

# Nuoren miehen *Mycoplasma pneumoniae*-infektio ja limakalvoille rajoittunut Stevens–Johnsonin oireyhtymä

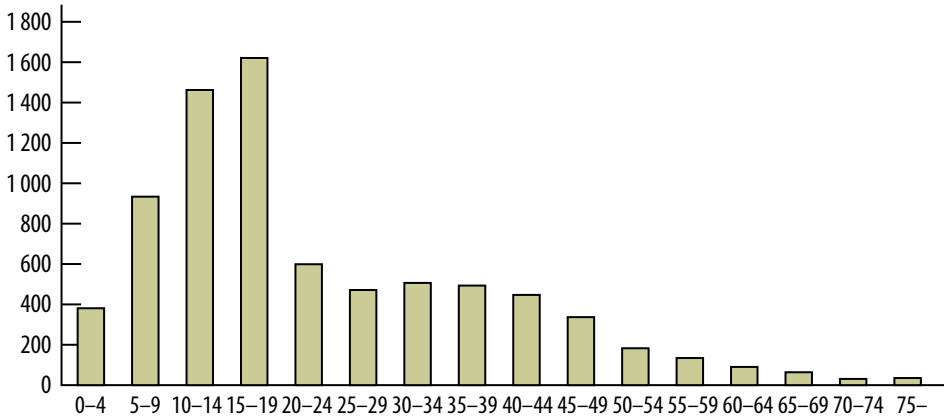
*Mycoplasma pneumoniae* aiheuttaa 10–40 % avosyntyisistä keuhkokuumeista; useimmiten sairastuvat lapset ja nuoret aikuiset. Yleisin taudinkuva on itsestään rajoittuva lieväoireinen ylä- tai alahengitystieinfektio. Toisinaan infektiin liittyy keuhkojen ulkopuolisia oireita. Epidemioina tavallisten mykoplasma-infektioiden lisäksi tavataan normaalia useammin poikkeavia taudinkuvia. Niiden tunnistaminen mykoplasman aiheuttamiseksi on vaativaa. Kuvaamme potilastapauksen, jossa nuoren miehen *M. pneumoniae* aiheuttamaan keuhkokuumeeseen liittyy atyyppinen eli limakalvoille rajoittunut Stevens–Johnsonin oireyhtymä.

*Mycoplasma pneumoniae* aiheuttamia keuhkokuumeita esiintyy eniten lapsilla ja nuorilla aikuisilla. Itä-Suomessa tehdyssä etenevässä seurantatutkimuksessa *M. pneumoniae* oli yleisin avohoitoisen keuhkokuumeen aiheuttaja yli viisivuotiailla lapsilla (Korppe ym. 2004). Saman alueen aikuisväestössä *M. pneumoniae* aiheutti kolmanneksi eniten (10 %) avohoitoisia keuhkokuumeita. Siitä johtuvia keuhkokuumeita esiintyi huomattavasti enemmän 15–44-vuotiaiden ikäryhmässä kuin yli 60-vuotiailla (24 % vs 3 %) (Jokinen ym. 2001). On kuitenkin huomattava, että *M. pneumoniae* on syynä merkittävään osaan vanhusväestön sairaalahoitoa vaativista keuhkokuumeista. *M. pneumoniae*-epidemioita ilmaantuu 3–7 vuoden välein (KUVA 1, Puolakkainen ja Järvinen tässä numerossa). Epidemioina tästä bakteerista johtuvia keuhkokuumeita todetaan enemmän myös 2272 vanhuksilla ja alle viisivuotiailla lapsilla.

*M. pneumoniae* aiheuttaa ylä- ja alahengitystieinfektioita. Tavallisesti taudinkuvaan liittyy kuumeilua, kurkkukipua, kuivaa yskää, päänsärkyä, lihaskipua ja yleistä väsymystä. Kuumejakso menee ohi noin viikossa, mutta yskä ja uupumus saattavat jatkua jopa kuukausia. Yli viisivuotiailla lapsilla mykoplasman aiheuttama ylähengitystieinfektio etenee herkemmin keuhkokuumeeksi kuin nuoremmilla (Waites ja Talkington 2004).

Mykoplasmainfektion taudinkuvaan liittyy keuhkojen ulkopuolisia oireita neljäsosalla potilaista. Ne ilmenevät usein yhtä aikaa hengitystieinfektioiden kanssa tai kokonaan ilman hengitystieoireita. Keuhkojen ulkopuolisia oireita esiintyy useissa elinjärjestelmissä. Sydänoireista tavallisimpia ovat perikardiitti ja myokardiitti. Muun muassa enkefaliitin, meningitis aseptican, polyradikuliitin, myeliittien ja Guillain–Barrén oireyhtymän taustalta voi löytyä mykoplasma. Neurologiset komplikaatiot saattavat olla hengenvaarallisia, ja ne voivat aiheuttaa pysyviä haittoja. Iho-oireet ovat yleensä itsestään rajoittuvia erytematoottisia makulopapulaarisia tai vesikulaarisia ihottumia. Harvinaisissa tapauksissa kehittyy klassinen tai atyyppinen eli limakalvoille rajoittunut Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS) (Guleria ym. 2005, Latsch 2007, Narita 2010, Tsai ja Oman 2011).

Tartuntatautirekisteriin ilmoitetaan vuosittain noin tuhat *M. pneumoniae*-infektiota. Vuonna 2011 tapauksia todettiin lähes 7 700. Epidemiat tuovat kliiniseen työhön haasteen tunnistaa myös harvemmin tavattavat keuhkojen ulkopuoliset tautimuodot. Kuvaamme tapauksen, jossa mykoplasman aiheuttamaan keuhkokuumeeseen liittyy Stevens–Johnsonin oireyhtymän harvinainen atyyppinen muoto.



**KUVA 1.** Vuonna 2011 Tartuntatautirekisteriin ilmoitetut *Mycoplasma pneumoniae* -tapaukset ikäryhmittäin.

## Oma potilas

Perusterve 16-vuotias poika hakeutui lääkäriin kuumeen, kurkkukivun ja limaisen yskän vuoksi. Hänelle aloitettiin kefaleksiinikuuri, mutta oireet jatkuivat. Silmät alkoivat punoittaa ja räähmiä, ja suun limakalvot rikkoutuivat ja vuosisivat verta. Myös siittimeen ilmestyi verestävä punoitus. Potilas hakeutui uudelleen lääkäriin, ja nyt todettiin keuhkokuvan perusteella keuhkokuume. Mikrobilääkkeeksi vaihdettiin moksifloksasiini ja silmien sidekalvotulehdukseen alettiin antaa kloramfenikolitippoja. Uusista mikrobilääkkeistä huolimatta kuumetta oli edelleen päivittäin yli 38 astetta ja suun avaaminen oli tuskallista limakalvorikkojen vuoksi.

Puolitoista viikkoa oireiden alusta poika lähetettiin erikoissairaanhoidon. Tulovaiheessa kuultiin oikean keuhkon alaosista rahinaa. Kaula näytti turpealta, mutta imusolmukkeet eivät olleet suurentuneet. Huulet olivat turvonneet ja rakkulaisen haavaiset. Poskien limakalvoilla ja ikenissä todettiin kauttaaltaan laajat vaaleankellertävät katteet (**KUVA 2A**). Kurkunkansi veresti, silmät verestivät ja räähmivät (**KUVA 2B**), ja myös siittimen päässä havaittiin limakalvoverestystä. Iho oli kuitenkin normaali.

Keuhkokuuvassa todettiin oikeassa alalohkossa interstitiaaliseen keuhkokuumeeseen sopiva muutos. Ohutleiketietokonetomografiassa (HRTT) sen sijaan havaittiin oikeassa alalohkossa konsolidaatio, matalasivartumaa ja joitain paksuuntuneita interlobulaarseptumeja. Retikulaariset ja interstisiaaliset muutokset olivat vähäisiä. Laboratoriokokeissa CRP-pitoisuus oli 102 mg/l, leukosyyttimäärä  $13,1 \times 10^9/l$  ja kreatiniinipitoisuus 70  $\mu\text{mol/l}$ . Troponiini T:n pitoisuus oli toistettuna alle 0,01  $\mu\text{g/l}$ . ALAT-pitoisuus oli 20 U/l, AFOS-pitoisuus 77 U/l ja bilirubiinipitoisuus 17  $\mu\text{mol/l}$ . Virtsasta löydettiin mikroskooppinen hematuria, jonka syyksi epäiltiin siittimen haavaumia. Potilaalla todettiin IgM-luokan *Mycoplasma pneu-*

*moniae* -vasta-aineita, ja myös IgG-luokan vasta-ainetestin tulos oli heikosti positiivinen (77 EIU). Seerumin vasta-aineseulonnessa *Mycoplasma pneumoniae* -vasta-aineiden komplementtifikaatiotestissä todettiin selvä tittereiden suurentuminen (päivinä 1, 4 ja 13 titterit olivat 128, > 512 ja > 512). Muut vasta-aineseulonnan tulokset ja erotusdiagnostiset tutkimukset jäivät tuloksiltaan negatiivisiksi (**TAULUKKO**).



**KUVA 2. A)** Nuoren potilaamme huulet olivat turvonneet ja rakkulaisen haavaiset. Poskien limakalvoilla ja ikenissä todettiin kauttaaltaan laajat vaaleankellertävät katteet. **B)** Myös silmät verestivät ja räähmivät. Taudinkuva ja rajut limakalvolöydökset sopivat hyvin *M. pneumoniae* aiheuttamiksi.

Taudinkuva ja rajut limakalvolöydökset sopivat hyvin *M. pneumoniae* aiheuttamiksi. Serologiset tutkimukset vahvistivat diagnoosin. Potilas sai kymmenen vuorokautta doksisykliiniä ja yhdeksän vuorokautta prednisolonia suun kautta sekä viisi vuorokautta metyyliprednisolonia laskimoon. Pojan vointi koheni nopeasti, ja hän toipui ongelmitta.

## Pohdinta

Mykoplasmainfektioiden laboratoriodiagnostiikka on edelleen vaativaa, sillä luotettavaa, nopeaa ja edullista testiä ei ole olemassa. Käytetyimpiä ovat serologiset menetelmät ja PCR-tutkimus. PCR-testi ei syrjäytä serologiaa, mutta voi olla hyödyllinen lisä etenkin aikuisilla (Martínez ym. 2008). Mykoplasmat kasvavat hitaasti, ja ne ovat vaativia kasvuympäristönsä suhteen. Tavallisia bakteeriviljelymenetelmiä käytettäessä ne jäävätkin helposti löytymättä.

Serologisten testien herkkyteen vaikuttavat käytetty menetelmä, näytteenoton ajankohta ja pariseeruminäytteen saatavuus. Yksittäinen näyte tulisi ottaa aikaisintaan viikon kuluttua oireiden alusta, mutta pariseeruminäytteiden ensimmäinen näyte on syytä ottaa jo aiemmin. Pariseeruminäytteissä todettava titterin suurentuminen on herkempi ja tarkempi infektion osoittaja kuin yksittäisen IgM- tai IgG-määrittäytoksen tulos (Loens ym. 2010). Vahva IgM-positiivisuus osoittaa luotettavasti tuoreen *M. pneumoniae* -infektion etenkin lapsilla ja hengitystieoireisella potilaalla. Muissa taudinkuvissa ja heikkoja positiivisia tuloksia tulkittaessa on pidettävä mielessä väärän positiivisen tuloksen mahdollisuus. Infektion uusiutuminen on yleistä, eikä IgM-arvo reagoi uusiutumaan yhtä voimakkaasti kuin ensimmäiseen infektioon. Alle puolivuotiaille lapsille ei juuri kehity IgM-luokan immunoglobuliineja. Lisäksi IgM-testin tulos säilyy positiivisena kuukausia infektion jälkeen (Daxboeck ym. 2003, Loens ym. 2010).

Potilaamme diagnoosi perustui kliiniseen epäilyyn. Kefaleksiinikuurin osuutta oireyhtymässä pohdittiin, koska limakalvo-oireet olivat alkaneet kuurin aloittamisen jälkeen. Potilas oli aiemmin käyttänyt kefaleksiinia ongelmita, eikä täydellisessä verenkuvassa todettu eo-

## TAULUKKO. Erotusdiagnostiset tutkimukset.

Enterovirus-PCR	negat
Mononukleosin vasta-aineet	negat
Epstein-Barrin viruksen vasta-aineet	negat
HI-virus, antigeeni ja vasta-aineet (HIVAgAb)	negat
Sytomegalovirustutkimukset	negat
Herpesvirus, pikaviljely nielusta	negat
Vihurirokon vasta-aineet	negat
Antistafyloosiin ja antistreptolysiinin vasta-aineet	
S-ASTA	< 2 IU/ml
S-ASTA	< 200 IU/ml
<i>Chlamydia pneumoniae</i> vasta-aineet	
S-ChpnAgG	negat
S-ChpnAgM	negat
Sidekudossairaustutkimukset	
S-ENAAb	0,30 U/ml
S-DnanAb	negat
P-RF	< 10 U/ml
Vaskuliittitutkimukset	
S-C-ANCA	0
S-P-ANCA	0
S-Pr3Ab	0 IU
S-MPOAb	0 IU
Ihon rakkulatautitutkimukset	
S-IhotAb	< 10
S-IhovAb	< 10

sinofiliaa. Yksittäisen IgM-testituloksen luotettavuus on kyseenalainen, mutta kun huomioidaan potilaamme ikä ja oikea näytteenottoajankohta, positiivisen tuloksen merkitys korostuu. Myös pieni IgG-pitoisuus sopi ajallisesti taudinkulkuun. Titterin lisääntyminen *M. pneumoniae* komplementtifikaatiotestissä todettiin vertailunäytteissä kolmen päivän ja kahden viikon kuluttua. Kaiken kaikkiaan *M. pneumoniae* -diagnostiikassa korostuu kliinisen diagnoosin merkitys: positiivisten laboratoriokoetulosten lisäksi on aina oltava myös oireita ja löydöksiä.

SJS:n esiintyvyyden on 1–7 tapausta miljoonaa henkilöä kohti vuodessa. Hyvin dokumentoituja mykoplasmaan liittyviä SJS-tapauksia löytyy yli 75 (Tsai ja Oman 2011). Tässä joukossa on vain muutamia potilaita, joiden taudinkuva on epätyypillinen eli rajoittunut limakalvoille ilman ihomuutoksia (Ravin ym. 2007). Lapsilla *M. pneumoniae* vaikuttaa

olevan yleisin infektiin liittyvän SJS:n syy (Tay 1996). SJS:n oirekuvaan kuuluvat suun limakalvojen kivuliaat haavaumat ja valemembraanit, jotka voivat täyttää koko suuontelon. Huulet turpoavat, rakkuloituvat, haavautuvat ja kuoriutuvat. Silmäoireina esiintyy märkäistä sidekalvotulehdusta, luomien turpoamista, valonarkuutta, sidekalvonalaista verenvuotoa ja haavoja. Joskus sukupuolielinten alueelle ilmestyy rakkuloita, eroosioita ja haavaumia. Keskimäärin kaksi viikkoa hengitystieoireiden alkamisesta iholle ilmaantuu makulopapulaarinen rakkulainen ihottuma ja kokardileesioita. Rajoittuneessa taudinkuvassa ihomuutoksia ei välttämättä esiinny. Klassiseen SJS:ään liittyy 5–10 %:n kuolleisuus, mutta limakalvoille rajoittuneessa taudinkuvassa kuolemantapauksia ei ole tiettävästi raportoitu. *M. pneumoniae*-infektion yhteydessä SJS:n komplikaatioita on vähemmän ja ne ovat lievempiä (Latsch ym. 2007, Tsai ja Oman 2011).

Mykoplasmat ovat pienimpiä ilman isäntäsolua eläviä mikrobeja, jotka aiheuttavat ihmiselle infektoita. Ne ovat solunsisäisiä soluseinättömiä mikrobeja, mikä tekee niistä luontaisesti resistenttejä beetalaktaameja ja glykopeptidejä vastaan. Myös sulfonamidit, trimetopriimi ja rifampisiini ovat tehottomia. *M. pneumoniae*-infektioiden hoidossa ensisijaisesti käytettäviä mikrobilääkkeitä ovat makrolidit, tetrasykliinit ja uudet fluorokinolonit. Tosin tetrasykliinejä ja fluorokinoloneja ei suositella lapsille luu- ja rustovaurioiden riskin vuoksi. Infektion alussa annettu mikrobilääkekuuri lyhentää oireiden kestoa, vaikka bakteereja on kuurin jälkeen vielä pitkään osoitettavissa hengitysteiden eritteistä.

Keuhkojen ulkopuolisten oireiden hoito on oireenmukaista. Patofysiologian ajatellaan koostuvan kolmesta mekanismista: osa oireista näyttää liittyvän bakteerien solukalvon indusoimaan paikalliseen sytokiini tuotantoon, osa on immuunivälitteisiä ja osa aiheutuu verisuonten tukostaipumuksesta. Immuunivälitteisissä taudinkuvissa voi muodostua autovasta-aineita bakteerien solukomponenttien ja ihmissolujen ristireaktion vuoksi. Lisäksi oletetaan, että mykoplasmainfektio voi ohimenevästi heikentää T-lymfosyyttien toi-

mintaa. Immuunivälitteisiin mekanismeihin kuuluu myös immunokompleksien kertymisestä johtuva vaskulopatia, mikä liittyy ainakin akuuttiin disseminoituneeseen enkefalomyliittiin ja Guillain-Barrén oireyhtymään (Guleria ym. 2005, Narita 2010). Usean eri mekanismin puolesta puhuu se, että keuhkojen ulkopuolisten oireiden ajallinen yhteys keuhko-oireisiin vaihtelee. Bakteerien suoraa kudosvaikutusta lukuun ottamatta mikrobilääkehoidon teho on luultavasti kyseenalainen. Oma potilaammekin oli saanut moksifloksasiinia ennen sairaalaan lähettämistä. Tällä ei kuitenkaan ollut vaikutusta limakalvo-oireiden etenemiseen. Hoidossa on käytetty myös kortikosteroideja, vaikkei niidenkään tehoa ole todistettu aukottomasti. Kortikosteroideista on jonkin verran näyttöä lasten keskushermosto-oireiden hoidossa. Stevens-Johnsonin oireyhtymässä näyttöä ei vielä ole (Levy ja Shear 1991, Waites ja Talkington 2004, Latsch ym. 2007, Narita 2010).

## Lopuksi

*Mycoplasma pneumoniae* on yleinen taudin- ja epidemian aiheuttaja. Kliinikon on hyvä tuntea mykoplasman aiheuttama oirekirjo ja epidemiatilanne, koska nopeiden ja tarkkojen diagnostisten testien puuttuessa hoitopäätös on yleensä tehtävä kliinisen kuvan perusteella. *M. pneumoniae* kannattaa muistaa etenkin lasten ja nuorten aikuisten hengitystieinfektioon liittyvien iho- ja limakalvo-oireiden aiheuttajana. ■

**TIA VÄISÄNEN, LK**

**SARI HÄMÄLÄINEN, LT, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri**

KYS, medisiininen keskus, infektioyksikkö

**IRMA KOIVULA, dosentti, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri, ylilääkäri**

KYS, medisiininen keskus, infektioyksikkö

**HEIKKI KOSKELA, ma. professori, keuhkosairauksien erikoislääkäri, ma. ylilääkäri**

KYS, medisiininen keskus, keuhkosairauksien klinikka

### SIDONNAISUUDET

Tia Väisänen: Ei sidonnaisuuksia

Sari Hämäläinen: Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Abbott, Astellas, MSD, Pfizer)

Irma Koivula: Ei sidonnaisuuksia

Heikki Koskela: Ei sidonnaisuuksia

## KIRJALLISUUTTA

- Daxboeck F, Krause R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:263–73.
- Guleria R, Nisaria N, Chawla TC, ym. *Mycoplasma pneumoniae* and central nervous system complications: A review. *J Lab Clin Med* 2005;146:55–63.
- Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, ym. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland. *Clin Infect Dis* 2001;32:1141–54.
- Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Kleemola M. Incidence of community-acquired pneumonia in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: Serological results of a prospective, population-based study in primary health care. *Respirology* 2004;9:109–14.
- Latsch K, Girschick HJ, Abele-Horn M. Stevens-Johnson syndrome without skin lesions. *J Med Microbiol* 2007;56:1696–9.
- Levy M, Shear N. *Mycoplasma pneumoniae* infections and Stevens-Johnson syndrome. *Clin Pediatr* 1991;30:42–9.
- Loens K, Goossens H, Ieven M. Acute respiratory infection due to *Mycoplasma pneumoniae*: current status of diagnostic methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:1055–69.
- Martínez MA, Ruiz M, Zunino E, Luchsinger V, Avendaño LF. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* infection in adult community-acquired pneumonia by PCR and serology. *J Med Microbiol* 2008;57:1491–5.
- Narita M. Pathogenesis of extrapulmonary manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* with special reference to pneumonia. *J Infect Chemother* 2010;16: 162–9.
- Ravin KA, Rappaport LD, Zuckerbraun NS, Wadowsky RM, Wald ER, Michaels MM. *Mycoplasma pneumoniae* and atypical Stevens-Johnson syndrome: a case series. *Pediatrics* 2007;119:e1002.
- Tay Y, Huff J, Weston W. *Mycoplasma pneumoniae* infection is associated with Stevens-Johnson syndrome, not erythema multiforme (von Hebra). *J Am Acad Dermatol* 1996;35:757–60.
- Tsai V, Oman J. Stevens-Johnson Syndrome after *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *J Emerg Med* 2011;40:324–7.
- Waites K, Talkington D. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004;17: 697–728.

## Summary

### ***Mycoplasma pneumoniae* and Stevens–Johnson syndrome**

*Mycoplasma pneumoniae* causes up to 10–40 % of community-acquired pneumonias. The incidence of *M. pneumoniae* pneumonia is greatest among children and young adults. The symptoms of *M. pneumoniae* upper and lower respiratory infections are usually mild and often self-limited. The most frequent extrapulmonary complications present in CNS, heart and skin. The skin affiliations are usually transient erythematous maculopapular or vesicular rashes but may sometimes evolve into Stevens–Johnson syndrome. *M. pneumoniae* is one of the most common microbes behind the infectious causes of SJS. We present a patient who developed incomplete Stevens–Johnson syndrome concomitant of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia.