

# Aivonokardioosi kouristuskohtauksen yllättävänä aiheuttajana

Aikuispotilaan kouristuskohtauksen taustalla voidaan todeta monia erityyppisiä syitä, kuten alkoholivieroitus, aivoverenkiertohäiriö tai aivoverenvuoto, aivokasvain, metaboliset häiriöt, lääkkeet tai infektio. Vakavien keskushermosto-infektioiden kuten aivoabsessien yhteydessä kouristuskohtauksia esiintyy noin viidenneksellä potilaista. Aivoabsessin aiheuttamat oireet ovat epäspesifisiä ja diagnoosin viivästyminen on tavallista. Potilas voi olla kuumeeton ja tulehdusarvot saattavat olla normaalit. Diagnoosi perustuu aivojen varjoainetehosteiseen tietokonetomografiaan (TT) tai magneettikuvaukseen (MK). Kirurginen näytteenotto on usein tarpeen diagnoosin varmistamiseksi ja aiheuttajamikrobin selvittämiseksi. Esittelemme potilaan, jolla toistuneiden kouristuskohtausten syyksi osoittautui harvinainen nokardian aiheuttama aivoabsessi.

**Aivoabsessi** on bakteerin, sienen tai alkueläimen aiheuttama harvinainen ja vakava infektio. Sen ilmaantuvuus on  $< 1/100\,000/v$ , ja kuolleisuus tautiin on noin 10–20 %. Lisäksi 10 %:lle potilaista jää hoidon jälkeen toimintakykyä heikentäviä neurologisia oireita (1, 2,). Aivoabsessi syntyy usein leviämällä läheisestä pään alueen infektiopesäkkeestä (mastoidiitti, sinuiitti, hammasinfektio) tai hematogeenisesti kauempana sijaitsevasta infektiopesäkkeestä (esimerkiksi keuhkot, endokardiitti). Edeltävä trauma, leikkaus sekä immuunipuutos ovat aivoabsessille altistavia tekijöitä. Aivoabsessia aiheuttavista bakteereista yleisimmät ovat streptokokit. Muita tavallisia aiheuttajia ovat anaerobiset bakteerit, *Staphylococcus aureus*

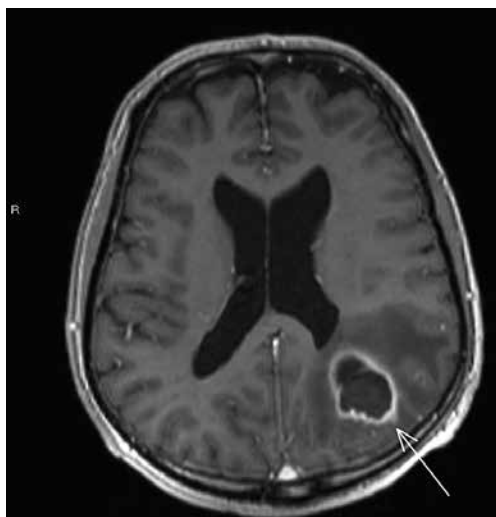
ja gramnegatiiviset sauvat. Noin 10–20 %:ssa tapauksista todetaan sekainfektio (1, 2, 3, 4). Erityisesti immuunipuutteisella potilaalla tulee huomioida myös harvinaisemmat aiheuttajat, kuten sienet ja toksoplasma.

## Oma potilas

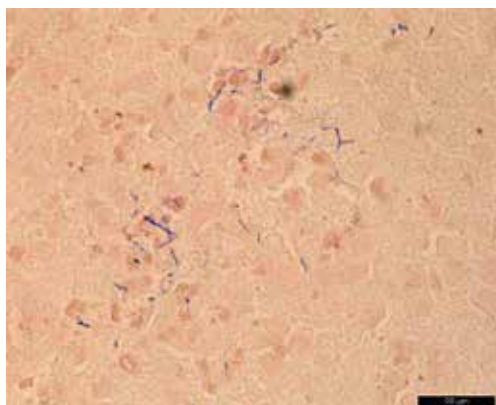
Potilaamme oli 57-vuotias, varsin terve mies, jolla ainoana lääkkeenä oli rosuvastatiini. Potilas oli ennen oireiden alkua ollut kahden viikon matkalla Goalla. Malariaprofylaksina käytetty meflokiinilääkitys oli loppunut noin kaksi viikkoa ennen sairastumista. Matkalla tai sen jälkeen ei ollut ilmennyt infektio-oireilua. Kolme viikkoa matkalta paluun jälkeen potilas oli huomannut vaikeuksia työvälineiden käytössä. Myöhemmin hänet oli löydetty lattialta tajuttomana. Ambulanssin tullessa paikalle potilas oli tajuisaan, mutta sekava. Hänet siirrettiin aluesairaalan päivystykseen ja siellä ilmenneen kouristuskohtauksen jälkeen edelleen yliopistosairaalan neurologian päivystykseen.

Päivystyksessä potilaan vointi todettiin hyväksi, eikä kliinisessä statuksessa todettu poikkeavaa. Keuhkojen röntgenkuva ja pään varjoainetehosteinen TT todettiin normaaleiksi. Laboratoriokokeissa ainoat poikkeavuudet olivat kouristuksen seurauksena suurentuneet myoglobiini- (530  $\mu\text{g/l}$ ) ja kreatiinikinaasipitoisuudet (301 U/l). Hemoglobiini oli 130 mg/l, leukosyyttimäärä  $15,8 \times 10^9/l$  ja CRP-pitoisuus 2 mg/l. Seuraavina päivinä leukosyyttien määrä oli normaali  $6,1\text{--}7,7 \times 10^9/l$  ja CRP-pitoisuus pieni 1–4 mg/l. EEG:ssä todettiin lievää yleishäiriötä mutta ei epileptiformisia muutoksia. Potilas kotiutettiin kahden vuorokauden tarkkailun jälkeen.

Kotiutusta seuraavana päivänä potilas tuotiin uudelleen neurologian päivystykseen. Potilaalla oli ollut puoli tuntia kestänyt puhumattomuuskohtaus, ja ensihoidon saapuessa paikalle hän oli saanut symmetrisen kouristuskohtauksen. Kohtaus laukesi hetkellisesti diatsepaamilääkityksellä, mutta tämän jälkeen alkoi jäykistelyä ja riehumisena ilmennyt 25 minuutin kestoinen pitkittynyt uusi kohtaus, joka laukaistiin propofolilla. Sairaalassa sedaation aikana tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa ei ilmennyt



**KUVA 1.** Pään magneettikuvaus, joka tehtiin kolme viikkoa myöhemmin kuin TT-kuvaus. Gadolinium-tehosteisessa T1-kuvassa vasemmalla parietaalisesti on runsaan 30 mm:n läpimittainen rengasmaisesti tehostuva ekspansio ja sitä ympäröivä valkean aineen ödeema.



**KUVA 2.** Parafiinileikkeessä nähdään grampositiivisia rihmamaisia mikrobeja, jotka muodostavat jonkin verran haarautuvia rakenteita.

poikkeavaa. Laboratoriokokeissa todettiin ainoana poikkeavuutena suurentunut kreatiini-kinaasipitoisuus, 3710 U/l. Potilaalta otettu selkäydinneste näyte oli soluton ja sen proteiinipitoisuus oli normaali, 270 mg/l. Kouristusten ehkäisemiseksi potilaalle aloitettiin fenytoiinilääkitys, joka vaihdettiin myöhemmin hyponatremian vuoksi levetirasetaamiin. Potilaalle tehtiin uusi EEG, jossa ei enää ilmennyt yleishäiriötä, eikä tälläkään kertaa todettu epileptiformista aktiivisuutta. Potilas kotiutui ja hänelle varattiin aika aivojen MK:hon. Koska meflokiinin puoliintumisaika on pitkä, noin 2–3 viikkoa, pidet-

tiin mahdollisena, että kouristuskohtaus olisi ollut meflokiinin aiheuttama.

Kolme viikkoa myöhemmin potilaalla ilmeni uutena oireena lukemisvaikeus, jonka vuoksi potilasta pyydettiin saapumaan ensiapuun. Lukutesteissä havaittiin selvä dysleksia. Päivystys-EEG:ssä havaittiin vasemmalla, etu-keskitemporaalialueelle painottuva keski-hidasjaksoisen toiminnan paikallishäiriö. Aivojen MK:ssa näkyi vasemmalla parietaalisesti 33 mm:n läpimittainen rengasmaisesti tehostuva muutos (KUVA 1). Todennäköisimpänä vaihtoehtona pidettiin absessia, mutta kasvaintakin pidettiin mahdollisena. Aivobiopsiaa pidettiin välttämättömänä tilanteen selvittämiseksi. Antibioottihoidoksi aloitettiin ennen toimenpidettä keftriaksoni. Seuraavien päivien aikana potilaalla ilmeni sanojen löytämisvaikeutta, kuumeilua, päänsärkyä ja oksentelua. Koska oireiden taustalla epäiltiin kohonnutta aivopainetta, aloitettiin deksametasonilääkitys (4,5 mg  $\times$  3). Viisi päivää myöhemmin potilaalle tehtiin neurokirurginen leikkaus, jossa todettiin aivoabsessi. Se tyhjennettiin näytteeksi ja poistettiin kokonaisuudessaan kapseleineen.

Leikkausta seuraavana päivänä näytteestä tehdyssä gramvärjäyksessä todettiin grampositiivinen haaroittuva sauvabakteeri, jota pidettiin todennäköisimmin aktinobakteerina, esimerkiksi nokardiana (KUVA 2). Vastauksen perusteella mikrobilääkitykseksi vaihdettiin meropenemi ja amikasiini. Kaksi päivää myöhemmin saatiin vastaus bakteeriviljelystä, jossa todettiin todennäköinen nokardia. Myöhemmin PCR-tutkimuksella löydökseksi varmistui *Nocardia farcinica*.

Potilaan antibioottihoito jatkui kokonaisuudessaan vuoden ajan. Aluksi hän sai suonensisäisesti imipeneemiä (1 g  $\times$  3) ja amikasiinia (500 mg  $\times$  2) yhdeksän viikon ajan, minkä jälkeen jatkettiin vielä neljä viikkoa linetsolidilääkitystä (600 mg  $\times$  2) suun kautta. Tämän jälkeen potilas kävi yhdeksän kuukauden ajan päivittäin poliklinikassa saamassa suonensisäistä keftriaksonilääkitystä (2 g  $\times$  1). Hoidon päätyttyä potilaalla todettiin neuropsykologisessa tutkimuksessa vaikea-asteinen kognitiivinen häiriö ja hänet todettiin työkyvyttömäksi. Epilepsialääkitys lopetettiin 12 kuukautta akuutin vaiheen kohtauksen jälkeen. Kaksi kuukautta lääkityksen lopetuksen jälkeen potilas sai kouristuskohtauksen ja hänelle aloitettiin pysyvä levetirasetaamilääkitys.

Potilaan HIV-vasta-ainemääritys oli negatiivinen. Yhdeksän ensimmäisen hoitoviikon aikana potilaan neutrofiilien määrä tutkittiin kolmesti viikossa. Neutrofiilien määrä oli normaali, pienimmillään  $2,32 \times 10^9/l$ . Dexametasonilääkityksen aikana potilaalla todettiin ohimenevästi lievä lymfopenia ( $0,80-1,21 \times 10^9/l$ ). Lymfopenian aikana veren CD4-positiivisten T-solujen määrä oli pienehkö,  $383 \times 10^6/l$ . Myöhemmin lymfopenian korjaannuttua CD4-positiivisten T-solujen määrä todettiin normaaliksi,  $952 \times 10^6/l$ . IgG-pitoisuus oli normaali 7,4 g/l.

## Pohdinta

Aivoabsessi on usein vähäoireinen tai oireiltaan epäspesifinen, minkä vuoksi diagnoosin viivästyminen on tavallista. Yleisimpiä aivoabsessin oireita ovat päänsärky (49–72 %) ja kuume (43–71 %) (1, 2, 5). Muita mahdollisia oireita ovat pahoinvointi, oksentelu, tajunnantason lasku ja neurologinen puutosoire. Oman potilaamme ensimmäinen oire, kouristelu, esiintyy noin viidenneksellä aivoabsessipotilaista (2, 3). Tulehdusarvot ovat usein lievästi suurentuneet tai, kuten potilastapauksessamme, saattavat olla täysin normaalit. Diagnostiikan perusta on aivojen kuvantaminen varjoainetehosteisella TT:llä tai MK:lla. Jälkimmäisellä voidaan paremmin erottaa toisistaan aivotuumorin ja absessin aiheuttamat muutokset (1, 5). Kuten potilastapauksessamme TT:n käyttö ensisijaisena kuvantamismenetelmänä saattaakin joissain tapauksissa aiheuttaa diagnostista viivettä (2).

Aivoabsessin aiheuttaja löytyy vain harvoin veriviljelyllä (5). Joskus voidaan infektion lähtöpesäkkeestä kuten keuhkoista otetun mikrobiologinen näytteen avulla selvittää aiheuttaja. Useimmiten on kuitenkin aiheellista ottaa mikrobiologinen näyte suoraan aivoabsessista joko aspiroimalla tai kraniotomiateitse. Näytteenotto on joskus välttämätöntä myös muutoksen luonteen varmistamiseksi kuten potilaamme tapauksessa. Kraniotomiateitse tai aspiroimalla tehty absessin tyhjennys tai poisto saattaa olla ratkaiseva myös absessin hoidon kannalta (6, 7).

Nokardia on harvinainen aivoabsessin aiheuttaja. Noin 1–2 % kaikista aivoabsesseista on sen aiheuttamia (2, 8). Nokardiat ovat haponkestävyydeltään vaihtelevia, grampositiivisia ja sienten tavoin rihmoja muodostavia bakteereja, joita esiintyy yleisesti maaperässä ja vedessä. Nykyisin tunnetaan yli 50 eri nokardialajia, joista ihmiselle tärkeimmät taudinaiheuttajat ovat *N. asteroides* kompleksin lajit (mm. *N. farcinica*, *N. nova*, ja *N. cyriacigeorgica*) ja *N. brasiliensis* (9, 10). Nokardian taudinaiheuttamiskyky on heikko ja infektion taustalla onkin usein potilaan immuunipuutos. Fagocytoosi ja T-soluvälitteinen immuniteetti

ovat tärkeä suoja nokardiaa vastaan (11). Potilaalla ei todettu infektiolle altistavaa immuunivajavuutta. Koska hänelle ei tehty fagocytoosin toimintaa mittaavia kokeita, ei voida varmuudella sulkea pois kroonisen granulomatoosin mahdollisuutta. Potilaalla ei kuitenkaan ollut aiemmin todettu siihen viittaavia infektioita, suolisto-oireita tai sukuanamneesia.

Useimmiten nokardiainfektio syntyy hengitysteihin kulkeutuneen pölyn mukanaan tuomista bakteereista ja jopa 70–80 %:ssa tapauksista tauti ilmeneekin keuhkoissa (12, 13). Primaari-infektio voi sijaita myös iholla, jolloin infektio on usein seurausta maaperän saastuttamasta haavasta. Maataloustyö onkin yksi ihonokardioosin riskitekijöistä (12, 14). Anamneesin perusteella pidettiin mahdollisena, että potilaamme oli saanut infektion maatilansa pölyisestä tallista, missä hän oli työskennellyt joitain kuukausia ennen ensimmäistä kouristuskohtausta. Potilaalla oli tuolloin ollut kädessä kookas haava, joka oli saattanut toimia infektioporttina. Oireet alkoivat viisi viikkoa Intian matkalle lähdön jälkeen. Koska nokardiainfektio kehittyy yleensä hitaasti, pidettiin Intiasta saatua tartuntaa epätodennäköisempänä vaihtoehtona.

Sulfatrimetopriimi on yleisimmin käytetty antibiootti nokardioosin hoidossa. Vaikeassa, disseminoituneessa tai keskushermoston nokardioosissa suositellaan hoidon aloittamista kahden tai kolmen antibiootin yhdistelmällä. Imipeneemi, meropenemi tai kolmannen polven kefalosporiini yhdistettynä amikasiiniin ja/tai sulfatrimetopriimiin on tavallisin aloitushoito. Aivoabsessin hoidossa suositellaan vähintään 4–6 viikon suonensisäistä antibioottihoitoa. Absessin kirurgista hoitoa suositellaan erityisesti, jos absessi on yli 25 mm tai hoitovaste on hidas. Kun yleensä bakteerin aiheuttaman aivoabsessin hoidossa 2–5 kuukauden antibioottihoito on riittävä, suositellaan keskushermoston nokardioosissa yhden vuoden kokonaihoitoaika (7, 8, 9, 12, 15). Potilaamme sai poikkeuksellisen pitkän suonensisäisen antibioottihoiton, koska tehokkaita suun kautta annettavia vaihtoehtoja ei ollut. Tapauksemme nokardia todettiin resistentiksi sulfatrimetopriimille. Lisäksi fluo-

rokinoloneja ei haluttu käyttää kouristusrisikin vuoksi ja linetsolidia ei voitu antaa pitempään hoidon aikana kehittyneen anemian vuoksi.

### Lopuksi

Aivoabsessi on harvinainen, mutta mielessä pidettävä kouristuskohtauksen aiheuttaja. Kuten potilastapauksemme osoittaa, kuume ja tu-lehdusarvojen nousu, jotka yleensä herättävät

infektioepäilyyn, saattavat aivoabsessipotilaalta puuttua kokonaan. Yleensä jo pään TT-ku-vauksella päästään diagnoosiin, mutta mikäli selvää altistavaa tekijää kouristuskohtaukselle ei ole todettu, tulisi negatiivinen TT-löydös myöhemmin varmistaa MK:lla. Tapauksem-me tuo hyvin esille myös mikrobiologisen näytteen oton tärkeyden: absessin aiheuttaja voi joskus olla yllättävä ja poikkeuksellista hoi-toa vaativa. ■

#### ANTTI KONTTURI, LL

Helsingin kaupunki, Kallion terveysasema  
ja Turun yliopisto

**PIRKKO SONNINEN, neuroradiologian erikoislääkäri**  
TYKS-SAPA, kuvantamiskeskus

**MERJA SOILU-HÄNNINEN, dosentti, neurologian erikoislääkäri, hallinnollinen osastonylilääkäri**  
TYKS, yleisneurologia, toimialue Neuro

**LAURI TALVE, LT, patologian erikoislääkäri**  
TYKS-SAPA, patologia

**MELISSA RAHI, LT, neurokirurgian erikoislääkäri, apulaisyliääkäri**  
TYKS, toimialue Neuro

**JARMO OKSI, vt professori, ylilääkäri**  
TYKS, medisiininen toimialue, infektiotaudit  
Turun yliopisto, kliininen laitos

**ULLA HOHENTHAL, LT, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri**  
TYKS, medisiininen toimialue, infektiotaudit

#### SIDONNAISUUDET

**Antti Kontturi:** Ei sidonnaisuuksia

**Pirkko Sonninen:** Ei sidonnaisuuksia

**Merja Soilu-Hänninen:** Apuraha (Bayer tutkimussopimus VSSHP:n kanssa, Biogen Idec apuraha Lounais-Suomen MS-yhdistykselle), asiantuntijapalkkio (Eisai, UCB), luentopalkkio (Astra-Zeneca, Bayer, Biogen, Idec, Lundbeck, Merck, Orion, UCB), muu palkkio (Eisai, Scientific advisory board UCB)

**Lauri Talve:** Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Roche)

**Melissa Rahi:** Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (B Braun Aesculap)

**Jarmo Oksi:** Luentopalkkio (Abbott, Astellas, Bayer, BMS, Fitbio-tech, Gilead, GSK, Janssen-Cilag, Tibotec, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, SwedishOrphan, Wyeth)

**Ulla Hohenthal:** Luentopalkkio (Astellas, Bayer, BMS, Gilead, Janssen-Cilag), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Tibotec, MSD, Pfizer, Philips Oy, SwedishOrphan, Wyeth)

### Summary

#### Cerebral nocardiosis as surprising cause of a convulsive seizure

Underlying a convulsive seizure of an adult patient many different types of cause can be detected, such as alcohol withdrawal, disturbance of the cerebral circulation, cerebral hemorrhage, brain tumor, metabolic disturbances, drugs or infection. In connection with severe central nervous system infections, such as brain abscesses, convulsive seizures occur in approximately one out of five patients. A patient with brain abscess may be nonfebrile and have normal values of inflammatory markers. The diagnosis is based on contrast-enhanced CT scanning or magnetic resonance imaging of the brain. Even surgical sampling is often necessary. In our patient, a rare nocardia-induced brain abscess turned out to be the cause of recurrent convulsive seizures.

#### KIRJALLISUUTTA

1. Hakan T, Ceran N, Erdem I, Berkman MZ, Göktas P. Bacterial brain abscesses: an evaluation of 96 cases. *J Infect* 2006; 52:359–66.
2. Helweg-Larsen J, Astradsson A, Richhall H, Erdal J, Laursen A, Brennum J. Pyogenic brain abscess, a 15 year survey. *BMC Infect Dis* 2012;12:332.
3. Lu CH, Chang WN, Lin YC, ym. Bacterial brain abscess: microbiological features, epidemiological trends and therapeutic outcomes. *QJM* 2002;95:501–9.
4. Seppänen M, Peltola H. Hermoston infektiot. Kirjassa: Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, Järvinen A, Meri S, Vaara M, toim. *Infektiosairaudet*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 551–71.
5. Carpenter J, Stapleton S, Holliman R. Retrospective analysis of 49 cases of brain abscess and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26:1–11.
6. Lu CH, Chang WN, Lui CC. Strategies for the management of bacterial brain abscess. *J Clin Neurosci* 2006;13:979–85.
7. Mathisen GE, Johnson JP. Brain abscess. *Clin Infect Dis* 1997;25:763–79.
8. Kilincer C, Hamamcioglu MK, Simsek O, ym. Nocardial brain abscess: review of clinical management. *J Clin Neurosci* 2006;13:481–5.
9. Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ Jr. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:259–82.
10. Glupczynski Y, Berhin C, Janssens M, Wauters G. Determination of antimicrobial susceptibility patterns of *Nocardia* spp. from clinical specimens by Etest. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:905–12.
11. Beaman BL, Beaman L. *Nocardia* species: host-parasite relationships. *Clin Microbiol Rev* 1994;7:213–64.
12. Ambrosioni J, Lew D, Garbino J. Nocardiosis: updated clinical review and experience at a tertiary center. *Infection* 2010;38:89–97.
13. Matulionyte R, Rohner P, Uckay I, Lew D, Garbino J. Secular trends of nocardia infection over 15 years in a tertiary care hospital. *J Clin Pathol* 2004;57: 807–12.
14. Kupila N, Kankaanranta H, Sauni R. Maanviljelijän keuhkonokardioosi. *Duodecim* 2011;127:2315–9.
15. Lerner PI. Nocardiosis. *Clin Infect Dis* 1996; 22:891–903.