

# Varierande klinisk bild och förlopp vid human granulocytär ehrlichios

Tolv skandinaviska fall av den nya fästingburna zoonosen redovisas

**Under 1998 redovisades de tre första svenska fallen av granulocytär ehrlichios hos människor. Med hjälp av PCR-analys av perifert blod påvisades Ehrlichia-specifikt DNA, och servensanalys visade att de aktuella stammarna var nära besläktade med de Ehrlichia-stammar som orsakar sjukdom hos bland annat häst, hund och katt i Sverige. Sedan dess har ytterligare sju fall diagnostiserats i Sverige och två i Norge. De tolv fallen sammanställs här, tre representativa fall beskrivs och förslag till handläggning av fästingrelaterade febertillstånd presenteras.**

Granulocytär ehrlichios (GE) är en fästingöverförd zoonos som orsakas av

## Författare

ANNELI BJÖERSDORFF

leg veterinär, doktorand, klinisk mikrobiologi, Länssjukhuset i Kalmar och institutionen för infektionssjukdomar och medicinsk mikrobiologi, Lunds universitet

E-post: AnneliBj@ltkalmars.se

JOHAN BERGLUND

allmänläkare, docent, Blekinge FoU-enhet och institutionen för samhällsmedicin, Lunds universitet

E-post: Johan.Berglund@ltblekinge.se

BJØRN-ERIK KRISTIANSEN

professor, dr med, Telelab AS, Ski-en, Norge

E-post: bjorneri@online.no

CLAES SÖDERSTRÖM

infektionsläkare, smittskyddsläkare i Kalmar län

E-post: Claes.Soderstrom@ltkalmars.se

INGVAR ELIASSON

klinisk bakteriolog, verksamhetschef, klinisk mikrobiologi, Läns-sjukhuset i Kalmar.

E-post: IngvarE@ltkalmars.se

obligat intracellulära bakterier av släktet Ehrlichia. Flera smittämnen har identifierats. De taxonomiskt bäst kartlagda är Ehrlichia phagocytophila (Europa), Ehrlichia equi (Nordamerika) och »HGE-agens» (humant isolat från USA). Dessa smittämnen är mycket närbesläktade både genetiskt och med avseende på antigena egenskaper och kommer eventuellt att på sikt sammanföras till en art [1, 2]. Huruvida de skiljer sig med avseende på naturlig reservoar, värddjurspreferenser eller virulens är ännu inte klarlagt. Inom veterinärmedicinen är granulocytär ehrlichios ett välkänt kliniskt problem sedan decennier tillbaka, och mycket av den kunskap som finns om dessa smittämnen idag härrör från veterinärmedicinsk forskning [3, 4]. Varje år konstateras tusentals kliniska fall av granulocytär ehrlichios hos framför allt hästar, hundar, nötkreatur och får i fästingrika trakter i Sverige och Norge.

Human granulocytär ehrlichios (HGE eller på svenska förslagsvis fästingfeber) beskrevs första gången 1994 i USA [5]. De första fallrapporterna kom från staterna Wisconsin och Minnesota i nordöstra USA, områden som även är endemiska för andra fästingöverförda infektioner som Lyme-borreliosis och rickettsioser som Rocky Mountain spotted fever. Sjukdomen har efter hand visat sig betydligt vanligare än man först trodde, och idag rapporteras hundratals nya fall per år. Kliniskt beskrivs den i det typiska fallet som en influensaliknande febersjukdom, med hög feber, huvud- och muskelvärk, ofta med inslag av trombocytopeni och leverpåverkan. I allvarligare fall kan bilden kompliceras av såväl respiratorisk svikt som påverkan på centrala nervsystemet. Infektionen ger även upphov till en övergående immunsuppression, och opportunistiska infektioner har rapporterats som ytterligare en komplikation, i något fall med letalt förlopp [6].

I Europa rapporterades det första kliniska fallet av HGE från Slovenien 1997. Senare har ytterligare ett par fall rapporterats från samma grupp [7]. Därefter följde rapport om tre PCR-verifierade fall i Sverige [Bjöersdorff och medarbetare, First conference of the Euro-

pean Society for Emerging Infections, Budapest, 13–16 september 1998] och i år har ett PCR-verifierat fall rapporterats från vardera Schweiz och Nederländerna [VIII International conference on Lyme borreliosis and other emerging tick-borne diseases, München, 1999]. Ett flertal seroprevalensstudier har vidare visat att seroreaktivitet mot granulocytär Ehrlichia förekommer i många europeiska länder. I Sverige har seroprevalenser från några få och upp till 28 procent i olika populationer uppmätts av oss, lägst hos friska blodgivare i Norrland och högst i sera från fästingexponerad befolkning i sydöstra Sverige och i sera från patienter med klinisk borreliosis [8]. Bland betesdjur har vi registrerat seroprevalenser på upp emot 95 procent i östra Småland.

## Ekologi och smittvägar som vid Lyme-borreliosis

Utbredningen av HGE i USA sammanfaller i stort med den för Lyme-borreliosis, vilket delvis förklaras av att dessa båda smittämnen delar samma huvudsakliga vektor, fästingen Ixodes scapularis. Även i Europa delar granulocytära Ehrlichia-arter vektor med Borrelia, i detta fall fästingen Ixodes ricinus. Granulocytär Ehrlichia har också påvisats i svenska fästingar [9]. Inom veterinärmedicinen har man också visat god överensstämmelse mellan utbredning av Ixodes ricinus och förekomst av fall av granulocytär ehrlichios hos häst och hund i Sverige [10]. Från en pågående fältstudie kan vi preliminärt rapportera att cirka en femtedel av vildfångade sorkar och möss i sydöstra Sverige är PCR-positiva med avseende på granulocytär Ehrlichia. Det innebär att även den naturliga reservoaren åtminstone delvis är gemensam för Borrelia och granulocytär Ehrlichia. Till skillnad från Borrelia har dock hittills inga Ehrlichia-fynd rapporterats från fåglar. Vad man vet idag sker smittöverföring i huvudsak genom att en osmittad fästing (larv eller nymf) suger blod från ett infekterat djur och sedan vid efterföljande blodmål överför smittämnet till nästa värd.

Förutom smitta via fästingbett är direkt blodsmitta fullt möjlig, såväl vid

blodtransfusion som i samband med jakt och slakt. Inokulering av djur med infekterat blod är också gängse metod vid djurexperimentella infektioner [4]. Eftersom smittspridningen följer fästingens aktivitetscykel föreligger en tydlig säsongsvariation i incidens. I USA insjuknar mer än 90 procent av patienterna i perioden april–oktober. Detta stämmer väl med erfarenheterna inom veterinärmedicinen i Skandinavien, men ströfall kan förekomma ända fram till efter årsskiftet i trakter med mild vinter.

### Drygt 1 000 serumanalyser gjorda i Kalmar

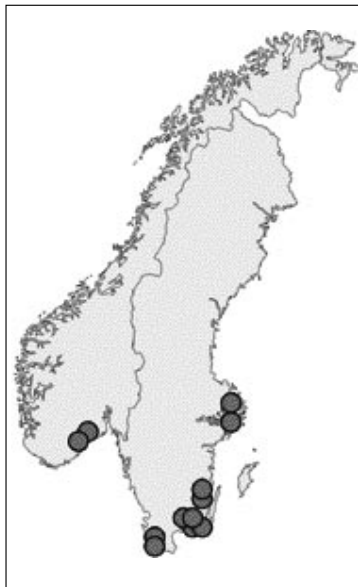
Under perioden januari 1996 till april 1999 har vi analyserat drygt tusen kliniska serumprov med Ehrlichia-frågeställning vid kliniskt mikrobiologiska laboriet, Länssjukhuset i Kalmar. Serologin baserar sig i första hand på indirekt immunfluorescens (IFA). Som antigen används framrenade granulocyter från experimentellt infekterat djur eller celler från infekterad cellkultur. I rutinen används idag ett kommersiellt antigen ifrån USA, men för forskningsändamål finns tillgång till en patlett av egenproducerade och kommersiella Ehrlichia-antigener av både granulocytär och monocytär typ. Utprövning av inhemska antigener för rutin-IFA och Western blot-analys pågår.

Den relativt höga seroprevalensen i vissa regioner (i snitt 15–20 procent i undersökta prov), i kombination med låg diagnostisk sensitivitet i det akuta skedet, ger dock den IFA-baserade serologin ett relativt lågt prediktivt värde. PCR utgör därför ett viktigt komplement i akutdiagnostiken. Vi använder primärt en tvåstegs-PCR riktad mot 16S rRNA-genen. Steg två i denna PCR bygger på oligonukleotider (primers) som är specifika för granulocytära Ehrlichia-arter. Vid positiv PCR-analys konfirmeras fyndet med sekvensbestämning av genprodukten samt med alternativa oligonukleotider riktade mot andra delar av genomet.

Inom såväl human- som veterinärmedicinen är det brukligt att även leta efter Ehrlichia-inklusioner, s k morulae, i perifera granulocyter. Fynd av morulae tillsammans med relevant klinik ger gott stöd för diagnosen, och undersökningen kan göras direkt på mottagningen men kräver erfarenhet. Sensitiviteten är dock lägre än vid t ex PCR-analys. Trots god rutin på att leta morulae i blodutstryk från djur har vi hittills inte lyckats påvisa dessa för infektionen typiska inklusioner i något av de nedan redovisade humanfallen.

### Tolv HGE-fall diagnostiserade

I februari 1999 hade totalt tolv fall av



**Figur 1.** Hemorter för de tolv redovisade fallen av human granulocytär ehrlichios. Med ett undantag är hemorten den sannolika smittorten. I ett skänkt fall kan smittöverföringen ha skett i Norge.

HGE diagnostiserats med utgångspunkt i de patientprov som skickats in till laboriet från olika delar av Sverige och Norge. Samtliga dessa patienter uppvisade en febril klinisk bild och uppfyllde de kriterier för laboriemässig diagnos som utarbetats av Centers for Disease Control and Prevention, USA.

Av de tolv laborieverifierade HGE-fallen var åtta kvinnor och fyra män, åldersfördelning 5–76 år. Två av dem (norrmen) blev infekterade i Norge. Bland de svenska patienterna hade alla utom en, som varit på semester i Norge, sannolikt blivit fästingbitna och smittade på respektive hemort i Sverige (Figur 1).

Den kliniska bilden hos de tolv patienterna varierade, men alla hade feber (>38,5°C) och huvudvärk. Andra vanliga symtom som framkom var muskelvärk (8), allmänpåverkan (7) och frossa (4). Illamående respektive hudrodnad (finprickig rodnad över bröst och armar eller större konfluerande erytem) förekom hos vardera tre patienter. I två fall utvecklades allvarliga systemkomplikationer (systemic inflammatory response syndrome, SIRS, respektive acute respiratory distress syndrome, ARDS), en av dessa patienter uppvisade även cerebral påverkan (se Fall 2 nedan). De två sistnämnda patienterna krävde intensivvård, men samtliga patienter tillfrisknade helt. I ett pediatrikt fall (5-årig flicka) utvecklades en uttalad och långdragen neutropeni som nor-

maliserades först under andra halvåret efter det akuta insjuknandet.

### Laboratoriefynd

Hematologi och biokemi gav ingen entydig vägledning, men de positiva fynden var i överensstämmelse med litteraturen: fem av åtta patienter hade trombocytopeni (<150 × 10<sup>9</sup>/l) och sex av nio patienter hade förhöjda CRP-värden varierande mellan 29 och 150 mg/l. Transaminasvärdena var förhöjda hos tre av sju patienter.

### Serologiska reaktioner

Sex av de tolv patienterna hade förhöjda (≥1:80) antikroppstitrar mot granulocytärt Ehrlichia-antigen redan i akutprov taget i samband med första läkarkontakt. Konvalescensproven var positiva hos nio av tio patienter som prov tagits från. Endast i två av fallen kunde serologin bidra till konklusiv verifiering av diagnosen genom serokonversion eller fyrfaldig titerstegring. Vid analys av serumantikroppar mot en närbesläktad men artschild monocytär Ehrlichia-art (Ehrlichia chaffeensis) påvisades svaga reaktioner i låg serumspädning (1:40) i två sera, vilket tolkades som en ospecifik reaktion. Den enda kända fästingart som fungerar som vektor för denna Ehrlichia-art i Europa har inte heller påvisats i Skandinavien.

### PCR-resultat

Tio av tolv fall verifierades laboriemässigt med hjälp av PCR. I Tabell I redovisas de sekvensmönster som hittills framkommit vid sekvensering av PCR-produkterna. Förutom sekvensmönster som är helt i överensstämmelse med HGE-agens och den typ av granulocytär Ehrlichia som påvisats hos häst och hund i Skandinavien framkommer två nya mönster i PCR-produkterna i de aktuella fallen. Således rör det sig sannolikt inte om ett homogent smittämne, utan snarare om flera varianter, möjligen med varierande spridning och grad av klinisk penetrans.

### Blandinfektion med Borrelia

Samtidig sannolik eller fastställd borrelios förelåg hos tre av patienterna i direkt anslutning till HGE-diagnosen. Två av dessa patienter uppvisade erythema migrans och en patient neuroborrelios med intratekal antikropsproduktion. Blandinfektioner har även beskrivits i amerikanska fallgenomgångar [11], och man menar idag att sådana är tämligen vanliga och kan leda till diagnostiska svårigheter.

### Fallbeskrivningar

**Fall 1.** En 32-årig gravid kvinna, lantbrukare från Blekinge, som under sommaren 1997 fick multipla fästing-

bett, sökte på sin vårdcentral i augusti 1997 med fem dagars anamnes på feber, frossa, huvudvärk och nackstelhet. Laboratoriemässigt utan anmärkning frånsett en lindrig trombocytopeni. På misstanke om ehrlichios skickades prov för serologi, som dock utföll negativt (IFAtiter 1:40, som vid denna tidpunkt besvarades som negativt). Då diagnosen var oklar och kvinnan dessutom var gravid avstod man från doxycyklinbehandling. Febern höll i sig i sammanlagt tio dagar, huvudvärken kvarstod i ytterligare en knapp vecka efter att febern hade upphört. Graviditeten fullföljdes komplikationsfritt och barnet var friskt. Konvalescentserum saknade helt titer med avseende på granulocytär Ehrlichia. Diagnosen ställdes i efterhand genom positiv Ehrlichia-PCR på akutprov.

**Fall 2.** En 77-årig kvinna, som för cirka elva år sedan blivit mastektomerad och strålbehandlats för bröstcancer och därefter friskförklarats, insjuknade i slutet av april 1998 med feber (39–39,9°C utan frossa) och huvudvärk och sökte sjukvård efter tre dygn. Hon lades in direkt på infektionsklinik. Ankomstdygnet tillkom gastrointestinala symtom med enstaka kräkningar och lite lös avföring. I ankomststatus noteras en opåverkad, något blek kvinna med ett nyupptäckt snabbt förmaksflimmer (frekvens ca 140), temp 40,7°C. Epidemiologiskt fanns inga ledtrådar, hon bodde tillsammans med frisk make, hade inte noterat att hon blivit fästingbiten den senaste månaden. Hon brukade ofta vistas på sitt lantställe, som ligger kustnära ett par mil söder om Kalmar. Två år före det nu aktuella insjuknandet hade hon penicillinbehandling på grund av erythema migrans.

Den preliminära bedömningen var att patienten kunde ha en oklar sepsis, och behandling med cefotaxim sattes in. Dagen efter ankomsten försämrades patienten med cerebral påverkan, sjunkande vita och trombocyter och kliniskt misstänkt SIRS (systemic inflammatory response syndrome). Patienten överfördes till intensivvårdsavdelning där hon fick kompletterande behandling med netilmicin och vätskesubstitution. Efter två dygn återkom hon till vårdavdelning kliniskt förbättrad med lytiskt sjunkande temperatur. Efter tre dygn seponerades netilmicin, medan cefotaxim bibehölls till tionde behandlingsdagen då patienten var stabilt feberfri och i påtagligt förbättrat allmäntillstånd. Initialt hade man inte övervägt möjligheten av en Ehrlichia-infektion, utan den kliniska misstanken väcktes först efter cirka en veckas vårdtid. Då patienten blivit feberfri under cefotaximbehandling och samtidigt

**Tabell 1.** Sekvensbestämning av 16S rDNA-PCR-produkterna (positionerna 20–570 enligt basnumreringen för HGE, GenBank Accession Number U02521) från de PCR-positiva patienterna gav upphov till tre olika mönster (kliniska varianter A–C). Ett mönster (C) överensstämde med HGE-agens från USA och granulocytär Ehrlichia från hund och häst i Sverige. De två övriga mönstren från de aktuella patienterna avviker med vardera ett baspar från hittills kända mönster. Endast positioner där ofullständig samstämmighet förelåg redovisas i tabellen.

Agens	Pos 33	Pos 78	Pos 84	Pos 451
Klinisk variant A	T	A	G	A
Klinisk variant B	T	G	G	C
Klinisk variant C	T	A	G	C
HGE-agens (USA)	T	A	G	C
Häst (Sverige)	T	A	G	C
Hund (Sverige)	T	A	G	C
E equi (USA)	C	A	A	C
E phagocytophila (Sverige)	T	A	A	C

tillfrisknat avstod man från specifik Ehrlichia-behandling.

Kliniskt kemiska analyser påvisade ankomstdagen en kraftig CRP-stegring (150 mg/l), förhöjda transaminaser och en lätt trombocytopeni. De biokemiska förändringarna nådde sitt maximum dag 4 då även en måttlig leukopeni utvecklats (trombocyter  $42 \times 10^9/l$ , vita  $2,13 \times 10^9/l$ , ASAT 5,6 och ALAT 4,4 µkat/l). Vid uppföljning dag 30 hade förändringarna normaliserats.

Ehrlichia-PCR utföll negativt, dia-

gnosen erhöles serologiskt genom fyrfaldig titerstegring: 29 april positiv (1:160), 20 maj positiv (1:640), och kunde ställas först efter att patienten hemskrivits. Patienten återhämtade sig successivt.

**Fall 3.** En 63-årig kvinna, hemmahörande i Blekinge, under 1980-talet behandlad för depression men för övrigt tidigare väsentligen frisk, sökte sjukvård i början av augusti 1998 då hon något dygn dessförinnan noterat en  $5 \times 3$

### Provtagningsanvisning vid misstänkt human granulocytär ehrlichios (HGE)

#### Akut

Till kliniskt mikrobiologiska laboratoriet, Kalmar:

1. Ett rör *helblod utan tillsats* (7 ml) alternativt avskilt serum motsvarande denna blodmängd.
2. Ett rör med *EDTA-blod* (5–7 ml). OBS! Det är EDTA-blod som skall skickas, inte avskild plasma. Smittämnet finns i de vita blodkropparna! Ta provet så sterilt som möjligt, då försök till isolering av smittämnet i cellkultur kan komma att företas.
3. Om möjligt ett objektglas med *diffustryk* (en droppe från EDTA-blod, tunt utstryk), lufttorkat. Skickas utan färgning och fixering. Använd blod från separat EDTA-rör, men detta rör behöver inte skickas.
4. Liquor (5 ml) i sterilt rör utan tillsats om CNS-påverkan föreligger.

Använd egen mikrobiologiremiss eller konsultremiss. Anamnestiska uppgifter av värde:

1. Datum för fästingbett/fästingexponering
2. Datum för insjuknande
3. Kort beskrivning av kliniskt tillstånd
4. Blodstatus och leverstatus enligt nedan

Prov bör vara laboratoriet tillhanda senast ett dygn efter provtagning. Prov kylförvaras i väntan på transport men kan skickas med ordinarie postgång. Adress: Klin mikrobiologi, Länssjukhuset, 391 85 Kalmar, tel 0480-814 41.

Övriga prov av värde:

B-erytrocyter, B-leukocyter, B-trombocyter, diff, leverstatus, Borrelia-serologi.

#### Konvalescensprov (minst 4 veckor efter akutprov)

Till kliniskt mikrobiologiska laboratoriet, Kalmar:

Ett rör *helblod utan tillsats* (7 ml) alternativt avskilt serum motsvarande denna blodmängd.

Se i övrigt <http://www.svls.se/sektioner/mm/hge1.htm> på Internet.

cm stor rodnad på höger lår. Hon erinrade sig också att hon tre veckor tidigare avlägsnat en fästing från platsen för utslaget. I övrigt var hon symtomfri. Diagnosen blev borrelios, erythema migrans, behandling med fenoximetylpenicillin i doseringen 1 g × 3 × X ordinerades och påbörjades följande dag.

Åtta dagar senare återkom patienten. Hudrodnaden hade blivit betydligt svagare, men sedan fyra dagar hade feber (temp 39–40°C), huvudvärk, kraftig

led-/muskelvärk och en finprickig rodnad över bröst och överarmar tillkommit. Ehrlichia-infektion misstänktes, och man bytte antibiotika till doxycyklin i doseringen 200 mg × 1 × X. Värken i huvud och muskler upplevdes dock så pass intensiv att patienten under samma dygn sökte vård på nytt, och hon remitterades akut till infektionsklinik men ingen ytterligare åtgärd eller ändring i behandling vidtog.

Tillståndet förbättrades därpå

snabbt, och redan inom ett par dygn hade samtliga symtom gått i regress. Patienten har därefter också varit helt symtomfri vid fortsatt uppföljning.

Kliniskt kemiska analyser vid inläggningstillfället: normalt blodstatus, lätt CRP-stegring (30 mg/l) och en måttlig leverenzypöverkan (ASAT 1,55, ALAT 2,53, LD 8,4 µkat/l). Samtliga prov normaliserade vid kontroll tolv dagar senare (CRP < 10 mg/l, ASAT 0,32, ALAT 0,67 och LD 5,2 µkat/l).

Mikrobiologiska analyser: Borrelia-serologi negativ, Ehrlichia-serologi: 19 augusti negativ, 31 augusti gränsvärde (1/40), 8 september positiv (1/80), 13 oktober positiv (1/160), 10 maj 1999 positiv (1/80).

## Förslag till handläggning/behandling av patient med fästingrelaterad klinik

Mer om diagnos och handläggning av patienter med misstänkt ehrlichios finns att läsa i »Consensus workshop on diagnosis of human ehrlichioses» på Internet (<http://southmed.usouthal.edu/asr/page36.html>).

Klinisk presentation	Åtgärd
Konstaterat eller sannolikt fästingbett med lokal rodnad (bettinflammation) utan övrig klinik	Lugnande besked, exspektans. <b>OBS! Ingen provtagning</b>
Kliniskt erythema migrans (kvarstående eller nydebuterat erytem >5 cm någon vecka efter fästingbett) utan allmänsymtom	Empirisk behandling med fenoximetylpenicillin (penicillin V): <i>Vuxna:</i> 1 g × 3 × X <i>Barn:</i> 25 mg/kg × 3 × X <b>OBS! Ingen provtagning, ingen uppföljning</b>
Influensaliknande bild med feber >38,5°C flera dagar i sträck efter fästingbett (inkubationstid några dygn till flera veckor) med eller utan erythema migrans eller annan Borrelia-manifestation <sup>1</sup>	<b>Ny rekommendation:</b> Utred brett. Urinvägsinfektion, pneumoni, annan sepsis? Ta prov för specifik Borrelia- respektive Ehrlichia-diagnostik. <sup>1,2</sup> I övrigt blodstatus (B-erytrocyter, B-leukocyter, B-trombocyter, diff), leverstatus, CRP Vid ordentligt påverkad patient och kvarstående ehrlichiosmisstanke: Inled behandling med doxycyklin utan att avvakta provsvar: <i>Vuxna:</i> 200 mg × 1 × XIV <i>Barn under 8 år:</i> Samråd med infektionsläkare eller barnläkare <sup>3</sup>
Övriga patienter med sannolik fästingexponering och klinisk bild motsvarande borrelios (neuroborrelios, artrit, akrodermatit, lymfocytos, myokardit) men utan anamnes på feber	Utreds och handläggs i enlighet med gällande rekommendationer för borrelios. Ingen primär indikation för Ehrlichia-specifik provtagning eller behandling
Diffusa kroniska besvär från rörelseapparaten, kronisk yrsel eller andra ospecifika neurologiska besvär utan föregående fokalitet	Ingen indikation för vare sig Borrelia-serologi (för lågt prediktivt värde, både vid positivt och vid negativt fynd) eller Ehrlichia-specifik diagnostik
ARDS (acute respiratory distress syndrome)	<b>Ny rekommendation:</b> Ehrlichiosfrågeställning kan, beroende på övrig anamnes och klinik, inkluderas i differentialdiagnostiken

<sup>1</sup> Områden med endemisk förekomst av fästingburen encefalit (TBE) måste givetvis även denna diagnos tas i beaktande.

<sup>2</sup> Se rutan Provtagningsanvisning... i denna artikel.

<sup>3</sup> Vid klinisk ehrlichios är doxycyklin förstahandsval även för barn mellan 6 månader och 8 år. In vitro är granulocytära Ehrlichia-arter resistenta mot kloramfenikol, trimetoprim-sulfonamider och makrolider, men känsliga för tetracykliner och rifampicin. Uppgifter om kinoloner saknas, men sannolikt föreligger resistens. Kliniska erfarenheter av rifampicin är mycket begränsade, men rifampicin är idag det enda rekommenderade alternativet att pröva om tetracykliner inte kan ges.

## Sammanfattning

Som framgår av fallbeskrivningarna kan den kliniska bilden och förloppet således variera betydligt, samtidigt som den typiska bilden av ett ospecifikt febertillstånd ses. Inkubationstiden varierar också enligt litteraturen från några få dagar till upp emot en månad, och fästingbetet har ofta passerat obemärkt. Det enda medlet mot granulocytär ehrlichios med väl dokumenterad effekt är doxycyklin. Efter insatt doxycyklinbehandling sker i regel snabb förbättring, och de flesta patienterna är feberfria inom något dygn. Hydrofila antibiotika som penicilliner och cefalosporiner kan inte förväntas ha effekt då de inte penetrerar intracellulärt, och effekten av aminoglykosid (givet i fall två ovan) är oklar. I flera av de aktuella fallen (här exemplifierat med Fall 1) erhöll patienterna aldrig någon specifik eller verksam terapi, vilket gör att man kan säga att dessa fall representerar sjukdomens naturalförlopp.

Hur ska man som kliniker då tackla denna nyvunna kunskap i den praktiska vardagen? Redan idag har vi en överdiagnostik och överbehandling av borrelios, beroende på överdriven tilltro till positiva titrar i Borrelia-serologi, framför allt i samband med diffusa kliniska tillstånd. Samtidigt som man bör vara uppmärksam på denna nyupptäckta infektion vill vi redan från början poängtera vikten av riktade frågeställningar kopplade till klinik och sannolik fästingexponering. Provtagning för att stilla patientens oro är inte att rekommendera, då ett betydande antal serologiska undersökningar kan förväntas utfalla positivt på grund av den i många regioner höga seroprevalensen, vilket även gäller Borrelia. (En provtagningsanvisning vid misstänkt human granulocytär ehrlichios och ett förslag till handläggning av patienter med fästingrelaterad klinik presenteras i separata rutor.)

Vi vill dessutom understryka att vi inte anser att förekomsten av ehrlichios

bör leda till en mer generaliserad användning av doxycyklin vid fästingbett eller vid tidiga manifestationer av Borrelia-infektion. Risken att drabbas av en fästingburen infektion efter ett enskilt fästingbett är fortfarande mycket liten (<1 procent), och vi ser ingen anledning att omvärdera hittills gällande rekommendation att fenoximetylpenicillin (penicillin V) är förstahandsval vid behandling av okomplicerat erythema migrans.

Hur ser då framtidsperspektivet ut? Ovan beskrivna fall visar sannolikt den kliniskt mera framträdande »toppen på isberget». Sjukdomsbildens svårighetsgrad varierar i de redovisade fallen från influensaliknande febertillstånd till intensivvårdskrävande sepsis med multiorganpåverkan och respiratorisk svikt. Seropidemiologiska data indikerar dock en utbredd exponering för smittämnet, och man får anta att majoriteten av dem som exponeras undkommer med en subklinisk eller en mycket lindrig, självbegränsande infektion. Om det är en sjukdom under uppsegling eller om det föreligger en stabil men dold incidens under lång tid, vet vi ännu inte. Med en ökad medvetenhet om infektionen och tillgång till diagnostiska metoder kommer vi dock sannolikt att framöver se betydligt fler fall i Skandinavien liksom i övriga Europa.

Diagnosen bör övervägas vid oklara febertillstånd efter exponering för fästing. Trombocytopeni, leukopeni, liksom förhöjda leverenzym, styrker misstanken, men sådana förändringar kan förekomma i samband med många andra infektioner. Ett viktigt led i det fortsatta arbetet är därför att kartlägga den aktuella gruppen av smittämnen vad avser både epidemiologi och klinik. Vid kliniskt mikrobiologiska laboratoriet i Kalmar har vi nu i samarbete med den lokala högskolan etablerat en teknik för att isolera kliniska Ehrlichia-stammar i cellkultur direkt från patienters blodprov. Parallellt isolerar vi stammar från veterinärmedicinska prov. På så sätt hoppas vi kunna bygga upp en stamkolektion som underlag för karaktärisering av de lokala varianterna av denna grupp av smittämnen, främst i syfte att kunna utveckla känslig och specifik diagnostik anpassad för skandinaviska förhållanden.

## Referenser

- Dumler JS, Asanovich KM, Bakken JS, Richter P, Kimsey R, Madigan JE. Serologic cross-reactions among Ehrlichia equi, Ehrlichia phagocytophila, and human granulocytic Ehrlichia. J Clin Microbiol 1995; 33: 1098-103.
- Engvall EO, Pettersson B, Persson M, Artursson K, Johansson KE. A 16S rRNA-based PCR assay for detection and identi-

cation of granulocytic Ehrlichia species in dogs, horses, and cattle. J Clin Microbiol 1996; 34: 2170-4.

- Rikihisa Y. The tribe Ehrlichieae and ehrlichial diseases. Clin Microbiol Rev 1991; 4: 286-308.
- Egenvall AE, Hedhammar AA, Bjoersdorff AI. Clinical features and serology of 14 dogs affected by granulocytic ehrlichiosis in Sweden. Vet Rec 1997; 140: 222-6.
- Bakken JS, Dumler JS, Chen SM, Eckman MR, Van Etta LL, Walker DH. Human granulocytic ehrlichiosis in the upper mid-west United States. A new species emerging? JAMA 1994; 272: 212-8.
- Bakken JS, Krueth J, Wilson-Nordskog C, Tilden RL, Asanovich K, Dumler JS. Clinical and laboratory characteristics of human granulocytic ehrlichiosis. JAMA 1996; 275: 199-205.
- Lotric-Furlan S, Petrovec M, Zupanc TA, Nicholson WL, Sumner JW, Childs JE et al. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe: Clinical and laboratory findings for four patients from Slovenia. Clin Infect Dis 1998; 27: 424-8.
- Bjöersdorff A, Brouqui P, Eliasson I, Massung RF, Wittesjö B, Berglund J. Serological evidence of Ehrlichia infection in Swedish Lyme borreliosis patients. Scand J Infect Dis 1999; 31: 51-5.
- von Stedingk LV, Gürtelschmid M, Hanson HS, Gustafson R, Dotevall L, Olsson Engvall EO et al. The human granulocytic ehrlichiosis (HGE) agent in Swedish ticks. Clin Microbiol Infect 1997; 3: 573-4.
- Artursson K, Malmqvist M, Olsson E, Bjöersdorff A, Eklund M, Gunnarsson A. Diagnostik av borrelios och granulocytär ehrlichios hos häst, hund och katt i Sverige. Svensk Veterinärtidning 1994; 46: 331-6.
- Nadelman RB, Horowitz HW, Hsieh T, Wu JM, Aguero-Rosenfeld ME, Schwartz I et al. Simultaneous human granulocytic ehrlichiosis and Lyme borreliosis. N Engl J Med 1997; 337: 27-30.

## Summary

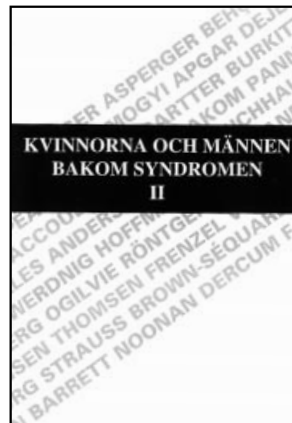
**Variable presentation and course in human granulocytic ehrlichiosis; 12 case reports of the new tick-borne zoonosis**

Anneli Bjöersdorff, Johan Berglund, Björn-Erik Kristiansen, Claes Söderström, Ingvar Eliasson

Läkartidningen 1999; 96: 4200-4.

In the twelve clinical cases of human granulocytic ehrlichiosis (HGE) so far identified in Scandinavia (ten in Sweden, two in Norway), clinical presentation varied from a mild febrile illness to a severe septic condition with such systemic complications as acute respiratory distress syndrome (ARDS). Laboratory verification was based on PCR (polymerase chain reaction) in ten cases, and on serology in two cases. Sequence analysis of 16S rDNA showed the infectious agents to belong to the Ehrlichia phagocytophila genogroup. Seroprevalence data indicate widespread human exposure to granulocytic Ehrlichia; mean seroprevalence, 15-20% of 1,000 clinical sera from tick-exposed patients (mainly from Sweden and Norway). Proposals for diagnostic criteria and procedures, and case management are presented in the article.

Correspondence: Ingvar Eliasson, Director, Clinical Microbiology Laboratory, Länsjukhuset, SE-391 85 Kalmar, Sweden. E-mail: IngvarE@ltkalmars.se



## Ännu en syndrombok!

• Boken "Mannen bakom syndromet" har fått en efterföljare: "Kvinnorna och männen bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i Läkartidningen under perioden 1990-1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

• Denna bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Priset är 190 kronor + porto (60 kronor).

Beställ här:

..... ex "Kvinnorna och männen bakom syndromen" à 190 kronor + porto.

BESTÄLLARE.....

.....

ADRESS.....

.....

POSTNUMMER/POSTADRESS

.....

.....

Insändes till Läkartidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm.

Telefax 08-20 76 19