

Mycoplasma pneumoniae -infektiot

Talvina 2010–2011 ja 2011–2012 Suomessa diagnosoitiin ennätysmäärä *Mycoplasma pneumoniae* -infektioita. Runsas mediahuomio näkyi potilasmäärien ja laboratoriotutkimuksien lisääntymisenä. *M. pneumoniae* aiheuttaa hengitystieinfektioita, mutta jopa neljänneksellä tartunnan saaneista infektiin voi liittyä muita oireita, joskus ilman edeltäviä hengitystieoireitakin. Hankalimpia näistä ovat ilmeisesti immunologisella mekanismilla syntyvät keskushermostoperäiset oireet. Odotetusti näitä harvinaisia taudinkuvia (enkefaliitti, autoimmuunihemolyyysi sekä vakavat iho- ja limakalvo-oireet) on laajan epidemian aikana todettu tavallista enemmän. Infektion spesifinen diagnostiikka on vaativaa ja perustuu edelleen pääosin serologiaan. Nukleinihappo-osoitustestien käyttö saattaisi jouduttaa diagnoosia ja mahdollistaa bakteerin muissa maisissa todetun makrolidiresistenssin osoittamisen. Taudinmääritykseen liittyvät ponnistelut kannattaa kohdistaa lähinnä epidemioiden havaitsemiseen sekä etenkin epidemia-aikana vaikeaoireisten ja poikkeavasti oirehtivien potilaiden diagnosoimiseen. Makrolidit, doksisykliini ja fluorkinolonit tehoavat *M. pneumoniae*hen, mutta lievässä taudissa mikrobilääkkeiden hyödyistä ei ole osoitusta.

Mykoplasmat ovat pieniä soluseinättömiä bakteereita, joista ihmiselle taudin aiheuttavia ovat *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* ja *Ureaplasma urealyticum*. Suomessa *M. pneumoniae* aiheuttaa hengitystieinfektioita etenkin talvisin lapsille ja nuorille aikuisille. Muut mykoplasmat aiheuttavat infektoita lähinnä sukupuolielinten alueelle sekä vastasyntyneille.

Suomessa *M. pneumoniae* -tapauksia tavataan epidemiaksi asti 3–5 vuoden välein

(Pönkä 1980) ja epidemiat ovat monesti olleet kaksihuippuisia. Talvina 2004–2005 ja 2005–2006 meillä ilmoitettiin valtakunnalliseen tartuntatautirekisteriin edellisvuosiin verrattuna 2–3 kertaa enemmän laboratoriotutkimuksin varmistettuja *M. pneumoniae* -infektioita (n. 1 300–1 800 tapausta vuodessa). Talvina 2010–2011 ja 2011–2012 todettujen tapauksien määrä on ollut ennätyskellisen suuri: Vuonna 2011 tapauksia raportoitiin yli 7 800. *M. pneumoniae* ja sen aiheuttamat infektiot, diagnostiikan mahdollisuudet ja rajoitukset sekä hoitovaihtoehdot ovatkin kiinnostaneet niin terveydenhuoltohenkilöstöä kuin tiedotusvälineitä. Vaikka usein tautia pidetään itsestään ja hyvin paranevana, nimenomaan epidemia-aikoina ilmenee myös infektiin harvinaisia ja vaikeita tautimuotoja, jotka voivat olla pulmallisia diagnosoida ja hoitaa.

Epidemiologia

M. pneumoniae -infektioita esiintyy maailmanlaajuisesti, ja epidemioita ilmenee yleensä 4–7 vuoden välein. Pitkään seurantaan perustuvan seroepidemiologisen tutkimuksen mukaan epidemiat esiintyvät Tanskassa yleensä varsin säännöllisesti 4–5 vuoden välein (Lind ym. 1997). Suomessa Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) ylläpitämään tartuntatautirekisteriin on ilmoitettu laboratoriotutkimuksin varmistetut *M. pneumoniae* -tapaukset vuodesta 1995 alkaen. Sen mukaan tilanne meillä on hyvin samankaltainen kuin Tanskassa ja infektoita esiintyy runsaammin talvisin 3–5 vuoden välein (KUVA A). Infektion jälkeen kehittyvän immunitetin ansiosta taudille alttiin väestön määrän vähenemisen on arveltu vaikuttavan epidemian sammumiseen. Infektioita diagnosoidaan eniten lapsilla ja nuorilla aikuisilla, jolloin uusien, taudille alttiiden ja sopivan ikäisten henkilöiden määrän lisäänty-

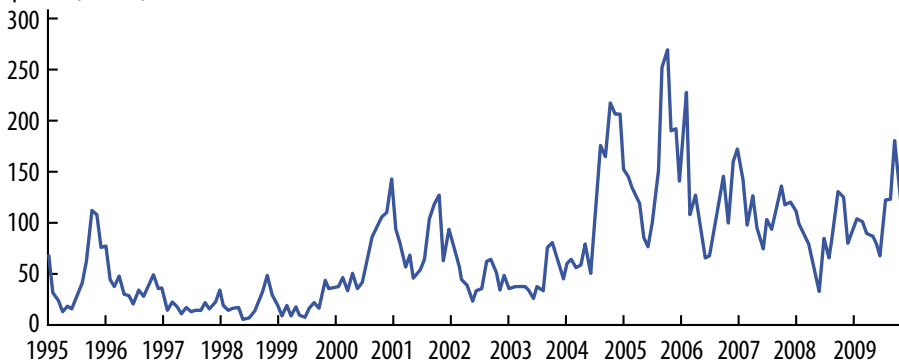


minen yhdessä immuniteetin heikkenemisen kanssa voi johtaa tautitapausten lisääntymiseen ja uuteen epidemiaan. Immunitetin kehittyminen ei kuitenkaan voine yksistään selittää epidemian sammumista, sillä *M. pneumoniae* -bakteereissa on runsaasti eroavaisuuksia. Bakterin tarttumisulokkeen tärkeän tarttumisproteiini P1:n emäsjärjestyksen perusteella *M. pneumoniae* voidaan luokitella kahteen genotyyppiin (1 ja 2) ja genomien MLVA-analyysin (multilocus variable number tandem repeat analysis) avulla useisiin eri tyyppeihin (Dégrange ym. 2009). Proteiini P1:n tyyppien 1 ja 2 on havaittu esiintyvän saman epidemian aikana, mutta niiden suhteellinen osuus voi vaihdella (Kenri ym. 2008). Tämä bakteerityypin vaihdos voisi osaltaan selittää epidemian vaihtelua, joskaan epidemiat eivät yksiselitteisesti näytä olevan yhden tai muutaman erityisen virulentin *M. pneumoniae* -kannan aiheuttamia; vuonna 2010 Englannissa voitiin

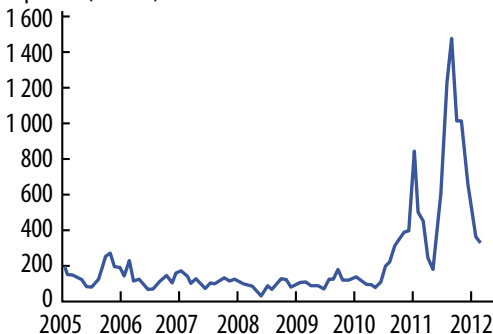
epidemian aikana osoittaa 11 erilaista MLVA-kantaa (Chalker ym. 2011).

Vuoden 2010 lopulla *M. pneumoniae* aiheuttamat infektiot alkoivat lisääntyä meillä (KUVA B), Tanskassa (Rasmussen ym. 2010), Englannissa ja Walesissa (Chalker ym. 2011). Tapausmäärien lisääntyminen jatkui vuonna 2011. Euroopan pohjoisosissa (mm. Suomessa, Ruotsissa, Norjassa, Tanskassa ja Alankomaissa) ja Tšekissä on ollut meneillään poikkeuksellisen voimakas *M. pneumoniae* -epidemia (Lenglet ym. 2012). Tämä on näkynyt potilasmäärien kasvuna, makrolidien kulutuksen (Norwegian Institute of Public Health 2012) ja laboratoriotutkimuksien lisääntymisenä (Polkowska ym. 2012) sekä asian saamana suurena mediahuomiona. Suomessa tartuntatautirekisterin tietojen perusteella 52 % tapauksista todettiin 5–19-vuotiailla ja 14 % alle viisivuotiailla. Odotetusti myös *M. pneumoniae* -infektioon liittyviä harvinaisia taudin-

A Tapausta (lkm/kk)



B Tapausta (lkm/kk)



KUVA. Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) ylläpitämään tartuntatautirekisteriin ilmoitetut *Mycoplasma pneumoniae* -tapaukset Suomessa vuosina 1995–2011. **A)** Epidemioiden havaitaan toistuvan 3–5 vuoden välein. **B)** Tapausmäärät kuukausittain viime vuosilta, huomaa ero y-akselin asteikossa kuvaan A verrattuna.

kuvia on esiintynyt epidemian aikana. Esimerkiksi HUS-alueella on hoidettu enkefaliitteja, autoimmunihemolyyysiin liittyviä anemioita ja vakaviakin iho- ja limakalvo-oireita (HUS, julkaisematon tieto).

Patogeneesi

M. pneumoniae tarttuu pisaratartuntana. Tartuntaproteiineja (mm. P1, P30) sisältävän kärkimäisen ulokkeensa avulla bakteeri tarttuu värekarvallisten solujen reseptoreihin ja kiinnittyy hengitystie-epiteelin soluihin. Useat solun rakenteet, muun muassa oligosakkaridit, neuramiinihappo ja fibronktiini, voivat toimia *M. pneumoniae* reseptoreina. Bakterin glyserofosfodiesteriäsin avulla syntyy vetyperoksidia ja superoksidia, jotka aiheuttavat epiteelisolun vaurion hapetus-pelkistystilan epätasapainon kautta. Hinkuuskäbakteerin S1-toksiinia muistuttava *M. pneumoniae* CARDS-toksiini (community-acquired respiratory distress syndrome toxin) sitoo keuhkojen surfaktanttiproteiini A:ta ja aiheuttaa soluviljelmässä epiteelisolujen vakuolisaatiota ja solutuhoa. Hiirille annettuna CARDS-toksiini saa aikaan eosinofiilivoittoisen tulehduksen. Infektion aikana myös hengitysteiden värekarvojen toiminta heikentyy, mikä vähentää limassa olevien bakteerien eritystä ulos hengitysteistä (Waites ym. 2008).

M. pneumoniae voi siirtyä hengitystie-epiteelin läpi verenkiertoon ja sen välityksellä kohde-eliimiin, esimerkiksi keskushermostoon ja ihoon, missä syntyy sytokiinivälitteinen tulehdus. Toisaalta kehittyvä immuunivaste vaikuttaa *M. pneumoniae* -infektion taudinkuviin. *M. pneumoniae* voi aktivoida polyklonaalisesti B-soluja, ja osa bakterin rakenteista muistuttaa isäntäsolun rakenteita. Tämän seurauksena saattaa syntyä omia kudoksia, muun muassa aivokudosta, vastaan kohdistuneita vasta-aineita. Myös immuunikomplekseja on havaittu *M. pneumoniae* -infektioissa. Infektion yhteydessä tavattavat hengitysteiden ulkopuoliset oireet voivatkin syntyä suoraan bakterin paikallisesti aiheuttaman tulehdusreaktion välityksellä, epäsuorasti bakterin indusoiman immunologisen vasteen kautta (esim. auto-

immuuni-ilmiöt) tai bakterin vaikutuksesta veren hyytymiseen (esim. vaskuliitti ja tromboosi) (Narita 2010).

Taudinkuvat

M. pneumoniae aiheuttaa hengitystieinfektioita, etenkin trakeiitteja ja bronkiitteja, mutta myös keuhkokuumeita. Taudin itämissaika on 1–4 viikkoa. Iso osa infektioista on vähäoireisia tai subkliinisiä, ja kliinisiä oireita aiheuttavien tautien oirekirjo voi olla hyvin vaihteleva. *M. pneumoniae* -infektio voi aiheuttaa ennakoivina oireina päänsärkyä, pahoinvointia, lievää lämpöilyä ja väsymystä. Yleisimmin *M. pneumoniae* aiheuttaa lievän ylähengitystieinfektion (nuhakuume, yskä, kurkkukipu, päänsärky), ja vain 5–10 % sairastuneista saa keuhkokuumeen. Toisaalta *M. pneumoniae* aiheuttaa 10–20 % lasten ja aikuisten sairaalahoitoa vaativista keuhkokuumeista. Selkeä lohkokeuhkokuume on harvinaisuus *M. pneumoniae* aiheuttamana. Oireiden alku on siinä hiipivämpi ja CRP-arvo ja leukosyyttimäärä jäävät pienemmiksi kuin pneumokokin aiheuttamassa keuhkokuumeessa (von Baum ym. 2009). *M. pneumoniae* toteaminen kliinisen kuvan perusteella ei onnistunut taudin kuvanneilta eikä sitä osata edelleenkään (Mufson ym. 1961). Minkään kliinisen oireen tai laboratorioarvon avulla ei voida ennustaa *M. pneumoniae* osuutta yksittäisen potilaan keuhkokuumeen aiheuttajana, sillä yksilötason vaihtelu esimerkiksi CRP-pitoisuuden osalta on suurta (Farr ym. 1989, Marrie ym. 1996, Hohenthal ym. 2009). *M. pneumoniae* mahdollisuutta lievemmän hengitystieinfektion taustalla ei myöskään voi todentaa tai sulkea pois CRP-määrittelyksellä. Infektioon liittyvä yskä saattaa kestää kuukausia. Lapsilla *M. pneumoniae* -infektioon on kuvattu liittyneen astman pahenemista ja vinkunaa (Korpipi 2010, Jartti ym. 2011).

Jopa neljänneksellä tartunnan saaneista infektioon voi liittyä oireita muualla kuin hengitysteissä, joskus ilman edeltäviä hengitystieoireitakin. Tavallisimpia näistä ovat useimmiten immunologisella mekanismilla syntyvät keskushermostoperäiset vaivat, kuten enkefa-

liitti, meningiitti, polyradikuliitti, transversaalimyeliitti, ja Guillan–Barrén oireyhtymä. Keskushermoston infektioidessa, kuten enkefaliiteissa ja meningiiteissä, *M. pneumoniae* -infektion osuus oli suomalaisessa aineistossa vain pari prosenttia (Koskiniemi ym. 2001). *M. pneumoniae* -infektioon liittyviä keskushermosto-oireita tavataan etenkin epidemiovuosina, mutta silloinkin arviolta vain yhdellä tuhannesta infektion saaneesta ja noin 5 %:lla sairaalahoitoon päätyneistä. Keskushermosto-oireisen *M. pneumoniae* -infektion ennuste on vaihteleva: valtaosa paranee täysin, mutta toisaalta kuolleisuus on suurempi kuin muusta syystä johtuvassa taudissa. *M. pneumoniae* -infektioon liittyvät iho-oireet, esimerkiksi ihottumat ja mukosiitit, ovat tavallisia, ja ne voivat vaihdella lievistä ihottumista aina vaikeaan Stevens–Johnsonin oireyhtymään (Väisänen ym. tässä numerossa). *M. pneumoniae* onkin yleisimpiä vaikeita ihoreaktioita aiheuttavia infektiogeenisiä (Wetter ja Camilleri 2010, Kunimi ym. 2011). Muita hengitysteiden ulkopuolisia ilmentymiä ovat lihas- ja nivelsäröt, vatsakivut, nefriitit, myokardiitti ja perikardiitit sekä lievä hemolyyttinen anemia (Waites ja Talkington 2004, Waites ym. 2008, Bitnun ja Richardson 2010). Bakterin ja isännän solujen rakenteiden samankaltaisuus selittää *M. pneumoniae* -infektioihin liittyviä autoimmuunioireita, joita on kuvattu edellä. Ekstrapulmonaalisten oireiden diagnostiikka on vaativaa, eikä yleensä voida erottaa, onko kyse infektiosta vai sen laukaisemasta oireilusta.

Immunitetti

M. pneumoniae stimuloi sekä synnynnäistä että hankinnaista immunitettia. Bakterin tarttuminen hengitysteiden epiteeliin saa aikaan tulehdusreaktion, ja paikalle saapuu lymfosyyttejä ja neutrofiileja, joskus eosinofiilejakin. *M. pneumoniae* -infektion solukalvon lipoproteiinit stimuloivat sytokiiniin (mm. IL-18, IL-4, TNF- α) ja kemokiiniin (mm. CXCL8 eli IL-8) tuottoa Tollin kaltaisten reseptorien (TLR1, TLR2, TLR6) kautta. Muutaman viikon kuluttua tartunnasta vereen ilmestyy ensin IgM-luokan ja sitten IgG-luokan vasta-

aineita. Kun *M. pneumoniae* -epidemiat toistuvat aika ajoin, on infektion aikaansaaman suojaavan immunitetin arvioitu kestävänsä noin neljä vuotta (Lind ym. 1997). Mykoplasmojen on kuvattu vaihtelevan tarttumisproteiiniensa antigeenisia ominaisuuksia, mikä osaltaan auttaa mykoplasmoja väistämään isännän immuunipuolustusta. Mykoplasmat voivat toimia myös polyklonaalisina B-lymfosyyttien aktivaattoreina. Infektion aikaansaama immuunivaste ei siis ole täydellinen, vaan sitä voidaan pitää lyhytaikaisena (uusintatartunnat lienevät tavallisia), tehottomana (immuunivaste ei aina johda nopeaan bakteerin häviämiseen elimistöstä) tai jopa harmillisena (voimakas tulehdusreaktio saattaa johtaa kudolvaurioihin).

Vaikka *M. pneumoniae* -infektioihin liittyy huomattavaa sairastavuutta varsinkin lapsilla, infektiota vastaan ei ole rokotetta. Rokotetutkimusta on toki tehty jo vuosikymmeniä, mutta patogeenin ja etenkin suojaavan immunitetin riittämätön tuntemus vaikeuttaa rokotteen kehittämistä. Koska bakteerin tarttuminen ja sitä seuraava paikallinen vaurio johtavat taudin oireisiin, pyrittiin rokotteella estämään bakteerin tarttuminen hengitysteiden epiteeliin. Vuosikymmeniä sitten kokeillut inaktivoituneet rokotteen osoittautuivat ihmisaineistossa tehottomiksi (Linchevski ym. 2009), eikä eläviä, virulenssiltaan heikennettyjä kantoja ole kokeiltu ihmisiin. Toistuva altistus, joko uusiutuvien infektioiden tai tehottoman rokotuksen jälkeen saadun infektion takia, saattaa johtaa tavallista vaikeampaan tautimuotoon. Esimerkkinä tästä voidaan mainita uusi, lupaavalta kuulostava rokotekandidaatti eli tarttumisproteiini P30:n suhteen mutatoitu *M. pneumoniae* -kanta, joka itse ei kykene aiheuttamaan tautia. Kun hiiriä immunisoiittiin ensin tällä bakteerilla ja ne altistettiin sitten villin tyyppin *M. pneumoniae* -kantaan, P30:n suhteen mutantilla bakteerilla rokotetut hiiret sairastuivat vertailuryhmän hiiriä vakavampaan tautiin (Szczepek ym. 2012). Jotta rokotekehityksessä saavutettaisiin edistysaskelaita, infektiolta suojaavat ja vakavalle taudille tai komplikaatioille altistavat harmilliset immuunivasteet tulisi pystyä tunnistamaan ja niiden indusointi erottamaan toisistaan. 2239

YDINASIAI

- ▶▶ *Mycoplasma pneumoniae* aiheuttaa hengitystieinfektioita, joiden vakavuus vaihtelee subkliinistä oireista vaikeaan keuhkoinfektioon.
- ▶▶ *M. pneumoniae* -infektioon saattaa liittyä hengitysteiden ulkopuolisia oireita, joiden syynä voivat olla immuunireaktiot.
- ▶▶ Talvina 2010–2011 ja 2011–2012 Pohjois-Euroopassa esiintyi poikkeuksellisen laaja epidemia; sairastuneet olivat etenkin lapsia ja nuoria aikuisia.
- ▶▶ Diagnostiikka perustuu edelleen IgM-luokan vasta-aineiden osoittamiseen akuutin vaiheen näytteessä tai oireisella potilaalla IgG-luokan vasta-aineiden lisääntymisen osoittamiseen pariseeruminäytteissä.
- ▶▶ Makrolidit, doksisykliini ja fluorokinolonit tehoavat *M. pneumoniae* -infektioon, penisilliinit ja kefalosporiinit ovat tehottomia.

Toistaiseksi näköpiirissä ei ole *M. pneumoniae* -rokotetta, ja tartunnan välttämiseksi tärkeintä onkin hyvä hygienia (käsiin pesu ja oikea yskimiskäytäntö).

Diagnostiikka

Mycoplasma pneumoniae spesifinen laboratoriodiagnostiikka perustuu Suomessa etupäässä serologiaan. Esimerkiksi 98 %:ssa tartuntatautirekisteriin ilmoitetuista tapauksista diagnoosi perustui diagnostisten vasta-ainelöydösten osoittamiseen (Polkowska ym. 2012). Serologinen diagnoosi voi perustua spesifisten IgM-luokan *M. pneumoniae* -vasta-aineiden osoittamiseen tai spesifisten IgG-luokan vasta-aineiden pitoisuuksien merkitsevän suurentumisen osoittamiseen 2–3 viikon välein otetuissa parinäytteissä. Tulkinta ei kuitenkaan aina ole helppoa: tuoreen infektion merkinä pidetty IgM-vaste ilmaantuu toki etenkin ensiinfektion akuutissa vaiheessa (yleensä viikon aikana oireista) (Waris ym. 1998), mutta se

voi säilyä pitkään tuoreen taudin jälkeenkin (jopa 6 kk).

IgG-luokan vasta-aineiden lisääntyminen taas voi jäädä osoittamatta, jos potilaasta on saatavilla vain yksi näyte tai jos pariseeruminäytteet on otettu epäedulliseen aikaan, esimerkiksi liian myöhään. Kannattaa muistaa, että IgG-luokan *M. pneumoniae* -vasta-aineet seerumissa kertovat vain henkilön joskus kohdanneen tämän mikrobin. Vaikka suuri IgG-vasta-ainepitoisuus sopii äskettäin sairastetun infektion aiheuttamaksi, ei infektion tarkka ajoitus yhden näytteen suurenkaan IgG-vasta-ainepitoisuuden perusteella ole mahdollista. Muiden mikrobien tai mykoplasmaalajien aiheuttamat ristireaktiot eivät yleensä ole ongelmana spesifisiä serologisia testejä käytettäessä. Sen sijaan ne voivat olla tavallisia ennen yleisesti käytetyssä komplementin fiksaatioon perustuvassa testissä. Mikrobin viljely potilaan näytteistä vie aikaa, ja se on myös hankalaa. Menetelmää ei meillä juuri käytetäkään.

Vaikka *M. pneumoniae* -infektioon osoittamiseen hengitystienäytteistä on yli kymmenen vuoden ajan ollut tarjolla myös nukleinihapon osoitukseen perustuvia testejä (esim. PCR), niiden käyttö vaikuttaa Suomessa varsin vähäiseltä. Tanskassa sen sijaan hengitystienäytteiden PCR-testejä käytetään *M. pneumoniae* -infektion diagnostiikassa huomattavasti enemmän, lähes yhtä usein kuin serologisia tutkimuksia (Uldum ym. 2012). PCR-testin avulla voidaan päästä varhaiseen diagnoosiin: akuutissa vaiheessa (jo muutaman päivän oireiden jälkeen) serologisten tutkimusten jäädessä vielä tuloksiltaan negatiivisiksi voidaan bakteerin nukleinihappoa osoittaa hengitystienäytteessä. Aikuisten keuhkokuumeissa yskösnäyte lieinee edustavin (Räty ym. 2005), mutta yleensä *M. pneumoniae* aiheuttamissa hengitystieinfektioissa myös nielutikkunäytteestä on hyviä kokemuksia (Nilsson ym. 2008). PCR-testi ei kuitenkaan näyttäisi ratkaisevan kaikkia *M. pneumoniae* -infektion diagnostiikan ongelmia, sillä mikrobilääkehoidosta huolimatta puolella potilaista *M. pneumoniae* nukleinihappoa voi olla osoitettavissa nielusta seitsemän viikon ajan akuutin taudin jälkeen, osalla kauemminkin (Nilsson ym. 2008). PCR-tes-

tien nykyistä laajempi käyttö mahdollistaisi kuitenkin bakteerin molekyyliepidemiologisen tutkimisen ja *M. pneumoniae* spesifiseen diagnoosiin pääsyn serologisia menetelmiä aiemmin. Sen avulla voitaisiin määrittää myös esimerkiksi mahdollinen makrolidiresistenssi. Päädyttiinpä mihin diagnosointimenetelmään tahansa, on hyvä tuntea valitun menetelmän ominaisuudet ja tulosten tulkinta (Loens ym. 2010). Lisäksi tulokset tulee suhteuttaa potilaan taustatietoihin ja muihin löydöksiin (TAULUKKO). Oireettoman potilaan tutkimisesta ei ole hyötyä, ja se voi johtaa vain turhiin lisätutkimuksiin tai hoitoihin.

Hoito

M. pneumoniae aiheuttamista taudeista valtaosa paranee itsestään, ja diagnoosikin saadaan vasta potilaan jo parannuttua. Niinpä positiiviset vasta-ainemääritysten tulokset eivät edellytä mikrobilääkityksen aloittamista oireettomalle tai jo paranemassa olevalle potilaalle. Vanhemmat tutkimukset ovat viitanneet siihen, että selkeäoireisessa taudissa paraneminen nopeutuu mikrobilääkettä saaneilla poti-

lailla (Kingston ym. 1961). *M. pneumoniae* ei ole katsottu olevan tarpeen välttämättä kattaa alahengitysteiden ensimmäisessä empiirisessä mikrobilääkevalinnassa (Keuhkokuume: Käypä hoito -suositus 2008, Keuhkoputkitulehdus, äkillinen: Käypä hoito -suositus 2008). Niinpä päätös mikrobilääkehoidon aloittamisesta keuhkokuume- ja keuhkoputkitulehduspotilaalle on aluksi tehtävä miettimättä *M. pneumoniae* mahdollisuutta. Jos hoitoon on päädytty, ehtii *M. pneumoniae* kattavaan hoitoon siirtyä taudin oireiden jatkuessa.

Beetalaktaamit, kuten penisilliinit tai kefalosporiinit, eivät tehoa lainkaan *M. pneumoniae*; sen aiheuttaman infektion hoidoksi sopivat makrolidit, doksisykliini ja fluorkinolonit. Pneumokokin resistenssi etenkin makrolideille on yleistä, ja myös doksisykliiniresistenssi on yleistynyt. Tämän vuoksi keuhkokuumetta ei tulisi hoitaa yksinään näillä lääkkeillä, vaikka mykoplasmaepäily olisi vahvakin. Usein *M. pneumoniae* ohella potilaalla todetaan myös muita taudinaiheuttajia (viruksia, bakteereita), mikä tekee *M. pneumoniae* suunnatun hoidon tarpeellisuuden arvioimisesta entistäkin hankalampaa

TAULUKKO. *Mycoplasma pneumoniae* -infektion diagnostiikassa käytettävät menetelmät ja niiden ominaisuuksia.

Testi/metodi	Tuloksen tulkinta	Huomattava
IgM-luokan vasta-aineiden määrittäminen (EIA)	Positiivinen: tuore ensi-infektio	IgM-vasteen kehittyminen voi viedä 7–10 vrk, ja vaste saattaa säilyä pitkään infektion jälkeen (6 kk). Uusintainfektioissa IgM-vastetta ei yleensä voida osoittaa.
IgG-luokan vasta-aineiden määrittäminen (EIA)	Merkitsevä lisääntyminen parinaäytteissä: tuore infektio	Suurentunut IgG-arvo on merkki joskus kohdatusta <i>M. pneumoniae</i> stä eikä välttämättä osoitus ajankohtaisesta infektiosta
Vasta-aineet, komplementin-sitoutumiskoe	Merkitsevä lisääntyminen parinaäytteissä: tuore infektio	Epäspesifiset reaktiot mahdollisia, infektioon joskus liittyvä antikomplementaarisuus estää tutkimisen tällä menetelmällä
NhO (yleensä PCR-pohjainen testi)	Nielunäyte, positiivinen tulos: arviotava, sopii tilanteeseen Muu näyte, positiivinen tulos: otetaan huomioon valittaessa hoitoa	Nukleiinihappoa voi säilyä nielussa pitkään infektion (ja hoidonkin) jälkeen (keskimäärin 6 vk)
Viljely	Nielunäyte, positiivinen tulos: arviotava, sopii tilanteeseen Muu näyte, positiivinen tulos: otetaan huomioon valittaessa hoitoa	Bakteeri on verraten hidaskasvuinen, harvoin käytössä kliinisessä diagnostiikassa
Kylmäagglutiniinien määrittäminen	Mahdollisesti ongelmallista	Herkkyys huono ja tarkkuus n. 50 %

EIA = entsyymi-immunokemiallinen testi, NhO = nukleiinihappo-osoitustesti, PCR = polymeerasiketjureaktio

(Toikka ym. 2000, Liu ym. 2007). Hengitysteiden ulkopuolisen infektion hoidosta on vielä vähemmän tutkimustietoa. On ilmeistä, että osa oireista on immuunivasteen tai autoimmunireaktion aiheuttamia, sillä hoidossa on saatettu tarvita antimikrobisen hoidon lisäksi muun muassa kortikosteroideja, suonensisäistä immunoglobuliinihoitoa tai jopa plasmanvaihtoa.

Jos päätös lieväoireisen *M. pneumoniae* -infektion hoitamisesta tai hoitamatta jättämisestä on vaikea, ei mikrobilääkekuurin kesto koskeva kysymys ole sen helpompi. Kontrolloituja tutkimuksia ei ole. Usein *M. pneumoniae* hoidoksi on suositeltu hieman tavanomaista pidempiä mikrobilääkekuureja, mutta kahta viikkoa kauempaa lääkitystä ei kannata jatkaa (Baum 2010). Oikean keston määrittämistä on hankaloittanut vanha havainto *M. pneumoniae* löytymisestä hengitysteiden eritteistä vielä viikkojen ajan hoidon jälkeen (Smith ym. 1967). Hengitysteiden ulkopuolisten oireiden yhteydessä hoitoajat ovat olleet jonkin verran normaalia pidempiä. Vasta-ainemääritysten tulokset säilyvät positiivisina pitkäänkin, joten niitä ei kannata seurata hoidon jälkeen.

Aasiassa, Yhdysvalloissa ja Euroopassakin on kuvattu 2000-luvulla makrolideille resistenttejä *M. pneumoniae* -kantoja, joissa on yhden emäksen mutaatio 23S rRNA -geenissä

(Bébéar ym. 2011). Esimerkiksi Tanskassa 1–2 %, Ranskassa 10 % ja Aasiassa paikoin jopa 90 % *M. pneumoniae* -kannoista on resistenttejä makrolideille (Rasmussen ym. 2010, Bébéar ym. 2011). Makrolidiresistenssin yleisyyttä Suomessa ei tunneta, ei myöskään sen osuutta hoidon kliinisessä epäonnistumisessa tai hoidosta huolimatta pitkittyneessä taudissa. Resistenssitilanteen selvittäminen vaatii NHO-pohjaisen diagnostiikan laajempaa käyttöä ja resistenssin määrittämiseen sopivien testien käyttöönottoa.

Lopuksi

Talvina 2010–2011 ja 2011–2012 Suomessa diagnosoitiin runsaasti *M. pneumoniae* -infektioita, jotka saivat myös paljon mediahuomiota. Samanaikaisesti tapausmäärien kasvun myötä lisääntyivät internetissä mycoplasma-termillä tehdyt sanahaut (Polkowska ym. 2012). On varsin todennäköistä, että nämä molemmat seikat lisäsivät oirehtivien hakeutumista vastaanotoille, näytteidenottoa ja siten osaltaan tartuntatautirekisteriin kirjattuja tapausmääriä. Tapausten lisääntyessä myös keuhkojen ulkopuolisin oirein ilmeneviä infektioita esiintyy enemmän (Väisänen ym. tässä numerossa), mikä lisää *M. pneumoniae* -diagnoosiin vaatavuutta. ■

MIRJA PUOLAKKAINEN, dosentti, kliininen opettaja ja erikoislääkäri
Helsingin yliopisto, Haartman-instituutti, virologian osasto
ja HUSLAB, virologian ja immunologian osasto

ASKO JÄRVINEN, dosentti, ylilääkäri
HYKS, infektiosairauksien klinikka

SIDONNAISUUDET

Mirja Puolakkainen: Asiantuntijapalkkio (Labquality), luentopalkkio (Yhtyneet Laboratoriot, Professio Finland Oy)

Asko Järvinen: Asiantuntijapalkkio (KELA, Lääketietokeskus, Lääkevahinkolautakunta, OrionPharma, Pfizer), luentopalkkio (Arcada, Astellas, CLS Behring, FILHA ry, OrionPharma, Pfizer)

Summary

Mycoplasma pneumoniae infections

Mycoplasma pneumoniae causes respiratory infections, but in as many as one out of four of those having contracted the infection symptoms may appear elsewhere, sometimes without preceding respiratory symptoms. Among these, symptoms of central nervous system origin are most the common. Specific diagnosis of the infection is demanding, and is mainly based on serology. Application of nucleic acid detection tests might lead to an earlier diagnostics. Efforts associated with diagnosis should mainly be targeted at detecting epidemics as well as diagnosing patients with severe or abnormal symptoms during the epidemic.

KIRJALLISUUTTA

- Baum SG. Introduction to Mycoplasma and Ureaplasma. Kirjassa: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, toim. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7. painos. Philadelphia: Churchill Livingstone 2010, s. 2477–89.
- Bébéar C, Pereyre S, Peuchant O. Mycoplasma pneumoniae: susceptibility and resistance to antibiotics. Future Microbiol 2011;6:423–31.
- Bitnun A, Richardson SE. Mycoplasma pneumoniae: Innocent bystander or a true cause of central nervous system disease? Curr Infect Dis Rep 2010;12:282–90.
- Chalker VJ, Stcki T, Mentatsi M, Fleming D, Harrison TG. Increased incidence of Mycoplasma pneumoniae infection in England and Wales in 2010: multilocus variable number tandem repeat analysis typing and macrolide susceptibility. Euro Surveill 2011;16:pii=19865.
- Dégrange S, Cazanave C, Charron A, Renaudin H, Bébéar C, Bébéar CM. Development of multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis for molecular typing of Mycoplasma pneumoniae. J Clin Microbiol 2009;474:914–23.
- Farr BM, Kaiser DL, Harrison BD, Connolly CK. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. British Thoracic Society Pneumonia Research Subcommittee. Thorax 1989;44:1031–5.
- Hohenthal U, Hurme S, Helenius H, ym. Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. Clin Microbiol Infect 2009;15:1026–32.
- Jartti T, Kuneinen S, Lehtinen P, ym. Nasopharyngeal bacterial colonization during the first wheezing episode is associated with longer duration of hospitalization and higher risk of relapse in young children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011;30:233–41.
- Kenri T, Okazaki N, Yamazaki T, ym. Genotyping analysis of Mycoplasma pneumoniae clinical strains in Japan between 1995 and 2005: type shift phenomenon of M. pneumoniae strains. J Med Microbiol 2008;57:469–75.
- Keuhkokuume. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen Lastenlääkäriyhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2008. www.kaypahoito.fi
- Keuhkoputkitulehdus, äkillinen. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen Infektiolääkärit ry:n ja Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 1999 [päivitetty 17.6.2008]. www.kaypahoito.fi
- Kingston JR, Chanock RM, Mufson MA, ym. Eaton agent pneumonia. JAMA 1961;176:118–23.
- Korppi M. Bacterial infections and pediatric asthma. Immunol Allergy Clin North Am 2010;30:565–74, vii.
- Koskiniemi ML, Rantalaiho T, Piiparinen H, ym. Infections of the central nervous system of suspected viral origin: A collaborative study from Finland. J Neurovirol 2001;7:400–8.
- Kunimi Y, Hirata Y, Aihara M, Yamane Y, Ikezawa Z. Statistical analysis of Stevens-Johnson syndrome caused by Mycoplasma pneumoniae infection in Japan. Allergol Int 2011;604:525–32.
- Lenglet A, Herrador Z, Magriakos AP, Leitmeyer K, Coulombier D, European Working Group on Mycoplasma pneumoniae surveillance. Surveillance status and recent data for Mycoplasma pneumoniae infections in the European Union and European Economic Area, January 2012. Euro Surveill 2012;17:pii=20075.
- Linchevski I, Klement E, Nir-Paz R. Mycoplasma pneumoniae vaccine protective efficacy and adverse reactions – systematic review and meta-analysis. Vaccine 2009;27:2437–46.
- Lind K, Benzon MW, Jensen JS, Clyde WA Jr. A seroepidemiological study of Mycoplasma pneumoniae infections in Denmark over the 50-year period 1946–1995. Eur J Epidemiol 1997;13:581–6.
- Liu FC, Chen PY, Huang F, Tsai CR, Lee CY, Wang LC. Rapid diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection in children by polymerase chain reaction. J Microbiol Immunol Infect 2007;40:507–12.
- 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.
- Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, Singer DE, Coley CM, Kapoor WN. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. Am J Med 1996;101:508–15.
- Mufson MA, Manko MA, Kingston JR, Chanock RM. Eaton agent pneumonia – clinical features. JAMA 1961;178:369–74.
- Narita M. Pathogenesis of extrapulmonary manifestations of Mycoplasma pneumoniae infection with special reference to pneumonia. J Infect Chemother 2010;16:162–9.
- Nilsson AC, Björkman P, Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute Mycoplasma pneumoniae infection and reveals a high rate of persistent infection. BMC Microbiology 2008;8:93.
- Norwegian Institute of Public Health. Mycoplasma pneumoniae-infeksjoner – mangel på erythromycin. Oslo: Norwegian Institute of Public Health 2012. www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5588&MainArea_5661=5588:94827:15,1787:1:0:0:0:0&MinLeft_5588=5544:94827:1:5569:2:0:0.
- Polkowska A, Harjunpää A, Toikkanen S, ym. Increased incidence of Mycoplasma pneumoniae infection in Finland, 2010–2011. Euro Surveill 2012;17:pii=20072.
- Pönnkä A. Mycoplasma pneumoniae aiheuttama infektio. Duodecim 1980;96:1065–74.
- Rasmussen JN, Voldstedlund M, Andersen RL, ym. Increase incidence of Mycoplasma pneumoniae infections detected by laboratory-based surveillance in Denmark 2010. Euro Surveill 2010;15:pii=19708.
- Rätty R, Rönkkö E, Kleemola M. Sample type is crucial to the diagnosis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia by PCR. J Med Microbiol 2005;54:287–91.
- Smith CB, Friedewald WT, Chanock RM. Shedding of Mycoplasma pneumoniae after tetracycline and erythromycin therapy. New Engl J Med 1967;276:1172–5.
- Szczepanek SM, Majumder S, Sheppard ES, ym. Vaccination of BALB/c mice with avirulent Mycoplasma pneumoniae P30 mutants results in disease exacerbation upon challenge with a virulent strain. Infect Immun 2012;80:1007–14.
- Toikka P, Juvén T, Virkki R, Leinonen M, Mertsola J, Ruuskanen O. Streptococcus pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae coinfection in community acquired pneumoniae. Arch Dis Child 2000;83:413–4.
- Uldum SA, Bangsbo JM, Gahrn-Hansen B, ym. Epidemic of Mycoplasma pneumoniae infection in Denmark, 2010 and 2011. Euro Surveill 2012;17:pii=20073.
- Waites KB, Balish MF, Atkinson TP. New insights into pathogenesis and detection of Mycoplasma pneumoniae infections. Future Microbiol 2008;3:635–48.
- Waites KB, Talkington DF. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen. Clin Microbiol Rev 2004;17:697–728.
- Waris ME, Toikka P, Saarinen T, ym. Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae Pneumonia in Children. J Clin Microbiol 1998;36:3155–9.
- Wetter DA, Camilleri MJ. Clinical, etiologic, and histopathologic features of Stevens-Johnson syndrome during an 8-year period at Mayo Clinic. Mayo Clin Proc 2010;85:131–8.
- von Baum H, Welte T, Marre R, Suttorp N, Lück C, Ewig S. Mycoplasma pneumoniae pneumonia revisited within German Competence Network for Community-acquired pneumonia (CAPNETZ). BMC Infect Dis 2009;9:62.