

Neoehrlichios hos MS-patienter behandlade med rituximab

Elias Ditlevsen

Regen,

ST-läkare neurologi,
medicinkliniken,
Hallands sjukhus
Halmstad

• elias.ditlevsenregen@regionhalland.se

Daniel Victor,

överläkare, medicin-
kliniken, Hallands
sjukhus Halmstad

Tijn Hendriks,

med dr, överläkare,
medicinkliniken,
Hallands sjukhus
Halmstad; kognitiva
mottagningen, Ängel-
holms sjukhus

Neoehrlichios är en fästingburen infektionssjukdom [1]. Sedan det första rapporterade fallet 2010 [2] har tillståndet blivit alltmer uppmärksammat, men antalet beskrivna fall är lågt och det tros fortsatt föreligga en betydande underdiagnostik [1]. Långvarig feber, venös tromboembolism [3], ofrivillig viktnedgång [4], hudlesioner [5] samt hepato- och splenomegali [6] har beskrivits som vanligt förekommande tecken på infektionen. Tydligt bland hittills dokumenterade fall är dock tillståndets varierande symtomatologi, de diagnostiska svårigheterna och den bristande kliniska kännedomen [7], som tillsammans ger upphov till en diagnostisk fördröjning [5, 6].

Immunkompetenta individer kan drabbas av neoehrlichios [1, 8], men majoriteten av beskrivna fall har setts hos immunsupprimerade [9, 10]. I synnerhet har B-cellsmodifierande preparat som rituximab visats vara en betydande riskfaktor för både lindrig och allvarlig neoehrlichios [3, 11, 12], och fall finns beskrivna inom flera fält där behandlingen används [1, 10, 13]. Användningen av B-cellsmodifierande läkemedel för behandling av multipel skleros (MS) ökar [7]. Trots det är antalet beskrivna fall av neoehrlichios hos MS-patienter bristfälligt, med hittills bara 4 publicerade fall globalt [6, 7, 12, 13].

Vi har nyligen beskrivit 6 fall av neoehrlichios diagnostiserade mellan 2019 och 2024 hos patienter (50–65 år) med MS i södra Halland [14]. I ett fall diagnostiserades patienten två gånger. Patientdata inhämtades från patientjournaler samt det svenska MS-registret.

Vi presenterar här 2 av dessa fall i sin helhet, samt en sammanfattning av samtliga patienters symtom och fynd.

FALLBESKRIVNING (PATIENT 2)

En 50-årig kvinna med hypotyreos och rituximab-behandlad MS sökte sommaren 2024 sin vårdcentral

med 4 månaders anamnes på trötthet och bensvullnad. Blodprov påvisade järnbristanemi, vilket föranledde gastro- och koloskopi med normala fynd. Patienten sökte ånyo ett par månader senare. De tidigare symtomen persisterade, och hon beskrev nu också en känsla av utspändhet och obehag i övre delen av buken. En poliklinisk datortomografi av buken beställdes. Här sågs signifikant splenomegali (längsta mått 17,5 cm) med mjältinfarkt samt hepatomegali med fokala avvikelser (som på uppföljande MR bedömdes som hemangiom). Patienten hänvisades till akutmottagningen, där hon också beskrev episodisk feber sedan ett par månader, nattliga svettningar de senaste

»Behandling sattes in med doxycyklin [...]. Efter bara ett par dagar försvann patientens feber, och han beskrev en allmän tydlig förbättring.«

veckorna samt ofrivillig viktnedgång. Blodprov påvisade stegrat CRP (46 mg/l) och D-dimer (2,79 mg/l) samt anemi med Hb 86 g/l, trombocytopeni, sänkt albumin och lätt stegrade transaminaser och ALP. På misstanke om lymfom remitterades patienten akut till hematolog. Man genomförde kompletterande DT av hals och torax utan anmärkning. Benmärgsaspiration visade ingenting avvikande, och man planerade benmärgsbiopsi. Differentialdiagnostiskt övervägdes opportunistisk infektion redan vid första besök hos hematolog, och man provtog för herpesvirus, CMV, EBV, Toxoplasma, Neoehrlichia och Leishmania.

Efter 5 dagar ankom positivt PCR-svar för Neoehrlichia mikurensis-DNA. Samtliga övriga provsvar var normala. Patienten diagnostiserades således med neoehrlichios och erhöll behandling med doxycyklin, 100 mg 2 gånger dagligen i 3 veckor. Hennes dagliga feber avtog snabbt, och på uppföljande DT sågs regress av hepatosplenomegalin.

FALLBESKRIVNING (PATIENT 4)

En 65-årig man med rituximabbehandlad MS och recidiverande urinvägsinfektioner lämnade blodprov inför planerad rituximabbehandling. Här sågs ett lätt stegrat CRP (16,5 mg/l) samt anemi: Hb hade minskat från habituellt värde 150–165 g/l till 110 g/l. Proven påvisade också trombocytopeni, lymfocytopeni samt lågt albumin. Man sköt upp rituximabbehandlingen, och när MS-sköterska tog kontakt med patienten be-

HUVUDBUDSKAP

- Neoehrlichios är en underdiagnostiserad, behandlingsbar fästingburen infektion.
- B-cellsmodifierande behandling är en signifikant riskfaktor för både lindrig och allvarlig neoehrlichios.
- Överväg neoehrlichios hos patienter med B-cellsmodifierande behandling vid förekomst av feber, frossa, allmän sjukdomskänsla, ofrivillig viktnedgång, CRP-stegring eller anemi, oavsett årstid och uppgift om fästingbett.
- Behandling med doxycyklin ger snabb och tydlig symtomförbättring.
- Neoehrlichios kan orsaka både venösa och arteriella kärlhändelser. Arteriella händelser har beskrivits som ovanliga hos immunsupprimerade, men var i dessa fall vanligare förekommande än venös tromboembolism (VTE).

TABELL 1. Översikt av symtom, laboratoriesvar och undersökningsfynd hos de olika patienterna (1–6).

Symtom och undersökningsfynd	Patient					
	1	2	3	4	5	6
Trötthet och/eller allmän sjukdomskänsla	x	x	x	x	x	x
Feber och/eller frossa	x	x		x	x	x
Ofrivillig viktnedgång		x	x			x
Nattliga svettningar		x				
Myalgi	x					
Hepatomegali och/eller splenomegali		x	x			
Benödem		x		x		
Venös tromboembolism			x			
Arteriell komplikation						
● Infarkt (inklusive stroke)	x	x				
● Aneurysm/kärlkaliberväxling	x		x			
● Artärstenos	x					
Myokardit	x					
Laboratoriesvar						
Stegrat CRP (C-reaktivt protein) ¹	x	x	x	x	x	x
Anemi	x	x	x	x	x	²
Stegrat leukocytal	x				x	
Lymfocytopeni			x	x		x
Avvikande trombocytal	↑	↓	↓	↓		↓
Stegrat laktatdehydrogenas		x	x	x	x	
Stegrade leverenzym (ALAT och/eller ASAT)	x	x				
Stegrat alkaliskt fosfat	x	x				x

1. Högsta CRP-värde hos patienterna varierade mellan 14 och 133 mg/l; medianvärde 24 mg/l.
2. Signifikant lägre Hb-värde än tidigare; gränsvärde till anemi, men inom referensintervall.

Översatt och modifierad från Ditlevsen Regen E, et al [14] (CC BY 4,0).

skrev han recidiverande episoder av feber och frossa sedan ett år tillbaka. Patienten remitterades till infektionsmottagningen, där han vid besök också beskrev en allmän trötthetskänsla. Man fann inga fokala infektionstecken och genomförde en bred provtagning. Odling från blod och urin samt provtagning för covid-19 och influensa var negativa. Prov för hiv var negativt. Patienten provtogs då också för Anaplasma, Babesia och Neoehrlichia, och positivt PCR-svar för N mikurensis-DNA bekräftade neoehrlichios. Behandling sattes in med doxycyklin 100 mg 2 gånger dagligen i 3 veckor. Efter bara ett par dagar försvann patientens feber, och han beskrev en allmän tydlig förbättring. Han beskrev vid uppföljning även hur en bensvullnad, som han tidigare ej hade nämnt, också hade gått i regress.

Vanliga symtom och fynd

Tabell 1 ger en översikt av symtom och kliniska fynd hos samtliga 6 patienter i fallserien. Vanligast var trötthet och/eller allmän sjukdomskänsla, feber och/

TABELL 2. Sammanfattning av patientkaraktäristika, relevant sjukdomshistorik och MS-behandlingshistorik.

Pat	Kön	Ålder, år ¹	Sjukdomshistorik	MS-behandlingshistorik	Tid sedan senaste rituximabdos vid neoehrlichios-diagnos
1	K	55	Hodgkins lymfom Splenektomi	● Interferon-beta 3 månader ● Natalizumab 4,5 år ● Fingolimod 6 månader ● Rituximab 6 år Total ackumulerad rituximabdos: 1) 12 000 mg 2) 13 000 mg ²	1) 6 veckor 2) 3,5 månader ²
2	K	50	Hypotyreos	● Interferon-beta 2,5 år ● Glatirameracetat 11,5 år ● Rituximab 6 år Total ackumulerad rituximabdos: 5 500 mg	8 månader
3	M	55	–	● Interferon-beta 20 år ● Rituximab 3 år Total ackumulerad rituximabdos: 3 000 mg	8 månader
4	M	65	–	● Interferon-beta 2 år ● Rituximab 9,5 år Total ackumulerad rituximabdos: 17 000 mg	6,5 månader
5	K	50	–	● Natalizumab 1 år ● Rituximab 2 år Total ackumulerad rituximabdos: 3 000 mg	3 veckor
6	K	55	Hypotyreos	● Interferon-beta 2 år ● Teriflunomid 1,5 år ● Rituximab 6,5 år Total ackumulerad rituximabdos: 5 000 mg	2,5 månader

1. Ålder avrundad till närmsta tal delbart med 5.
2. Avser tid för första respektive andra diagnostillfället.

Översatt och modifierad från Ditlevsen Regen E, et al [14] (CC BY 4,0).

eller frossa, CRP-stegring samt anemi. Andra vanliga symtom var nattliga svettningar, underbensödem, myalgi och ofrivillig viktnedgång. Anmärkningsvärda fynd var hepatosplenomegali, infarkt (mjältinfarkt och stroke), kärlkaliberväxlingar samt arteriella aneurysm. Samtliga patienter erhöll behandling med doxycyklin och beskrev en snabb och tydlig förbättring. Alla patienter utom en behandlades i 3 veckor. Denna patient erhöll en 2-veckorskur och diagnostiserades ånyo med neoehrlichios två och ett halvt år senare. Hon behandlades då i 3 veckor, och 1 månad efter avslutad andra behandlingsomgång var upprepade PCR-analys för N mikurensis-DNA negativ. Vid båda tillfällena av infektion förnekade patienten känt fästingbett. Fallen diagnostiserades under alla fyra årstider (februari-december).

Rituximab, IgG, CD19 och CD20

Alla patienter var vid tidpunkten för infektion under behandling med rituximab, dock med stor variation

»Sammantaget ger dessa fall ökad kunskap om neoehrlichios, och specifikt om hur denna behandlingsbara infektion ter sig hos MS-patienter.«

i behandlingsduration, total ackumulerad dos samt tid sedan senaste dos, vilket kan ses i Tabell 2. En lätt sänkt nivå av immunglobulin G (IgG) kunde ses hos 2 patienter, men hos resterande 4 var värdet normalt. Nivåerna av membranproteinerna CD19 och CD20 var låga hos de 4 patienter där de hade kontrollerats.

Diskussion

Liksom tidigare studier påvisar dessa fall sjukdomens varierande kliniska bild [8] och resulterande diagnostisk fördröjning [1, 3]. Feber av oklart ursprung hos en immunsupprimerad patient har tidigare beskrivits som någonting som bör väcka misstanke om neoehrlichios [12, 13]. Även här var feber vanligt, men saknades anmärkningsvärt nog hos en patient, vilket påvisar att tillståndet behöver övervägas även vid frånvaro av feber. Tidigare publikationer har också uppmanat till misstanke om neoehrlichios vid kombination av

feber och venös tromboembolism [3]. I denna fallserie sågs venös tromboembolism enbart hos 1 patient, och då utan samtidig feber. Det var i stället vanligare med arteriell komplikation (infarkt, aneurysm, kärlkaliberväxling), vilket också, liksom vaskulit [8], tidigare kopplats till infektion med *N. mikurensis* [5] på misstänkt bas av patogenens tropism för kärlendotel [15]. Arteriella händelser har beskrivits som ovanliga vid neoehrlichios hos immunsupprimerade [1, 8], vilket gör ansamlingen som ses här intressant. I linje med tidigare forskning förefaller risken för neoehrlichios öka vid sänkt nivå av CD19 och CD20 [6], men inte vid sänkt immunglobulin G [7, 11]. Liksom i tidigare publikationer sågs även i dessa fall en snabb och tydlig effekt av doxycyklinbehandling [3, 5].

Sammantaget ger dessa fall ökad kunskap om neoehrlichios, och specifikt om hur denna behandlingsbara infektion [3, 5] ter sig hos MS-patienter. Eftersom B-cellsmodifierande behandling är en tydlig riskfaktor är resultaten viktiga för hälso- och sjukvårdspersonal som arbetar med MS, men även inom andra fält där denna behandling förekommer. Neoehrlichios bör övervägas och kontrolleras med provtagning hos dessa patienter vid förekomst av feber och/eller andra ovan beskrivna symtom, oavsett årstid och uppgift om fästingbett. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera: *Läkartidningen*. 2026;123:26009 doi: 10.65868/NFRCS466

REFERENSER

- Wennerås C, Wass L, Bergström B, et al. Ten years of detecting Neoehrlichia mikurensis infections in Sweden: demographic, clinical and inflammatory parameters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2024;43(11):2083-92.
- 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.
- Margini C, Maldonado R, Keller P, et al. Fever of unknown origin, a vascular event, and immunosuppression in tick-endemic areas: think about neoehrlichiosis. *Cureus*. 2023;15(6):e40617.
- Gyntheren RMM, Knudtzen FC, Porskrog A, et al. Neoehrlichiosis is a new tick-borne infection. *Ugeskr Laeger*. 2023;185(6):V09220554.
- 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.
- 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.
- Afzal RM, Romme Christensen J, Gyntheren RMM, et al. Neoehrlichiosis associated with ocrelizumab in a patient with multiple sclerosis: a case report. *Mult Scler*. 2024;30(8):1081-3.
- 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.
- Wass L, Quarsten H, Lindgren PE, et al. Cytokine responses of immunosuppressed and immunocompetent patients with Neoehrlichia mikurensis infection. *Med Microbiol Immunol*. 2022;211(2-3):133-41.
- Quarsten H, Salte T, Lorentzen ÅR, et al. Tick-borne pathogens detected in the blood of immunosuppressed Norwegian patients living in a tick-endemic area. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e2364-71.
- Wennerås C, Goldblatt D, Zancolli M, et al. Natural IgM antibodies in the immune defence against neoehrlichiosis. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(11-12):809-16.
- Dadgar A, Grankvist A, Wernbro L, et al. Oklar feber hos patient med MS och rituximabbehandling var neoehrlichios. Ny fästingburen sjukdom som är svår att diagnostisera. *Läkartidningen*. 2017;114:EM6L.
- Nagler LK, Schmalzing M, Isberner N, et al. Fever of unknown origin in B-cell depleted patients: Have you considered neoehrlichiosis? *Clin Rheumatol*. 2025;44(5):2071-4.
- Ditlevsen Regen E, Victor D, Hendriks T. Neoehrlichiosis in patients with multiple sclerosis in Halmstad, Sweden: a case series. *J Neuroimmunol*. 2026;410:578787.
- 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.

SUMMARY

Neoehrlichiosis in rituximab-treated patients with MS in Sweden

The emerging tick-borne infection neoehrlichiosis is underdiagnosed, and the described cases exhibit a diagnostic delay attributed to a lacking clinical awareness. Although B-cell depletion is an established risk factor for infection, only four cases of neoehrlichiosis in patients with MS have been described. We have recently presented six such cases diagnosed in southern Sweden. In one case, the patient was diagnosed twice. We here present two of these cases, as well as a summary of shared symptoms and findings. Common findings include fever, malaise, anemia and elevated CRP, but the presentation varies. The cases provide a better knowledge of neoehrlichiosis both in patients with MS and in general. As this treatable condition should be considered in patients with B-cell depleting therapy in the case of indicative symptoms, the results are important for health care providers in all fields where such therapy is used.