

Yleistynyt *Mycobacterium Avium-intracellulare*-infektio kääpiösnautserilla – Esimerkki koiran perinnöllisestä alttiudesta infektiotaudille?

Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* complex infection in a Miniature Schnauzer – A case report

Seppo Saari, Mari Koljonen, Marja-Leena Katila, Paula Syrjälä and Jaana Seppänen

YHTEENVETO

Neljävuotias kääpiösnautseri tuli vuosittaisiin rokotuksiin. Kliinisessä tutkimuksessa todettiin kaikkien tunnisteltavissa olevien imusolmukkeiden olevan selvästi suurentuneet. Lisäksi vatsaontelon etuosassa tuntui iso, kaksiosainen massa. Kliiniset löydökset varmistettiin röntgentutkimuksella, jolloin todettiin lisäksi maksan selvä suurentuminen. Hematologisilla tutkimuksilla ilmeni lievä leukosytoosi ja anemia. Seerumin alkalinen fosfataasi oli lievästi kohonnut ja albumiini lievästi alentunut, mikä todettiin biokemiallisilla määrittelyksillä. Preskapulaarisesta ja popliteaalista imusolmukkeesta otettiin biopsianäytteet, joissa todettiin voimakasasteinen, imusolmukkeen oman rakenteen korvannut makrofagi-infiltraatio. Makrofagien sytoplasmassa oli massiivinen määrä haponkestäviä sauvabakteereita. Koiran yleystila huononi dramaattisesti seuraavan kolmen viikon aikana. Se oli aneeminen, unelias ja laihtunut. Heikon ennusteen takia päädyttiin eutanasiaan. Ruumiinavauksessa todettiin voimakkaasti suurentuneet imusolmukkeet, nielurisat, maksa ja perna. Vatsaontelossa kliinisellä tutkimuksella todettu massa osoittautui huomattavasti suurentuneiksi suoliliepeen imusolmukkeiksi. Histopatologisessa tutkimuksessa nähtiin voimakas makrofagien aiheuttama tulehdusreaktio imusolmukkeissa, nielurisoissa, ruuansulatuskanavassa, luuytimessä, maksassa ja pernassa. Makrofagien sisällä oli erittäin runsaasti haponkestäviä sauvabakteereita. Bakteerit viljeltiin ja tyyhitettiin *Mycobacterium Avium*-kompleksin (MAC) bakteereiksi. Koirat ovat yleensä hyvin vastustuskykyisiä MAC-kompleksin infektioille. Kääpiösnautseri- ja bassetrotuisilla koirilla on otaksuttu olevan perinnöllinen taipumus kehittää yleistynyt MAC-infektio, koska tartuntoja kuvaavassa kirjallisuudessa ne ovat olleet selvästi yliedustettuina. Myös lääketieteessä on kuvattu familiaalisia eli suvuittain esiintyviä yleistyneitä MAC-infektioita, joihin on todettu liittyvän geneettinen immuniteetin häiriö puolustuksessa solunsisäisiä bakteereita vastaan. Kirjoituksessa pohditaan tällaisen periytyvän immuunipuolustushäiriön mahdollisuutta myös koiralla.

SUMMARY

A 4-year-old male Miniature Schnauzer was presented for annual vaccinations. Physical examination revealed marked enlargement of lymph nodes and a tumor-like mass in the cranial abdomen. These findings were confirmed with X-ray examination, in which a marked hepatomegaly was seen as well. Serum biochemistry was unremarkable except for slightly elevated alkaline phosphatase and slightly decreased total protein. In hematologic evaluation mild leukocytosis and mild anemia were present. Histopathological evaluation of the prescapular and popliteal lymph nodes revealed marked granulomatous inflammatory reaction composed of large macrophages with numerous intracytoplasmic acid-fast bacteria. The dog's condition worsened dramatically during the following three weeks. It became anemic, lethargic, and anorectic. The owners decided to euthanize the animal because of the poor prognosis. Necropsy findings included marked enlargement of the lymph nodes, tonsils, spleen and liver. The tumor-like mass in the abdomen was in reality markedly enlarged mesenteric lymph nodes. Histopathologically severe granulomatous inflammation composed of macrophages was present in lymph nodes, tonsils, and in the gastrointestinal tract. Similar inflammatory infiltrates were present multifocally in the bone marrow, spleen and liver. Myriads of acid fast bacteria were seen within the cytoplasm of macrophages. The acid fast bacteria were cultured and identified as *Mycobacterium avium-intracellulare*.

Dogs are considered to be resistant to *Mycobacterium avium* complex (MAC) infections. As Miniature Schnauzers and Basset Hounds have been over-represented in the cases reported previously, a possibility of a genetic predisposition to MAC infection in these breeds has been suggested. Familial clustering of disseminated MAC infections has been reported in humans as well, and in recent studies a genetic defect of cellular immunity has been found in many of these cases. A possibility of a similar defect in the dogs suffering from disseminated MAC infection is discussed.

TAPAUSELÖSTYS

Neljävuotias jyväskyläläinen kääpiösnautseriurok tuli vuosittaiseen rokotukseen huhtikuussa 1997. Koiran yleistutkimuksessa todettiin kaikkien tunnisteltavissa olevien imusolmukkeiden olevan selvästi suurentuneet. Lisäksi vatsaontelon etuosassa tuntui suurehko, kaksiosainen massa. Omistajan mukaan

koira oli ollut muutoin terve, mutta se oli ollut viime aikoina jonkin verran aiempaa vaisumpi. Koiralle aloitettiin amoksisilliini-klavulaanihappolääkitys, ja sille varattiin aika jatkotutkimuksiin.

Vajaan viikon kuluessa koira oli muuttunut entistä vaisummaksi, ja vatsaontelon massa oli selvästi suurentunut. Rintaontelon röntgenkuvissa todettiin mediastinaalisten ja presternaalisten imusolmukkeiden selvä suurentuminen. Vatsaontelon röntgenkuvissa havaittiin maksan selvä suurentuminen ja sen reunojen pyöristyminen. Vatsaontelon suurikokoinen massa sijaitti välittömästi mahalaukun kaudaalipuolella. Koirasta otettiin seerumiverinäyte, jossa alkaalinen fosfaatti oli lievästi kohonnut (449 kansainvälistä yksikköä litrassa (U/l), viitearvot 39-220 U/l) ja albumiini lievästi laskenut (26 grammaa litrassa (g/l), viitearvot 30-41 g/l). Muiden määritysten (alaniiniaminotransferaasi, kokonaisproteiini, kreatiniini, urea ja kalsium) tulokset olivat viitearvojen rajoissa. EDTA-verinäytteestä todettiin lievä leukosytoosi ($19,9 \times 10^9/l$) ja lievä anemia (hemoglobiini 120 g/l). Valkosolujen erittelylaskennan tulos oli seuraava: liuskatumaiset neutrofiilit $14,7 \times 10^9/l$ (viitearvot $5,4-17,4 \times 10^9/l$), sauvatumaiset neutrofiilit $0,6 \times 10^9/l$ ($0 \times 10^9/l$), eosinofiilit $0 \times 10^9/l$ ($0,1-1,5 \times 10^9/l$), lymfosyytit $4,4 \times 10^9/l$ ($1,0-5,4 \times 10^9$) ja monosyytit $0,2 \times 10^9/l$ ($0,1-1,1 \times 10^9$). Ultraäänitutkimuksessa massa näytti moniosaiselta eikä selvää yhteyttä mihinkään elimen voitu osoittaa.

Preskapulaarisesta ja popliteaalaisesta imusolmukkeesta otettiin koepalat, jotka lähetettiin histopatologiseen tutkimukseen (Eläinpatologian laboratorio Patovet ay).

Molemmissa imusolmukkeenäytteissä todettiin samanlaiset muutokset. Imusolmukkeen normaali rakenne oli voimakkaasti muuttunut. Normaali imukudokselle tyypilliset rakenteet olivat korvautuneet erittäin tiiviillä ja runsassoluisella, lähes kasvainmaiselta vaikuttavalla makrofagi (histiosyytti)-infiltraatiolla. Makrofagien sytoplasmassa nähtiin hematoksyliini-eosiini (H-E) värjäyksessä läpikuultavia, tuskin havaittavia sauvarakenteita, jotka Ziehl-Neelsenin (Z-N) värjäyksessä värjäytyivät positiiviseksi ja osoittautuivat siten haponkestäviksi sauvabakteereiksi. Muutos diagnosoitiin granulomatoottiseksi imusolmuketulehdukseksi, jonka aiheuttajana oli haponkestävä sauvabakteeri, todennäköisesti jokin atyyppinen mykobakteeri. Esitietojen mukaan potilas oli rokotettu ja saanut loishäädöt säännöllisesti. Sillä ei ollut jatkuvia lääkityksiä, eikä se ollut koskaan saanut immunosuppressiivista lääkitystä. Perheessä oli toinen koira, joka oli terve. Potilaan pentuesisarukset olivat tuolloin ja ovat edelleen tätä kirjoitettaessa, seitsemänvuotiaine, elossa ja terveitä.

Kolmen viikon kuluttua koira tuli tarkastettavaksi. Potilaan yleiskunto oli dramaattisesti heikentynyt edellisestä kerrasta: se oli silminnähtävää vauhtia ja unelia, laihtunut, ja sen limakalvot olivat aneemiset. Imusolmukkeet olivat jonkin verran pienentyneet ja konsistenssiltaan kovemmat kuin aikaisemmin. Koiran heikon yleiskunnon takia päädyttiin eutanasiaan, ja koira lähetettiin ruumiinavaukseen Helsingin eläinlääkintä- ja elintarvikelaitoksen patologian osastolle.

Ruumiinavauksessa todettiin, että koiran ravitsemustila oli edelleen hyvä, limakalvot olivat aneemiset. Kaikki imusolmukkeet ja imukudos kauttaaltaan olivat voimakkaasti suurentuneet (kuva 1). Imusolmukkeiden lisäksi esimerkiksi nielurisat ja perna olivat selvästi suurentuneet. Voimakasasteisin imukudosreaktio todettiin ileumin alueella. Alueen imusolmukkeissa havaittiin kasvainmaiset, kooltaan viisi kertaa kolmen ja kolme kertaa kolmen senttimetrin kokoiset massat, joihin olivat osittain kiinnittyneet suolen serosapinta ja vatsapaita (kuva 2). Proliferoitunut imukudos vaikutti silmämääräisesti samanlaiselta kaikkialla elimistössä: kudoksen pinta oli vaalean kellertävää, kiinteää ja homogeenista. Erityisesti ileumin alueella suolen seinämä oli paikoitellen voimakkaasti paksuuntunut. Suurentuneessa pernassa todettiin verekkyyttä sekä runsaasti kooltaan kahdesta kolmeen millimetrin suuruisia, vaaleita epätarkkarajaisia pesäkkeitä. Myös maksa oli turvonnut, ja koko maksakudoksen alueella oli vaaleita kahdesta kolmeen millimetrin suuruisia, epätarkkarajaisia pesäkkeitä.

Kudosten histopatologisessa tutkimuksessa todettiin samankaltaiset muutokset kuin jo aiemmin otetuissa imusolmukebiopsioissa. Päälöydöksenä todettiin massiiviset makrofagi-infiltraatit, jotka olivat korvanneet

lähes kokonaan kaiken imusolmukekudoksen, suolenseinämän imukudoksen sekä nielurisakudoksen. Laaja-alaisia multifokaalisia makrofagikertymiä nähtiin lisäksi myös pernassa, maksassa ja luuytimessä. Vähäisempiä makrofagi-infiltraatteja todettiin monissa muissakin elimissä. Kaikissa infiltraateissa makrofagit olivat voimakkaasti turvonneita, ja Z-N-värjäys paljasti niiden sytoplasman olevan täynnä haponkestäviä sauvabakteereita. Tapaukseen liittyviä histopatologisia löydöksiä on esitetty kuvissa 3-5. Alustavaksi ruumiinavausdiagnosiksi asetettiin yleistynyt mykobakterioosi, ja koirasta lähetettiin kudoksenäytteitä EELAn bakteriologian osastolle jatkotutkimuksiin.

Kudosnäytteet tutkittiin mykobakteerien varalta Z-N-värjäyksin ja viljelemällä ne Orion Mycotube I:lle ja II:lle (Orion Diagnostica, Espoo). Z-N-värjyksissä todettiin runsaasti haponkestäviä sauvabakteereita. Mykobakteeriviljelmistä eristetty mykobakteerikanta lähetettiin Kuopion yliopistollisen sairaalan kliinisen mikrobiologian laboratorioon lajimääritykseen. Bakteerikanta osoittautui *Mycobacterium avium-intracellulare* –bakteeriksi. Näytteistä tehtiin lisäksi tavallinen aerobinen bakteeriviljely, jossa ei ollut löydöksiä.

POHDINTA

Yleinen ympäristöbakteeri

Mycobacterium avium –kompleksi (MAC) muodostuu *Mycobacterium avium* ja *Mycobacterium intracellulare* –lajista ja mahdollisesti muista, vielä puutteellisesti kuvatuista mykobakteereista (Leao ym. 1999). *M. avium* ja *M. intracellulare* –lajeja ei pystytä erottamaan toisistaan tavanomaisilla viljelymenetelmillä, mutta lajit on mahdollista tunnistaa esimerkiksi kaupallisella, DNA-hybridisaatioon perustuvalla AccuProbe-koetintestillä (Gen-Probe Inc., San Diego, USA) (Klausen ym. 1997).

MAC-kompleksin bakteerit ovat merkittävä tausinaiheuttajabakteeriryhmä, ja ne kuuluvat atyyppisiin eli nontuberkuloottisiin mykobakteereihin (Klausen ym. 1997). *M. avium* on ensisijaisesti lintupatogeeni, mutta se infektoi myös useita muita eläinlajeja (Thorel ym. 1997). EELAssakin diagnosoidaan tämän bakteeriryhmän aiheuttamia infektioita lintujen ohella myös sioista, selvästi harvemmin muun muassa hevosista, naudoista, kissoista ja koirista. Koirilla ja kissoilla todetut tapaukset ovat yleensä olleet paikallisia, ihon mykobakteriooseja. Atyypiset mykobakteerilöydökset ihmispotilaiden näytteistä ovat lisääntyneet Suomessa ja useissa muissa teollisuusmaissa viimeisen kahden vuosikymmenen aikana (Iivanainen 1999). Kansanterveyslaitoksen tilastojen mukaan esimerkiksi vuonna 1998 laboratoriot ilmoittivat 144 *M. avium*-infektiota, mikä on 36 prosenttia kaikista todetuista mykobakteerien aiheuttamista humaaninfektioista Suomessa (Kela ja Holmström 1999).

Atyypisten mykobakteeri-infektioiden tartuntalähteenä pidetään ympäristöä (Iivanainen 1999). *M. avium*-kompleksin bakteereita on eristetty luonnollisista vesilähteistä, juomavedestä, lammista, maaperästä, kasveista, kuivikemateriaaleista, turpeesta ja huonepölystä (Inderlied ym. 1993, Aronson ym. 1999, Bauer ym. 1999). Kansanterveyslaitoksen ympäristömikrobiologian laboratorioissa on selvitetty mykobakteerien esiintymiseen vaikuttavia tekijöitä Suomen erilaisissa vesi- ja maaympäristöissä. Tulokset osoittivat, että mykobakteerit ovat osa ympäristön normaaliflooraa ja että ne viihtyvät happamissa luonnonympäristöissä. Tutkimuksen mukaan suot olivat todennäköinen lähde, josta mykobakteerit valuiivat ympäröiviin vesiin (Iivanainen 1999).

Merkittävä taudinaiheuttaja vain immuunipuolustuksen häiriötiloissa

MAC on ainoastaan heikosti patogeeninen mikrobiryhmä, joka pystyy ilmeisesti aiheuttamaan kliinisen sairauden ainoastaan niissä tilanteissa, joissa elimistön puolustusjärjestelmä on heikotehoinen tai makrofagien kyky tappaa solunsisäisiä bakteereja on häiriintynyt. Ihmisillä MAC-infektioiden merkitys on

AIDSin myötä voimakkaasti lisääntynyt. MAC-bakteereita pidetäänkin ellei tärkeimpänä, niin ainakin yleisimpänä taudinaiheuttajabakteerina AIDS-potilailla (Inderlied & Young 1990).

Koirilla ei ole todettu AIDS-tyypistä oireyhtymää. Ihmisillä on yleistyneitä MAC-infektioita myös ilman HIV-tartuntaa, muita immuunisuppressioita tai vakavaa aliravitsemusta. Osalla tällaisista ihmisistä on havaittu familiaalista taipumusta yleistyneeseen MAC-infektioon. Vasta viime vuosina, immunologisen tutkimuksen edettyä harppauksin eteenpäin on kyetty selvittämään sairastumisten syntymekanismit. Yleistynyt MAC-infektio voi syntyä, kun solunsisäisten bakteerien torjuntaan tähtäävä immunitetti häiriintyy.

Seuraavassa esitetään tarkemmin edellä mainitun monimutkaisen immunologisen tapahtumaketjun pääpiirteet. Tiedot pohjautuvat Hollandin (1996) julkaisemaan kirjallisuuskatsaukseen: Elimistöön päässeet mykobakteerit infektoivat ensisijaisesti makrofageja ja pyrkivät glykopeptidolipidikapselinsa turvin välttämään tuhoutumisen makrofagien sisällä. Siellä mykobakteerit pyrkivät lisääntymään. Tästä eteenpäin mykobakteerien kohtalo riippuu proteiinivälittäjäaineista eli sytokiineista, joita elimistön immuunijärjestelmän solut tuottavat. Mykobakteerit stimuloivat makrofagin tuottamaan interleukiini-12:a. Interleukiini-12 on signaani auttaja-T-lymfosyyteille (CD4+) sekä NK (natural killer, luonnollinen tappaja)-soluille. Sen vaikutuksesta CD4+-lymfosyytit alkavat tuottaa interferoni-gammaa. Se aktivoi makrofagia tuottamaan tuumorinekroositekijä a:a (TNF-alfa), mikä tappaa solunsisäisiä mikrobeja ja lisää interleukiini-12:ta. Lymfosyytit tuottavat myös interleukiini-2:ta, mikä lisää CD4+- ja NK-solujen määrää. Aktivoituneet NK-solut puolestaan vapauttavat granulosyytti-monosyytti-kolonioita stimuloivaa tekijää (GM-CSF) sekä TNF-alfaa. GM-CSF lisää monosyyttien ja granulosyyttien tuotantoa luuytimessä sekä ärsyttää makrofagien superoksidituotantoa ja solunsisäisten mikrobien tappamista. CD4+-lymfosyytit ja NK-solut voivat joko stimuloida makrofagia tuhoamaan solunsisäisiä bakteereja tai tuhota infektoituneen makrofagin kokonaan.

Ihmisellä ja koiralla on familiaalisia yleistyneitä MAC-infektioita

AIDS-potilaan mykobakterioosiin liittyvät ongelmat selittyvät paljolti CD4+-lymfosyyttiresponssin puuttumisella sekä puutteellisella sytokiinituotannolla (Inderlied & Young 1990). Ihmisten familiaalisissa tapauksissa on todettu perinnöllisiä puutoksia monosyyttien/makrofagien toiminnassa, heikentynyttä kykyä tuottaa TNF-a:ta sekä interferoni-gammaa ja IL-12:ta. Uusimmissa tapauselostuksissa on esitetty, että syynä on yleensä todettu geenivirhe, jonka seurauksena lymfosyyttien pinnalta puuttu interferoni-gamman 1-reseptori (IFN γ R1) (Vesterhus ym. 1998).

Koirilla yleistyneet MAC-infektiot ovat siis harvinaisia. Muutamien tapauselostusten perusteella on mielenkiintoista todeta, että bassetilla (Carpenter ym. 1998) ja kääpiösnautserilla (Miller ym. 1995, Eggers ym. 1997) vaikuttaisi olevan perinnöllistä taipumusta yleistyneisiin MAC-infektioihin. Eggers ym (1997) tekivät yleistyneen MAC-infektiondiagnoosin kolmelle kääpiösnautserille, jotka olivat pentuesisaruksia. He yrittivät löytää selityksen T-lymfosyyttipuutoksesta, mutta tutkituilla koirilla osoittautui olevan normaali T-lymfosyyttien määrä ja niissä normaali CD4+/CD8+-solujen suhde. On todennäköistä, että myös eläinlääketieteellinen immunologinen tutkimus pystyy lähivuosina antamaan vastauksen kysymykseen, miksi usein tietyn rotuisista koirista osa sairastuu vakavasti infektiosairauteen, minkä ei edes pitäisi voida tarttua niihin. Todennäköisin alttiutta aiheuttava tekijä myös koirilla on sytokiiniinien toimintahäiriö tai puute.

Yleistyneen MAC-infektion taudinkuva on samanlainen ihmisellä ja koiralla

Yleistynyt MAC-infektio koiralla vaikuttaisi olevan nuorten aikuisten koirien infektiosairaus. Tapauselostuksissa kuvattujen sairastuneiden kääpiösnautserien ikä on vaihdellut kahdesta neljään vuoteen (Miller ym. 1995, Eggers ym. 1997). Sairastuneet bassetit ovat olleet kymmenestä kuukaudesta viiden vuoden ikäisiin. Sairastuneiden koirien ikä sopii spesifiseen kapea-alaiseen immunologiseen häiriötilaan. Laajempi immunologinen vajavuus ilmeni todennäköisesti infektioalttiutena jo pentuiässä. Ainakin baseteilla ja welsh corgeilla esiintyy X-kromosomiin sitoutunutta, resessiivisesti periytyvää immuunivajavuusoireyhtymää (X-linked severe combined immunodeficiency, XSCID), jolle on tyypillistä

lymfopenia, T-lymfosyyttien toimintavajavuus ja alhainen immunoglobuliinituotanto. Oireyhtymästä kärsivillä koirilla on yleisesti ihon, korvien ja suun bakteeri-infektioita ja ne kuolevat tavallisesti ensimmäisten elinkuukausiensa aikana, usein suoliston virusinfektioihin (Felsburg ym. 1982, Pullen ym. 1997).

AIDS-potilaan yleistyneen MAC-infektion oireet ovat kuume, imusolmukkeiden suurentuminen ja keuhkojen infiltraatit. Myöhäisemmässä vaiheessa infektiin liittyy lisäksi korkeaa kuumetta, kylmänväristyksiä, painonmenetystä, ripulia, maksan ja pernan suurentumista, pansytopeniaa ja granulomatoottisia muutoksia luuytimessä ja maksassa (Inderlied & Young 1990). Ihmisellä yleistyneen MAC-infektion tyypillinen kliininen kuva on hämmästyttävän samanlainen kuin koiralla. Tyypillinen koirapotilas on vaisu ja aneeminen, sillä on voimakkaasti suurentuneet imusolmukkeet (erityisesti suoliliepeessä) ja nielurisat. Perna ja maksa ovat usein suurentuneet (Eggers ym. 1997). Tartunnan oireet ovat varsin pitkälle yhteydessä tulehdusinfiltraattien sijaintiin elimistössä. Kuumeoireet johtuvat ilmeisesti suurelta osin bakteremiaa seuraavasta TNF-alfa- ja interleukiini-6 –responsista (Horsburgh 1999). Anemia ja pansytopenia ovat seuraus luuytimessä hematopoieettista solukkoa korvaavasta makrofagi-infiltraatiosta. Ihmisten yleistyneissä MAC-infektioissa luuydininfiltraatit ovat harvinaisia, toisaalta anemiaa tavataan usein. Onkin epäilty, että yleistyneellä MAC-infektiolla on myös mekanismiltaan tuntematon punasolutuotantoa lamaava vaikutus (Horsburgh 1999). Ripulija laihtuminen seuraavat, kun suolen seinämän makrofagi-infiltraatit saavuttavat ravintoaineiden imeytymistä häiritsevän tason. Ihmisellä yleistyneelle MAC-infektiolle tyypillisenä löydöksenä pidetään voimakkaasti kohonnutta seerumin alkaalista fosfataasia (AFOS). Noin viidellä prosentilla AFOS-arvo kohoaa 20-40-kertaiseksi normaaliarvoon verrattuna. Voimakkaasti kohonnut AFOS-arvo on vaikeasti ymmärrettävissä, sillä MAC-infektion makrofagi-infiltraatteihin ei liity merkittävää kudostuhhoa. Kohonnutta AFOS-arvoa onkin selitetty infektion vaikutuksella AFOS-entsyymimetaboliaan (Horsburgh 1999). Voidaan todeta, että selostamamme koirapotilas edusti tyypillistä, lähes oppikirjamaista esimerkkiä yleistyneestä MAC-infektiosta.

Kliininen kuva muistuttaa lymfoomaa

Kliinisten oireiden ja löydösten perusteella on helppo ymmärtää, että yleistynyt MAC-infektio koiralla daignosoidaan herkästi imusolusyöväksi eli lymfoomaksi. Lymfoomaepäilyt tulisi kuitenkin aina varmistaa biopsia- tai irtosolunäytteestä (ONB, ohutneulabiopsia). Erityisesti niissä tapauksissa, joissa lymfoomaepäily koskee bassetia tai kääpiösnautseria, on yleistynyt MAC-infektio pidettävä mielessä mahdollisena erotusdiagnoosina. Yleistyneessä MAC-infektiossa uesin jo ONB-näyte on diagnostinen, sillä imusolmukkeen aspiraatiosta saadaan yleensä runsaasti mykobakteerien täyttämiä makrofageja. Sytologiset näytteet värjätään tavallisesti Romanowsky-tyypin värjäyksillä (esimerkiksi May-Grünwald-Giemsa, Diff-Quick®). Näissä värjäyksissä bakteerit värjäytyvät yleensä violetinsinisiksi (basofiilisesti). Mykobakteerit eivät kuitenkaan ota sisään väriä lainkaa, ja ne näkyvät läpikuultavina, sauvamaisina haloina (kuva 6). Mykobakteerit ovat haponkestäviä, ja ne värjäytyvät voimakkaan punaisiksi Z-N-värjäyksessä, joka voidaan tehdä joko sytologisesta näytteestä tai biopsianäytteestä.

Hoito on ongelmallista

Koiralla yleistyneen MAC-infektion kehittyminen kliinisen sairauden asteelle kestää ilmeisesti pitkään, mutta kliinisten oireiden ilmettyä tauti etenee nopeasti ja johtaa yleensä kuolemaan. MAC-infektioon ei tyypillisesti liity nekroosia tai muuta kudostuhoia, vaan tulehdussoluinfiltraatit pikemminkin työntävät sivuun normaalia solukkoa ja korvaavat normaalit rakenteet tällä tavoin ajan myötä. Siten, ainakin periaatteessa, onnistuneen hoidon seurauksena kudoksiin palautuu niiden normaali rakenne (Horsburgh 1999). Paikallisia MAC-infektioita hoidetaan enrofloksasiinilla (5-10 milligrammaa elopainokiloa kohden (mg/kg), suun kautta (p.o.), yhdestä kahteen kertaan päivässä), doksisykliinillä (10 mg/kg, p.o., kaksi kertaa päivässä), klaritromysiinillä (viisi mg/kg, p.o., kaksi kertaa päivässä) tai klofatsimiinillä (neljä mg/kg, p.o., kerran päivässä). Mykobakteerien resistenssi on tavallista, ja usein hoidossa tulisi käyttää samanaikaisesti ainaki kahta edellä mainituista lääkkeitä (Greene & Gunn-Moore 1998). Lisäongelmia lääkitykseen tuo

bakteerien sijainti makrofagien sisällä: riittävän lääkekonsentraation saavuttaminen makrofagin sisällä on vaikeaa. Ihmisillä on kokeiltu hyvin tuloksin lääkkeen sijoittamista niin kutsuttuihin liposomeihin, jotka ovat pienikokoisia, halkaisijaltaan 0,2 mikrometrin (μm) suuruisia synteettisiä mikroversikkeleitä. Makrofagit fagosytoivat lääkettä sisältävät liposomit tehokkaasti (Inderlied & Young 1990). Sairauden taustalla piilevään immuunivajavuuteen antibiooteilla ei luonnollisestikaan ole vaikutusta. Mykobakteerilääkityksen ohella solunsisäisten mikrobien tuhoamiseen tähtäävällä immuniteetin tukemisella on saatu erittäin lupaavia tuloksia ihmisten yleistyneiden MAC-infektioiden hoidossa. Tavallisimmin käytetty lääke on IFgamma (vesterhus ym. 1998).

Infektiota sairastava ei ole tartuntariski ympäristölleen

koska MAC-bakteerit ovat erittäin yleisiä saprofyyttejä esimerkiksi maaperässä, koirat ja ihmiset saavat elimistönsä usein tämän ryhmän bakteereija. Yleistynyttä MAC-infektiota sairastava koira ei siten ole merkittävä terveysriski ihmiselle. Kirjallisuudesta ei löydy raportointeja tapauksista, joissa infektoitunut lemmikkieläin olisi tartuttanut MAC-infektion ihmiseen tai toiseen eläimeen (Greene & Gunn-Moore 1998). Kokonaan toisenlainen tilanne syntyy, mikäli perheessä on immuunivajavuudesta kärsivä tai immunosuppressiivista hoitoa saava ihminen.

Kirjallisuus

- Aronson, T., Holtzman, A., Glover, N., Boian, M., Froman, S., Berlin, O.G.W., Hill, H. & Stelma Jr., G. Comparison of large restriction fragments of *Mycobacterium avium* isolates recovered from AIDS and non-AIDS patients with those of isolates from potable water. J. Clin. Microbiol. 37, 1999:1008-1012.
- Bauer, J., Andersen, Å.B., Askgaard, D., Giese, S.B., & Larsen, B. Typing of clinical *Mycobacterium avium* complex strains cultured during a 2-year period in Denmark by using IS1245. J. Clin. Microbiol. 37, 1999: 600-605
- Carpenter, J.L., Myers, A.M., Conner, M.W., Schelling, S.H., & Kennedy, F.A. Tuberculosis in five Basset Hounds. J.A.V.M.A. 192, 1988: 1563-1568.
- Eggers, J.S., Parker, G.A., Braaf, H. A. & Mense, M.G. Disseminated *Mycobacterium avium* infection in three Miniature Schnauzer litter mates. J. Vet. Diagn. Invest. 9, 1997: 424-427.
- Felsburg, P.J., Jezyk, P.F. & Haskins, M.E. A canine model for variable combined immunodeficiency. Clin. Res. 30, 1982:347.
- Greene, C.E. & Gunn-Moore, D.A. Mycobacterial infections. Teoksessa: Greene, C.E (toim.) Infectious diseases of the dog and cat. W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania 1998. s. 313-321.
- Holland, S.M. Host defence against nontuberculous mycobacterial infection. Semin. Respir. Infect. 11, 1996: 217-230.
- Horsburgh Jr, R.C. The pathophysiology of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS. J. Inf. Dis. 179, 1999: s. 461-465.
- Iivanainen, E. Mykobakteerit viihtyvät happamassa ympäristössä. Kansanterveys, KTL tiedotuslehti. 5, 1999: 10-11.
- Inderlied, C.B. Kemper, C.A. & Bermudez, L.E.M. The *Mycobacterium avium* complex. Clin. Microbiol. Rev. 1993: 266-310.
- Inderlied, C.B., Young, L.C. Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection. AIDS Clin. Rev. 1990: 165-191.
- Kela, E. & Holmström, P. (toim.) Tartuntataudit Suomessa vuonna 1998. Mykobakteerit. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja KTL B7/1999: 11-12.
- Klausen, J., Giese, S.B., Fuursted, K. & Ahrens, P. Distribution of serotypes, IS901 and a 40 kDa protein in *Mycobacterium avium* complex strains isolated from man and animals in Denmark. APMIS 105, 1997: 277-282.
- Leao, S.C., Briones, M.R.S., Sircili, M.P., Balian, S.C., Mores, N. & Ferreira-Neto, J.S. Identification of two novel *Mycobacterium avium* allelic variants in pig and human isolates from Brazil by PCR-restriction enzyme analysis. J. Clin. Microbiol. 37, 1999: 2592-2597.
- Miller, M.A., Greene, C.E. & Brix, A.E. Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* complex in Miniature Schnauzer. J.A.A.H.A. 31, 1995: 213-216.
- Pullen, R.P., Somberg, R.L., Felsburg, P.J. & Henthorn, P.S. X-linked severe combined immunodeficiency in a family of Cardigan Welsh Corgis. J.A.A.H.A. 33, 1997: 494-499.
- Thorel, M.F., Huchzermeyer, H. Weiss, R. & Fontaine, J.J. *Mycobacterium avium* infections in animals. Literature review. Vet. Res. 28, 1997: 439-447.

Vesterhus, P., Holland, S.M., Abrahamsen, T.G. & Bjerknes, R. Familial disseminated infection due to atypic mycobacteria with childhood onset. Clin. Inf. Dis. 27, 1998: 822-825.

Kirjoittajien osoitteet

Seppo Saari, ELL
Patologian jösenneuvonnan osasto
Eläinlääkintä ja elintarvikelaitos
Eläinpatologian laboratorio
PatoVET
Nykyinen osoite: Pfizer Oy, Animal Health
PL 45
02601 Espoo
puh. 09-4300 4449
Seppo.saari@pfizer.com

Mari Koljonen, ELL
Eläinlääketieteellinen tiedekunta
Kliinisen eläinlääketieteen laitos
PL 57
00014 Helsingin yliopisto

Marja-Leena Katila, dosentti, ylilääkäri
Kuopion yliopistollinen sairaala
Kliinisen mikrobiologian osasto
PL 1777
70211 Kuopio

Paula Syrjälä, ELL
EELA, Kuopion aluelaboratorio
PL 92
70701 Kuopio

Jaana Seppänen, ELL
EELA, Bakteriologian osasto
PL 368
00231 Helsinki