

Keski-ikäisen naisen kuume, ihottuma ja korvien veribullat

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen työntekijä hakeutui tutkimuksiin neljä päivää kestäneen kuumeen, lihassärkyjen, takaraivopäänsäryn ja korvien lukkiutumisen takia. CRP-pitoisuus oli suuri ja potilaan korvakäytävissä havaittiin veribullat. Sairaalahoidossa ilmaantui vielä ihottumaa, kuume ei tuntunut laskevan laajakirjoisella antibiootihoidolla ja CRP:kin suureni hoidon aikana korkeimmillaan arvoon 413 mg/l.

46-vuotias terveydenhuollossa työskentelevä nainen kertoi sairastaneensa viime vuosien aikana useita hengitystieinfektioita, lähinnä otiitteja ja sinuiitteja, joita oli hoidettu antibiootein. Työpaikalla oli todettu kosteusvaurio. Häneltä oli nuoruudessa poistettu umpilisäke. Toistakymmentä vuotta sitten raskauden aikana potilas oli sairastanut syvän laskimotromboosin. Hän tiesi olevansa allerginen sulfalle.

Yksityislääkäriltä yliopistosairaalan päivystykseen

Potilas hakeutui yksityiselle lääkäriasemalle äkillisen kuumeen, lihassärkyjen, takaraivopäänsäryn ja korvien lukkiutumisen tunteen takia. Kuumetta oli korkeimmillaan 39,9 astetta. Oireet olivat alkaneet neljä päivää aiemmin. Viimeksi kuluneen reilun vuorokauden aikana hän oli joutunut ottamaan vaivoihinsa yhteensä 4,8 g ibuprofeenia. Lääkäriasemalla todettiin pika-CRP-arvon olevan yli 160 mg/l ja potilas lähetettiin jatkotutkimuksiin yliopistosairaalan korva-, nenä- ja kurkkutautien päivystyspoliklinikkaan, sillä epäiltiin molemminpuolista välikorvatulehdusta. Korvakäytävissä havaittiin veribullat. Oikean korvakäytävän veribulla puhkaistiin, ja hyytyneestä verestä otet-

tiin näyte bakteeriviljelyyn. Parasenteesista ei saatu saalista. Koko vasemman korvakäytävän tukkinut veribulla puhkaistiin, ja sen todettiin olevan kontaktissa tärykalvoon. Rintakehällä ja olkapäiden alueella oli punaläiskäistä ihottumaa. Pään taivutus eteenpäin aiheutti kivun takaraivolle ja yläselkään. Potilas lähetettiin jatkotutkimuksiin sisätautien päivystyspoliklinikkaan ensisijaisesti väsähtäneen yleistilan takia.

Sisätautien päivystyspoliklinikassa kävi ilmi, että potilaalla oli ollut puolen vuoden ajan alaselkäsärkyjä. Itse hän piti niitä työhönsä liittyvinä. Hän oli kuitenkin ollut jo kuukauden ajan poikkeuksellisen väsynyt. Nuhaa, yskää, kurkkukipua, virtsaamisvaivoja, ripulia tai oksentelua ei ollut esiintynyt. Kenelläkään perheenjäsenistä ei ollut infektio-oireita. Potilas oli matkailut viisi kuukautta aiemmin Kyproksella, kolme kuukautta aiemmin Saksassa ja Ranskassa sekä kaksi kuukautta aiemmin Kainuussa. Punkkien puremista, hyttystenpistosta tai poikkeuksellisista eläinkontakteista ei ollut tietoa. Työperäisen neulanpistotapaturman vuoksi neljä kuukautta aiemmin tehty HIVAgAb-testi oli ollut negatiivinen.

Potilas oli asiallinen ja orientoitunut. Periferia oli viileä, lämpöraja oli ranteissa ja nilkoissa. Verenpaine oli 123/81 mmHg, syke 84/min ja saturaatio huoneilmalla 100 %. Potilasta nesteytettiin ja raajojen viileys korjaantui. Sydämen ja keuhkojen auskultaatiossa tai vatsan ja imusolmukkeiden palpaatiossa ei todettu poikkeavaa. Rintakehän yläosassa, olkavarsissa ja yläselässä nähtiin läiskikistä, pienen kolikon kokoista, hennosti punoittavaa ja pois painettavaa ihottumaa, joka ei sopinut urtikariaksi eikä petekioiksi. CRP-pitoisuus oli 413 mg/l ja veren leukosyyttimäärä $5,8 \times 10^9/l$. Potilaalta otettiin aivo-selkäydinnesteenäyte meningiittipäilyn vuoksi sekä verivil-

jelyt kahdesti. Sen jälkeen hänelle annettiin deksametasonia 10 mg suonensisäisesti ja aloitettiin keftriaksonilääkitys 2 g x 1. Kun aivo-selkäydinnestenäyte oli todettu normaaliksi, deksametasoni lopetettiin. Pään ja kaulan tietokonetomografiassa (TT) (TAULUKKO 1) havaittiin vähäisiä muutoksia, joiden etiologia ei tarkemmin selvinnyt. Sairaalaantulovaiheessa tehdyssä virtsan seulonnassa hemoglobiinia ja proteiinia oli paljon, solulaskennassa oli erytrosyyttejä 222, leukosyyttejä 223 ja epiteelisoluja 31. Virtsan bakteeriviljely jäi negatiiviseksi. Jälkitarkastuksessa virtsanäytteet olivat täysin normaalit, ja hoitajien merkintöjen mukaan potilaalla oli tulovaiheessa kuukautiset.

Hoito ja tutkimukset jatkuvat yliopistosairaalan infektio-osastolla

Potilaan siirryttyä jatkohoitoon infektio-osastolle hänelle tuli erikoinen olo. Poskien, kaulan ja ylävartalon iho lehahti punaiseksi. Oireiden syyksi epäiltiin allergista reaktiota keftriaksonille, ja potilas sai antihistamiinia sekä hydroksitsiinihydrokloridia 25 mg suun kautta. Hemodynamiikka oli aivan normaali eikä muita oireita ilmaantunut. Mikrobilääkkeeksi vaihdettiin levofloksasiini annoksella 750 mg x 1. Seuraavina kahtena päivänä ihottuma haaleni, mutta kuumetta ja päänsärkyä esiintyi ja leuat olivat kipeät. Korvalääkärinä konsultoitin uudelleen. Hän totesi kummasakin korvakäytävässä pientä ärtyneisyyttä ja arkuutta. Tärykalvot olivat hiukan märkäisen oloiset mutta niiden liike oli korvalääkärin

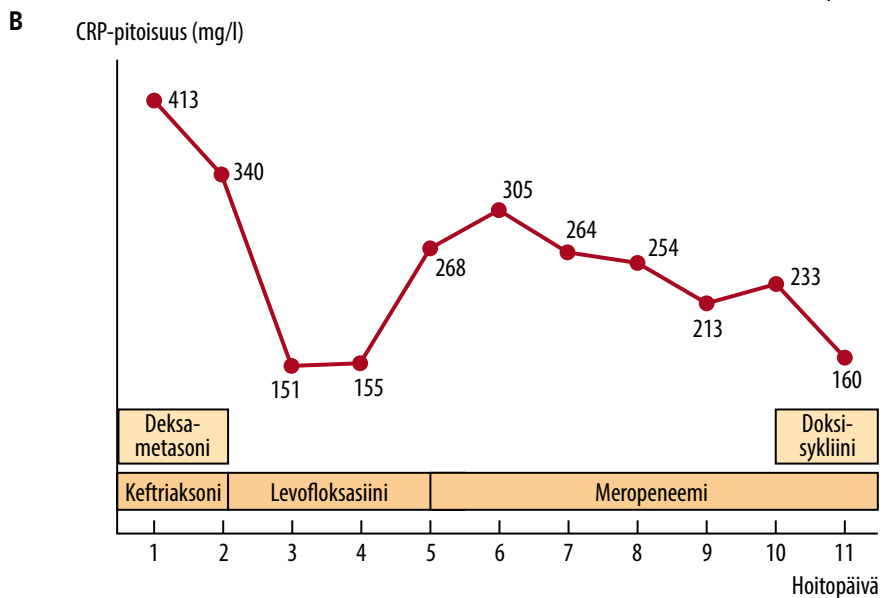
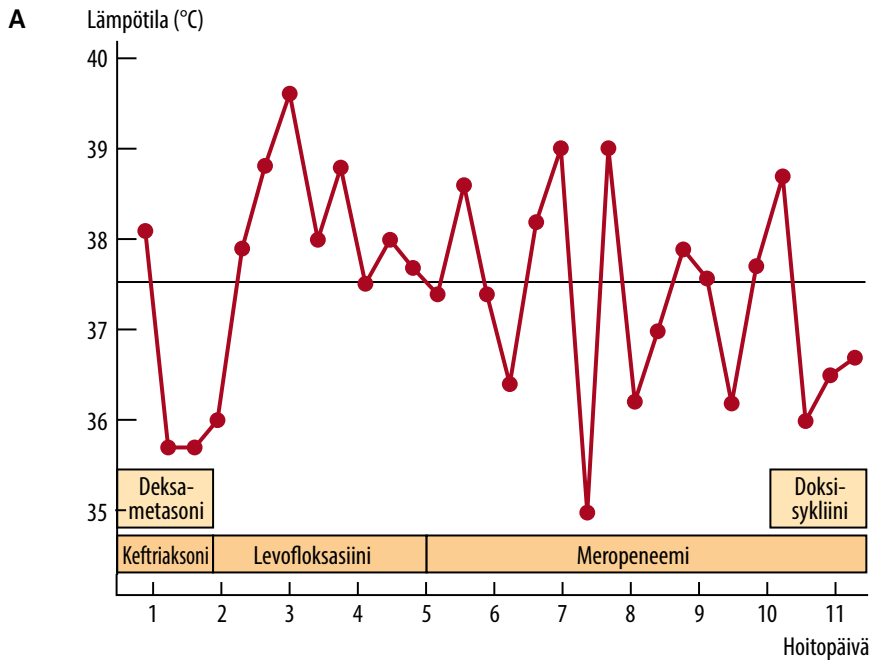
mielestä kuitenkin hyvä. Vartalon TT:ssä kohtu mainittiin poikkeavan näköiseksi (TAULUKKO 1). Gynekologi ei kuitenkaan havainnut sisätutkimuksessa poikkeavaa. Viidentenä sairaalassaolopäivänä potilaan CRP-pitoisuus oli uudelleen suurentunut arvosta 155 mg/l arvoon 268 mg/l. Levofloksasiini päätettiin vaihtaa meropenemiin. Viidentenä sairaalassaolopäivänä esiintyi edelleen kuumetta, päänsärkyä ja ihottumaa. CRP-arvo oli suurenemaan päin. Selkävivun syyn ja mahdollisen infektiopesäkkeen etsimiseksi tehtiin rangan magneettikuvaus, ja lisäksi tehtiin pään ja porusten magneettikuvaus ja sydämen kaikukuvaus (TAULUKKO 1). Seuraavina neljänä päivänä oirekuva jatkui samanlaisena, vain ihottuma oli hävinnyt. Kuume ja päänsärky jatkuivat. Yhdeksäntenä sairaalassaolopäivänä hoitoon liitettiin doksisykliini annoksella 100 mg x 2. Kymmenentenä sairaalassaolopäivänä potilaasta päätettiin ottaa ohimovaltimobiopsia ja tehdä hänelle positroniemissiotomografia-TT (PET-TT).

KUVASSA on esitetty potilaan numeerisista kuume-arvoista ja hänelle annetuista hoidoista piirretty vanhanaikainen ”kuumekurva” ja CRP-pitoisuuden vaihtelu. Keskeisimmät tutkimustulokset on esitetty TAULUKOISSA 2 ja 3. Proteiinifraktiot määritettiin seerumista ja gamma-alueella todettiin M-komponentti. Immunofiksaatiossa se oli IgM-lambda-tyyppinen ja määrältään 1,5 g/l. Polyklonaalisen IgG:n pitoisuus oli lievästi pienentynyt, 5,5 g/l. Mikrobiologiset ja serologiset tutkimustulokset on esitetty TAULUKOSSA 4.

TAULUKKO 1. Sairauden aikana tehdyt kuvantamistutkimukset.

Tutkimus	Ajankohta	Löydös
Keuhkojen natiiviröntgenkuvaus	1. hoitopäivä	Normaali
Pään ja kaulan TT	1. hoitopäivä	Paksuuntunut korvakäytävän iho, vähäistä varjostusta kartiolisäkelokerostossa, välikorvaontelon takaosassa tiiviydeltään pehmytkudosmaista materiaalia
Vartalon TT	3. hoitopäivä	Kohtu poikkeavan näköinen
Rangan magneettikuvaus	5. hoitopäivä	Ei poikkeavia löydöksiä
Pään ja porusten magneettikuvaus	8. hoitopäivä	Oikean korvakäytävän iholla turvotusta
Sydämen kaikukuvaus	9. hoitopäivä	Hieman normaalia enemmän sydänpussin nestettä, tarkistamista suositellaan

KLIINIS-PATOLOGINEN KOKOUSSELOSTUS



KUVA. A) Potilaan kuumetilan kehitys ja annetut lääkehoidot. **B)** CRP-pitoisuus suhteessa hoitopäiviin ja annettuihin hoitoihin.

Pohdinta

Pohdinnan johtolangat on esitetty **TAULUKOS- SA 5**. Oliko potilaan kuumeilun, ihottuman ja särkyjen taustalla infektio tauti, tulehdustauti, näiden yhdistelmä vai kenties maligniteetti?

1934

Vakava yleisinfektio? Tällaisten oireiden esiintyessä on aina huomioitava vakavan ja nopeaa hoitoa vaativan yleisinfektion mahdollisuus. Avohoidosta tulevalla potilaalla kysymyksessä voisi olla sairaalan ulkopuolella syntynyt meningiitti tai sepsis. Meningiitin

TAULUKKO 2. Sairauden aikana tehtyjä kliiniskemiallisia laboratoriotutkimuksia.

Tutkimus	Viitealue	Ajankohta (hoitopäivä)						
		1.	2.	3.	5.	9.	10.	11.
P-CRP (mg/l)	< 3	413	340	151	268	213	233	160
Lasko (mm/h)	< 25			45			116	
B-hemoglobiini (g/l)	117–155	137	118	120	112	107	109	111
B-leukosyytit (x 10 ⁹ /l)	3,4–8,2	5,8	2,9	7,1	6,6	7,2	7,2	7,0
B-neutrofiilit (x 10 ⁹ /l)	1,5–6,7	5,33	2,46	5,91	6,07	6,00	5,72	5,41
B-lymfosyytit (x 10 ⁹ /l)	1,3–3,6		0,38	0,97	0,36	0,57	0,91	0,95
B-eosinofiilit (x 10 ⁹ /l)	0,03–0,44		0,00	0,00	0,03	0,11	0,10	0,10
P-interleukiini-2-reseptori (kU/l)	160–620					857		
P-C3 (g/l)	0,71–1,41				1,26		1,10	
P-C4 (g/l)	0,12–0,34				0,29		0,06	
P-ferritiini (µg/l)	5–100					780		
P-ALAT (U/l)	10–45	34				63		
P-laktaatti (mmol/l)	0,5–2,2	1,0						

mahdollisuus otettiin tulovaiheessa huomioon, koska potilaalla oli päänsärkyä, niskalihasten kankeutta ja selkäkipua. Normaali aivo-selkäydinnestenäyte sulki pois meningiitin. Jos kysymyksessä olisi sepsis, avohoidosta tulevan potilaan tyypillisimmät taudinaiheuttajat olisivat *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* tai *Streptococcus pneumoniae*. Septisen infektion puolesta puhuisivat korkea kuume, suuri CRP-pitoisuus ja säröt ja periferian viileys sairaalaan tullessa. Epätypillistä septiselle infektiolle kuitenkin oli se, että potilas oli raajojen viileyttä lukuun ottamatta hyvässä kunnossa, vaikka oli sairastanut jo neljä päivää. Hänellä ei tulovaiheessa

todettu myöskään leukosytoosia, neutrofiliaa tai leukopeniaa ja laktaattiarvo oli normaali. Edellä mainittujen yleisimpien avohoitoperäisiä sepsisiä aiheuttavien bakteerien yhteydessä potilaalla on usein jokin paikallinen tulehduspesäke, jota ei kuitenkaan ole löytynyt statuksessa tai laajoissa kuvantamistutkimuksissa (TAULUKKO 1). Kaikki potilaallemme tehdyt veriviljelyt, myös ennen mikrobilääkehoidon aloitusta otetut, jäivät negatiivisiksi. Laajakirjoisella meropenemilla ei saatu hoitovastetta kuumeeseen tai pienennetyksi CRP-pitoisuutta (KUVA). Näistä syistä septinen infektio on epätodennäköinen selitys potilaan oireilulle.

TAULUKKO 3. Sairauden aikana tehtyjä immunologisia laboratoriotutkimuksia.

Tutkimus	Viitealue	Tulos
S-tumavasta-aineet (S-ANAAb) (titteri)	< 320	negatiivinen
S-neutrofiilien sytoplasma-antigeenivasta-aineet (S-ANCA) (titteri)	< 20	negatiivinen
S-Pr-3-vasta-aineet (S-Pr3AbG) (U/ml)	< 2,0	negatiivinen
S-myeloperoksidaasivasta-aineet (S-MPOAbG) (U/ml)	< 3,5	negatiivinen
P-reumafaktori (P-RF) (U/ml)	0–14	15
S-kiertävät immunokompleksit (S-CIC) (µgEq/ml)	< 16	negatiivinen
S-kryoglobuliinit (S-kryog)	negatiivinen	negatiivinen

TAULUKKO 4. Sairauden aikana tehtyjä mikrobiologisia ja serologisia laboratoriotutkimuksia.

Tutkimus	Viitealue	Ajankohta (hoitopäivä)		
		1.	5.	10.
Veriviljelyt	negatiivinen	2 x negatiivinen*		
Bakteeriviljely		Korvakäytävän veribullasta alueen normaaliflooraa		
S-MypnAb			IgG negatiivinen IgM +/-	
S-ChpnAb			IgG 64 IgM negatiivinen	
S-KardAb	< 1 titteri		< 1	
S-HIVAgAb			negatiivinen	
S-CMVAb			vanha immuniteetti	
S-EBVAb			vanha immuniteetti	
S-ASTA	< 2 U/ml			< 2
S-AST	< 300 U/ml			106
S-HCVAb				negatiivinen
S-HBsAg				negatiivinen

*Kolmena ensimmäisenä päivänä 2 x negatiivinen

Tulehdustauti? Jospa kysymys olikin muusta tulehduksesta. Aikuisten Stillin taudin tyypillisin sairastumisikä on 25–35 vuotta. Tautia esiintyy naisilla enemmän kuin miehillä. Jättisoluarteriitti eli ohimovaltimotulehdus tai polymyalgia rheumatica on tavallisimmin yli 50-vuotiaiden naisten tauteja. **TAULUKKoon 6** on kerätty potilaan oireista ja löydöksistä keskeisimmät; sekä ne, jotka tukevat Stillin taudin tai jättisoluarteriitin diagnoosia että ne, jotka ovat sitä vastaan. Tulehdusparametrien suurentuminen, etenkin hypersedimentaatio ja suurentunut CRP-arvo, ovat ylipäättään tyypillisiä löydöksiä erilaisissa vaskuliiteissa. Takayasun arteriitissa aortan ja siitä lähtevien suurten suonten tulehdusmuutokset voivat aiheuttaa epäsymmetrian ylä- tai alaraajojen sykkeisiin. Tätä ei kuitenkaan havaittu, ja Takayasun arteriitti oli siksi epätodennäköinen. Jättisoluarteriitissa ja Takayasun arteriitissa PET-TT:ssä voidaan havaita tyypillisiä löydöksiä aortassa ja siitä lähtevissä valtimoissa (Hooisma ym. 2012). PET-TT:n ja ohimovaltimobiopsian tuloksia ei tässä vaiheessa ollut vielä käytettävissä.

Muut vaskuliitit olivat myös epätodennäköisiä. Kliininen kuva ei sopinut Wegenerin

granulomatoosiin, ja lisäksi ANCA-vastainemääritysten tulokset olivat negatiiviset. Kliininen kuva ei myöskään oikein sopinut valtimoiden kyhmytulehdukseen (polyarteritis nodosa), joka usein liittyy krooniseen B-hepatiittiin, jota potilaalla ei ollut. Kryoglobuliinemiakin oli epätodennäköinen, sillä kryoglobuliinimääritykset olivat negatiiviset eikä potilaalla ollut oireyhtymään usein liittyvää C-hepatiittia. Churg–Straussin oireyhtymälle tyypillistä eosinofiliaa ei todettu. Leukosytoklastisessa vaskuliitissa iho-oire on käsin tunnusteltaessa tuntuva purppura, joksi ihottuma ei statusmerkintöjen perusteella sopinut.

Schnitzlerin oireyhtymä on autoimmuuni-autoinflammatorinen tauti (Barriere ym. 1976). Siihen liittyy monoklonaalinen gammapatia, usein IgM, kuten potilaalta löytynyt M-komponenttikin oli. Schnitzlerin oireyhtymässä esiintyy kroonista ja urtikariatyyppistä ihottumaa. Muita tämän oireyhtymän oireita ovat kuumeilu, nivelkivut tai -tulehdukset, luukivut, lymfadenopatia sekä pernan ja maksan suurentuneisuus. Laboratoriotutkimuksissa esiintyy leukosytoosia, hypersedimentaatiota ja CRP-arvon suurentumista. Potilaamme ihottuman tyyppi ja sen häviäminen

TAULUKKO 5. Johtolangat tapauksen pohdintaan.

38–39 asteen kuume 13 päivän ajan
Selkäsärkyä jo 6 kk
Monimuotoinen ihottuma, joka ei ollut urtikaria eikä purppura
Lihassärky
Päänsärky
Veribullat molemmissa korvakäytävissä
Lasko ja CRP selvästi suurentuneet
Ei leukosytoosia
M-komponentti 1,5 g/l (IgM lambda)
Kuumekurva ja annetut hoidot

sekä leukosytoosin puute puhuvat kuitenkin Schnitzlerin oireyhtymää vastaan.

Maligniteetti? Kun potilas kuumeilee ja tulehdusparametrit ovat suurentuneet, maligniteetin mahdollisuus on pidettävä mielessä. Potilastamme kuitenkin tutkittiin laajasti kuvantaan, eikä viitettä metastasoituneesta maligniteetista tai lymfoomasta saatu. Verenkuvas-
sa ei ollut akuuttiin leukemiaan viittaavaa.

Kuitenkin infektio tauti? Infektio taudin mahdollisuutta oli mietittävä uudelleen. Virusinfektioista kuume ja ihottuma liittyvät tyypillisesti HIV-ensitautiin. Päänsärky ja lihaskivut voivat myös liittyä siihen. Laboratoriotutkimuksissa HIV-ensitautissa havaitaan usein lymfosytopeniaa ja lievää ALAT-arvon suurentumista. Potilaan neulanpistotapaturmasta

oli kuitenkin kulunut jo yli kolme kuukautta, joten negatiivinen HIVAgAb-testi sulki HIV-tartunnan pois.

Tuberkuloosia vastaan puhui potilaan alle 50 vuoden ikä, eikä hänellä ollut tiedossa tuberkuloosialtistusta tai hengitystieoireita. Keuhkojen natiiviröntgenkuvaus ja vartalon TT olivat normaalit (TAULUKKO 1).

Jarisch–Herxheimerin reaktio? Keftriaksoniin liittynyttä ihottuman pahenemista pidettiin allergisena reaktiona, mutta olisiko kyseessä kuitenkin voinut olla infektiin liittyvä ilmiö? Spirokeettatauteihin voi tyypillisesti liittyä Jarisch–Herxheimerin reaktio, kun tehoavaa mikrobilääkehoitoa aloitetaan. Sen oireita ovat kuume, ihottuman paheneminen, huonovointisuus, vilunväreet, hikoilu ja joskus jopa hypotensio. Tärkeimmät spirokeettaudit ovat kuppa ja borreliosisi. Negatiivinen kardioliipiinimääritys sulki pois hoitamattoman kupan. Ihottuma ei sopinut borreliosisiin, ja lasko ja CRP-arvo olivat poikkeuksellisen suuret tähän tautiin. Borreliavasta-ainemäärityksiä ei ollut käytettävissä.

Mitä kuumekurva ja hoitovaste kertoivat?

Kuumekurvassa on ensin nähtävissä kuumeen nopea lasku, jonka selitys on todennäköisesti deksametasoni. Sen vaikutuksen loputtua kuume palasi entisiin lukemiin. Kuume laski sel-

TAULUKKO 6. Aikuisten Stillin tauti tai jättisoluarteriitti (ohimovaltimotulehdus tai polymyalgia rheumatica) ja potilaan oireet ja löydökset.

Diagnosi	Puolesta	Vastaa
Aikuisten Stillin tauti	Naissukupuoli Kuume, ihottuma ja sydänpuussin nesteily Suurentunut CRP-pitoisuus Hypersedimentaatio	Ikä Ei kurkkukipua, niveltautia, pernan ja maksan suurentuneisuutta tai imusolmukesakirautta Ei leukosytoosia ALAT-arvo vain lievästi suurentunut Ferritiinipitoisuus vain vähän suurentunut verrattuna Stillin taudissa yleensä havaittuihin arvoihin
Jättisoluarteriitti	Naissukupuoli Kuume, väsymys, kipu niska-hartia-seudussa ja leuoissa, päänsärky Suurentunut CRP-pitoisuus Hypersedimentaatio	Ikä Ei laihutumista, klaudikaatio-oireita tai päänahan arkuutta Ohimovaltimoiden palpaatiolöydös?

västi levofloksasiinin käytön aikana (KUVA 1). CRP:kin todennäköisesti reagoi ensin annettuun deksametasoniin. Sen vaikutuksen päätyttyä CRP-arvo suurentui, mutta ei enää alkuperäisiin lukemiin. Infektioitaudeille on hyvin tyypillistä, että tehoavan hoidon aikana kuume häviää ensin ja CRP-arvo alkaa vasta sitten pienentyä. Kuumeilu palasi meropeneemihoidon aikana. Doksisykliini liitettiin hoitoon loppuvaiheessa. Kuumekurvan perusteella saa vaikutelman, että myös doksisykliinin aikana kuume olisi hävinnyt ja CRP-pitoisuus alkanut selvemmin pienentyä. Mitkä taudinaiheuttajamikrobit reagoivat kinoloneihin ja doksisykliiniin, mutta eivät beetalaktaamiantibioottiin? Tällaisia mikrobeja ovat niin sanottu atyyppiset taudinaiheuttajat eli klamydiat, legionellat ja mykoplasmat. *Chlamydia pneumoniae* -infektio on yleensä hengitystieinfektio. Potilaalla ei ollut hengitystieinfektion oireita, ja keuhkojen kuvantamisessa ei havaittu poikkeavaa. Seerumin *Chlamydia pneumoniae* -vasta-aineet viittasivat aiemmin sairastettuun tautiin. Tuoreen infektion poissulkemiseksi tosin yleensä suositellaan vielä seurantanäytteen ottamista. Legionella aiheuttaa yleensä myös keuhkokuumeen, ja riskiryhmään kuuluvat erityisesti immuunipuutteiset potilaat, jollainen potilaamme ei ollut.

Mycoplasma pneumoniae aiheuttaa monenlaisia taudinkuvia. Tyypillisesti mykoplasma aiheuttaa ylä- tai alahengitystieinfektion. Oireina ja löydösinä voivat olla kuume, kurkkukipu, yskä, käheys, keuhkoputkentulehdus, keuhkokuume, ulko- tai välikorvatulehdus tai rakkulainen tärykalvotulehdus. Mykoplasmaan liittyy muitakin ilmentymiä. Niitä voi kirjallisuuden mukaan esiintyä ennen hengitystieinfektiota, sen aikana tai sen jälkeen sekä ilman hengitystieinfektiota (Waites ja Talkington 2004). Tyypillisimmät ilmentymät on esitetty **TAULUKOSSA 7**. Näiden on epäilty syntyvän ensisijaisesti infektion laukaisemilla autoimmuunimekanismeilla. Kehittyneemmät mikrobiologiset tutkimusmenetelmät ovat kuitenkin jonkin verran muuttaneet käsitystä. *Mycoplasma pneumoniae* on voitu viljellä ja osoittaa nukleiinihapon osoituksella esimerkiksi verestä, aivo-selkäydinnesteestä,

TAULUKKO 7. Mykoplasmainfektiioon liittyvät hengitysteiden ulkopuoliset ilmentymät (Waites ja Talkington 2004, mukailtu).

Keskushermosto

- Enkefaliitti
- Meningiitti
- Meningoenkefaliitti
- Polyradikuliitti
- Aivohermohalvaukset
- Guillain-Barrén oireyhtymä

Iho ja limakalvot

- Täpläinen ja näppyläinen ihottuma
- Punoittava ihottuma
- Rakkulaihottuma
- Stevens-Johnsonin oireyhtymä
- Suutulehdus

Silmät

- Sidekalvotulehdus

Lihakset ja nivelet

- Lihaskivut
- Nivelkivut
- Nivelulehdus

Sydän

- Perikardiitti
- Myokardiitti
- Perimyokardiitti
- Sydänpussin nesteeseen purkautuminen

Hemolyyttinen anemia

nivelnesteestä, sydänpussin nesteestä ja jopa ihomuutoksista (Waites ja Talkington 2004). Potilaamme taudissa mykoplasmainfektiioon sopi moni asia. Ensinnäkin ajankohta oli vuoden 2011 syksy, jolloin Suomessa oli meneillään mykoplasmaepidemia (Puolakkainen ja Järvinen 2012). Oireista ja löydöksistä mykoplasmainfektiioon sopivat hyvin kuume, päänsärky, ihottuma, lihaskivut ja lisääntynyt sydänpussin neste. Laboratoriokokeissa mykoplasmainfektiioon sopivat hyvin hypersementitaatio ja leukosytoosin puute. Mykoplasma-vasta-aineet tutkittiin vain kertaalleen kahdeksan päivän kuluttua taudin alusta. IgM-luokassa mainittiin olevan raja-arvoisesti mykoplasma-vasta-aineita. Vasta-aineet kehittyvät mykoplasmainfektiossa hitaasti, ja

siksi toisen näytteen tutkimista suositeltiin. CRP-arvo oli mykoplasmaan poikkeuksellisen suuri. Epäselvää oli sekin, saattoiko M-komponentti selittyä infektiolla? Tyypillisimmilläänhan mykoplasmainfektio esiintyy hengitystieinfektio-oirein, joita potilaalla ei ollut lukuun ottamatta taudin alkuvaiheessa esiintynyttä korvaoiretta, jonka syyksi paljastuivat korvakäytävien veribullat. Veribullat eivät liene mitenkään yleinen löydös. Myös tuloaiheen pään TT:ssä nähtiin lieviä löydöksiä korvien alueella (TAULUKKO 1).

PubMed-haulla löytyi vain kaksi varsin historiallista artikkelia vuosilta 1961 (Chanock ym.) ja 1962 (Rifkind ym.), joissa kerrotaan kuinka *Mycoplasma pneumoniae* tartutettiin vapaaehtoiisiin terveisiin vankeihin. Sairastuneista 32 tutkitusta 13:lla todettiin tärykalvotulehdus, joka oli yleensä molemminpuolinen. Viidellä nähtiin verenvuotobullat tärykalvolla ja sen lähistöllä. Potilaallamme oli kummassakin korvakäytävässä veribullat, joista vasemmanpuoleisen nähtiin olevan kontaktissa tärykalvoon, ja tärykalvoissa oli lievää tulehduslöydöstäkin ainakin korvalääkärin tutkiessa tilannetta jälkimmäisen kerran. Veribullan eritteestä tehtiin tavanomainen bakteeriviljely negatiivisin tuloksin. Mykoplasman osoittaminen olisi vaatinut erikoisviljelyä, jota Suomessa ei tiettävästi tehdä, tai PCR-määrittystä.

Diagnoosiehdotus on *Mycoplasma pneumoniae* aiheuttama hemorraginen bulloosi korvakäytävän tulehdus ja keuhkonulkoiset oireet. Lisävalaistusta saataisiin neljän viikon kuluttua sairastumisesta otetuista mykoplasma-vasta-aineista, PET-TT:stä sekä ohimovaltimobiopsiasta. Koska taudinkuva oli kuitenkin varsin poikkeuksellinen, seerumin immunoglobuliinit ja proteiinielektroforeesi tulisi tarkistaa esimerkiksi puolen vuoden kuluttua. Näin saataisiin selville, liittyivätkö lievästi vähentynyt IgG-pitoisuus ja M-komponentti infektiin vai oliko taustalla muu sairaus, joka vaatisi lisätutkimuksia. Esimerkiksi hoitamattomilla tavallista vaihtelevaa (common variable) hypogammaglobulinemiaa sairastavilla potilailla on kuvattu tavallista vaikeampia mykoplasmainfektioita (Roifman ym. 1986).

Keskustelu potilastapauksen kulusta

Kalevi Laitinen: Tarkistettiinko virtsanäytettä?

Jaana Syrjänen: Kyllä tarkistettiin useita kertoja, ja se oli täysin normaali.

Paulina Paavola-Sakki: Otettiinkö välikorvan märkäisen näköisestä eritteestä bakteeriviljely?

Jaana Syrjänen: Kun potilas tuli sairaalaan, tehtiin parasenteesi, mutta siitä ei saatu mitään saalista. Sen sijaan bullan sisältö oli verisen näköistä ja sitä viljeltiin. Viljelyn tulos oli negatiivinen. Viidentenä päivänä tarkistuksessa tärykalvo oli korvalääkärin mukaan lievästi poikkeavan näköinen, mutta sen liikkuvuus oli hyvä. Korvalääkäri ei sitten enää toisella kerralla tehnyt parasenteesiä.

Riitta Luosujärvi: Katsottiinko borreliavasta-ainepitoisuudet ja näkykö korvassa rustotulehdestä?

Jaana Syrjänen: Borreliavasta-aineista minulla ei ole tietoa. Korvalehdessä ei ollut mitään poikkeavaa. Porusten TT:ssä, pään magneettikuvauksessa ja pään ja kaulan TT:ssä näkyi turvotusta korvakäytävän iholla sekä pieniä muutoksia kartiolisäkkeessä. Aluetta koputeltaessa ei ollut arkuutta eikä varsinaista mastoidiittiepäilyä herännyt.

Lisätiedot potilaasta

Mikrobiologiset tutkimustulokset. Potilaasta otetuista näytteistä oli tutkittu useita virus- ja bakteerivasta-aineita. *Mycoplasma pneumoniae* -vasta-ainetuloja lukuunottamatta löydökset ovat negatiivisia tai sopivat aiemmin sairastettuun oireiseen tai oireettomaan infektiin (sytomegalovirus, Epstein-Barrin virus tai *Chlamydia pneumoniae*). Potilaan ikäryhmässä vastaavat löydökset ovat tavallisia. Sairauden yhteydessä potilaasta oli tutkittu *M. pneumoniae* -vasta-aineet kolmesti: ensimmäinen, sairastumisen alussa otettu näyte oli negatiivinen ja kahdessa seuraavassa näytteessä kahdeksan vuorokauden ja kuuden viikon kuluttua sairastumisesta IgG-pitoisuus oli positiivinen ja IgM-pitoisuus raja-arvoinen. Jos tilannetta tarkastellaan jälkiviisaana ja otetaan testivalmistajan uudistunut tulkintasuositus huomioon, 1939

IgM-vaste voidaan tulkita raja-arvoisen sijasta negatiiviseksi. Sen sijaan ensimmäisen ja toisen näytteen välillä havaittu spesifisten IgG-vasta-aineiden serokonversio ja toisen sekä kolmannen näytteen välinen vielä lievä IgG-pitoisuuden suurentuminen sopivat äskettäiseen *M. pneumoniae* -infektioon ja vahvistavat siten kliinisten oireiden perusteella ehdotettua etiologiaa.

Tehdyistä mikrobiologisista tutkimuksista siis vain *M. pneumoniae* -vasta-ainemäärityksen antamat tulokset sopivat äskettäiseen infektioon. Suomessa olikin tuolloin meneillään *M. pneumoniae* -epidemia ja tapauksia oli tartuntatautirekisterinkin mukaan runsaasti. Tä-

män potilaan osalta etiologiseen diagnoosiin olisi saatettu päästä aiemmin osoittamalla *M. pneumoniae* nukleinihappoa suoraan potilasnäytteestä. Ongelmallista tosin on tutkittavaksi lähetettävän näytteen valinta: potilaalla ei ollut hengitystieoireita, ja hengitystieeritteistä tehtävistä määrityksistä on eniten kokemusta. Meningiittiepäilyn vuoksi otettu selkäydinnestenäyte soveltuisi sinänsä tutkittavaksi *M. pneumoniae*-NHO-testillä, mutta on vaikea ennustaa, olisiko se tällä potilaalla ollut positiivinen. Myös veribullaeritetta olisi voitu tutkia, joskin *M. pneumoniae* DNA:n osoittamisesta tästä näytelaadusta on niukasti kokemusta.

Loppukeskustelu

Perti Ebeling: Kysyisin komplementtiarvoista: Alkuvaiheessa C3 ja C4 olivat viitealueella ja myöhemmässä vaiheessa C3 oli pienentynyt, vaikka oli viitealueella ja C4 oli pienentynyt ikään kuin lektiinitie tai klassinen tie olisi aktivoitunut. Taudinaiheuttajan ollessa läsnä sen pintarakenteiden pitäisi alusta alkaen aktivoida lektiinireitti koko ajan samalla tavalla tai olla aktivoimatta. C4-lukeman pienentyminen vain jälkimmäisessä näytteessä sopii vasta-aineiden muodostumiseen ja sitä kautta klassisen reitin aktivaatioon.

Jaana Syrjänen: Alkuvaiheen komplementtiarvot ovat voineet heijastaa tulehdusta akuutin vaiheen reaktioon liittyen.

Pekka Anttila: Tieto siitä, että potilaalla oli IgM-kappa-M-komponentti, kertoo että jossain oli monoklonaalisia B-soluja. Kyseessä voisi olla myös MGUS-tauti tai pienten lymfosyyttien lymfooma, mikä ei kuitenkaan sinänsä johtopäätöksiä vaikuttaisi, koska alkava lymfooma ei selittäisi potilaan taudinkuvaa.

Jaana Syrjänen: On kyllä mahdollista, että potilaalla oli jonkin asteinen immuunipuutostila, joka vaikutti taudinkuvaan.

Asko Järvinen: Potilaalla ei myöskään vaikuttanut olevan rajua mykoplasmainfektiota selittävää vasta-ainetuotannon häiriötä, sillä immunoglobuliinipitoisuudet olivat tarkistettaessa normaalit.

Lopuksi

Potilaalla oli siis mykoplasman aiheuttama infektio, jonka taudinkuva oli poikkeuksellinen. Oireet olivat keuhkojen ulkopuolisia ja infektioon liittyvä tulehdusvaste oli poikkeukselli-

sen voimakas. Mykoplasmaan tehoavan antibiootihoidon myötä kuumeilu hävisi, CRP-pitoisuus pieneni ja potilas parani täysin. ■

JAANA SYRJÄNEN, dosentti, osastonylilääkäri
TAYS, sisätautien vastuualue, infektioyksikkö

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

ASKO JÄRVINEN, dosentti, ylilääkäri
HYKS:n infektiosairauslinnikka, medisiininen tulosyksikkö

SIDONNAISUUDET

Jaana Syrjänen: Ei sidonnaisuuksia

Mirja Puolakkainen: Asiantuntijapalkkio (Labquality, Suomen Lääkärilehti), luontopalkkio (Yhtyneet Laboratoriot, Professio Finland Oy)

Asko Järvinen: Asiantuntijapalkkio (KELA, Lääketietokeskus, Lääkevahinkolautakunta, OrionPharma, OrionPharma, Pfizer), luontopalkkio (Arcada, Astellas, CLS Behring, FILHA ry, OrionPharma, Pfizer), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Aikakauskirja Duodecim, Kustannus Oy Duodecim)

KIRJALLISUUTTA

- Barriere H, Schnitzler L, Moulin G, Grolleau Y. [Chronic urticarial lesions and macroglobulinemia. Apropos of 5 cases]. La semaine des hopitaux : organe fonde par l'Association d'enseignement medical des hopitaux de Paris 1976;52:221-7.
- Chaigne B, Jr., Magnant J, Favelle O, Rousselot C, Maillot F. 18 FDG PET/CT contribution in occult giant-cell arteritis. J Clin Rheumatol 2012;18:104-5.
- Chanock RM, Rifkind D, Kravetz HM, Knight V, Johnson KM. Respiratory disease in volunteers infected with Eaton agent: a preliminary report. Proc Natl Acad Sci U S A 1961;47:887-90.
- Fautrel B. Adult-onset Still disease. Best practice & research. Clin Rheumatol 2008;22:773-92.
- Hooisma GA, Balink H, Houtman PM, Slart RH, Lensen KD. Parameters related to a positive test result for FDG PET/(CT) for large vessel vasculitis: a multicenter retrospective study. Clin Rheumatol 2012;31:861-71.
- Rifkind D, Chanock R, Kravetz H, Johnson K, Knight V. Ear involvement (myringitis) and primary atypical pneumonia following inoculation of volunteers with Eaton agent. Am Rev Respir Dis 1962; 85:479-89.
- Roifman CM, Rao CP, Lederman HM, Lavi S, Quinn P, Gelfand EW. Increased susceptibility to Mycoplasma infection in patients with hypogammaglobulinemia. Am J Med 1986;80:590-4.
- Puolakkainen M, Järvinen A. *Mycoplasma pneumoniae* -infektiot. Duodecim 2012;128:2236-43.
- Spiera RF, Paget SA. Polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. Teoksessa: Goldman L, Schafer A (toim.) Goldman's Cecil Medicine, 24. painos. Elsevier Saunders, Philadelphia 2011, s. 1728-31.
- Tinazzi E, Puccetti A, Patuzzo G, Sorletto M, Barbieri A, Lunardi C. Schnitzler syndrome, an autoimmune-autoinflammatory syndrome: report of two new cases and review of the literature. Autoimmun Rev 2011;10:404-9.
- Waites KB, Talkington DF. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen. Clin Microbiol Rev 2004;17:697-728.

Summary

Fever, skin rash and blood bullae of the ears in a middle-aged woman

A healthcare worker sought medical advice after four days of fever, muscle pains, occipital headache and blocked ears, and was diagnosed with a high CRP level and blood bullae in the outer ear canal. In addition, skin rash appeared during hospital care, and the fever did not seem to go down upon treatment with broad-spectrum antibiotics, during which the CRP rose to a level of 413 mg/L at the highest. Haemorrhagic bullous otitis was confirmed diagnosis caused by *Mycoplasma Pneumoniae*.