

Lauri Ivaska, Ville Korpela, Miia Laine, Aino Ruohola ja Ville Peltola

Lasten *Mycoplasma pneumoniae* -infektiot

Mycoplasma pneumoniae on pieni soluseinätön bakteeri, jonka aiheuttamat tautitapaukset painottuvat talvikauteen sekä isompiin epidemioihin. Edellinen laajempi epidemia Pohjois-Euroopassa oli vuosina 2010–2012. Keuhkokuumeen bakteeri aiheuttaa tavallisimmin kouluikäisille lapsille, ja sen suhteellinen osuus tautitapauksista on lisääntynyt yleisen pneumokokkikrokkotamisen myötä. *M. pneumoniae* aiheuttaa lapsille ennen kaikkea hengitystieinfektioita, joiden pääoireena on yskä, mutta myös iholöydökset ja neurologiset oireet ovat mahdollisia. *M. pneumoniae* -infektio voidaan diagnosoida nukleiinihaponosoitustestillä nielunäytteestä tai vasta-ainemäärityksellä mieluiten pariseeruminäytteistä. Diagnostisten testien tulkinta ei ole yksiselitteistä: nielukantajuus on mahdollista, ja positiiviset IgM-vasta-ainemääritykset ovat yleisiä myös oireettomilla. Mikrobilääkkeiden tehosta taudin hoidossa ei ole vahvaa tutkimusnäyttöä, mutta mikäli mikrobilääkitykseen päädytään, on atsitromysiini ensilinjan valinta.

M. *pneumoniae* -bakteerin aiheuttamia infektioita epäillään lapsilla usein. Taudin diagnostiikan tavanomainen kultastandardi, merkitsevä IgG-vasta-ainepitoisuuden suureneminen pariseeruminäytteissä, on epäkäytännöllinen, ja sitä käytetään harvoin päivittäisessä kliinisessä työssä. *M. pneumoniae* suhteellisen merkityksen lisääntyminen lasten keuhkokuumeen aiheuttajana, edistysaskeleet oireisen *M. pneumoniae* -infektion diagnostiikassa sekä Aasiassa huolestuttavasti levinnyt bakteerin makrolidiresistenssi tekevät aiheesta ajankohtaisen.

Teimme tämän katsauksen pohjaksi PubMed-haun termillä ”*Mycoplasma pneumoniae*”. Rajasimme hakutuloksia kelpuuttamalla mukaan englanninkielisiä artikkeleita, jotka käsittelevät 0–18-vuotiaita ihmisiä ja jotka oli julkaistu 1.1.2010–7.3.2020. Artikkelit, joihin tässä katsauksessa viittaamme, valittiin sen perusteella, kuinka keskeisiä aiheen kannalta ne olivat.

Epidemiologia

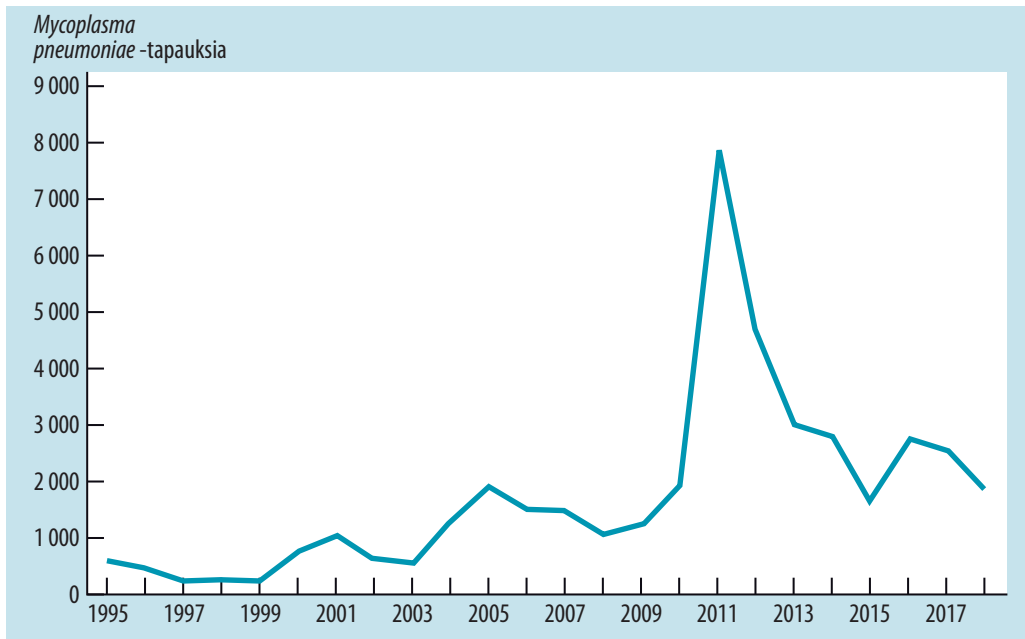
M. pneumoniae -bakteeria esiintyy kaikkialla kaikenikäisillä ihmisillä. Endemisen esiintymisen

lisäksi todetaan muutaman vuoden välein useita maita kattavia epidemioita, mikä mahdollisesti johtuu siitä, että on kaksi geneettisesti eroavaa *M. pneumoniae* -alatyyppeä. Nämä *M. pneumoniae* -alatyypit vaihtelevat lisäksi klonaalisesti. Polyklonaalisia epidemioita onkin kuvattu useissa maissa, mutta toisaalta lähikontakteissa leviää tietty geneettinen kloon (1).

Tilastojen lukuihin vaikuttavat huomattavasti diagnosointiaktiivisuus ja käytetyt diagnostiset menetelmät. Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen ylläpitämä tartuntatautirekisteri osoittaa kuitenkin selvästi vuosien 2010–2012 epidemian Suomessa ([KUVA](#)). *M. pneumoniae* tarttuu pisaratartuntana, ja itämisaika tartunnasta oireiden alkamiseen on melko pitkä, tyypillisesti 1–3 viikkoa.

Eniten *M. pneumoniae* esiintymistä on tutkittu sairaalahoitoa vaativan avohoitosyntyisen keuhkokuumeen aiheuttajana. *M. pneumoniae* suhteellinen merkitys lasten ja nuorten keuhkokuumeen aiheuttajana on suurentunut, kun totunnainen aiheuttaja pneumokokki on harvinaistunut pneumokokkikonjugaattirokotteiden myötä.

M. pneumoniae on sittemmin todettu yleisimmäksi aiheuttajabakteeriksi; Yhdysvallois-



KUVA. Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen ylläpitämään tartuntatautirekisteriin ilmoitetut *Mycoplasma pneumoniae*-tapaukset (Y-akseli) vuosina 1995–2018 (www.thl.fi/ttr/gen/rpt/tilastot.html).

sa 2 358 radiologisesti varmistetusta keuhkokuumetapauksesta 8 %:lta alle 18-vuotiaista potilaista osoitettiin *M. pneumoniae* (2). Tässä tutkimuksessa *M. pneumoniae* oli merkittävästi yleisempi 5–17-vuotiailla (19 %) kuin alle viisivuotiailla (3 %), mikä tukee vallalla olevaa käsitystä *M. pneumoniae* merkittävyydestä nimenomaan kouluikäisillä (1). Australialaisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa 8 % radiologisesti varmistettua keuhkokuumetta sairastavista lapsista ja 0,4 % iän ja vuodenajan mukaan täsmätyistä terveistä verrokeista oli *M. pneumoniae*-positiivisia (3).

Avohoidon ja ylähengitystieinfektioiden hoidon osalta *M. pneumoniae* merkitystä on tutkittu vähän, mutta italialaisen tutkimusryhmän mukaan bakteeri aiheuttaisi jopa viidenneksen kouluikäisten nielutulehduksista ja atsitromysiinihoito vähentäisi hengitystieinfektioiden uusiutumista (4,5). Suomalais tutkimuksessa todettiin 12 %:lla kuumeisista nielutulehduspotilaista positiiviset IgM-luokan *M. pneumoniae*-vasta-aineet, mutta pariseeruminäytteessä ei havaittu merkittävää IgG-pitoisuuden suurenemista, joten kyse ei todennäköisesti ollut akuutista infektiosta (6).

M. pneumoniae on todettu myös oireettomien lasten ja nuorten ylähengitysteissä jopa 21 %:lla (7). Esiintyvyys kuitenkin vaihtelee, mikä mahdollisesti heijastaa bakteerin yleisyyttä kyseisenä aikana tutkimuspaikassa. Ongelmana on myös se, ettei bakteerin oireetonta kantajuutta ole pystytty luotettavasti erottamaan oireisesta infektiosta.

Tarkkaa tietoa *M. pneumoniae* esiintymisestä on siis toistaiseksi ollut vaikeaa saada, koska mykoplasmainfektiota ei voida tunnistaa pelkän taudinkuvan perusteella, tutkimuksissa käytetyt diagnosointimenetelmät vaihtelevat ja kultastandarditutkimusmenetelmä, merkittävän IgG-vasta-ainepitoisuuden suurenemisen osoittaminen pariseeruminäytteissä, on työläs.

Patogeneesi

Mollikuutteihin kuuluva *M. pneumoniae* aiheuttaa taudin ainoastaan ihmiselle ja elää läheisessä kontaktissa hengitystie-epiteelin solujen kanssa. Bakteeria voidaan kantaa epiteelillä oireetta, mutta oireinen infektio aiheuttaa epiteelivauriota ja epiteelin värekarvojen toimintahäiriön. Bakteerin aiheuttamien oireiden ajatellaan

olevan seurausta toisaalta aktiivisesta infektiosta ja toisaalta elimistön puolustusjärjestelmien vasteesta bakteeria kohtaan (8).

Bakteeri kykenee myös erittämään toksineja, joista kliinisesti merkittävimpänä pidetään community-acquired respiratory distress syndrome (CARDS) -toksiinia. Hinkuyskätoksiinia muistuttavaa CARDS-toksiinia erittävien *M. pneumoniae* -kantojen on raportoitu aiheuttaneen jopa kuolemaan johtaneita tautitapauksia (9).

Taudinkuva

Hengitystieinfektion taudinkuva. *M. pneumoniae* -infektion taudinkuva on usein lievä ja itsestään rajoittuva, mutta bakteeri on myös merkittävä alahengitystieinfektioiden aiheuttaja. Taudille tunnusomaisin oire on yskä, joka tyypillisesti kestää 1–2 viikkoa, osalla potilaista kuitenkin huomattavasti pitempään. Kiinalais-tutkimuksessa *M. pneumoniae* -PCR-testi tai -viljely oli positiivinen nielunäytteessä 75 %:lla yli 14-vuotiaista 3–8 viikon ajan yskää sairastaneista potilaista ja 5 %:lla oireettomista (10). Osa *M. pneumoniae* -potilaista raportoi myös muita oireita kuten kurkkukipua tai päänsärkyä (1).

Keuhkokuumeen vuoksi sairaalahoitoon joutuneiden lasten aineistossa *M. pneumoniae* -todennäköisyyttä taudinaiheuttajana lisäsi yli viiden vuoden ikä, ennen sairaalahoitoa annettu mikrobilääkehoito sekä muiden taudinaiheuttajien samanaikainen toteaminen (11,42). Edellisen laajan eurooppalaisen *M. pneumoniae* -epidemian aikaan vuosina 2010–2012 Tanskassa kerätyssä aineistossa yskä (100 %), lievä kuume sekä alle kolmevuotiaiden lasten hengityksen vinkuminen olivat tavallisimmat oireet ja löydökset (12). Erityisesti alle kuusivuotiailla akuutti *M. pneumoniae* -infektio voi ilmetä pitkittyvänä kuumeena ja hengitystieinfektion oireina ilman pneumoniamia (13).

Muutamia vuosia sitten laaditussa Cochrane-katsauksessa pyrittiin päättämään kliinisten oireiden ennustearvo *M. pneumoniae* -lapsille aiheuttamalle keuhkokuumeelle. Katsauksessa päädyttiin toteamaan, ettei *M. pneumoniae* aiheuttamaa infektiota voida luotettavasti diagnosoida pelkkien oireiden perusteella. Kat-

sauksessa todettiin rintakivun liittyvän positiivisesti ja hengityksen vinkunan negatiivisesti bakteerin diagnosointiin keuhkokuumeepotilailla (14).

Neurologiset taudinkuvat. Keskushermostotulehdus on merkittävä *M. pneumoniae* -taudin ilmentymä. Serologisen diagnostiikan perusteella on raportoitu, että 7–13 % lasten enkefaliiteista on *M. pneumoniae* aiheuttamia (1,15,16). Tämä voi olla yliarvio joidenkin laboratorion menetelmien huonon tarkkuuden ja infektion jälkeen jopa vuosia säilyvien IgM-vasta-aineiden vuoksi.

Kliiniset taudinkuvat vaihtelevat lievistä aivo-oireista vaikeisiin, status epilepticukseen ja kuolemaan. Suurimmalla osalla potilaista on ollut hengitystieinfektion oireita vähintään viikon ajan ennen enkefaliittia, ja sydän-keuhkokuivassa voi olla keuhkokuumeelöydöksiä (17). Tällaisen taudin patogeneesi on epäsuora ja todennäköisesti autoimmuunivälitteinen.

Osalla potilaista on todettu myeliinin galaktoserebrosidiin kohdistuvia autovasta-aineita (18). Aivo-selkäydinesteestä ei tällöin voida osoittaa *M. pneumoniae* PCR-tutkimuksella, mutta hengitystienäytteiden PCR ja seerumin IgM-vasta-ainemääritykset ovat positiiviset. Pienellä osalla potilaista on suora keskushermoston *M. pneumoniae* -infektio. Silloin aivo-selkäydinesteen PCR on positiivinen, hengitystieoireita ei ole tai on ollut alle viikon, ja seerumin vasta-ainemääritykset ovat yleensä negatiiviset (17).

Muita *M. pneumoniae* -infektioon liittyviä neurologisia taudinkuvia ovat akuutti disseminoitunut enkefalomyeliitti (ADEM), serebelliitti, aseptinen meningiitti, myelitis transversa ja aivohermohalvaus. Vaskuliitti ja verisuonitukokset ovat mahdollisia. Guillain-Barrén polyneuropatia voi kehittyä *M. pneumoniae* -infektion jälkitautina (19).

Ihottuma ja mukosiitti. Nokkosihottuma ja eksanteema ovat yleisiä iho-oireita *M. pneumoniae* aiheuttaman hengitystieinfektion aikana. Harvemmin *M. pneumoniae* voi laukaista iho- ja limakalvoreaktion, joka muistuttaa Stevens-Johnsonin oireyhtymää. Tällöin suun ja sukupuolielinten mukosiitti on vaikea, mutta ihon muutokset ovat vähäisempiä kuin Ste-

Ydinasiat

- ▶ *Mycoplasma pneumoniae* -infektioita esiintyy endemisesti, mutta bakteeri aiheuttaa ajoittain myös epidemioita.
- ▶ Lapsipotilaiden tauti on tavallisesti lievä, siihen liittyy usein yskä ja vaikeammissa tapauksissa keuhkokuume.
- ▶ *M. pneumoniae* voi aiheuttaa myös iho- ja limakalvolöydöksiä sekä keskushermosto-oireita.
- ▶ Mikrobiologisen diagnostiikan tulkinta on vaativaa ja perustuu nukleiinihapon osoitukseen sekä serologiaan.
- ▶ Lasten keuhkokuumeen rutiininomainen hoito *M. pneumoniae*en kattavalla mikrobilääkkeellä ei ole tarpeen.

vens–Johnsonin oireyhtymässä (20). Silmien sidekalvojen tulehdus on voimakas ja uhkaa näkökykyä arpimuutosten riskin vuoksi.

Koska tällainen taudinkuva esiintyy nimenomaan *M. pneumoniae* -infektion yhteydessä, sille on ehdotettu nimeä *Mycoplasma pneumoniae* aiheuttama ihottuma ja mukosiitti (*Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis, MIRM) (21). Tuoreessa sveitsiläistutkimuksessa kuvattiin yksityiskohtaisesti iho- tai limakalvomuutoksia noin neljäsosalla todennettua *M. pneumoniae* -keuhkokuumetta sairastaneista lapsista (22).

Muut taudinkuvat. *M. pneumoniae* -infektio voi aiheuttaa hemolyyttisen anemian. Uveiitti, kardiitti, hepatiitti ja nefriitti ovat harvinaisia taudinkuvia (1).

Mikrobiologinen diagnostiikka

Nukleiinihapon osoitus. *M. pneumoniae*en nukleiinihaponosoitustestit perustuvat joko PCR-menetelmiin tai uudempaan LAMP-tekniikkaan (loop-mediated isothermal amplification), joilla osoitetaan bakteerin DNA:ta esimerkiksi hengitysteistä otettavasta näytteestä. LAMP on nopea menetelmä, jossa nukleiinihappoa monistetaan tasaisessa lämpö-

tilassa. Nukleiinihapon osoitukseen perustuvan *M. pneumoniae* -diagnostiikan monistuskohteen voidaan käyttää esimerkiksi P1-adheesiogeeniä tai CARDS-toksiinigeeniä (1).

Nykyisin *M. pneumoniae*ta voidaan testata osana laajempia hengitystietaudinaiheuttajapaneeleita, joista osalla voidaan tutkia samanaikaisesti myös tärkeimpiä hengitystievirusia. Lisäksi *M. pneumoniae*en herkkyyttä makrolidi-antibiooteille voidaan tutkia PCR-menetelmällä suoraan potilasnäytteistä etsimällä yleisimpiä tunnettuja resistenssiä aiheuttavia geenimutatioita (23).

Nukleiinihapon osoitukseen perustuvilla menetelmillä *M. pneumoniae* -infektio pystytään yleensä toteamaan muutamien päivien kuluessa oireiden alusta, ja bakteerin nukleiinihappo häviää hengitysteistä yleensä kuukaudessa. Joidenkin lasten PCR-testitulokset voi olla positiivinen vielä kolmen kuukauden kuluttua (7,24). Nukleiinihaponosoitustestissä löytyvän *M. pneumoniae*en kliinisen merkityksen selvittämiseen tarvitaan lisätutkimusta, mutta oireisen potilaan positiivinen testitulokset voidaan katsoa riittäväksi osoitukseksi bakteerista taudinaiheuttajana.

Serologia toimii parhaiten *M. pneumoniae*en ensi-infektion osoittamisessa. Positiiviset IgM-luokan vasta-ainemääritykset tai merkitsevä IgG-vasta-ainepitoisuuden suureneminen vähintään kahden viikon välein otetuissa seeruminäytteissä viittaa akuuttiin infektiin. Ensimmäisen oireisen viikon aikana IgM-vasta-ainemääritykset ovat usein vielä negatiiviset. Imeväisikäiset lapset tai toisaalta uusintainfektioita sairastavat aikuiset eivät välttämättä myöskään tuota IgM-luokan vasta-aineita (25).

Pariseeruminäytteen on todettu lisäävän merkittävästi serologisen testauksen herkkyyttä ja vaikuttavan myös tarkkuuteen (26). Useamman viikon diagnostisen viiveen vuoksi pariseeruminäytettä käytetään kuitenkin harvoin rutiinidiagnostiikassa. Epidemiatilanteissa tai täsmällisen taudinaiheuttajan ollessa epäselvä on pariseeruminäyte muihin menetelmiin yhdistettynä kuitenkin tärkeä osa diagnostiikkaa (27).

Sairastetun infektion jälkeen IgG-vasta-ainepitoisuudet jäävät pysyvästi suurentuneiksi. IgM-vasta-ainemääritysten esitetään säily-

TAULUKKO 1. Keskeiset *Mycoplasma pneumoniae* -infektioiden diagnostiikassa käytettävät testit.

Testi	Näytemuoto	Diagnostinen aikaväli akuutin infektion yhteydessä	Hyvät ominaisuudet	Huonot ominaisuudet
Nukleiinihapon osoitus (PCR, LAMP)	Yskös, tikku suun kautta nielusta, nenänielutikka, keuhkopussineste, BAL, aivo-selkäydinneste	Positiivinen oireiden alusta PCR-positiivisuus keskimäärin 1 kk:n ajan, voi kestää useita kuukausia	Nopeasti positiivinen akuutin infektion yhteydessä Vastaus nopeasti, LAMP-testitulokset jopa minuuteissa Joissakin testeissä samanaikainen makrolidiresistenssigeenien tutkiminen	Kalliimpi Positiivinen myös osalla oireettomista
IgM- ja IgG-luokan vasta-aineet	Seerumiverinäyte, mielellään pariseeruminäytteet	IgM-määritys, kun oireiden alusta on kulunut viikko Serokonversio tai merkitsevä IgG-pitoisuuden suureneminen vähintään kahden viikon kuluttua otetussa pariseeruminäytteessä	Hyvä primaari-infektion diagnostiikassa Oireisen potilaan serokonversio tai merkitsevä IgG-pitoisuuden suureneminen pariseeruminäytteessä vahva osoitus tuoreesta infektiosta	Pariseeruminäytteen hitaus Uusintainfektioiden tai imeväisten osalta epäherkkä IgM-määritys pysyy pitkään positiivisena Ei sovellu hoitovasteen seurantaan

BAL = bronkoalveolaarinen huuhtelunäyte, LAMP = loop-mediated isothermal amplification, PCR = polymeerasiketjureaktio

vän positiivisina kuukausien tai jopa vuoden ajan (1). Äskettäin julkaistussa suomalaisessa *M. pneumoniae* aiheuttaman epidemian kuvauksessa IgM-vasta-ainepitoisuuksien havaittiin olevan suurimmillaan kuukauden kuluttua infektion alusta ja pienenevän yleensä kahden kuukauden kuluessa (24).

Pitkään suurentuneina pysyvät vasta-ainepitoisuudet vaikeuttavat serologisen diagnostiikan tulkintaa. IgM-luokan vasta-aineiden osalta positiivisten lasten osuuden on todettu olevan sama sekä hengitystieinfektiota sairastavilla että oireettomilla lapsilla (7).

Testausmenetelmän valinta. Nukleiinihapon osoittamiseen perustuvat menetelmät ovat serologiaa parempia akuutin infektion alkuvaiheessa. Yskösnäyte ja suun kautta nielusta otettu tikkunäyte saattavat olla nenänielusta otettua näytettä herkempiä *M. pneumoniae* osoittamiseen PCR- tai LAMP-testeillä (1,28). Näytteen optimaalinen laatu voi kuitenkin vaihdella käytetyn nukleiinihaponosoitustestin mukaan. Mikäli PCR- tai LAMP-testissä halutaan päästä optimaaliseen herkyyteen, voidaan harkita näytteen ottamista sekä suunielusta että nenänielusta.

Toisaalta muutkin näytemateriaalit (muun muassa keuhkopussineste, bronkoalveolaarinen huuhtelunäyte ja aivo-selkäydinneste) soveltuvat *M. pneumoniae* nukleiinihapon osoittamiseen. Serologisen testin ja nukleiinihapon osoituksen yhdistelmää kannattaa harkita ainakin vakavien taudinkuvien yhteydessä, uusintainfektiota epäiltäessä sekä epidemiaselvityksessä. Diagnostisten menetelmien ominaisuuksia on koottu **TAULUKKON 1**.

Hoito

M. pneumoniae aiheuttama infektio saattaa parantua ilman mikrobilääkehoitoa. Jos mikrobilääkityksen aloittamiseen päädytään, on 3–5 vuorokauden atsitromysiiniuuri vakiintunut ensilinjan lääkitykseksi (8). *M. pneumoniae* on soluseinätön bakteeri ja siksi luonnostaan resistentti soluseinän synteeseihin vaikuttaville mikrobilääkkeille, kuten beetalaktaameille.

Vuonna 2015 julkaistu Cochrane-katsaus lasten *M. pneumoniae* -infektioiden mikrobilääkehoidosta referoi seitsemää kontrolloitua lasten alahengitystieinfektioiden hoitotutkimusta, joista yhdessä makrolidihoidon tehoa verrattiin

TAULUKKO 2. Makrolidiresistenttien *Mycoplasma pneumoniae* -kantojen osuus kaikista testatuista *M. pneumoniae* -kannoista maittain (1,35,41–43).

	Makrolidiresistenttien kantojen osuus testatuista	Julkaisu vuosi
Aasia		
Etelä-Korea	80/255 (31 %)	2013
Japani	1 016/1 448 (70 %)	2017
Kiina	455/480 (95 %)	2017
Taiwan	14/60 (23 %)	2013
Eurooppa		
Englanti ja Wales	4/43 (9 %)	2015
Italia	11/43 (26 %)	2011
Ruotsi	0/38 (0 %)	2014
Saksa	3/99 (3 %)	2010
Skotlanti	6/32 (19 %)	2013
Slovenia	7/783 (1 %)	2015
Pohjois-Amerikka		
Kanada	11/91 (12 %)	2013
Yhdysvallat	6/169 (4 %)	2018

lumeeseen ja muissa toisiin mikrobilääkkeisiin, jotka eivät tehoa *M. pneumoniae* -bakteeriin. Suurimmassa osassa tutkimuksista eroa kliinisten oireiden häviämisessä ei ryhmien välillä todettu. Katsauksessa päädyttiin toteamaan, että tutkimusnäyttö makrolidien tehosta *M. pneumoniae* -infektioiden hoidossa on riittämätöntä täsmällisten hoitosuosituksen antamiseen (29).

Suuri osa *M. pneumoniae* mikrobilääkehoidon tehoa arvioivasta tutkimuksesta on keskittynyt keuhkokuumeen hoitoon. Euroopassa makrolideja ei suositella ensilinjan mikrobilääkkeiksi keuhkokuumeeseen, mutta mikäli *M. pneumoniae* epäillään taudinaiheuttajaksi tai mikäli ensilinjan mikrobilääkehoito ei tehoa, suositellaan harkitsemaan makrolidin aloittamista beetalaktaamin rinnalle (30,31).

Pneumokokin makrolidiresistenssin vuoksi keuhkokuumeen hoitamista pelkällä makrolidilla ei suositella. Tuoreessa yhdysvaltalaisessa etenevässä havainnoivassa 1 418 potilaan tutkimuksessa ei todettu eroa sydän-keuhkokuuvalle varmistetun keuhkokuumeen sairaalahoidon kestossa, kun potilaita hoidettiin pelkällä beetalaktaamilla tai sen ja makrolidin yhdistelmällä (32).

Atsitromysiinillä on antibakteeristen vaikutuksensa lisäksi tulehdusta vähentäviä ja mahdollisesti antiviraalisiakin vaikutuksia (33). Siksi mikrobilääkehoidon hyödyistä juuri spesifisesti *M. pneumoniae* aiheuttamien oireiden hoidossa on vaikeaa saada varmuutta. Erityisesti Aasian maissa lisääntynyt *M. pneumoniae* makrolidiresistenssi ja näiden potilaiden hoidosta saadut tiedot antavat asiaan lisävaloa: kun verrattiin kuumeen kestoa makrolidihoidon aloituksen jälkeen, makrolidiherkkien *M. pneumoniae* -kantojen aiheuttamat infektiot paraniivat keskimäärin 1,5–3 päivää nopeammin kuin makrolidiresistenttien kantojen aiheuttamat taudit (34–37). Makrolidihoido saattaa siis nopeuttaa *M. pneumoniae* aiheuttamien oireiden väistymistä, kun bakteerikanta on herkkä makrolideille.

M. pneumoniae makrolidiresistenssi johtuu yleisimmin pistemutaatioista 23S rRNA -geenissä, joka on makrolidien ribosomaalinen kohde bakteerisolussa. Mutaatio johtaa lääkemolekyylin heikkoon sitoutumiseen ja siten huonoon tehoon (1,34). *M. pneumoniae* makrolidiresistenssi liittyy makrolidien runsaaseen käyttöön, se voi kehittyä potilaalle kesken hoidon ja sen yleisyys eri puolilla maailmaa vaihtelee huomattavasti (TAULUKKO 2). Lohdullista on, että Japanissa on raportoitu makrolidiresistenttien *M. pneumoniae* -kantojen vähentyneen, mahdollisesti makrolidien käytön samanaikaisen vähenemisen takia (38).

Makrolidiresistenttien kantojen aiheuttamia vaikeita infektoita suositellaan hoidettavaksi doksisykliinillä tai fluorokinoloniryhmän mikrobilääkkeillä, kuitenkin niin, että lääkkeisiin erityisesti lasten osalta liitetyt haitat huomioidaan. Suomessa *M. pneumoniae* makrolidiresistenssi on niin harvinaista, ettei sitä ole tarpeen huomioida empiirisesti (24). Lapsipotilaan *M. pneumoniae* aiheuttaman keskushermostoinfektion hoitoon voidaan suositella doksisykliiniä sen makrolideja paremman keskushermostopenetraation vuoksi.

Mikrobilääkehoidon lisäksi *M. pneumoniae* -infektion ilmentymiin hengitysteiden ulkopuolella on käytetty immunologisesti vaikuttavaa hoitoa, kuten glukokortikoidia tai suoneen annettavaa immunoglobuliinia, mutta näiden

hoitojen tehosta ei ole kontrolloituja tutkimuksia (1,21).

Lopuksi

M. pneumoniae koskevan tieteellisen tutkimuksen ongelmana on diagnostisten kriteerien vaihtelu. Tämä näkyy niin epidemiologisissa, kliinistä oirekuva kartoittavissa kuin lääkeshoidon tehoakin arvioivissa tutkimuksissa. Serologiaan perustuvan diagnostiikan ovat kor-

vaamassa *M. pneumoniae* nukleinihapon osoitukseen perustuvat testit, joiden saatavuus on parantunut ja joiden vastauksen voi saada jopa alle tunnissa. Lähitulevaisuudessa diagnostiikkaan saataneen muitakin herkkiä ja tarkkoja menetelmiä, kuten ääreisveren *M. pneumoniae* -spesifisiä vasta-aineita erittävien solujen osoittaminen oireisen infektion yhteydessä (39). Menetelmää on jo käytetty lasten *M. pneumoniae* -keuhkokuumeen oirekuvan selventämisessä (22,40). ■

KIRJALLISUUTTA

1. Waites KB, Xiao L, Liu Y, ym. Mycoplasma pneumoniae from the respiratory tract and beyond. Clin Microbiol Rev 2017;30:747–809.
2. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, ym. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. N Engl J Med 2015;372:835–45.
3. Bhuiyan MU, Snelling TL, West R, ym. The contribution of viruses and bacteria to community-acquired pneumonia in vaccinated children: A case - control study. Thorax 2018;74:261–9.
4. Esposito S, Blasi F, Bosis S, ym. Aetiology of acute pharyngitis: the role of atypical bacteria. J Med Microbiol 2004;53:645–51.
5. Esposito S, Bosis S, Begliatti E, ym. Acute tonsillopharyngitis associated with atypical bacterial infection in children: natural history and impact of macrolide therapy. Clin Infect Dis 2006;43:206–9.
6. Ivaska L, Niemelä J, Lempainen J, ym. Aetiology of febrile pharyngitis in children: potential of myxovirus resistance protein A (MxA) as a biomarker of viral infection. J Infect 2017;74:385–92.
7. Spuesens EBM, Fraaij PLA, Visser EG, ym. Carriage of Mycoplasma pneumoniae in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. PLoS Med, julkaistu verkossa 14.5.2013. DOI:10.1371/journal.pmed.1001444.
8. Meyer Sauter PM, van Rossum AMC, Vink C. Mycoplasma pneumoniae in children: carriage, pathogenesis, and antibiotic resistance. Curr Opin Infect Dis 2014;27:220–7.
9. Kannan TR, Hardy RD, Coalson JJ, ym. Fatal outcomes in family transmission of Mycoplasma pneumoniae. Clin Infect Dis 2012;54:225–31.
10. Yuan X, Liu Y, Bai C, ym. Mycoplasma pneumoniae infection is associated with subacute cough. Eur Respir J 2014; 43:1178–81.
11. Kutty PK, Jain S, Taylor TH, ym. Mycoplasma pneumoniae among children hospitalized with community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2019;68:5–12.
12. Søndergaard MJ, Friis MB, Hansen DS, ym. Clinical manifestations in infants and children with Mycoplasma pneumoniae infection. PLoS One, julkaistu verkossa 26.4.2018. DOI:10.1371/journal.pone.0195288.
13. Gordon O, Oster Y, Michael-Gayego A, ym. The clinical presentation of pediatric Mycoplasma pneumoniae infections—a single center cohort. Pediatr Infect Dis J 2019;38:698–705.
14. Wang K, Gill P, Perera R, ym. Clinical symptoms and signs for the diagnosis of Mycoplasma pneumoniae in children and adolescents with community-acquired pneumonia. Cochrane Database Syst Rev 2012;10:CD009175.
15. Tsiodras S, Kelesidis I, Kelesidis T, ym. Central nervous system manifestations of Mycoplasma pneumoniae infections. J Infect 2005;51:343–54.
16. Pillai SC, Hachon Y, Tantsis E, ym. Infectious and autoantibody-associated encephalitis: clinical features and long-term outcome. Pediatrics 2015;135:974–84.
17. Al-Zaidy SA, Macgregor D, Mahant S, ym. Neurological complications of PCR-proven M. pneumoniae infections in children: prodromal illness duration may reflect pathogenetic mechanism. Clin Infect Dis 2015;61:1092–8.
18. Kuwahara M, Samukawa M, Ikeda T, ym. Characterization of the neurological diseases associated with Mycoplasma pneumoniae infection and anti-glycolipid antibodies. J Neurol 2017;264:467–75.
19. Meyer Sauter PM, Huizinga R, Tio-Gillen AP, ym. Mycoplasma pneumoniae triggering the Guillain-Barré syndrome: A case-control study. Ann Neurol 2016; 80:566–80.
20. Olson D, Watkins LKF, Demirjian A, ym. Outbreak of Mycoplasma pneumoniae-associated Stevens-Johnson syndrome. Pediatrics 2015;136:386–94.
21. Canavan TN, Mathes EF, Frieden I, ym. Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. J Am Acad Dermatol 2015;72:239–45.
22. Meyer Sauter PM, Theiler M, Buettcher M, ym. Frequency and clinical presentation of mucocutaneous disease due to Mycoplasma pneumoniae infection in children with community-acquired pneumonia. JAMA Dermatology 2020;156:144–50.
23. Nummi M, Mannonen L, Puolakkainen M. Development of a multiplex real-time PCR assay for detection of Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae and mutations associated with macrolide resistance in Mycoplasma pneumoniae from respiratory clinical specimens. Springerplus 2015;4:1–8.
24. Kurkela S, Puolakkainen M, Hokynar K, ym. Mycoplasma pneumoniae outbreak, Southeastern Finland, 2017–2018: molecular epidemiology and laboratory diagnostic lessons. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2019;38:1867–71.
25. Loens K, Ieven M. Mycoplasma pneumoniae: current knowledge on nucleic acid amplification techniques and serological diagnostics. Front Microbiol 2016;7:448.
26. Lee W-J, Huang E, Tsai C-M, ym. Role of serum mycoplasma pneumoniae IgG, IgM, and IgG in the diagnosis of Mycoplasma pneumoniae. Clin Vaccine Immunol 2017;24:1–11.
27. Thurman KA, Walter ND, Schwartz SB, ym. Comparison of laboratory diagnostic procedures for detection of Mycoplasma pneumoniae in community outbreaks. Clin Infect Dis 2009;48:1244–9.
28. Kakuya F, Kinebuchi T, Okubo H, ym. Comparison of oropharyngeal and nasopharyngeal swab specimens for the detection of Mycoplasma pneumoniae in children with lower respiratory tract infection. J Pediatr 2017;189:218–21.
29. Gardiner SJ, Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children. Cochrane Database Syst Rev 2015;1:CD004875.
30. Lasten alahengistystieinfektio. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen Lastenlääkäriyhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2014 [päivitetty 15.6.2016]. www.kaypahoito.fi
31. Harris M, Clark J, Coote N, ym. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: Update 2011. Thorax 2011;66:1–23.
32. Williams DJ, Edwards KM, Self WH, ym. Effectiveness of β -Lactam monotherapy vs macrolide combination therapy for children hospitalized with pneumonia. JAMA Pediatr 2017;171:1184.
33. Wong EHC, Porter JD, Edwards MR, ym. The role of macrolides in asthma: current evidence and future directions. Lancet Respir Med 2014;2:657–70.

34. Spuesens E, Meyer Sauteur PM, Vink C, ym. Mycoplasma pneumoniae infections – Does treatment help? *J Infect* 2014; 69:542–6.
35. Wu P-S, Chang L-Y, Lin H-C, ym. Epidemiology and clinical manifestations of children with macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia in Taiwan. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:904–11.
36. Zhou Y, Zhang Y, Sheng Y, ym. More complications occur in macrolide-resistant than in macrolide-sensitive Mycoplasma pneumoniae pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1034–8.
37. Miyashita N, Akaike H, Teranishi H, ym. Macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia in adolescents and adults: clinical findings, drug susceptibility, and therapeutic efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:5181–5.
38. Tanaka T, Oishi T, Miyata I, ym. Macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae infection, Japan, 2008–2015. *Emerg Infect Dis* 2017;23:1703–6.
39. Meyer Sauteur PM, Seiler M, Trück J, ym. Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia with measurement of specific antibody-secreting cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:1066–9.
40. Meyer Sauteur PM, Krautter S, Ambrogio L, ym. Improved diagnostics help to identify clinical features and biomarkers that predict Mycoplasma pneumoniae community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis* 26.10.2019. DOI:10.1093/cid/ciz1059.
41. Brown RJ, Macfarlane-Smith L, Phillips S, ym. Detection of macrolide resistant Mycoplasma pneumoniae in England, September 2014 to September 2015. *Eurosurveillance* 2015;20:30078.
42. Kutty PK, Jain S, Taylor TH, ym. Mycoplasma pneumoniae among children hospitalized with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2018;68:5–12.
43. Sun H, Xue G, Yan C, ym. Changes in molecular characteristics of Mycoplasma pneumoniae in clinical specimens from children in Beijing between 2003 and 2015. *PLoS One* 2017;12:e0170253.

LAURI IVASKA, LT, lastenlääkäri

VILLE KORPELA, LL

Tyks ja Turun yliopisto, lasten ja nuorten klinikka

MIIA LAINE, LT, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri

Tyks, kliininen mikrobiologia

AINO RUOHOLA, dosentti, lasten infektio­lääkäri, lää­kär­ikouluttaja (erityispät.), opetus­lääkäri, koulutusvastaava

Turun kaupungin hyvinvointitoimiala, terveystalvet

VILLE PELTOLA, professori, lasten infektio­lääkäri

Tyks, lasten ja nuorten klinikka ja Turun yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA

Pekka Lahdenne

SIDONNAISUUDET

Lauri Ivaska: Luottamustoimet (Nieltulehdus Käypä hoito -suosituksen päivitystyöryhmä (2019–2020), European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) alajaostossa (Young ESPID) Suomen edustaja 2018–2020), hankkeet (Labqualityn Vieritestisuosituksen päivitystyöryhmä 2017–2018), muut sidonnaisuudet (Tutkijalääkärinä EU-rahoitteisessa IMI-2-hankeessa PERISCOPE, mukana GSK ja Sanofi-Pasteur 2019–)

Ville Korpela: Ei sidonnaisuuksia

Miia Laine: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD), luottamustoimet (Kliinisen mikrobiologian edustaja Euroopan erikoislääkäriliitossa, UEMS)

Aino Ruohola: Luottamustoimet (International Society of Otitis Media, hallituksen jäsen)

Ville Peltola: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sanofi Pasteur, Sobi)