftast var symtomen rent motoriska med utsläckt reflexer och total slapphet eller nedsatt motorisk kraft men bevarad sensorik. Asymmetrisk utbredning var vanlig, och övre extremiteter var mer påverkade än nedre. Hos ca 25 procent förekom kranialnervspåverkan med huvudsakligen bulbära symtom som

**Olof Bjerin**, speciallistläkare, neuropediatriska verksamheten, Astrid Lindgrens barnsjukhus  
 ● olof.bjerin@sil.se

**Gerald Cooray**, ST-läkare, klinisk neurofysiologi

**Daniel Martín Muñoz**, bitr överläkare, neuroradiologiska verksamheten; samtliga Karolinska universitetssjukhuset; de två sistnämnda institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet

**Maria Brytting**, docent, mikrobiologiska avdelningen, Folkhälsomyndigheten

**Mats A Eriksson**, överläkare, neuropediatriska verksamheten, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset; institutionen för kvinnors och barns hälsa, Karolinska institutet; samtliga Stockholm

»... under sommaren och hösten 2016 rapporterades utbrott med svåra luftvägsinfektioner och samtidigt ett ökat antal fall av akut slapp myelit i både USA och Europa.«

stämbandspares, dysartri och sväljningssvårigheter. En betydande andel av barnen vårdades i respirator.

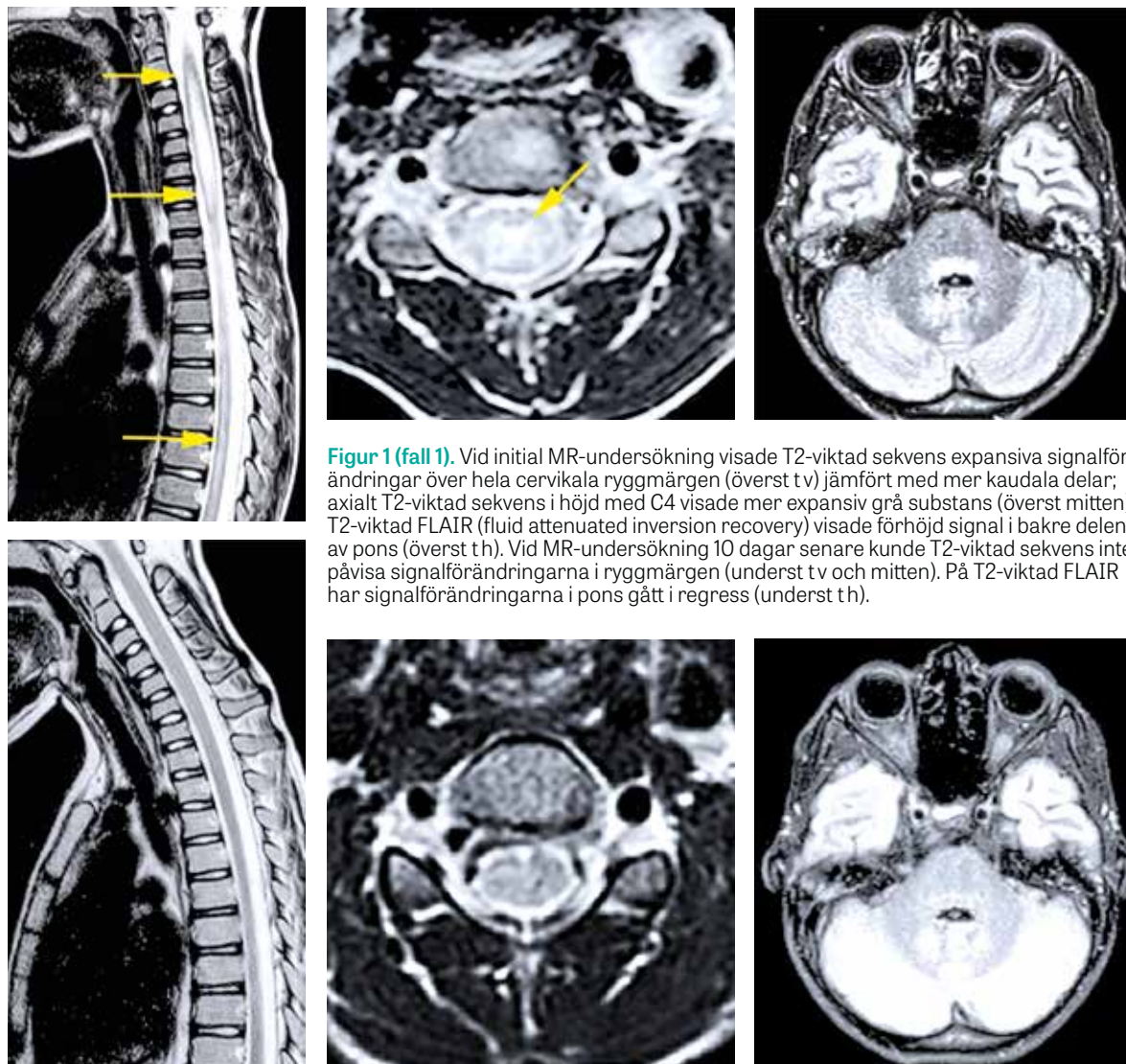
Likvorundersökning visade lätt till måttlig pleocytos med monoövertikt och normalt till lätt förhöjt protein. Undersökning med magnetkamera (MR) visade signalförändringar i ryggmärgen som omfattade flera segment, ofta centralt längs hela ryggmärgen. Lesionerna i ryggmärgen drabbade framför allt grå substans i framhornen, vanligast i halsryggen. Senare i förloppet såg man även kontrastuppladdning i ventrala nervrötter. En betydande andel hade också signalförändringar i hjärnstammen (pons/medulla oblongata), medan supratentoriella förändringar var ovanliga. Neurofysiologiska fynd visade varierande grad av påverkan på spinala motorneuron och diskreta eller inga förändringar av sensoriska funktioner [1].

### 74 fall av enterovirus D68 i Stockholm hösten 2016

Under hösten 2016 rapporterades 74 fall av EV-D68 i Stockholm under perioden augusti till september. Av dessa hade 11 patienter ett allvarligt sjukdomsförlopp, varav 1 dödsfall. 3 drabbades av akut slapp myelit; 2 av dem var barn [5]. Under samma period känner vi till ytterligare 6 barn som insjuknade med akut slapp myelit i Sverige. Hos 2 av dessa barn påvisades

### HUVUDBUDSKAP

- Vid akut insättande slapp paralis i en eller flera extremiteter föregånget av luftvägssymtom bör man misstänka akut slapp myelit och skyndsamt utreda med MR av hjärna och ryggmärg.
- Akut slapp myelit uppvisar ofta en typisk symtombild med akut insättande slapp pares i en eller flera extremiteter och ibland även kranialnervspåverkan. Insjukandet liknar den vid poliomyelit och påverkar framför allt motorneuron i ryggmärgens framhorn, medan sensoriska neuron förblir opåverkade.
- Vid misstanke om akut slapp myelit bör prov från likvor, feces och nasofarynx analyseras för poliovirus och andra enterovirus så tidigt som möjligt.
- Behandlingen vid akut slapp myelit associerad till enterovirus D68 är framför allt understödande. Antiviral terapi eller immunmodulerande terapi har inte påvisats ha någon tydlig effekt.
- Risken för bestående funktionsnedsättning är stor, och bara ett fåtal patienter blir helt återställda; dödsfall är dock ovanliga.



**Figur 1 (fall 1).** Vid initial MR-undersökning visade T2-viktad sekvens expansiva signalförändringar över hela cervikala ryggmärgen (överst tv) jämfört med mer kaudala delar; axiellt T2-viktad sekvens i höjd med C4 visade mer expansiv grå substans (överst mitten). T2-viktad FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) visade förhöjd signal i bakre delen av pons (överst th). Vid MR-undersökning 10 dagar senare kunde T2-viktad sekvens inte påvisa signalförändringarna i ryggmärgen (underst tv och mitten). På T2-viktad FLAIR har signalförändringarna i pons gått i regress (underst th).

EV-D68 i nasofarynxspirat, men alla barn provtogs inte.

Vi beskriver 3 fall från vår klinik som inträffade under september 2016.

## FALLBESKRIVNINGAR

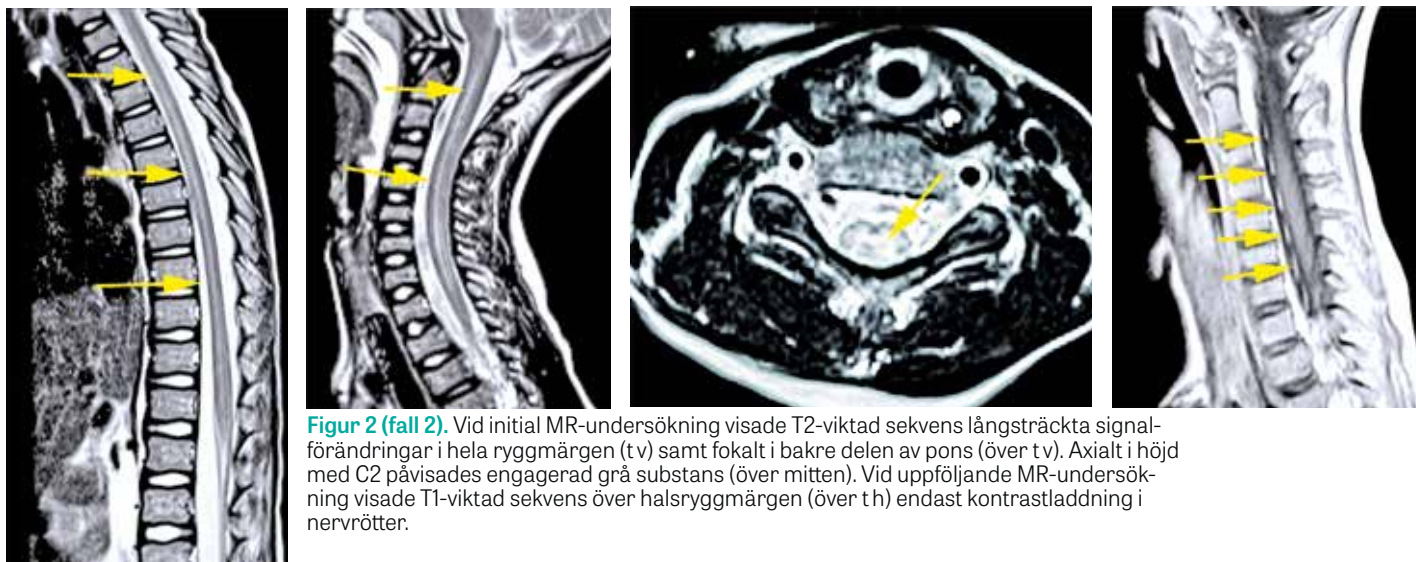
**Fall 1.** En 9 år gammal flicka sökte på barnakuten efter att ha haft feber i några dagar och vaknat med uttalad svaghet i höger arm. Akut DT-undersökning av hjärna visade normala fynd. Kompletterande MR-undersökning visade signalförändringar i bakre delen av pons och långsträckt signalförändringar i ryggmärgens gråa substans (mer expansiva i halsryggmärgen än i övriga ryggmärgen). Inget patologiskt kontrastmedelsupptag påvisades (Figur 1). MR ingav först misstanke om spinal tumör, men eftergranskning visade en mer tydlig inflammatorisk bild och tumörmisstanke kunde avskrivas. Lumbalpunktion visade lätt pleocytos. Mikrobiologisk utredning i blod och likvor utföll negativ. Prov från feces och nasofarynx togs inte.

Efter något dygn tillkom en lätt kraftnedsättning i

höger ben. Patienten fick behandling med metylprednisolon och intravenöst immunglobulin (IVIG). Hon förbättrades sakta, men hade fortfarande en uttalad funktionsnedsättning i höger arm när hon skrevs ut efter 3 veckors vårdtid. 2 månader efter insjuknandet visade elektroneurografi (ENeG) och elektromyografi (EMG) påverkan på motorneuron från spinala segment C5–C7. 3 månader efter utskrivningen sågs fortsatta förbättringar i hand- och armstyrka.

**Fall 2.** En 6 år gammal pojke, tidigare frisk, inkom efter en veckas förkylning med sväljningssvårigheter, grötigt tal och andningssvikt med koldioxidretention. Han intuberades akut och transporterades till vår klinik och vårdades i respirator under 10 dygn. Han var uttalat svag i nacke, armar och bål med bortfall av senreflexer men med normal känsel. Lumbalpunktion visade lätt pleocytos.

Omfattande mikrobiologisk utredning genomfördes, inklusive prov från likvor, blod, feces m m. Nasofarynxspirat kontrollerades 10 dagar efter det att han först insjuknat och utföll positivt för enterovirus. Se-



**Figur 2 (fall 2).** Vid initial MR-undersökning visade T2-viktad sekvens långsträckt signalförändringar i hela ryggmärgen (t v) samt fokalt i bakre delen av pons (över tv). Axialt i höjd med C2 påvisades engagerad grå substans (över mitten). Vid uppföljande MR-undersökning visade T1-viktad sekvens över halsryggmärgen (över th) endast kontrastladdning i nervrötter.

nare typning påvisade EV-D68. MR visade fokala signalförändringar i pons och medulla oblongata samt långsträckta signalförändringar över flera nivåer i ryggmärgens grå substans utan kontrastmedelsupptag som vid en långsträckt central myelit (Figur 2).

Pojkens motoriska svaghet i nacke och armar förbättrades sakta, och han hade uttalad dysartri och svårt att svälja. Han fick behandling med högdos metylprednisolon följt av IVIG utan någon tydlig effekt på symtomen.

Upprepad MR-undersökning efter drygt 2 veckor visade att signalförändringarna i ryggmärgen hade gått i regress men att det tillkommit kontrastupptag i cervikala och lumbala nervrötter (Figur 2). Neurofysiologiska undersökningar med EnEG, EMG och motoriska reaktionspotentialer 1 månad efter insjuknandet visade tecken på uttalad påverkan av nedre motorneuron i undersökta myotom på vänster sida och en generellt förlängd central överledningstid till undersökta segment på samma sida, vilket talade för påverkan även på centrala motoriska banor.

Vid utskrivningen till hemsjukhuset efter 26 dagars vårdtid hade han kvarstående svaghet i vänster arm och kunde bara svälja mindre mängder halvfast föda och behövde nutrition med sond. Vid uppföljning efter 6 månader hade han lätt kvarstående dysfagi och lättare motorisk påverkan i vänster arm.

**Fall 3.** En 5 år gammal pojke, tidigare frisk, inkom till ortopedakuten. Efter 3–4 dagars feber och hosta hade han fått smärta i höger axel. Höger arm var helt slapp. Initialt misstänktes osteomyelit, men MR-undersökning av halsryggen visade en långsträckt myelit samt kontrastladdning i cervikala nervrötter. Lumbalpunktion visade lätt pleocytos. Nasofarynxaspirat kontrollerades 7 dagar efter insjuknandet och var negativt för enterovirus. Övrig mikrobiologisk provtagning från likvor, blod och feces utföll också negativ.

Patienten fick behandling med IVIG och metylprednisolon samt genomgick även plasmaferes utan effekt. Uppföljande MR-undersökning 10 dagar senare

visade endast små signalförändringar i grå substans i frontalhornen samt kontrastladdning i nervrötterna som tidigare. Pojkens symtom förblev i stort sett oförändrade, och vid utskrivningen från sjukhuset efter 3 veckor hade han slapp pares i höger arm och något förbättrad funktion i handen. Vid uppföljning ytterligare 1 månad senare var symtomen oförändrade.

Neurofysiologisk undersökning med EnEG och EMG 1 månad efter insjuknandet visade påverkan på motorneuron i testade myotom på höger sida. 6 månader senare var hans symtom oförändrade.

## DISKUSSION

I fallbeskrivningarna väcktes misstanken om akut slapp myelit först vid den andra patienten och retrospektivt avseende den första patienten. Det som fångade vår uppmärksamhet med dessa fall var den likartade symtombilden liksom ansamlingen av dessa vanligtvis mycket ovanliga tillstånd under en period på några veckor. Samtidigt blev vi konsulterade angående ytterligare misstänkta patienter runt om i landet. I endast ett av våra fall kunde infektion med EV-D68 påvisas, troligen tack vare tidig provtagning.

EV-D68 liknar rinovirus och påvisas i luftvägsprov inom 1–2 veckor från insjuknandet. De neurologiska symtomen uppstår vanligtvis då luftvägsinfektionen är under utläkning, och det bidrar sannolikt till att man inte har påvisat EV-D68 i många fall av akut slapp myelit. Många andra serotyper av enterovirus, t ex EV-A71, kan hittas i feces och likvor, men mycket sällan EV-D68 [6].

Sambandet mellan akut slapp myelit och infektion med EV-D68 är inte fullständigt klarlagt, även om allt fler EV-D68-positiva fall av akut slapp myelit rapporteras [7].

Det amerikanska smittskyddsinstitutet, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), skriver i en rapport från oktober 2016 att orsaken till akut slapp myelit inte är känd [8]. Samtidigt beskrivs i flera artiklar ett tidssamband mellan utbrott av EV-D68 och

akut slapp myelit, men ytterligare studier behövs innan sambandet säkert kan bekräftas [9].

I en översiktsartikel i Lancet i maj 2016 föreslogs att man bör ha bättre monitorering av EV-D68 på grund av virusets association till allvarliga neurologiska tillstånd hos barn [2], vilket även är vår åsikt. På vilket sätt det ska utföras behöver diskuteras ytterligare, men nya fall av akut slapp myelit bör utredas med mikrobiologisk testning.

## MR hjärna-rygg och likvor-, feces- och nasofarynxprov

Vid misstanke om akut slapp myelit bör man utreda akut med MR (både med och utan kontrast) av både hjärna och rygg. Radiologiskt kan det vara svårt att skilja akut slapp myelit från neuromyelitis optica, som kan ge en liknande bild. Neuromyelitis optica är dock mycket ovanlig hos barn. Utredning i blod och likvor bör inkludera både infektiösa och inflammatoriska orsaker. Utöver centrala orsaker som stroke, intraspinala processer eller perifera orsaker är det viktigt att tänka på misstänkt virusorsakad akut slapp myelit som differentialdiagnos hos barn som uppvisar symtom liknande dem som förekommer vid akut transversell myelit och akut inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (Guillain-Barrés syndrom).

Akut slapp myelit skiljer sig från akut transversell myelit och akut inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati genom dominerande asymmetriska slappa pareser och mindre påverkan på sensoriska funktioner. Akut transversell myelit leder till både sensorisk och motorisk påverkan nedom en viss nivå samt ofta påverkan på blåsfunktionen. Akut inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati har ett mer progressivt förlopp med uppåtstigande, symmetriska bortfall med start perifert, ofta med gynnsamt förlopp.

Vid akut slapp myelit bör prov för analys av enterovirus tas från likvor, feces och nasofarynx så tidigt i förloppet som möjligt. Vid fynd av enterovirus i prov från patienter med meningoencefalit ska, enligt Folkhälsomyndighetens föreskrifter om polioidiagnostik vid virusisolerad meningoencefalit [10], ett virologiskt laboratorium skicka avföringsprov till Folkhälsomyndigheten för typning av enterovirus och utslutning av polio. Detsamma bör gälla vid akut slapp myelit.

## Behandlingen är framför allt understödande

Ingen antiviral terapi finns tillgänglig för enterovirus. Immunmodulerande behandling har inte visats ha någon större effekt, även om det finns visst stöd



Foto: Mats A Eriksson

En av våra patienter höll humöret uppe med hjälp av Star Wars och sjukhusclownerna.

för att tidigt insatt immunglobulinbehandling kan ha positiv effekt. I aktuella riktlinjer från CDC avråds från immunglobulin, steroider och plasmaferes [11].

Behandlingen är framför allt understödande. Andningssvikt kan uppkomma snabbt, och autonom dysfunktion är vanlig. Därför bör dessa patienter vårdas intensivvårdsnära och övervakas noga. Eventuell blås- eller tarmpares behöver identifieras, liksom behov av parenteral nutrition. Tidigt insatt sjukgymnastik rekommenderas, och trombosprofylax kan övervägas.

Akut slapp myelit förefaller ofta leda till svåra bestående funktionsnedsättningar.

Det finns allt mer publicerade data [12] som stärker kopplingen mellan akut slapp myelit och EV-D68, men sambandet behöver bekräftas ytterligare. Vi vill med artikeln öka uppmärksamheten kring akut slapp myelit och uppmana till ökad provtagning avseende enterovirus vid misstänkta nya fall. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2017;114:ETDZ

## Läs mer!

Engelsk sammanfattning på Läkartidningen.se

## REFERENSER

- Messacar K, Schreiner TL, Maloney JA, et al. A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of enterovirus D68 in children in Colorado, USA. Lancet. 2015;385(9978):1662-71.
- Holm-Hansen CC, Midgley SE, Fischer TK. Global emergence of enterovirus D68: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2016;16(4):64-75.
- Sejvar JJ, Lopes AS, Cortese MM, et al. Acute flaccid myelitis in the United States, August-December 2014: results of nationwide surveillance. Clin Infect Dis. 2016;63(6):737-45.
- Messacar K, Schreiner TL, Van Haren K, et al. Acute flaccid myelitis: a clinical review of US cases 2012-2015. Ann Neurol. 2016;80(3):326-38.
- Dyrdak R, Grabbe M, Hammam B, et al. Outbreak of enterovirus D68 of the new B3 lineage in Stockholm, Sweden, August to September 2016. Euro Surveill. 2016;21(46).
- Levy A, Roberts J, Lang J, et al. Enterovirus D68 disease and molecular epidemiology in Australia. J Clin Virol. 2015;69:117-21.
- Yoder JA, Lloyd M, Zabrocki L, et al. Pediatric acute flaccid paralysis: enterovirus D68-associated anterior myelitis. J Emerg Med. 2017;53(1):e19-23.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute flaccid myelitis. AFM in the United States. 29 sep 2017. <https://www.cdc.gov/acute-flaccid-myelitis/afm-surveillance.html>
- Aliabadi N, Messacar K, Pastula DM, et al. Enterovirus D68 infection in children with acute flaccid myelitis, Colorado, USA, 2014. Emerg Infect Dis. 2016;22(8):1387-94.
- HSLF-FS 2015:5. Folkhälsomyndighetens föreskrifter om polioidiagnostik vid virusorsakad meningoencefalit. Solna/Östersund: Folkhälsomyndigheten; 2015.
- Acute flaccid myelitis. Interim considerations for clinical management. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2014. <https://www.cdc.gov/acute-flaccid-myelitis/downloads/interim-considerations-afm.pdf>
- Knoester M, Schölvincq EH, Poelman R, et al. Upsurge of Enterovirus D68, the Netherlands, 2016. Emerg Infect Dis. 2017;23(1):140-3.

## SUMMARY

### **Acute flaccid myelitis amongst Swedish children with a possible link to an outbreak of enterovirus D68**

In september 2016 we had several cases of acute flaccid myelitis in our clinic. This coincided with an outbreak of enterovirus D68 (EV-D68) in Sweden during the same period. We describe three cases, of which one tested positive for EV-D68. Acute flaccid paralysis of one or more limbs preceded by an upper respiratory tract infection is highly suspicious of myelitis, and a viral cause must be included in the clinical work-up. In order to detect infection with EV-D68 in suspected acute flaccid myelitis, nasopharyngeal aspirate should be performed as early as possible. EV-D68 is normally not found in stool or cerebrospinal fluid tests but should be included in the clinical work-up. Treatment of acute flaccid myelitis is supportive only. There is no effective antiviral treatment and immunomodulating therapies show little effect. Persisting neurological deficits are common but lethal cases are rare.