

# Ovanlig fästingsjukdom har gjort sitt intåg i Stockholmsregionen

**Hedvig Glans**, med dr, bitr överläkare/ infektionsläkare, ME infektionssjukdomar  
● [hedvig.glans@region-stockholm.se](mailto:hedvig.glans@region-stockholm.se)

**Karin Gunnarsson**, specialistläkare reumatologi, ME gastro, hud och reuma

**Sara Gredmark-Russ**, docent, bitr överläkare/infektionsläkare, ME infektionssjukdomar; samtliga Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

**Flera olika sjukdomar kan orsakas** av patogener som överförs via fästingar i Sverige. Borreliosis och fästingburen hjärninflammation (TBE) är vanligast, men allt fler fall av neoehrlichios diagnostiseras i Sverige och Skandinavien [1-4]. Neoehrlichios orsakas av bakterien *Neoehrlichia mikurensis*, och det första fallet i världen rapporterades 2010 från Sverige [5]. Sedan dess har fler fall rapporterats, framför allt i södra och sydvästra delarna i Sverige [3, 4, 6]. Hittills har 123 fall diagnostiserats i Sverige [Anna Granqvist, Göteborg, pers medd; juli 2023].

Neoehrlichios kan ge långdragen intermitterent feber med nattliga svettningar samt migrerande muskelsmärta och hudutslag [7, 8]. Bakterien infekterar bland annat endotelceller i kärlväggen, vilket kan ge en vasculär påverkan och öka risken för trombosbildning i ytliga och djupa venösa kärl hos immundefekta personer, men även arterit hos immunfriska personer [3, 9]. Det finns enstaka fallrapporter om hemofagocytisk lymfocytos orsakad av neoehrlichios [10] och neoehrlichios-driven utveckling av B-cellslymfom [11].

*N. mikurensis* har främst diagnostiserats hos immunsupprimerade individer. Riskfaktorer för neoehrlichios är splenektomi, malignt B-cellslymfom och immunmodulerande behandling som påverkar B-celler, främst rituximab, en monoklonal antikropp mot CD20 som används för behandling av ett flertal sjukdomar inom reumatologi, hematologi och neurologi [8, 12, 13]. Diagnosen fastställs med Realtids-PCR alternativt 16S rRNA-PCR på blod eller benmärg [13], då konventionell blododling inte detekterar den intracellulära bakterien. Antikroppstest för *N. mikurensis* finns inte tillgängligt. Nationellt referenslaboratorium för *N. mikurensis* är Sahlgrenska universitetetslaboratoriet. Rekommenderad behandling är doxycyklin 100 mg × 2 i 21 dagar, men även kortare behandlingstid har varit framgångsrik [12]. För patienter som inte tål doxycyklin är rifampicin 300-450 mg × 2 ett alternativ [13, 14].

Nedan presenteras tre fall av neoehrlichios, där samtliga patienter infekterades i Stockholmsregionen.

## FALL 1. Akut insjuknande med muskelventrombos

En 48-årig man med azatioprinbehandlad Crohns sjukdom och kronisk trombocytos, som i tonåren blev splenektomerad på grund av sfärocytos, sökte akut hösten 2021 med feber sedan 2 veckor och smärta i vaderna. Han hade tidigare sökt på vårdcentral, där man tolkat febern som en övre luftvägsinfektion och smärtan som muskelinflammation/sträckning. Behandling med amoxicillin påbörjades. Då smärtan i vaderna tilltog misstänktes djup ventrombos, och patienten remitterades till akutmottagning. I anamnesen framkom nyttillkommen hosta. Han hade temperatur 39,1°C, CRP 55 mg/l och EKG med vänstergrenblock. Misstanke om lungemboli väcktes med tanke

på avvikande EKG och klinisk misstanke om djup ventrombos. DT av torax visade ingen lungemboli, men duplexultraljud visade muskelventrombos. Patienten gavs blodförtunnande behandling.

Patienten lades in för utredning på grund av oklar feber och förhöjt CRP. Vid fördjupad anamnes framkom lindrig huvudvärk och nacksmärta samt flertalet fästingbett under de senaste månaderna. Trots att patienten behandlades med blodförtunnande läkemedel tillkom tromboflebiter under vårdtiden. Blododlingar och prov för exempelvis Epstein-Barr-virus och cytomegalovirus utföll negativa. Fästinganamnesen, tillsammans med tillkomst av nya tromboser trots pågående blodförtunnande medicinering, föranledde misstanke om neoehrlichios. Prov för *N. mikurensis* togs och behandling med doxycyklin 100 mg × 2 påbörjades. Patienten blev feberfri inom 2 dygn.

PCR för *N. mikurensis* utföll positiv. Patienten behandlades i totalt 15 dagar med doxycyklin och var vid uppföljning 2 veckor efter avslutad behandling helt återställd. Utredning via koagulationsmottagning påvisade ingen genetisk markör för ökad trombosbenägenhet.

## FALL 2. Oklar feber och splenomegali

En 65-årig kvinna med reumatoid artrit och systemisk skleros samt lungfibros som behandlats med lågdos prednisolon och rituximab sedan 2013 insjuknade i februari 2021 med feber, djup ventrombos i höger ben, och nyttillkommen splenomegali och anemi noterades. En extensiv feberutredning på infektionsklinik med provtagning och PET-DT utfördes under våren 2021 utan att man fann någon förklaring till febern. Under sommaren sågs en klinisk förbättring, men hon återinsjuknade med feber samt allmän och mental trötthetskänsla efter förnyad rituximabdos i augusti 2021. Symtomen samt återkomst av anemi och tillkomst av transaminasstegring ledde till en ny utredning hösten 2021, där en bredare provtagning

### HUVUDBUDSKAP

- Neoehrlichios är en fästingburen infektion orsakad av bakterien *Neoehrlichia mikurensis* där riktad PCR-analys krävs för detektering.
- Ett ökat antal fall av neoehrlichios har diagnostiserats i Sverige de senaste åren, och nu har även flera fall i Stockholmsregionen konstaterats.
- Behandling med doxycyklin leder till förbättring och feberfrihet inom en vecka.
- Neoehrlichios är en viktig differentialdiagnos vid intermitterent och/eller långvarig feber, tromboser och myalgi hos immunsupprimerade patienter samt patienter med mjältpatologi.

kring fästingburna infektioner också inkluderades.

PCR för *N. mikurensis* utföll positiv, och patienten fick behandling med doxycyklin 100 mg × 2 i 21 dagar. Hon blev feberfri efter 6-7 dagar och successivt pig-gare, både fysiskt och mentalt. 6 veckor efter behandlingsstart var hon helt återställd. Vid kontrollprov 3 veckor efter avslutad behandling utföll *N. mikurensis*-PCR negativ.

### FALL 3. Intermittent feber och viktnedgång

En 68-årig man med prednisolon- och rituximab-behandlad reumatoid artrit och tidigare cytostatika (R-CHOP) och strålbehandlat högmalignt B-cellslymfom 2011 insjuknade med återkommande/intermittent feber och viktnedgång sommaren 2021. Utredning under hösten visade förhöjda inflammationsprov och en lätt splenomegali. Misstanke om oklar inflammation eller infektion väcktes och rituximabbehandling avbröts. Ytterligare utredning på infektionsklinik i januari 2022 kring oklar feber gav inte någon förklaring. Fästingbett framkom i anamnesen, men TBE och borrelios uteslöts. Fortsatt utredning på hematologi- och reumatologiklinik ledde till diagnosen Stills sjukdom, och patienten behandlades med prednisolon och tocilizumab, men febern fortsatte. Under våren 2022 försämrades patientens andning, och vid utredning på reumatologikliniken fann man en pneumocystispneumoni. Patienten behandlades med sulfonamid/trimetoprim och förbättrades respiratoriskt.

Under våren 2022 diagnostiserats 2 fall av neoehrlichios på reumatologikliniken, Karolinska universitetssjukhuset, och patienten provtogs därför för *N. mikurensis* som del i utredningen av den oklara febern, som debuterat långt före andningsbesvären. *N. mikurensis*-PCR utföll positiv och patienten fick 3 veckors doxycyklin-behandling 100 mg × 2 och var återställd när behandlingen avslutades.

### DISKUSSION

Genom att beskriva dessa tre fall av neoehrlichios från Stockholmsregionen under 2021-2022 vill vi belysa vikten av att tänka på denna diagnos vid långdragen feber hos immunsupprimerade patienter, då sjukdomen lätt kan misstolkas som skov av reumatologisk eller hematologisk sjukdom. Neoehrlichios bör läggas till som möjlig diagnos vid intermittent långdragen feber hos patienter i Stockholmsregionen, särskilt vid immunsuppression eller avsaknad av mjälte. Prevalensen av neoehrlichios i Stockholmsregionen är inte väl beskriven, men är mer studerad i södra Sverige och på västkusten [3, 4]. I grannlandet Finland har man sett en ökad förekomst av *N. mikurensis* hos fästingar mellan åren 2013-2014 och 2015-2018 [15, 16]. Med tanke på ökande antal diagnostiserade fall av neoehrlichios de senaste åren i Stockholmsregionen, i kombination med en trolig underdiagnostisering då specifik PCR-analys krävs, kan man nog utgå från att den fästingburna intracellulära bakterien *N. mikurensis* är etablerad i fästingar även i detta område.

Under nuvarande sommarsäsong med risk för fästingbett vill vi belysa vikten av att sjukvården snabbara tänker på neoehrlichios och sänder prov för specifik diagnostik. För att bättre kunna kartlägga sjukdomen och dess spridning i Sverige är det viktigt att diagnostisera misstänkta fall av neoehrlichios in-

**TABELL 1.** Kliniska data, symtomduration och behandling inklusive duration.

	Fall 1	Fall 2	Fall 3
● Grundsjukdom	Mb Crohn	Systemisk skleros, RA	B-cellslymfom, RA
● Immunsupprimerande behandling	Azatioprin	Prednisolon, rituximab	R-CHOP, prednisolon, rituximab, tocilizumab
● Mjälte	Splenektomerad	Splenomegali	Lätt splenomegali
● Trombos	Muskelventrombos, tromboflebit	Djup ventrombos	Nej
● Symtomduration	2 veckor	13 månader	5 månader
● Behandling	Doxycyklin 15 dagar	Doxycyklin 21 dagar	Doxycyklin 21 dagar

RA: reumatoid artrit; R-CHOP: rituximab + cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednisolon

**TABELL 2.** Provsvar under sjukdomsperioden av neoehrlichios. Här presenteras det mest avvikande provsvaret för varje analys under perioden, men inte nödvändigtvis samma dag.

Kemisk analys	Referensvärde	Fall 1	Fall 2	Fall 3
CRP	< 3 mg/l	58	102	156
Sänka (SR)	< 10 mm/h	23	16	54
Hemoglobin	Kvinna 117-153 g/l, Man 134-170 g/l	133	92	107
ASAT	< 0,76 µkat/l	3,45	3,91	0,57
ALAT	< 1,1 µkat/l	3,67	4,77	0,85

nan behandling ges. Om inte diagnostik hade drivits i ovanstående fall är risken stor att alla fall hade missats och kunskapen om en etablering av *N. mikurensis* i Stockholmsregionen hade uteblivit. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2023;120:23101

### REFERENSER

- Larsson C, Hvidsten D, Stuen S, et al. »Candidatus Neoehrlichia mikurensis« in Ixodes ricinus ticks collected near the Arctic circle in Norway. *Parasit Vectors*. 2018;11(1):620.
- Gyntheren RMM, Hansen MF, Ocias LF, et al. Neoehrlichia mikurensis in Danish immunocompromised patients: a retrospective cohort study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2023;22(1):20.
- Höper L, Skoog E, Stenson M, et al. Vasculitis due to Candidatus Neoehrlichia mikurensis: a cohort study of 40 Swedish patients. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e2372-8.
- Labbe Sandelin L, Olofsson J, Tolf C, et al. Detection of Neoehrlichia mikurensis DNA in blood donors in southeastern Sweden. *Infect Dis (Lond)*. 2022;54(10):748-59.
- Welinder-Olsson C, Kjellin E, Vaht K, et al. First case of human »Candidatus Neoehrlichia mikurensis« infection in a febrile patient with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Microbiol*. 2010;48(5):1956-9.
- Kjär LJ, Klitgaard K, Soleng A, et al. Spatial patterns of pathogen prevalence in questing Ixodes ricinus nymphs in southern Scandinavia, 2016. *Sci Rep*. 2020;10(1):19376.
- Portillo A, Santibáñez P, Palomar AM, et al. »Candidatus Neoehrlichia mikurensis« in Europe. *New Microbes New Infect*. 2018;22:30-6.
- Grankvist A, Andersson PO, Mattsson M, et al. Infections with the tick-borne bacterium »Candidatus Neoehrlichia mikurensis« mimic noninfectious conditions in patients with B cell malignancies or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis*. 2014;58(12):1716-22.
- Wass L, Grankvist A, Bell-Sakyi L, et al. Cultivation of the causative agent of human neoehrlichiosis from clinical isolates identifies vascular endothelium as a target of infection. *Emerg Microbes Infect*. 2019;8(1):413-25.
- Gyntheren RMM, Stensvold CR, Nielsen SL, et al. Neoehrlichia mikurensis - an emerging opportunistic tick-borne infection in immunosuppressed patients. *J Intern Med*. 2023;293(6):782-90.
- Wennerås C, Aranburu A, Wass L, et al. Infection with Neoehrlichia mikurensis promotes the development of malignant B-cell lymphomas. *Br J Haematol*. 2023;201(3):480-8.
- Andréasson K, Jönsson G, Lindell P, et al. Recurrent fever caused by Candidatus Neoehrlichia mikurensis in a rheumatoid arthritis patient treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;54(2):369-71.
- Wennerås C. Infections with the tick-borne bacterium Candidatus Neoehrlichia mikurensis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(7):621-30.
- Grankvist A, Moore ER, Svensson Stadler L, et al. Multilocus sequence analysis of clinical »Candidatus Neoehrlichia mikurensis« strains from Europe. *J Clin Microbiol*. 2015;53(10):3126-32.
- Sormunen JJ, Penttinen R, Aspi J, et al. Monitoring of ticks and tick-borne pathogens through a nationwide research station network in Finland. *Ticks Tick Borne Dis*. 2020;11(5):101449.

## SUMMARY

### **Neoehrlichiosis has entered the Stockholm region**

The number of cases diagnosed with neoehrlichiosis in Stockholm has increased over the last years. PCR analysis is needed for the detection of the intracellular bacterium *Neoehrlichia mikurensis*. The real number of cases in the area is unknown since the specific PCR for *N mikurensis* is not routinely included in the workup for unknown fever in Stockholm. By describing three cases, we want to increase the awareness of neoehrlichiosis among clinicians. Symptoms of prolonged fever, myalgia and thrombosis among immunocompromised patients should raise the suspicion of neoehrlichiosis and the specific PCR analysis should be performed. The diagnosed patients were all treated with doxycycline; the fever disappeared within a few days, and clinical improvement was observed. After treatment no relapses were noticed, despite immunological deficiencies in the patients.