

Jukka Hytönen, Tamim Khawaja, Juha O. Grönroos, Anna Jalava, Seppo Meri ja Jarmo Oksi

Infektio, joka tulee huomioida maahantulijan kuumetaudin erotusdiagnostiikassa

## Toisintokuume

Toisintokuume on puutiaisten tai vaatehäiden välittämä, *Borrelia recurrentis* -bakteerin välittämä, toisintokuumeborrelioiden aiheuttama vakava infektio. Vaatehäiden välittämää infektiota tavataan puutteellisen hygienian vuoksi etenkin Afrikan sarven alueella, ja tältä alueelta lähteneiden pakolaisten tuomana sitä on viime vuoden aikana kuvattu useassa Euroopan maassa. Lääkäreiden tuleekin muistaa toisintokuume äskettäin Suomeen saapuneen kuumeilevan pakolaisen infektiotaudin erotusdiagnostisena vaihtoehtona.

**B**orreliabakteerit ovat niveljalkaisvektoreiden välityksellä leviäviä spirokeettoja. Suomessa ryhmän merkittävimmät taudinaiheuttajat ovat *Borrelia burgdorferi* sensu lato -bakteerit. Ne aiheuttavat Lymen borreliosisia, ja niitä levittävät *Ixodes*-ryhmän kovat puutiaiset (1). Toisintokuume (relapsing fever) puolestaan on Suomessa aina ulkomailta saatu infektio, ja sen vektorina toimivat *Ornithodoros*-ryhmän pehmeät puutiaiset (puutiaisvälitteinen toisintokuume, tick-borne relapsing fever (TBRF), endeeminen muoto) ja *Pediculus humanus* -vaatehäi (täivälitteinen toisintokuume, louse-borne relapsing fever (LBRF), epideeminen muoto) (2). Tässä katsauksessa kuvaamme kaksi Suomeen pakolaisena tulleella ihmisellä todettua täivälitteisen toisintokuumeen tapausta.

### Toisintokuumetta aiheuttavat borreliat ja niiden vektorit

Toisintokuumeet ovat zoonooseja, joita aiheuttavat borreliat tarttuvat ihmiseen verta imevän vektorin välityksellä. Bakteereiden tärkeimpiä varastoeläimiä ovat jyrsijät, mutta myös linnut, lepakot ja liskot ovat todettuja varastoeläimiä tiettyjen toisintokuumeborrelioiden kohdalla. Vaatehäiden mukana ihmisestä toiseen leviävää toisintokuumetta, jonka aiheuttaja on *B. recurrentis*, esiintyy lähinnä Afrikassa, etenkin Afri-

kan sarven alueella huonoissa hygieniaoolosuhteissa. Tärkeää on huomata, että ihminen on tämän bakteerin ainoa todettu isäntä, toisinaan infektio leviää täiden välityksellä ihmisestä toiseen. Tautia saattaa esiintyä myös Euroopassa, sillä eräässä ranskalaistutkimuksessa todettiin *B. recurrentis* vasta-aineita 1,6 %:lla Marseillen asunnottomista (3). Bakteeri siirtyy ihmiseen täin murskaamisen yhteydessä kutiavia täinpuremien aiheuttamia ihorikkoja raapiessa. Ilmeisesti bakteereita erittyy täin ulosteeseen, mikä saattaa sekoin johtaa ihmisen infektoitumiseen (4).

Puutiaisvälitteistä toisintokuumetta tavataan lähinnä Afrikassa, Aasiassa ja Pohjois- ja Etelä-Amerikassa. Euroopassa ja Euroopan lähialueilla sitä on todettu muun muassa Iberian niemimaalla, Turkissa ja Lähi-Idässä. Sen tärkeimpiä aiheuttajia ovat *B. hermsii*, *B. duttonii*, *B. parkeri* ja *B. turicatae*, sekä Euroopassa ja lähialueilla *B. hispanica*, *B. crocidurae* ja *B. persica*. Myös *B. duttonii* -bakteerin kohdalla ihminen on ainoa isäntälaji.

### Potilastapaukset

**Potilas 1** on 25-vuotias pakolaismies, joka hakeutui syyskuussa 2015 poliisiin saattamana päivystyspoliklinikkaan vatsakivun ja kuumeen vuoksi. Yhteistä kieltä ei ollut, mutta puhelintulkin välityksellä selvisi, että hän oli lähtenyt kotimaastaan Somaliasta jo noin kaksi

kuukautta aiemmin ja että matkareitti oli kulkenut Jemenin, Egyptin, Kreikan ja Italian kautta ja sitten Euroopan läpi Suomeen. Vatsakipuja potilaalla oli esiintynyt jo kahden viikon ajan, ja viiden päivän ajan hän oli oksennellut. Ripulia ei esiintynyt. Kipu paikantui oikealle alavatsalle ja keskilylvatsalle, joiden alueella todettiin arkuutta ja lievää defanssia. Suoliläänet olivat normaalit eikä tuseerauksessa ollut poikkeavaa. Reisivaltimon pulsaatiot olivat normaalit. Kivesten palpaatioissa oli lievää arkuutta. Sydämen ja keuhkojen auskultaatiolöydös oli normaali. Verenpaine oli normaali (117/72 mmHg), syke takykardinen (100–120/min), happikylläisyys 99 % ja korvalämpö 40,2 °C. EKG:ssä todettiin sinustakykardia (110/min), mutta iskeemisiä muutoksia ei ollut todettavissa. Raajojen toiminta oli normaalia, eikä niskajäykkyyttä esiintynyt. Veren glukoosipitoisuus oli 8,2 mmol/l. Hemoglobiini oli 115 g/l, veren valkosolumäärä 12,5–18,1 x 10<sup>9</sup>/l, valkosolujen erittelylaskennassa todettiin neutrofiilivoittoisuus ja jonkin verran nuoruusmuotojen esiintymistä, mutta ei eosinofiilien osuuden lisääntymistä. Trombosyyttimäärä oli pieni (58–39 x 10<sup>9</sup>/l). CRP oli voimakkaasti suurentunut arvoon 294–426 mg/l. Kreatiniiniarvo oli hieman suurentunut (102 µmol/l), mutta elektrolyyttitasoissa ei todettu poikkeavuuksia. Bilirubiiniarvo oli hieman suurentunut (35–50 µmol/l), mutta maksaentsyymit (ALAT, GT ja AFOS) olivat normaalitasolla. Sydänmerkkiaine TnT oli normaali kuten myös laktatitihydrogenaasi. Vatsan tietokonetomografialöydös ja keuhkojen röntgenkuvauksen tulokset olivat normaalit.

Virtsan liuskakokeissa todettiin punasoluja, albumiinia, leukosyyttejä ja nitriittiä, mutta virtsan bakteeriviljely jäi negatiiviseksi. Veriviljelynäytteissä ei myöskään todettu bakteerikasvua. Sepsismerkkiaineet olivat testeissä suurentuneet (etanoligelaatio positiivinen ja FIDD 5,7 mg/l). Malarianäytteet (E-plas-O) otettiin potilaalta kolme kertaa. Malariaplasmodeja ei havaittu, mutta siveilyvalmisteesta todettiin löytyvän punasolujen ulkopuolisia alkueläimiä (KUVA 1). Infektiolääkäri keskusteli löydöksestä kliinisen mikrobiologian erikoislääkärin kanssa. Lähemmässä tarkastelussa siveilyvalmisteesta todettava mikrobi sopi toisintokuumeesta aiheuttavaksi borreliaspirokeetaksi, joka myöhemmin sekvensoinnin perusteella varmistui *B. recurrentis* -bakteeriksi. Potilaan täältäistuksesta ei ole tietoja, mutta vaatteiden esiintymisen joko hänen vaatteissaan tai jossakin matkan varrella olleissa majoituspaikassa on oletettavaa.

Potilaalle oli aloitettu päivystyspoliklinikassa kefuroksimiilääkitys (1,5 g x 3 suoneen), mutta se vaihdettiin infektiolääkärin konsultaation perusteella keftriaksoniiniin (2 g x 1 suoneen) ja tähän liitettiin lisäksi doksisykliini (100 mg x 3 suoneen) toisintokuume-epäilyn vuoksi. Osastohoidon aikana potilasta jouduttiin nesteyttämään 4–6 l/vrk ensimmäisten hoitopäivien aikana, ja hän tarvitsi alkuun myös noradreliniini-infuusiota. Sokin kehittymiseen saattoi vaikuttaa myös mahdollinen

Herxheimerin reaktio. Nesteytyksen ja parasetamolin lisäksi potilas tarvitsi kipuihin oksikodonia. Osastolla potilaalla oli päänsärkyä, lihassärkyä ja pahoinvointia sekä kaksoiskuvia. Pään magneettikuvauksen ja aivo-selkäydinnestetutkimuksen löydökset olivat normaalit.

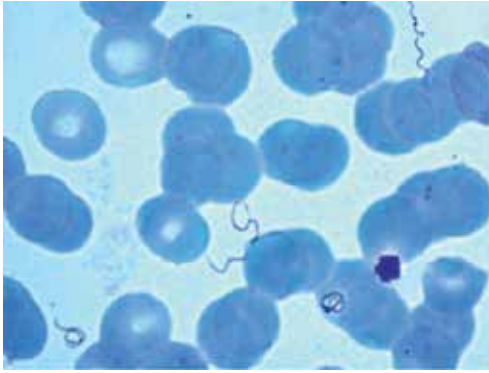
Kotiutumista edeltävänä päivänä trombosyyttimäärä oli noussut jo normaaliksi (279 x 10<sup>9</sup>/l) ja CRP pienentynyt pitoisuuteen 34 mg/l. Potilaan vointi oli hyvä. Potilas kotiutui kuuden päivän sairaalahoiton jälkeen, ja hänelle jatkettiin vielä viikon ajaksi doksisykliinilääkitystä (100 mg x 2 suun kautta). Potilaalle tehtiin sairaalahoiton aikana myös kahdesti borrelia-vasta-ainetutkimus, joista vastaus saatiin potilaan jo päästyä sairaalasta. Vasta-aineet olivat ensimmäisessä näytteessä negatiiviset mutta toisessa jo positiiviset.

**Potilas 2** on 25-vuotias mies, joka ilmaantui keskussairaalan päivystyspoliklinikkaan perjantai-iltaan syyskuussa 2015 kuumeen vuoksi. Puhelintulkin välityksellä selvisi, että kuumeita oli mahdollisesti ollut viikon. Potilas oli saapunut Suomeen kolme päivää aiemmin turvapaikanhakijana Somaliasta Ugandan, Libyan, Italian ja Saksan kautta. Tarkempi potilaan matkan aikataulu jäi auki, mutta kuume oli alkanut jo Italiassa. Kuumeeseen liittyi päänsärkyä ja oksentelua mutta ei muita oireita.

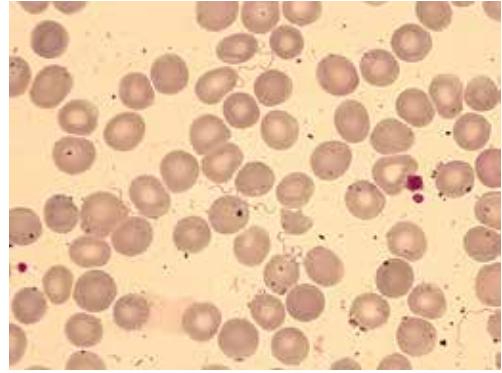
Potilaan yleistila oli kohtalainen, hän oli virkeä, verenpaine oli 98/68 mmHg ja syketaso 129/min. Korvas-ta lämpöä mitattiin 40,2 °C, ja veren happikylläisyys huoneilmaa hengitettäessä oli normaali. Kliinisessä statuksessa ei todettu näiden lisäksi muuta erityistä, mutta henkilökohtaisen hygienian taso oli selvästi puutteellinen. Häntä nesteytettiin ja otettiin laboratorioskokeita, joiden jälkeen aloitettiin paikallisen ohjeistuksen mukaan vaikean sepsiksen hoidoksi meropenemi (1 g x 3 suoneen).

Laboratorioskokeissa CRP oli 243 mg/l, leukosyytit 7,6 x 10<sup>9</sup>/l, hemoglobiini 101 g/l, trombosyytit 90 x 10<sup>9</sup>/l, ALAT 11 U/l, HIVAgAb oli negatiivinen. Albumiinipitoisuus oli vain 15 g/l, mikä sopi pitkään kestäneeseen aliravitsemukseen. Tarkkaavainen päivystävä laboratoriohoitaja havaitsi malariaeäpäilyn takia tutkitussa veren siveilyvalmisteesta ”kiemuraisia matoja”, jotka olivat solunulkoisia ja punasolun kokoisia tai niitä pienempiä ja joiden määrä oli suuri (KUVA 2). Tämä herätti epäilyn toisintokuumeesta, ja näytteestä tehtiin jatkotutkimukset HUSLABissa ja Helsingin yliopiston bakteriologian ja immunologian osastolla. Myös tässä tapauksessa taudinaiheuttaja varmistui *B. recurrentis* -bakteeriksi.

Meropenemin aloittamisen jälkeen potilaan vointi heikentyi nopeasti. Hän oli kuumehorkassa, ja hänen verenpaineensa laski runsaasta nesteytyksestä huolimatta. Trombosyyttimäärä laski edelleen tasolle 37 x 10<sup>9</sup>/l, ja potilas otettiin tehovalvontaan, missä hän sai kahdeksan yksikköä trombosyyttejä. Täivälitteisen toisintokuumeen ajatuksella aloitettiin tetrasykliinilääkitys (500 mg suun kautta kerta-annoksena) ja lääkitystä jatkettiin doksisykliinillä (100 mg 1 x 2) puuttiaisväit-



**KUVA 1.** Veren sivelyvalmisteesta näkyy yksi tyypillinen spirokeettamuotoinen bakteeri ja kaksi hieman epätyypillisempää muotoa. Kuva Juha O. Grönroos. Suurennos 1250-kertainen.



**KUVA 2.** Veren sivelyvalmisteesta näkyy useita spirokeettoja. Kuva Suvi Timonen, HUSLAB. Suurennos 500-kertainen.

teisen toisintokuumeen varalta. Verenpainetta tuettiin noradrenaliini-infusiolla. Potilaan vointi koheni nopeasti, ja edeltävää voinnin romahdusta pidettiin antibiootihoidon aloitukseen liittyvänä Herxheimerin reaktiona. Potilas eristettiin yhden hengen huoneeseen ja käsiteltiin täishampoolla. Toipuminen oli nopeaa.

## Toisintokuumeen taudinkuva

Täivälitteisen ja puutiaisvälitteisen toisintokuumeen oireet ovat suhteellisen samanlaisia. Horkkamainen kuume, päänsärky, lihas- ja nivelkivut, vatsakivut sekä silmien valonarkuus ja yskä ilmaantuvat 3–10 päivän itämisaikan jälkeen. Ensimmäinen kuumevaihe on yleensä vakavin, ja se kestää 3–5 päivää. Kuumevaiheessa borreliat kiertävät veressä, josta ne voivat tunkeutua moniin elimiin. Immuunipuolustuksen vastaiskusta selvinneet bakteerit vaihtavat pinnalleen uusia antigeeneja, joita immuunipuolustus ei vielä tunnista. Ensimmäistä kuumeepisodia seuraavan runsaan viikon mittaisen kuumeettoman vaiheen jälkeen esiintyy 2–3 päivän mittaisia relapseja, joita täivälitteisessä tautimuodossa on 1–5. Kuumevaiheen lopussa ilmaantuvia tavallisimpia oireita tai löydöksiä ovat spleno- ja hepatomegalia, keltaisuus, ihottumat, aivohermohalvaukset, aivokalvotulehdus, toispuolinen halvaus ja epileptiset kohtaukset. Hoitamattomassa täivälitteisessä toisintokuumessa kuolleisuus voi olla yli 30 % ja hoidetussakin 2–6 %. Puutiaisvälitteisessä tautimuodossa kuolleisuus on 2–5 %.

## Diagnostiikka

Erotusdiagnostiikassa tärkein tauti lienee malaria, jota toisintokuumet voivat kliinisesti suurestikin muistuttaa. Kuumeisen vaiheen aikana borreliat pystytään osoittamaan verestä mikroskopoimalla, koska toisintokuumetta aiheuttavia borrelioita esiintyy veressä spiroketemian aikana runsaasti (yli 1000/ml) toisin kuin Lymen borreliosissa, jossa bakteerien määrä veressä on pieni. Serologian merkitys on vähäistä. Myös PCR-pohjaisia menetelmiä on käytettävissä. Peruslaboratoriokokeissa CRP ja lasko ovat suurentuneet, leukosytoosi on lievää, kohtalaista trombosytopeniaa saattaa esiintyä ja bilirubiiniarvo voi olla lievästi suurentunut.

## Hoito ja ehkäisy

Täivälitteisen toisintokuumeeeseen hoidoksi riittää jopa yksi annos (500 mg) tetrasykliiniä suun kautta. Puutiaisvälitteisen muodon hoidoksi annetaan 7–14 päivän ajan tetrasykliiniä 500 mg neljästi vuorokaudessa tai doksisykliiniä 100 mg 1 x 2. Muita mahdollisia lääkkeitä ovat keftriaksoni, penisilliini ja erytromysiini. Mikrobilääkehoitoon liittyy usein Herxheimerin reaktio.

Täivälitteisen toisintokuumeen ehkäisyn kulmakivi on yleisen hygienian parantaminen. Saastuneet vaatteet ja vuodevaatteet tulee hävittää tai pestä pesukoneessa yli 60°C:ssa. Puutiaisvälitteisen toisintokuumeen ehkäisyssä tärkeintä on yksiselitteisesti puutiaisten välttäminen.

## Lopuksi

*B. recurrentis* -bakteerin aiheuttama, vaate-täiden mukana leviävä toisintokuume liittyy tavanomaisesti puutteelliseen hygieniaan, sotiin, levottomuuksiin ja köyhyyteen. Aiemmin infektio oli varsin yleinen koko maailmassa, mutta hyvinvoinnin parantuessa ja sitä kautta vaate-täiden vähentyessä se on käynyt harvinaisemmaksi. Tällä hetkellä erityisesti Etiopia ja sitä ympäröivät alueet näyttäisivät olevan jostain syystä tämän toisintokuumeimuodon keskuspaikka. Tältä alueelta lähteneiden pakolaisten tuomana täivälitteistä toisintokuumeesta on viime vuoden aikana kuvattu Saksassa, Italiassa, Hollanissa, Sveitsissä ja Belgiassa, ja tässä artikkelissa kuvattujen tapausten myötä nyt myös Suomessa (5,6,7,8,9,10,11,12,13). Tapauksia on ollut yhteensä reilut kolmisenkymmentä, mutta on todennäköistä, että todellinen määrä on huomattavastikin suurempi. Yksi kuvatuista potilaista on kuollut. Sveitsissä on kuvattu yksi naispotilas, muutoin raportoidut potilaat ovat olleet nuoria miehiä, jotka ovat saaneet tartunnan ilmeisesti jo lähtömaassa. Italian potilaista tosin kaksi oli asunut maassa jo useman vuoden, mikä nostaa esiin huolestuttavan mahdollisuuden infektion leviämisestä paikallisesti pakolaiskeskuksissa (8). Malaria on tärkeä erotusdiagnostinen vaihtoehto toisintokuumeelle. Onnekasta on, että borreliaspirokeetat

### **JUKKA HYTÖNEN, LT, dosentti, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri**

Turun yliopisto, Lääketieteellinen mikrobiologia ja immunologia

Tyks, Tyks-Sapa-liikelaitos, Mikrobiologia ja genetiikka

### **TAMIM KHAWAJA, LL, infektioautien erikoislääkäri**

HUS Tulehduskeskus

### **JUHA O. GRÖNROOS, LT, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri**

Tyks, Tyks-Sapa-liikelaitos, Mikrobiologia ja genetiikka

### **ANNA JALAVA, FM**

Helsingin yliopisto, Bakteriologian ja immunologian osasto

### **SEPPO MERI, LT, professori, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri**

Helsingin yliopisto, Bakteriologian ja immunologian osasto  
HUS, HUSLAB, Mikrobiologia

### **JARMO OKSI, LT, infektioautiopin professori, infektioautien erikoislääkäri**

Turun yliopisto, Kliininen laitos  
Tyks, Infektioautien vastuualue

## Ydinasiat

- ▶ Täivälitteistä toisintokuumeesta on viimeisen vuoden aikana kuvattu pakolaisten infektiona muun muassa Italiassa ja Saksassa.
- ▶ Taudinkuvaan kuuluu äkillinen korkea kuume, päänsärky, lihas- ja nivelkivut ja vatsakivut.
- ▶ Borreliaspirokeetat on mahdollista havaita malariadiagnostiikkaa varten tehdyssä veren sivelyvalmisteen mikroskopoinnissa.
- ▶ Hoidoksi riittää jopa kerta-annos tetrasykliiniä, mutta hoitoon liittyy usein Herxheimerin reaktio.

on mahdollista havaita veren sivelyvalmisteen mikroskopoinnissa, kuten tapahtui tässä raportissa mainittujen potilaidenkin kohdalla. Onkin syytä muistuttaa malariadiagnostiikkaa tekevää laboratoriohenkilöstöä toisintokuumeeseen kasvaneesta mahdollisuudesta myös Suomessa ja opastaa heitä tunnistamaan spirokeettabakteerit. Kliinikoiden tulee muistaa toisintokuumeäskettäin Suomeen saapuneen kuumeilevan pakolaisen infektioautin erotusdiagnostiikassa. ■

### **SIDONNAISUUDET**

**Jukka Hytönen:** Asiantuntijapalkkio (Labquality), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Kustannus Oy Duodecim), luentopalkkio (Labquality)

**Tamim Khawaja, Juha O. Grönroos, Anna Jalava:** Ei sidonnaisuuksia

**Seppo Meri:** Apuraha (Huslab), asiantuntijapalkkio (Labquality), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Duodecim), luentopalkkio (Alexion, MSD, Pfizer, Roche)

**Jarmo Oksi:** Asiantuntijapalkkio (Astellas, Gilead, MSD, Pfizer), koulutus- ja kongressikulut (Astellas, Gilead, MSD, Pfizer), luentopalkkio (Actavis, Amgen, Baxter, Pfizer, MSD, GSK, Tibotec/Janssen, Novartis)

**KIRJALLISUUTTA**

1. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2012;379:461–73.
2. Cutler SJ. Relapsing fever borreliae: a global review. *Clin Lab Med* 2015;35:847–65.
3. Brouqui P, Stein A, Dupont HT, *ym.* Ectoparasitism and vector-borne diseases in 930 homeless people from Marseilles. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:61–8.
4. Houhamdi L, Raoult D. Excretion of living *Borrelia recurrentis* in feces of infected human body lice. *J Infect Dis* 2005;191:1898–906.
5. Antinori S, Mediannikov O, Corbellino M, Raoult D. Louse-borne relapsing fever among East African refugees in Europe. *Travel Med Infect Dis* 2016;14:110–4.
6. Hoch M, Wieser A, Löscher T, *ym.* Louse-borne relapsing fever (*Borrelia recurrentis*) diagnosed in 15 refugees from northeast Africa: epidemiology and preventive control measures, Bavaria, Germany, July to October 2015. *Euro Surveill* 2015;20.
7. Goldenberger D, Claas GJ, Bloch-Infanger C, *ym.* Louse-borne relapsing fever (*Borrelia recurrentis*) in an Eritrean refugee arriving in Switzerland, August 2015. *Euro Surveill* 2015;20:2–5.
8. Lucchini A, Lipani F, Costa C, *ym.* Louse-borne relapsing fever among East African refugees, Italy, 2015. *Emerg Infect Dis* 2016;22:298–301.
9. Ciervo A, Mancini F, di Bernardo F, *ym.* Louseborne relapsing fever in young migrants, Sicily, Italy, July–September 2015. *Emerg Infect Dis* 2016;22:152–3.
10. Cutler SJ. Refugee crisis and re-emergence of forgotten infections in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:8–9.
11. Wilting KR, Stienstra Y, Sinha B, *ym.* Louse-borne relapsing fever (*Borrelia recurrentis*) in asylum seekers from Eritrea, the Netherlands, July 2015. *Euro Surveill* 2015;20.
12. Costescu Strachinaru DI, Cambier J, Kandet-Yattara H, Konopnicki D. Relapsing fever in asylum seekers from Somalia arriving in Belgium in August 2015. *Acta Clin Belg*, julkaistu verkossa 26.4.2016.
13. Osthoff M, Schibli A, Fadini D, *ym.* Louse-borne relapsing fever – report of four cases in Switzerland, June–December 2015. *BMC Infect Dis* 2016;16:210.

**SUMMARY**

**Relapsing fever**

Relapsing fever is an infection to be considered in the differential diagnosis of an immigrant’s febrile illness. It is a severe, tick-borne or clothes body louse infection caused by the relapsing fever associated borrelia species. The body louse infection is in particular encountered in the Horn of Africa region due to poor hygiene, and has during the past year been described in several European countries as imported by refugees coming from this region. Doctors should thus bear relapsing fever in mind as a differential diagnosis in a febrile refugee having recently arrived in Finland.