

Salapoliisin työtä mikroskoopin ääressä – ihobiopsia johdatti kuppadiagnoosiin

Ihobiopsia on yksi tärkeimmistä diagnostisista apuvälineistä ihotauteja määritettäessä. Histologisten löydösten yhdistäminen kliiniseen kuvaan on kuitenkin välttämätöntä, eikä ilman hyviä lähetetietoja teknisesti onnistuneesta biopsias-takaan välttämättä päästä diagnoosiin. Kuvaan tapauksen, jossa kuumeilevan keski-ikäisen miehen ihottumasta otetut kudospäätteet johdattivat oikeille jäljille. Patologin ja klinikon yhteistyöllä ja kuppaserologialla päästiin oikeaan diagnoosiin.

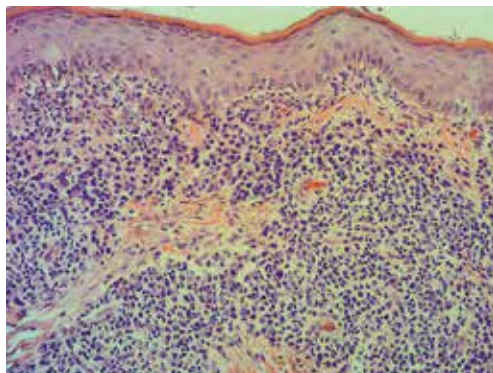
Ihokasvainten diagnoosi perustuu histologiseen tutkimukseen. Useimmat tulehdukselliset ihosairaudet ovat kliinisesti helposti tunnistettavia, mutta ihobiopsiaa tarvitaan, mikäli taudinkuva ei ole yksiselitteinen. Monet harvinaisemmat tai vaativia hoitoja edellyttävät ihotaudit on myös tapana varmistaa histologisesti (esim. sidekudostaudit ja autoimmuunirakkulataudit). Kaikkia ihotauteja ei kuitenkaan pystytä varmistamaan spesifisin histologisin löydöksin. Esimerkiksi eksanteemoissa, eryteemoissa ja lääkkeiden aiheuttamissa ihottumissa esiintyy epäspesifisiä pinnallisia tulehdusreaktioita (Kariniemi 2000). Kudospäätteestä ei myöskään pysty päätelemään ekseeman etiologiaa, ja histologisesti ekseeman kaltaisten löydösten takana voi olla muitakin ihosairauksia, kuten psoriaasi ja punatäplähilseily.

Britit analysoivat uudelleen sata ihotautiepäilyn vuoksi otettua ihobiopsiaa (Rajaratnam ym. 2009). Tästä aineistosta kokenut ihopatologi pääsi pelkän histologian perusteella diagnoosiin 55 %:ssa tapauksista. Kun patologi sai myös hyvät esitiedot, diagnoosi saatiin 78 %:ssa.

Oma potilas

Terveyskeskuslääkärin vastaanotolle hakeutui 45-vuotias mies kuumeiltuaan kaksi viikkoa. Lämpöä oli ollut useana iltana yli 38 astetta. Lisäksi oli esiintynyt väsymystä, mutta ylähengitystieoireita, niveloireita tai vatsaoireita ei ollut. Kaksi vuotta aikaisemmin miehellä oli todettu haavainen paksusuolitulehdus, ja tuolloin oli epäilty mesalasiinin aiheuttaneen ihottumaa, joka lääkkeen lopetuksen myötä parani. Nyt lääkityksenä oli metyyliprednisoloni ja atsatiopriini. CRP-pitoisuus oli 46 mg/l, lasko 38 mm/h, ja streptokokkiviljely nielusta oli negatiivinen, eikä keuhkokuvassa esiintynyt tulehduksellisia muutoksia. Kuumeilun jatkuttua kolme viikkoa ilmaantui vatsaan ja rintakehään punoittavia papuloita, jotka sittemmin levisivät laajalti raajoihin ja hiuspohjaankin. Uudella vastaanottokäynnillä terveystarkastuksessa oli epäilty infektion laukaisemaa pisorapsoriaasia. Hoitokeilu II-ryhmän kortikostereoidivoiteella ei lievittänyt oireita lainkaan, ja oli päädytty kirjoittamaan lähete ihotautipoliklinikkaan.

Ihotautilääkärin vastaanotolle päästessään potilas oli kuumeillut jo lähes kolme kuukautta, väsymys oli lisääntynyt ja oli ilmaantunut ruokahaluttomuutta. Vartalolla, raajoissa ja hiuspohjassa todettiin kauttaaltaan noin 5 cm:n välein 2–5 mm:n läpimittaisia papuloita, joista osassa oli hieman rupea. Kämmenissä ja jalkapohjissa oli ihontasoisia tummia läiskä. Kaulalla esiintyi muutamia suurentuneita imusolmukkeita, ja maksa



KUVA 1. Histologisena löydöksenä on hentoinen tyvialueen vakuolisäatio ja tiivis plasmasoluvaltainen tulehdusreaktio dermiksessä. (HE, suurennos x 100)



KUVA 2. Kämmenten iholöydös.



KUVA 3. Selän alueella osin rupeutuneita papuloita.

oli suurentunut. Potilas ei ollut käynyt ulkomailla, ja hän kertoi olleensa yhdynnässä viimeksi useita vuosia sitten. Potilaalle tehtiin kiireellisiä tutkimuksia lähinnä lymfooman pois sulkemiseksi. Iholta otettiin kaksi 6 mm:n kudoksenäytettä: toinen rupeutuneesta ja toinen tuoreemmalta vaikuttavasta leesioista.

Ihobiopsioissa oli havaittavissa plasmasoluvaltainen, varsin intensiivinen syväälle yltävä tulehdussolureaktio ja hentoinen epidermoksen tyvialueen vakuolisaatio (KUVA 1) Ensimmäisessä puhelinneuvottelussa dermatopatologi ehdotti ihotautilääkärille kuppaa yhtenä vaihtoehtona mutta pohdinnassa oli

myös muita immunosuppressiivisen potilaan infektiota. Ihobiopsioista konsultoitui hematopatologia, ja lymfooma suljettiin pois immunohistokemiallisin värjäyksin. Potilaan ihomuutoksista otetut valokuvat (KUVA 2 ja 3) yhdistettynä histologiaan ja kliiniseen kuvaan sopivat parhaiten syfilikseen.

Tässä vaiheessa potilas kielsi vielä vakuuttavasti vastaanotolla olleensa sukupuoliyhteydessä ainakaan 2–3 vuoteen. *Treponema pallidum* -vasta-aineet (TrpaAb) olivat kuitenkin positiiviset ja kardioliipiini vasta-ainetitteri 64 sopi sekundaarikuppaan, mutta tartunta-ajankohta ei täsmännyt. Myöhemmin potilas soitti ja ilmoitti tarkemmin mietittyään muistaneensa maksullisen seksikontaktin noin puoli vuotta aikaisemmin, mikä sopi ajallisesti hyvin sekundaarikuppaan. Primaarihaavaa potilas ei ollut koskaan huomannut. Muita sukupuolitauteja ei todettu, ja HIV-vasta-aineet olivat negatiiviset. Hoidoksi hän sai prokaiinipenisilliiniä 1,2 miljoonaa yksikköä kerran vuorokaudessa lihakseen 10 vuorokauden ajan. Potilas parani, ja kardioliipiinivasta-aineseuranta on ohjelmoitu 1, 3, 6 ja 12 kuukauden kuluttua hoidon lopetuksesta (Sukupuolitaudit: Käypä hoito -suositus 2010).

Ihonäytteestä myöhemmin tehdyssä immunohistokemiallisessa *Treponema pallidum* -värjäyksessä todettiin runsaasti spirokeettoja (KUVA 4).

Pohdinta

Suomessa todettiin vuonna 2011 uusia kuppataapauksia 179 (THL Tartuntatautirekisteri). Kuppadiagnoosi perustuu kliiniseen kuvaan ja vasta-ainelöydöksiin (Sukupuolitaudit: Käypä hoito -suositus 2010). Etenkin sekundaari- ja tertiäärikupan oireet ovat vaikeasti tunnistettavia, minkä tapauksemmekin osoittaa. Myös potilaan lääkitykseen liittyvä immunosuppressio on voinut muuttaa taudinkuvaa ja aiheuttaa erotusdiagnostisia ongelmia.

Syfiliksen aiheuttaa *Treponema pallidum* -spirokeetta, joka kykenee tunkeutumaan limakalvon tai vaurioituneen ihon kautta elimistöön.

Primaarikuppa. Keskimäärin 3–4 viikon (vaihteluväli 10–90 päivää) itämisajan jälkeen inokulaatiokohtaan ilmaantuu tummanpuhuvan makula, joka kasvaa papulaksi ja haavautuu noin senttimetrin läpimittaiseksi pyöreäksi tai ovaaliksi kovareunaiseksi haavaumaksi. Tämä primaarihaava voi olla genitaalialueella, peräaukon seudussa tai harvemmin huulten tai suun limakalvoilla. Myös paikalliset imusolmukkeet suurenevät. Serokonversio tapahtuu 3–4 viikon kuluttua tartunnasta. Alkuvaiheen

oireet voivat jäädä havaitsematta, ja hoitamattomanakin primaarihaava paranee 1–6 viikon kuluessa.

Sekundaarikuppa. Sekundaarivaiheen oireet voivat alkaa 1,5–2 kuukauden kuluttua tartunnasta. Yleisoreet kuten kuumeilu ja ruokahalun puute ovat tavallisia. Potilaalla voi esiintyä myös yleistä huonovointisuutta, päänsärkyä sekä lihas- ja nivelsärkyä. Tyypillisimmillään sekundaarikuppa ilmenee vartalon ja raajojen koukistajapuolten makulaaisena ihottumana eli roseolana. Kämmenten ja jalkapohjien kuparinsävyiset syfilidit ja limakalvoalueiden maseroituneet papulat ja plakit (condylomata lata) ovat tunnusomaisia. Iholla voi kuitenkin esiintyä myös papuloita, pusteleita, annulaarisia ja nodulaarisia leesioita ja immunosuppressiolääkitystä saavilla voi esiintyä nekroottisia ulseraatioita. Hiustenlähtöä voi esiintyä pieninä epätarkkarajaisina läiskinä. Yleensä esiintyy myös imusolmuke-suurentumia ja perna ja maksa voivat suurentua. Anemia, leukosytoosi, suhteellinen lymfopenia ja suurentunut lasko ovat myös tavallisia löydöksiä. Sekundaarivaiheen oireetkin voivat kadota ilman hoitoa.

Latentti kuppa. Sekundaarivaihetta seuraava latentti vaihe alkaa 1–2 vuoden kuluttua tartunnasta. Sille on tyypillistä oireettomuus, ja ainoa merkki taudista voi olla S-TrpaAb-positiivisuus. Kahden ensimmäisen vuoden aikana voi kuitenkin ilmaantua vielä sekundaarikupan relapseja, mutta ne ovat yleensä lieväoireisempia.

Tertiäärikuppa. Hoitamattomista potilaita vain yksi kolmesta etenee tertiäärivaiheeseen, joka voi ilmaantua vuosikymmentenkin päästä tartunnasta (4–40 v). Muihin tauteihin annettujen mikrobilääkekuurien ajatellaan vähentäneen tertiäärikupan esiintyvyyttä. Tertiäärikupan oireita voi esiintyä lähes kaikissa elinryhmissä. Kardiovaskulaarisista oireista tyypillisimpiä ovat sydämen johtumishäiriöt, aortan endarteriitti ja aneurysmat. Neurosyfilis voi oireilla moninainen keskushermosto-oirein (Uibu ym. 2006). Iholla voi esiintyä granulomatoottisia noduluksia, psoriaasiformisia plakkeja tai gummaksi kutsuttuja noduloulseratiivisia leesioita (Sanchez 2008).



KUVA 4. Epidermisen alaosissa ja dermiksessä on runsaasti spirokeettoja. (Immunohistokemiallinen *Treponema pallidum* -vasta-aine, suurennos x 100)

Histologia. Kupan histologinen kuva vaihtelee taudin vaiheen mukaan suuresti. Primaarihaavan reunalla orvaskesi on paksuuntunut, ja ulseroituneella alueella esiintyy alkuun neutrofiilivaltainen, myöhemmin lymfosyyttejä ja plasmasoluja sisältävä tulehdusreaktio, johon liittyy prominentti endoteelisolukon turpeus. Löydökset ovat melko epäspesifisiä. Sekundaarikupassa esiintyy yleensä epidermisen muutoksia, jotka voivat vaihdella psoriaasiformisesta akantoosista spongiformiseen pustulointiin ja tyvialueen vaurioon. Sekä dermisen pintaosissa että syvällä on yleensä lymfosyyttivaltainen tulehdusreaktio, jossa mukana on vaihteleva määrä plasmasoluja. Likenoidi tulehdusreaktio ja pienet granuloomatkin ovat mahdollisia. Tertiäärisyfiliksen gummalle ovat tyypillisiä laajat nekroosit ja granulomatoottinen tulehdus.

Erikoisvärjäyksistä voi olla apua, ja nykyään on käytössä hopeavärjäyksiä herkempi ja spesifisempi immunohistokemiallinen *Treponema pallidum* -värjäys, joka esimerkiksi sekundaarikupassa on positiivinen 70 %:ssa tapauksista (Weedon 2010).

Serologia. Diagnoosi perustuu kliiniseen kuvaan ja vasta-ainetesteihin. *Treponema pallidum* -vasta-ainetesti (TrpaAb) on herkin ja tarkkin kupan seulontatesti. Tauti voidaan osoittaa 3–4 viikon kuluttua tartunnasta. Positiivinen TrpaAb-löydös viittaa joko tuoreeseen infektiin tai jo aiemmin sairastettuun, mutta myös jo hoidettuun tautiin. Koska TrpaAb-

TAULUKKO. Ihobiopsian lähetetiedot

Ihottuman tarkka kliininen kuvaus
Ihottuman kesto
Oireet, esim. kutina
Käytetyt hoidot
Laboratoriotulokset
Muut sairaudet ja lääkitykset
Diagnoosiehdotukset, kysymyksenasettelu
Tarkka anatominen näytteenotto kohta

testiin liittyy pieni mahdollisuus myös väärästä positiivisesta tuloksesta, tulee laboratorion varmistaa kaikki positiiviset tulokset toisella spesifisellä testillä eli joko *Treponema pallidum*-hemagglutinaatiotestillä (TPHA) tai immunoblotauksella. Positiivisesta TrpaAb-näytteestä laboratorio tekee kardioliipiinititrauksen (S-KardAb) taudin aktiivisuuden arvioimiseksi. Kardioliipiinitesti ei ole yhtä herkkä diagnosoitaessa tuoretta infektiota kuin TrpaAb, ja se voi olla myös myöhäisvaiheen syfiliksessä negatiivinen. Minkään serologisen kuppates-tin herkkyys primaarivaiheessa ei ole 100 %. Epäiltäessä primaarikuppaa on negatiivinen

vasta-ainetulos syytä varmentaa muutaman viikon kuluttua uudella testillä. (Sukupuolitaudit: Käypä hoito -suositus 2010)

Lopuksi

Ihottumista otettuja kudoksenäytteitä tulkittaessaan patologi tarvitsee klinikon antamia esitietoja (**TAULUKKO**), koska diagnoosi perustuu histologisen reaktiomallin ja kliinisten tietojen yhdistelyyn (Karttunen ja Pääkkö tässä numerossa). Ihon biopsialähete on tärkeä osa patologin konsultaatiota. Kliiniset valokuvat ovat hyvä lisä päätelmiä tehtäessä. Hyvä yhteistyö patologin ja klinikon välillä on tärkeää ja koituu potilaan parhaaksi, kuten kuvatussa potilastapauksessa. ■

RIITTA HUOTARI-ORAVA, LL, iho- ja sukupuolitautilien erikoislääkäri, patologian erikoislääkäri, kliininen opettaja
Patologia, TaY:n lääketieteen yksikkö ja Fimlab laboratoriot Oy

SIDONNAISUUDET

Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Kariniemi A-L, Ihokoepala – milloin, mistä ja miten. Suom Lääkäril 2000; 55:2533–36.
- Rajaratnam R, Smith A.G, Biswas A, Stephens M. The value of skin biopsy in inflammatory dermatoses. Am J Dermatopat 2009;31:350–53.
- Sellheyer K, Berfeld W. A retrospective biopsy study of the clinical accuracy of common skin diseases by different specialties compared with dermatology. J Am Acad Dermatol

2005;52:823–30.

- Sukupuolitaudit (verkkodokumentti). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Sukupuolitautilien Vastustamisyhdistys ry:n asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2010. www.kaypahoito.fi
- Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Tilastotietokanta. Tartuntatautirekisteri 2011. www3.ktl.fi/stat/
- Uibu M, Pasternack R, Seppälä I, Hiltunen-Back E, Reunala T. Salakavala

neurosyfilis. Duodecim 2006;122:3017–21.

- Sanchez M. Syphilis. Kirjassa: Wolf K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffel D, toim. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7. painos. The McGraw-Hill Companies. 2008, s.1955–77.
- Weedon D. Spirochetal infections. Kirjassa: Weedon D. Weedon's Skin Pathology. 3. painos. Churchill Livingstone. Elsevier. 2010, s.574–78.

Summary

Skin biopsy as a clue – case report

Skin biopsy is one of the most important diagnostic tools in dermatologic disorders. It is, however, necessary to combine histological findings with the clinical picture, and diagnosis will not necessarily be reached even from a technically successful biopsy without proper referral data. We describe a case in which biopsies taken from the skin rash of a febrile middle-aged man led to the correct tracks and the syphilis diagnosis was reached in collaboration with the clinician.