

Kasuistik

Ugeskr Læger 2020;182:V05200387

Flåtbåren Candidatus *Neoehrlichia mikurensis* var årsag til feber hos en hæmatologisk patient

Anders Porskrog¹ & Bodil Mathiesen Himmelstrup²

1) Infektionsmedicinsk Afsnit, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 2) Medicinsk Afdeling, Nykøbing Falster Sygehus

Ugeskr Læger 2020;182:V05200387

Candidatus Neoehrlichia mikurensis er en nyligt opdaget flåtbåren bakterie i familien *Anaplasmataceae*. Den kan give anledning til klinisk infektion, især hos immunsvækkede personer. Sygdommen benævnes neoehrlichiose. Bakterien blev navngivet i 2004 efter påvisning af den i flåter på den japanske ø Mikura. Bakterien er relativt udbredt i Europa [1]. I et studie fra 2011 påviste man tilstedeværelsen af *Ca. N. mikurensis* i flåter på tre steder i Danmark, hhv. Midtjylland, Nordsjælland og Bornholm [2].

Der er tidligere beskrevet tilfælde hos mennesker i Sverige, Norge, Tyskland, Nederlandene, Tjekkiet, Schweiz og Kina [1].

Klinisk sygdom er helt overvejende set hos patienter med hæmatologisk sygdom, splenektomi og/eller medikamentiel immunsuppression. Symptomerne har været febrilia, muskelsmerter, tromboemboliske events og erythema nodosum- eller erysipelaslignende udslæt [1, 3].

Asymptomatiske infektioner er påvist hos fem ellers raske skovarbejdere i Polen [1]. I Norge er bakterien påvist i blodet hos 7/70 immunkompetente patienter med erythema migrans [4]. Der er ikke tidligere beskrevet kliniske tilfælde i Danmark.

Det er først i 2018 lykkedes at dyrke *Ca. N. Mikurensis* i cellekultur af endotelceller. Der findes endnu ingen serologisk test. Infektion med bakterien kan således foreløbig kun diagnosticeres ved panbakteriel 16S rRNA-polymerasekædereaktion (PCR) eller specifik realtid-PCR af groEL-genet [5].

Behandlingen er doxycyclin 100 mg × 2 i tre uger. Rifampicin 300 mg × 2 kan være et alternativ [1].

SYGEHISTORIE

En 77-årig kvinde blev diagnosticeret med mantlecellelymfom i 2004. Hun blev splenektomeret og fik kemoterapi med cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednisolon. Hun fik relaps i 2011 og blev behandlet med rituximab og bendamustin og to års vedligeholdelse med rituximab.

I december 2013 fik hun vekslende febrilia op til 40 °C, nattesved, et mindre vægttab og påvirkede levertal med et alaninaminotransferaseniveau på op til 178 E/l. Biokemisk fandt man let til moderat forhøjet C-reaktivt protein-niveau på op til 124 mg/l og et leukocytniveau op til $10,6 \times 10^9/l$. Bloddyrkninger var uden vækst. Hun blev uden effekt behandlet med bredspektrede antibiotika (clarithromycin, piperacillin/tazobactam, amoxicillin/clavulansyre, ciprofloxacin, metronidazol og moxifloxacin). Hun blev udredt med gentagne PET/CT'er, som initialt var normale, men senere viste let hepatomegali, der var ingen foci med patologisk fluorodeoxyglukoseoptagelse. Der blev foretaget knoglemarvsundersøgelse, hvor flowcytometrien viste 42% af T-celler med samme immuntype. T-cellereceptorgen-rearrangement var uden sikker klonal T-cellepopulation. En leverbiopsi viste reaktivt parenkym og intrasinusoidal T-lymfocytinfiltration. Morfologi og immunfænotype samt klonalitet gav overvejelse om hepatosplenisk T-cellelymfom.

I juni 2014 tilkom der lungeinfektion. Væske fra bronkoalveolær lavage var PCR-positiv for *Pneumocystis jiroveci* samt kraftigt positiv for *Aspergillus*-galactomannan. Hun blev behandlet med sulfametoxazol med trimetoprim, prednisolon samt voriconazol med god effekt. Samtidig tilkom der et erythema nodosum-lignende rødt, udtalt ømt, knudret, diffust afgrænset udslæt på begge underekstremiteter (**Figur 1**). En stansebiopsi viste uspecifikke reaktive forandringer, ingen pannikulitis og ingen maligne celler. Der blev sendt biopsimateriale til 16S rRNA-PCR, som udkom positiv for *Ca. N. mikurensis*. Direkte adspurgte huskede patienten at være blevet bidt af en flåt i Odsherred i sommeren 2013. Hun blev behandlet med tbl. doxycyclin 100 mg $\times 2$ dagligt i tre uger, hvorefter hun blev afebril, fik vægtøgning og normalisering af infektions- og levertal.

FIGUR 1 / Neoehrlichioseudslæt hos patienten i sygehistorien.



DISKUSSION

Vi har for første gang påvist human infektion med *Ca. N. mikurensis* i Danmark hos en hæmatologisk patient, som tidligere havde fået foretaget splenektomi og var blevet behandlet med rituximab.

Udbredelsen af *Ca. N. mikurensis*, de uspecifikke symptomer, som kan forveksles med anden infektion eller aktivitet i grundsygdommen, samt den vanskelige diagnostik gør det sandsynligt, at der har været andre tilfælde, hvor diagnosen ikke er blevet stillet. Det er derfor afgørende, at læger inden for specielt hæmatologi, reumatologi og infektionsmedicin har kendskab til tilstedeværelsen af dette patogen i Danmark, således at der ved relevant anamnese og symptomer rejses mistanke om infektion med *Ca. N. mikurensis*.

Diagnosen kan bekræftes ved 16S rRNA-PCR på blod, eller som her på en hudbiopsi fra et udslæt. En specifik PCR er siden 2017 tilgængelig via Klinisk Center for Vektorbårne Infektioner, Odense Universitetshospital.

KORRESPONDANCE: *Anders Porskrog*. E-mail: porskrog@dadlnet.dk

ANTAGET: 26. august 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 28. september 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Tick-borne *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* was the cause of fever in a haematological patient

Anders Porskrog & Bodil Mathiesen Himmelstrup

Ugeskr Læger 2020;182:V05200387

A 77-year-old woman had a history of mantle cell lymphoma, splenectomy and rituximab-treatment. For six months she had fever, night sweats and weight loss. Thorough investigations did not reveal the cause of the fever, and empiric antibiotics had no effect. Eventually she developed an erythema nodosum-like rash on both legs. A biopsy was sent for 16S rRNA PCR, which was positive for *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*. She was treated with doxycycline with resolution of all symptoms. This is the first case report of neoehrlichiosis in Denmark, and the first case diagnosed on a skin biopsy.

LITTERATUR

1. Portillo A, Santibáñez P, Palomar AM et al. '*Candidatus Neoehrlichia mikurensis*' in Europe. *New Microbes New Infect* 2018;22:30-6.
2. Fertner ME, Mølbak L, Boye Pihl TP et al. First detection of tick-borne "*Candidatus Neoehrlichia mikurensis*" in Denmark 2011. *Euro Surveill* 2012;17:20096.
3. 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;58:1716-22.
4. Quarsten H, Grankvist A, Høyvoll L et al. *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* and *Borrelia burgdorferi sensu lato*

- detected in the blood of Norwegian patients with erythema migrans. *Ticks Tick Borne Dis* 2017;8:715-20.
5. Wass L, Grankvist A, Bell-Sakyi L et al. Cultivation of the causative agent of human neehrlichiosis from clinical isolates identifies vascular endothelium as a target of infection. *Emerg Microbes Infect* 2019;8:413-25.