



En mann i 60-årene fra Sørlandet med intermitterende feber

NOE Å LÆRE AV

JARAN OLSEN FRIVIK

Medisinsk avdeling
Sørlandet sykehus, Arendal
Jaran Olsen Frivik (f. 1984) er lege i spesialisering.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SØLVI NORAAS

Avdeling for medisinsk mikrobiologi
Sørlandet sykehus, Kristiansand
Sølvi Noraas (f. 1954) er overlege og spesialist i medisinsk mikrobiologi.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt tilskudd fra EU-Interreg ÖKS for forskningsprosjektet ScandTick Innovation.

ANNA GRANKVIST

Avdeling for infeksjonssykdommer
Universitetet i Gøteborg
Anna Grankvist (f. 1981) er ph.d.-student og molekylærbiolog.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

CHRISTINE WENNERÅS

Avdeling for infeksjonssykdommer
Universitetet i Gøteborg
Christine Wennerås (f. 1963) er overlege, professor og spesialist i hematologi og i klinisk bakteriologi.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HANNE QUARSTEN

E-post: hanne.quarsten@sshf.no
Avdeling for medisinsk mikrobiologi
Sørlandet sykehus, Kristiansand
Hanne Quarsten (f. 1965) er forsker, dr.philos og cellebiolog.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt tilskudd fra EU-Interreg ÖKS for forskningsprosjektet ScandTick Innovation.

Feber er vanligvis forårsaket av en infeksjon, vevsskade, autoimmunitet eller malignitet. En grundig vurdering av pasientens anamnese inngår i en ordinær utredning og er nødvendig for å finne årsaken til pasientens sykdom.

En mann i 60-årene ble innlagt i lokalsykehus i slutten av oktober grunnet intermitterende feber med debut åtte dager før innleggelse. Feberen kom omtrent en gang i døgnet og varte i opptil fire timer. Han hadde samtidige muskel- og leddsmerter. Før innleggelse hadde pasienten tre konsultasjoner hos fastlege. Blodprøver viste økende CRP-nivå 90–125–147 (<5 mg/l) og leukocytter 11–8–28,4 (4–10 x 10⁹/l). Fastlegen gjorde en grundig undersøkelse, inkludert orienterende ultralyd av buk, hjerte og lunger. Eneste funn var en venstresidig pleuravæskeskive på ca. 3 cm. Pasienten var ved de to første konsultasjonene afebril og i

relativt god allmenntilstand. Ved den siste kontrollen fortalte han om lett asteni mellom feberepisodene. Fastlegen ønsket avklarende innleggelse før helgen med tentativ diagnose luftveisinfeksjon.

Pasientens sykehistorie innbefattet Hodgkins lymfom, som han mange år tidligere var blitt kurativt behandlet for med cytostatika og splenektomi. Rundt ti år før den aktuelle innleggelsen var han blitt akutt ACB-operert etter hjerteinfarkt, med påfølgende postinfarktsvikt med redusert ejectionsfraksjon og residiverende pleuravæske. Grunnet paroksysmal atrieflimmer brukte han Eliquis. Øvrige faste medikamenter var Albyl-E, Simvastatin, Atacand og Selo-Zok.

Ved innleggelse i akuttmottaket var pasienten afebril. Blodtrykket var 114/63 mm Hg, puls 83 slag/min, rektaltemperatur 36,7 °C, og han hadde en respirasjonsfrekvens på 18 og 99 % i oksygenmetning. Blodprøver viste leukocytter $22,7 \times 10^9/l$, CRP 161 mg/l og prokalsitonin 17 µg/l (< 0,1) ellers ingen signifikante avvik. Urinstiks var negativ, og pneumokokk- og legionellaantigen ble ikke påvist i urin.

Feber og redusert allmenntilstand er uspesifikke symptomer. Forhøyede inflammasjonsmarkører ses i forbindelse med en infeksjon, men også ved ikke-infeksiøse tilstander som autoimmunitet, vevsskade og kreftsykdom. I utgangspunktet var det mest sannsynlig at pasientens feber var forårsaket av en infeksjon, og det ble startet empirisk behandling med penicillin og gentamicin på grunn av mistanke om infeksjon med ukjent fokus.

Intermitterende feber er karakteristisk for noen parasittsykdommer, som malaria, men pasienten hadde ingen reiseanamnese som gjorde at det var mistanke om tropesykdom. Han hadde ikke luftveissymptomer eller andre funn ved undersøkelse som indikerte infeksjonsfokus. Videre vurdering av pasientens anamnese bidro heller ikke til å finne annen mulig årsak til pasientens feber. Laboratorieundersøkelse utelukket urinveisinfeksjon som en årsak innleggelsesdagen, mens luftveisinfeksjon eller bakteremi ennå var uavklart.

To dager etter innleggelse ble vakthavende lege tilkalt da pasienten fikk frostanfall, feber på 40,3 °C, blodtrykksfall (75/45 mm Hg) og takykardi (120). Det ble tatt ny blodkultur. Han hadde ellers ingen nye symptomer eller funn. Blodkultur tatt ved innkomsten var fortsatt uten vekst. Blodprøver viste noe fall i CRP-nivået (161-142-92) og i leukocytter (22,7-9,3-13,6). Ved senere måling viste differensialtelling av leukocytter i hovedsak nøytrofili. Influensa A- og B-virus, *Chlamydia pneumoniae* og *Mycoplasma pneumoniae* ble ikke påvist med polymerasekjedereaksjon (PCR) i luftveisprøve.

Basert på undersøkelser og prøvesvar var luftveisinfeksjon nå mindre sannsynlig. Pasienten oppfylte på dette tidspunkt kriteriene for sepsis, men allmenntilstanden ble vurdert til å være relativt god. På grunn av residiverende feberepisoder besluttet vakthavende lege å skifte antibiotisk behandling til cefotaxim i monoterapi. Valg av antibiotika ble ikke begrunnet i journal.

Påfølgende dager ble det ikke gjort nye funn ved somatisk undersøkelse. Pasienten fikk fremdeles residiverende episoder med høygradig feber, ca. én episode i døgnet. I tillegg hadde pasienten fått anstrengelsesdyspné. Det ble gjort computertomografi (CT) av thorax, abdomen og bekken som avdekket økende mengde bilateral pleuravæske. Det var ellers ingen tegn til infeksjon eller malignitet. Transtorakal ekkokardiografi ble utført uten aktuelle funn, og hjertefunksjonen ble beskrevet som uendret sammenlignet med tilsvarende undersøkelse utført for ett år siden. Det ble heller ikke avdekket noen vegetasjoner på klaffeapparatet, og blodkulturer var negative. Dermed var endokarditt mindre sannsynlig. Det ble utført pleuracentese, som viste et transudat.

Hjertesvikt i kombinasjon med perioder med høy feber var sannsynligvis årsaken til økende mengde pleuravæske som forklarte økende dyspné. Ved ny gjennomgang av anamnese kom det frem at pasienten trener hund i utmark. I den forbindelse er han mye i skog og mark langs sørlandskysten. Han hadde også vært på hundetreff i Sverige to måneder i forkant av

innleggelsen, hvor det var trening i ulendt terreng. I mangel av en diagnose, og med informasjon om at pasienten oppholdt seg mye ut i naturen i områder med flått, ble det vurdert som mulig at han kunne ha en infeksjonssykdom overført ved flåttbitt. Sykdomsbildet ble ikke oppfattet som typisk for noen av de vanlige manifestasjonene ved Lyme-borreliose eller skogflåttencefalitt.

Avdeling for medisinsk mikrobiologi ved Sørlandet sykehus hadde et nyetablert tilbud for påvisning av mer uvanlige flåttbårne bakterielle infeksjoner. De aktuelle flåttoverførte infeksjonene det testes for, kan alle forårsake ulike typer febersykdom. Man diskuterte pasienten med en lege ved Flåttsenteret, Sørlandet sykehus, som anbefalte at det ble tatt blodprøve for å utelukke sjeldne flåttbårne infeksjoner.

Det ble utført PCR-undersøkelse i pasientens blod for fire flåttbårne mikrober. Disse var Anaplasma phagocytophilum, Rickettsia spp., Borrelia miyamotoi og Candidatus Neoehrlichia mikurensis. Ett døgn etter, det vil si dag seks etter innleggelsen, ble det gitt tilbakemelding fra laboratoriet om at det var påvist høy mengde Ca. N. mikurensis-DNA i blodprøven, noe som var forenlig med neoehrlichiose.

Basert på erfaring fra Sverige med neoehrlichiose ble antibakteriell behandling endret til doksyklin peroralt 100 mg x 2 i tre uker. Pasienten, som var splenektomert, tilhører en gruppe som er spesielt utsatt for alvorlig infeksjon med Ca. N. mikurensis. I tillegg var han mye ut i naturen og var derfor også spesielt utsatt for flåttbitt. Han kan ha blitt bitt av flått både i sitt eget nærmiljø på Sørlandet og eventuelt under sin reise til Sverige to måneder før sykdomsdebut.

Pasienten kunne ikke selv huske å ha blitt bitt av flått eller å ha utviklet noe lokalisert utslett. Det ble heller ikke funnet tegn til dette ved undersøkelse etter innleggelse. Pasientens symptomer med syklisk feber, med omtrent én feberepisode hver dag, er svært typisk for immunsvekkede pasienter med neoehrlichiose.

Pasienten oppga bedring allerede etter ett døgn behandling med doksyklin, og han ble feberfri påfølgende dag. Etter fire dager ble han sendt hjem i relativt god allmenntilstand. Det ble tatt kontrollprøver på dag 6, 14, 28 og 40 etter diagnostisering. Det ble påvist Ca. N. mikurensis-DNA i prøver tatt etter seks og 14 dager med gradvis reduksjon av antall genomiske DNA-kopier fra mikroben. Prøve tatt etter 28 dager ble ikke undersøkt fordi den ved en feil aldri kom frem til laboratoriet. Prøve tatt på dag 40 var negativ.

Dette er det første påviste tilfellet i Norge med human infeksjon forårsaket av Ca. N. mikurensis. Funnet er verifisert med sekvensering av deler av 16S rRNA-genet ved Sahlgrenska Universitetssjukehuset i Sverige. Riktig diagnose førte til at pasienten fikk målrettet antibakteriell behandling, og infeksjonen ble forkortet. Det tok likevel mer enn 14 dager fra første behandling med doksyklin til mikroben ikke lenger var påvisbar i blod. Pasienten rapporterte i ettertid at han hadde vært preget av asteni i flere uker etter han var sendt hjem, men han hadde ingen andre symptomer.

Diskusjon

Ved spørsmål om flåttbårne infeksjon er søkelyset i Norge først og fremst rettet mot Lyme-borreliose og skogflåttencefalitt, men det er kjent at skogflåtten også kan inneholde andre mikrober som *Anaplasma phagocytophilum*, *Rickettsia helvetica*, *Borrelia miyamotoi* og *Ca. N. mikurensis*. Disse flåttbårne mikrober forårsaker sjelden alvorlige infeksjoner hos immunfriske.

På Sørlandet er en lav andel av flåtten infisert med *Rickettsia helvetica* ($\leq 1\%$), *Borrelia miyamotoi* ($\leq 1\%$) og *Anaplasma phagocytophilum* ($\sim 4\%$) (1) (ramme 1). Det ser derimot ut som en relativt høy andel (2–17%) av flåtten i Norge kan inneholde *Ca. N. mikurensis* (2) (ramme 1). Det er derfor rimelig å anta at ganske mange mennesker i Norge blir eksponert for bakterien ved flåttbitt. Det er også vist at *Ca. N. mikurensis* kan påvises i blodet hos omtrent 10% av personer som får symptomer (influensalignende og erythema migrans) etter

flåttbitt uten at betydningen av dette er kjent (3).

Ramme 1 Oversikt over bakterier påvist i skogflått i Norge som kan gi human sykdom og hvor stor andel av flåtten som er infisert (1, 2)

Borrelia burgdorferi sensu lato 10–30 %

Candidatus Neoehrlichia mikurensis 2–17 %

Anaplasma phagocytophilum ~ 4 %

Rickettsia helvetica ≤ 1 %

Borrelia miyamotoi ≤ 1 %

Infeksjon forårsaket av *Ca. N. mikurensis* (neoehrlichiose) er påvist i flere land i Europa (Sverige, Tyskland, Tsjekkia, Sveits og Polen) og Kina (4). De fleste pasienter i Europa er immunsvekkede, men infeksjon er også påvist hos et mindre antall immunfriske (4). Det finnes ikke et godt tilbud for diagnostikk av infeksjonen, slik at neoehrlichiose sannsynligvis er betydelig underreportert. *Ca. N. mikurensis* antas å være en intracellulær bakterie som foreløpig ikke har vært mulig å dyrke. Det finnes derfor ikke serologiske metoder som påviser spesifikke mikrobeantistoffer, og som kan gi informasjon om hvor stor andel av befolkningen som har vært eksponert for bakterien (såkalt seroprevalens).

Det er særlig noen pasientgrupper som er utsatt for å få alvorlig neoehrlichiose. Dette er pasienter med maligne hematologiske sykdommer (malignt lymfom og kronisk lymfatisk leukemi), autoimmun/revmatisk sykdom (revmatoid artritt, systemisk lupus erythematosus eller psoriasis) eller som nylig er behandlet med kjemoterapi eller kortikosteroider (4). Det viser seg at en stor andel av pasientene med alvorlig infeksjon enten har gjennomgått splenektomi eller er blitt behandlet med rituximab (monoklonalt antistoff mot CD20 på B-celler) (4). Det underbygger at B-celleimmunitet og antistoffer muligens er viktig i bekjempelsen av infeksjonen.

Det er rapportert at neoehrlichiose hos immunfriske kan være både asymptomatisk og gi febersykdom med flere ulike symptomer. Hos immunsvekkede er symptomene ofte mer dramatiske (5). Pasienten kan få høy feber, med tydelige temperatursvingninger gjennom døgnet, og store smerter i muskler og ledd. Det kan også forekomme erysipelas eller erythema nodosum- lignende utslett og andre mer uspesifikke symptomer på systemisk infeksjon. Det er rapportert at en høy andel av pasienter med neoehrlichiose får tromboemboliske hendelser (4). En årsak til dette kan være infeksjonen eller inflammasjon i karveggen. Vår pasient var sannsynligvis godt beskyttet mot trombosedanning, da han var behandlet med antitrombotiske medikamenter.

Doksisyklin er effektiv i behandlingen av infeksjoner forårsaket av intracellulære bakterier og benyttes i behandling av neoehrlichiose. Anbefalt dosering er 100 mg x 2 peroralt i tre uker. Rifampin peroralt, 300 mg x 2 i to uker har vært vellykket i behandling av en pasient hvor doksisyklin ikke kunne benyttes på grunn av mulig hypersensitivitet (4). Doksisyklin er også førstevalg for behandling av flåttbårne infeksjoner forårsaket av *Anaplasma phagocytophilum*, *Rickettsia helvetica* eller *Borrelia miyamotoi*.

Det er liten kunnskap om neoehrlichiose, ikke bare i Norge, men også ellers i Europa. Det gjør at pasienter med alvorlig infeksjon kan få svært forsinket eller ingen diagnose. Empirisk antibakteriell behandling vil ikke dekke denne bakterien, og pasienten vil ubehandlet risikere tromboemboliske hendelser. For å forhindre alvorlige komplikasjoner er det viktig å kunne diagnostisere og å øke kunnskapen om denne typen infeksjon.

Ved Mikrobiologisk avdeling, Sørlandet sykehus, har man derfor etablert et diagnostisk tilbud hvor *Ca. N. mikurensis* påvises med PCR i EDTA fullblod. I tillegg tilbys det også samme type diagnostikk av andre sjeldne flåttbårne mikrober som *Anaplasma phagocytophilum*, *Rickettsia* spp. og *Borrelia miyamotoi*. Indikasjon for undersøkelsene er feber hos immunsvekkede pasienter uten kjent årsak, hvor det i tillegg foreligger opplysninger om flåttbitt eller opphold i områder med flått.

REFERANSER:

1. Quarsten H, Skarpaas T, Fajs L et al. Tick-borne bacteria in *Ixodes ricinus* collected in southern Norway evaluated by a commercial kit and established real-time PCR protocols. *Ticks Tick Borne Dis* 2015; 6: 538 - 44. [PubMed][CrossRef]
2. Jenkins A, Kristiansen BE. Neoehrlichia – nok en flåttbakterie. *Tidsskr Nor Legeforen* 2013; 133: 1058 - 9. [PubMed][CrossRef]
3. 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. [PubMed][CrossRef]
4. Wennerås C. Infections with the tick-borne bacterium Candidatus Neoehrlichia mikurensis. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 621 - 30. [PubMed][CrossRef]
5. 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. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 12. desember 2017. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.17.0353

Mottatt 17.4.2017, første revisjon innsendt 23.8.2017, godkjent 31.8.2017.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2019. Lastet ned fra www.tidsskriftet.no