



Çocuklarda *Mycoplasma pneumoniae* Enfeksiyonunun Nörolojik Komplikasyonları

Neurological Complications of *Mycoplasma pneumoniae* Infection in Children

Zeynep Gökçe Gayretli Aydın¹, Elif Acar Arslan²

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye

² Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Makale atfı: Gayretli Aydın ZG, Acar Arslan E. Çocuklarda *Mycoplasma pneumoniae* enfeksiyonunun nörolojik komplikasyonları. Pediatr Inf 2019;13(2):85-91

Öz

Giriş: *Mycoplasma pneumoniae*'nin en sık neden olduğu ekstrapulmoner hastalıklardan biri nörolojik hastalıklardır. Menenjit, meningoensefalit, serebellit, polinöropati, akut diseminan ensefalomyelit (ADEM), inme, transvers miyelit, Guillain-Barre sendromu, myasthenia gravis (MG), periferik nöropati gibi nörolojik hastalıklara neden olabilir. *M. pneumoniae* ilişkili nörolojik hastalıkların patogenezi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, immün aracılı veya mikroorganizmanın direkt invazyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu çalışmada *M. pneumoniae* ilişkili farklı nörolojik tutulumu olan dokuz çocuk hasta sunuldu.

Gereç ve Yöntemler: Serum *M. pneumoniae* immünglobulin M (IgM) pozitifliği olan hastalar geriye dönük olarak tarandı. Santral sinir sistemi tutulumu olan hastaların demografik özellikleri, klinik, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Serumda *M. pneumoniae* IgM pozitifliği saptanan 107 hastanın 12'sinde nörolojik tutulum tespit edildi. Önceden var olan, nörolojik hastalıkları nedeniyle üç hasta çalışma dışı bırakıldı. Nörolojik tutulumu olan olguların dördü kız, beşi erkek olup, yaşları 3-12 yaş arasında idi. Dört olgu aseptik menenjit, bir olgu meningoensefalit, bir olgu ADEM, bir olgu serebellit, bir olgu serebellar ataksi, bir olgu MG tanısı aldı.

Sonuç: *M. pneumoniae* başlıca solunum sistemi patojeni olarak bilinmesine rağmen çok çeşitli nörolojik hastalıklara da neden olmaktadır. Solunum sistemi semptom ve bulguları olsun olmasın nörolojik tutulumla karşılaşılan hastalarda *M. pneumoniae* etken olarak araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: *Mycoplasma pneumoniae*, çocuk, ekstrapulmoner tutulum

Abstract

Objective: One of the most common extra pulmonary diseases of *Mycoplasma pneumoniae* is neurologic disorders. It may cause neurological diseases such as meningitis, meningoencephalitis, cerebellitis, polyneuropathy, acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), stroke, transverse myelitis, Guillain-Barre syndrome, myasthenia gravis (MG), peripheral neuropathy. Although the pathogenesis of *M. pneumoniae*-associated neurological diseases cannot be fully elucidated, it is thought to be mediated by immune mediated or direct invasion of the microorganism. In this study, nine children with *M. pneumoniae* associated different neurological involvement were presented.

Material and Methods: Patients with serum *M. pneumoniae* immunoglobulin M (IgM) positive were retrospectively reviewed. Demographic, clinic, laboratory and imaging results of patients with central nervous system involvement were evaluated.

Results: Neurological disorders was detected in 12 of 107 patients with serum *M. pneumoniae* IgM positive. Three patients were excluded due to pre-existing neurological disorders. Four of the patients with neurological involvement were female and five were male. Age of the patients was between 3-12 years. Four cases were aseptic meningitis, one case meningoencephalitis, one case ADEM, one case cerebellitis, one case cerebellar ataxia, one case MG.

Conclusion: Although *M. pneumoniae* is known as the main respiratory pathogen, it also causes a variety of neurological disorders. *M. pneumoniae* should be investigated in patients with neurological involvement whether or not there are signs and symptoms of the respiratory system.

Keywords: *Mycoplasma pneumoniae*, children, neurologic complications

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Zeynep Gökçe Gayretli Aydın

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
Trabzon-Türkiye

E-mail: zggayretli@gmail.com

Geliş Tarihi: 03.01.2019

Kabul Tarihi: 20.04.2019

Giriş

Mycoplasma pneumoniae, hücre duvarı olmayan, farenjit, pnömoni, trakeobronşit gibi başlıca solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan atipik bir bakteridir. İnsandan insana damlacık yolu ile bulaşıp, epitel hücrelerine filamentöz yapıları ile yapışarak solunum sistemini enfekte eder. Solunum sistemi enfeksiyonları dışında *M. pneumoniae*; hemolitik anemi, poliartrit, eritema multiforme, hepatik, kardiyak ve nörolojik hastalıklar olmak üzere %25 oranında çeşitli ekstrapulmoner hastalıklara da neden olmaktadır (1). En sık görülen ekstrapulmoner hastalıklardan biri nörolojik hastalıklardır (2). Menenjit, meningoensefalit, serebellit, polinöropati, akut diseminensefalomiyelit (ADEM), inme, transvers miyelit (TM), Guillain-Barre sendromu (GBS), myastenia gravis (MG), periferik nöropati gibi nörolojik tutulum tüm *M. pneumoniae* enfeksiyonları arasında 1/1000 oranında bildirilmiştir (1,3). Bu olguların çoğunda *M. pneumoniae* tanısı serolojik test sonuçlarına göre konulur. *M. pneumoniae* ilişkili nörolojik hastalıkların patogenezi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, immün aracı veya mikroorganizmanın direkt invazyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (1). Bu çalışmada *M. pneumoniae* ilişkili farklı nörolojik tutulumu olan dokuz çocuk hasta sunuldu.

Gereç ve Yöntemler

Temmuz 2015-Ağustos 2018 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'nde takip edilen serum *M. pneumoniae* immünglobulin M (IgM) pozitifliği olan hastalar geriye dönük olarak tarandı. *M. pneumoniae* serolojisi akut dönemde serumda ve mümkünse konvalesan serumda *M. pneumoniae* spesifik IgM ve immünglobulin G (IgG) enzim immün assay yöntemi kullanılarak bakıldı. Akut dönemde ve hastalık başladıktan 7 gün-3 hafta sonra, konvalesan dönemde alınan serumlarda IgG titresinde dört kat ve üzeri artış *M. pneumoniae* enfeksiyonu için tanısal kabul edildi. Solunum sisteminden alınan sürüntü örneğinde real time polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile *M. pneumoniae* DNA bakıldı. Olgular uzamış öksürük, pnömoni, parapnömonik efüzyon, artrit, hemolitik anemi ve santral sinir sistemi (SSS) tutulumu olarak gruplandı. SSS tutulumu olan hastalar demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları eşliğinde değerlendirildi. Beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinde enterovirus, parechovirus, herpes simplex-1, herpes simplex-2 ve varicella zoster virus (VZV) varlığı multipleks real time PCR (RT-PCR) kitleri (BioGX, Hollanda) kullanılarak RT-PCR cihazında (BD MAX System, ABD) gerçekleştirildi. BOS'ta *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* için PCR ile bakteri DNA'sı çalışıldı. Olguların BOS örneğinde *M. pneumoniae* PCR testi çalışılmadı.

M. pneumoniae ilişkili aseptik menenjit, BOS'ta protein yüksekliği ve pleositoz olması ve diğer aseptik menenjit et-

kenlerinin dışlanması ile tanımlandı. Ensefalit; ≥ 24 saat süren ensefalopati (bilinç değişikliği, letarji, irritabilite veya kişilik değişikliği) ile ateş, nöbet, fokal nörolojik bulgular, BOS'ta pleositoz varlığı, ensefalit düşündürülen elektroensefalografi ve görüntüleme bulgularından iki veya daha fazlasının olması ile tanımlandı. ADEM klinik, nörolojik muayene, hastalık anı ve kontroldeki kraniyal görüntüleme karakteristiği, BOS bulgularına göre; GBS, klinik, nörolojik muayene, BOS'ta albümin disosiyasyon, elektromiyografi (EMG) bulgularına göre, MG, tipik klinik öykü, muayene, tipik pridostigmin bromür yanıtı ve asetilkolin reseptör (AChR) antikör pozitifliğine göre; serebellit klinik, muayene, radyolojik görüntüleme bulgularına göre tanımlandı. ADEM'in nöromiyelitis optika (NMO)'dan ayrımı için NMO antikoru gönderilerek negatifliği gösterildi. Olgu 5'in ayırıcı tanısında otoimmün ensefalit yer aldığı için, bu olgu için ayrıca otoimmün panel de gönderildi. Postenfeksiyöz serebellar ataksi, öykü, serebellar ataksinin doğası, hastanın klinik bulgusu, BOS bulguları ve semptom iyileşme döneminin özelliklerine göre konuldu.

Bulgular

Serumda *M. pneumoniae* IgM pozitifliği saptananan 107 hastanın 30'unda uzamış öksürük, 52'sinde pnömoni, sekizinde parapnömonik efüzyon, üçünde artrit, ikisinde hemolitik anemi, 12'sinde nörolojik tutulum tespit edildi. Önceden var olan, nörolojik hastalıkları nedeni ile üç hasta çalışma dışı bırakıldı. Nörolojik tutulumu olan olguların dördü kız, beşi erkek olup, yaşları 3-12 arasında idi. Dört olgu aseptik menenjit, bir olgu meningoensefalit, bir olgu ADEM, bir olgu serebellit, bir olgu postenfeksiyöz serebellar ataksi ve bir olgu MG tanısı aldı.

Olgu 1, 2, 3 ve 4

Dört hasta ateş, kusma, baş ağrısı şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenelerinde ense sertliği, Kernig ve Brudzinski bulguları vardı. Hastaların sadece birinde solunum sistemi semptomları ve pnömoni vardı. BOS incelemesinde Thoma lamında $> 100/\text{mm}^3$ hücre, protein yüksek, eş zamanlı kan şekere göre BOS glukozu normaldi. Hastalar aseptik menenjit tanısıyla çocuk enfeksiyon servisine yatırıldı. BOS'tan herpes simpleks virüs tip (HSV) 1 ve 2, enterovirüs, parechovirüs, Batı Nil virüsü, *Listeria monocytogenes*, *Borrelia burgdorferi*, pnömokok, meningokok, *H. influenzae* B PCR gönderildi. Hastalara seftriakson, asiklovir ve klaritromisin tedavisi başlandı. BOS HSV tip 1 ve 2 PCR negatif sonuçlanınca asiklovir tedavisi, BOS kültüründe üreme olmayınca seftriakson tedavisi kesildi. Akut serum örneğinde *M. pneumoniae* IgM [hastaların sırasıyla; 1.18 Index, 1.27 Index, 1.2 Index, 1.7 Index (< 0.9 negatif)], konvalesan serum örneğinde IgG titresinde ≥ 4 artış saptandı. Solunum sistemi sürüntü örneğinde *M. pneumoniae* PCR pozitifliği saptandı. Klaritromisin tedavisi

14 güne tamamlandı. Hastaların poliklinik takiplerinde ek problemleri olmadı.

Olgu 5

On iki yaşında erkek hasta ateş, baş ağrısı, kusma ve yere düşme şikayetleri ile başvurdu. Çocuk acil serviste takibi sırasında 2-3 dakika dalma şeklinde nöbeti oldu. Hastanın BOS incelemesinde Thoma lamında $240/\text{mm}^3$ beyaz küre, Giemsa boyamada lenfosit hakimiyeti görüldü. BOS proteini 46 mg/dL, glukoz 64 mg/dL (eş zamanlı kan şekeri 92 mg/dL) idi. BOS'tan HSV1 ve HSV2, enterovirüs, parechovirüs, Batı Nil virüsü, *L. monocytogenes*, *B. burgdorferi*, pnomokok, meningokok, *H. influenzae* B PCR ve serumdan *M. pneumoniae* IgM ve IgG gönderildi. Hasta meningoensefalit tanısı ile çocuk enfeksiyon servisine yatırıldı. Hastaya seftriakson, asiklovir, klaritromisin tedavileri başlandı. Kontrastlı kraniyal magnetik rezonans görüntülemesinde (MRG) bilateral lentiform nükleuslarda T1A'da hafif hipointens, T2 ve FLAIR sekansında hiperintens simetrik lezyonlar saptandı. İntravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrasında alınan kesitlerde serebral sulkuslarda kontrast boyanma izlenmekte olup leptomenenjit ile uyumlu olduğu raporlandı. Servis takibinde jeneralize tonik klonik nöbetleri olan hastaya levitirasetam yükleyip idameye geçildi. Nöbetleri halen devam eden hastaya midazolam infüzyonu ve fenitoin başlandı. 1g/kg intravenöz immünoglobülin (IVIG) tedavisi verildi. BOS ve kandan gönderilen AMPA 1, 2, ANTI CASPR2, ANTI LGI, ANTI GABA ve otoimmün ensefalit paneli negatif sonuçlandı. Akut serum örneğinde *M. pneumoniae* IgM (1.23 Index) ve Ig G (2.1 Index) pozitiflik saptandı. IVIG tedavisi aldığı için konvalesan serumda *M. pneumoniae* serolojisi gönderilmedi. Seftriakson ve asiklovir tedavisi kesilen hastanın klaritromisin tedavisi 14 güne tamamlandı. Üç ay sonra kontrol kraniyal MRG'de önceki MRG ile karşılaştırıldığında bilateral lentiform nükleuslarda izlenen sinyal intensite artışının kaybolduğu görüldü. *M. pneumoniae* IgM negatifleşip IgG titresinde artış saptandı. Poliklinik takiplerinde ek problemi olmayan hasta levitirasetam ve fenitoin tedavisine devam ediyor.

Olgu 6

Sekiz yaşında kız hasta son iki haftadır baş ağrısı, ateş, burun akıntısı ve tıkanıklığı, halsizlik ve dengesizlik şikayeti ile başvurdu. Nörolojik muayenesinde dismetrisi olduğu, tek çizgide ardışık adımlamada beceriksiz olduğu saptandı. BOS incelemesinde Thoma lamında $70/\text{mm}^3$ beyaz küre (Giemsa boyamada lenfosit hakimiyeti görüldü), glukoz 65 mg/dL (eş zamanlı kan şekeri 90 mg/dL), protein 34 mg/dL idi. Hastaya seftriakson, asiklovir ve klaritromisin tedavisi başlandı. Kraniyal MRG'de, FLAIR sekansında, sağ serebellar hemisferde düzensiz sınırlı, hiperintens, giral tarzda kontrastlanan, ön arka çapı yaklaşık 3.5 cm ölçülen, serebellit ile uyumlu lezyon

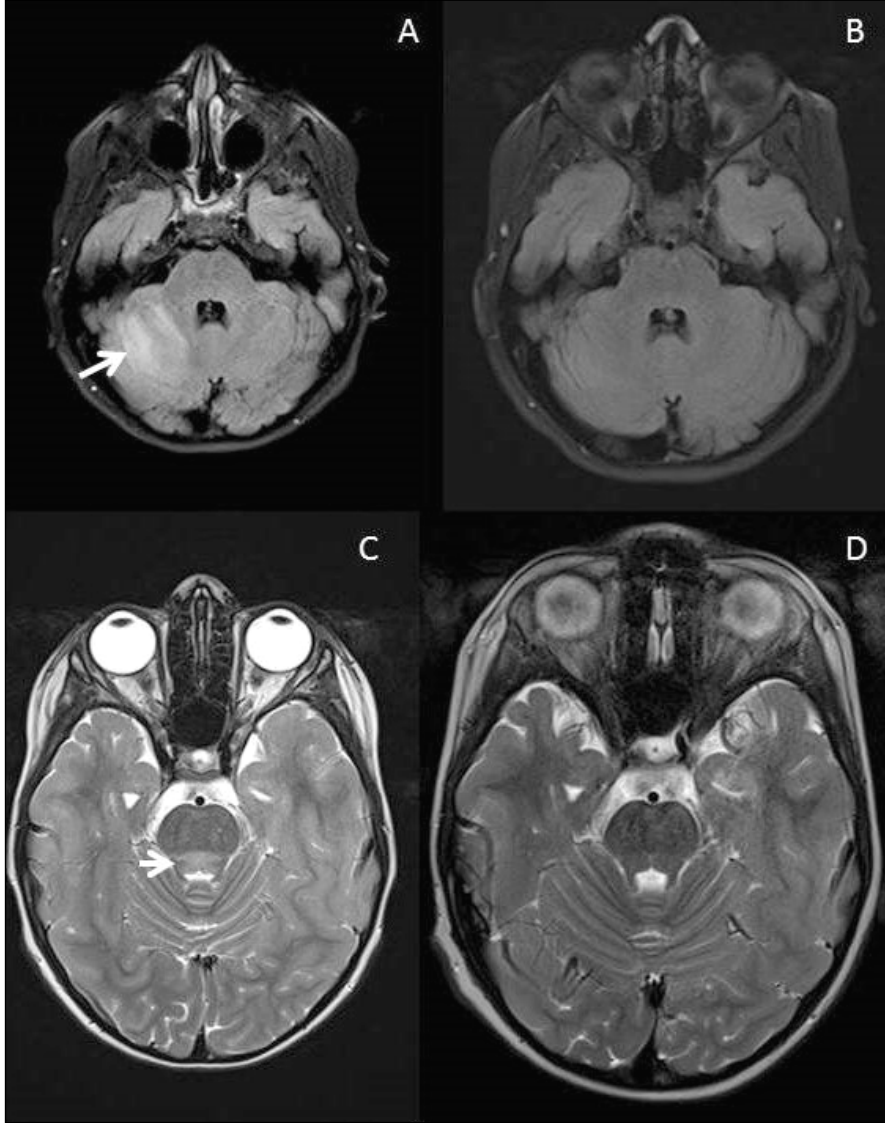
tespit edildi (Resim 1A). Hastaya steroid tedavisi başlandı. BOS'tan HSV1 ve 2, VZV, enterovirüs, parechovirüs, Batı Nil virüsü, *L. monocytogenes*, *B. burgdorferi*, pnomokok, meningokok, *H. influenzae* B PCR negatif sonuçlandı. BOS kültüründe üreme olmadı. Asiklovir ve seftriakson tedavisi kesildi. Akut serum örneğinde *M. pneumoniae* IgM'de (1.84 Index) pozitiflik, konvalesan serum örneğinde IgG'de ≥ 4 kat artış saptandı. Klaritromisin tedavisi 14 güne tamamlandı. Hastanın üçüncü aydaki nörolojik muayenesi tamamen normal olup, kontrol kraniyal MRG'sinde sağ serebellar hemisferdeki lezyonun tamamen kaybolduğu görüldü (Resim 1B).

Olgu 7

Altı yaşında erkek olgu, başvurudan üç dört saat önce başlayan baş dönmesi, çift görme, dengesiz yürüme şikayeti ile getirildi. Olgunun iki hafta önce ateş, burun tıkanıklığı, kuru öksürük şikayetlerinin olduğu öğrenildi. Nörolojik muayenesinde, geniş tabanlı yürüdüğü, desteksiz olduğunda önemli ölçüde sendelediği ve desteksiz oturamadığı gözlemlendi. Sadece tek sözcükler ile anlaşılabilen dizartrik konuşması mevcut idi. Derin tendon refleksleri, bilareta (+++) alınmakta olup dismetri ve disdiadokinezisi vardı. Kraniyal MRG'de, FLAIR kesitlerinde, sağ temporal lob insular kortekste, sağ talamusta, pons tegmentum kesiminde sinyal artışı izlenmekte idi (Resim 1C). BOS proteini yüksek (65 mg/dL), glukozu normal olup Thoma lamında 10 beyaz küre/ mm^3 vardı. BOS'tan gönderilen HSV1 ve HSV2, enterovirüs, parechovirüs, Batı Nil virüsü, *L. monocytogenes*, *B. burgdorferi*, pnomokok, meningokok, *H. influenzae* B PCR negatif sonuçlandı. Klinik, laboratuvar, radyolojik görüntüleme ile beyin sapı tutulumu ile giden ADEM düşünüldü. Seftriakson, klaritromisin, asiklovir, IVIG ve akabinde pulse metilprednizolon tedavisi verildi. Akut serum örneğinde *M. pneumoniae* IgM (1.64 Index) ve IgG'de (2.4) pozitiflik saptandı. IVIG tedavisi aldığı için konvalesan serumda *M. pneumoniae* serolojisi gönderilmedi. Klaritromisin tedavisi 14 güne tamamlanarak kesildi. Olgunun tedaviden bir hafta sonraki nörolojik muayenesi normal olup, bir ay sonraki radyolojik görüntülemesinde ponstaki silik T2 sinyal artışı dışında tamamen normal olduğu tespit edildi. Serum *M. pneumoniae* IgM negatifleşip IgG titresinde artış görüldü.

Olgu 8

İki yaşındaki erkek hasta, bir haftadır devam eden ateş ve üst solunum yolu enfeksiyonu ve yeni başlayan yürümede dengesizlik ile başvurdu. Nörolojik muayenesinde ataksisinin olduğu, destek ile oturduğu, ancak aralıklı destekler ile 10 saniyeden fazla ayakta durabildiği, tek çizgi pozisyonunda yürümesinin beceriksiz olduğu kaydedildi. Belirgin konuşma bozukluğu olmayıp, parmak burun takibinde tremoru olmadığı görüldü. BOS bulguları normaldi. Kraniospinal MRG'si normaldi. Olgu serebellar ataksi tanısı ile çocuk enfeksiyon



Resim 1. (A) Altı numaralı olgunun, kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG), aksiyal FLAIR sekansında, sağ serebellar hemisferde düzensiz sınırlı, ön-arka çapı yaklaşık 3.5 cm olarak ölçülen hiperintens lezyon görülmektedir (beyaz içi dolu ok). (B) Üç ay sonra elde edilen kontrol MRG'de mevcut lezyonun kaybolduğu izlenmektedir. (C) Yedi numaralı olgunun kranial MRG incelemesinde, axial FLAIR sekansında, pons tegmentum kesiminde görülen T2 sinyal artışının (beyaz içi dolu ok). (D) İki ay sonraki kontrol incelemesinde kaybolduğu görülmektedir.



Resim 2. Dokuz numaralı olgunun pristinamisin öncesi ve sonrası sol göz kapağındaki pitoz görü-

servisine yatırıldı. Seftriakson, klaritromisin tedavisi başlandı. Akut serum örneğinde *M. pneumoniae* IgM'de (2.6 Index) pozitiflik, konvalesan serum örneğinde IgG'de ≥ 4 kat artış saptandı. Solunum sistemi sürüntü örneğinde *M. pneumoniae* PCR pozitifliği saptandı. BOS kültüründe üreme olmayınca seftriakson tedavisi kesildi. Klaritromisin tedavisi 14 güne tamamlandı. On gün sonraki nörolojik muayenesi tamamen normal olup, poliklinik takiplerinde ek problemi olmadı.

Olgu 9

Dört gündür devam eden ateş, burun akıntısı ve tıkanıklığı, yorgunluk, halsizlik şikayetleri olan altı yaşında kız hasta, bir gün öncesinde ani başlayan sol göz kapağı düşüklüğü ile polikliniğe getirildi. Günün sabah veya akşam saatlerine göre bir farklılık olmadığını belirtti. Nörolojik muayenesinde, sol göz kapağında göz açıklığının %75'ini kapatacak şekilde göz kapağında düşüklük saptandı. Bilateral göz hareketleri her yöne serbest idi. Diğer nörolojik muayene bulguları doğaldı. Kranial MRG normal idi. Akut serum örneğinde *M. pneumoniae* IgM'de (2.2 Index) pozitiflik, konvalesan serum örneğinde IgG titresinde ≥ 4 kat artış saptandı. Solunum sistemi sürüntü örneğinde *M. pneumoniae* PCR pozitifliği saptandı. Olguya klaritromisin tedavisi başlandı. Üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları tamamen düzelmesine rağmen sol gözdeki pitozda gerileme olmadı. Tek lif elektromiyografiye koopere olamadı. Olguya pridostigmin bromür 3 x 60 mg olacak şekilde başlandı. Kırk sekiz saat sonra pitozun belirgin ölçüde düzeldiği kaydedildi (Resim 2). Pridostigmin tedavisine devam edildi. AchR antikoru pozitif olarak saptandı.

Tartışma

M. pneumoniae, solunum yolu enfeksiyonu seyri sırasında veya sonrasında nörolojik sistem hastalıklarına neden olan önemli bir patojendir. *M. pneumoniae* enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatan hastaların %11.5'inde *M. pneumoniae* ilişkili nörolojik komplikasyonlar görülmektedir (4). *M. pneumoniae*'nin ekstra pulmoner hastalıkları çocuklarda erişkinlerden daha sık görülmektedir (1). Nörolojik bozukluklara neden olan patogeneze tam olarak halen bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda üç farklı mekanizma ile patogeneze açıklanmaya çalışılmıştır. İlk olarak SSS'ye *M. pneumoniae*'nin direkt invazyonu, ikincisi indirek olarak otoimmün mekanizmalar ve son olarak da direkt ve indirek bir mekanizma ile gerçekleşen vaskülit veya trombotik vasküler oklüzyonların gerçekleştiği vasküler tip, nörolojik tutulumun patogenezi açıklayan mekanizmalardır (5).

Ensefalit *M. pneumoniae*'nin neden olduğu en sık ekstrapulmoner nörolojik hastalıktır (%5-10) (6). Yapılan çalışmalarda *M. pneumoniae* ilişkili ensefalit olgularının en fazla 2/3'ünde solunum sistemi semptomları olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle *M. pneumoniae* enfeksiyonu, akut ensefalit tanısı alan,

solunum sistemi semptom ve bulguları olmayan olgularda da düşünülmelidir. Klinik olarak aseptik menenjit düşünülen çocuklarda rutin olarak *M. pneumoniae* testi yapılmadığından ve kendi kendini sınırlayan bir durum olduğundan tanı alamayan olgular vardır. Bu nedenle *M. pneumoniae* menenjitinin nadir görüldüğü düşünülmektedir (4). *M. pneumoniae*'nin direkt invazyonu sonucu gelişen nörolojik hastalıklar enfeksiyonun ilk yedi gününde meydana gelir (6). *M. pneumoniae*, ensefalit ve menenjiti olan çocukların BOS'unda PCR ile gösterilmiştir. Bu da *M. pneumoniae*'nin direkt invazyon sonucu menenjit ve ensefalite neden olduğunu açıklamaktadır. Ancak serolojik olarak tanı konulan, BOS'ta *M. pneumoniae* tespit edilemeyen ensefalit, menenjit olguları da literatürde mevcuttur (7-9). Bazı çalışmalar *M. pneumoniae* ensefalitinin hem direkt hem de otoimmün mekanizmalar sonucu geliştiğini ileri sürmüşlerdir. *M. pneumoniae* ensefaliti olan 111 olgunun sadece ikisinde BOS'ta *M. pneumoniae* DNA'sı tespit edilmiştir (10). DNA saptanamaması ve solunum semptomlarından sonra latent peryodun olması ensefalit patogenezinde otoimmün mekanizmaların da yer alabileceğini göstermektedir (1,11). Bazı ensefalit olgularında solunum sistemi *M. pneumoniae* enfeksiyonunun laboratuvar doğrulaması zordur. Kültürü komplike ve yavaştır. Akut ve konvalesan fazda serumda bakılan serolojik testler altın standart olarak düşünülmektedir. Bu durum geriye yönelik tanı konulabileceği için akut dönemdeki tanıda sınırlama getirmektedir. Akut faz seroloji ile birlikte *M. pneumoniae* DNA'sını tespit eden moleküler testlerin birlikte kullanılması önerilmektedir (12). Bu çalışmada sunulan ilk dört olguda serumda serolojik olarak ve solunum sistemi sürüntü örneklerinde PCR ile *M. pneumoniae* enfeksiyonu gösterildi. Neden olabilecek diğer tüm etkenler dışlanarak *M. pneumoniae*'nin direkt invazyon sonucu menenjite neden olduğu düşünüldü.

M. pneumoniae ilişkili serebellit, kranial ve periferik nöropati, ADEM, TM patogenezinde indirek etkili otoimmün mekanizmalar sorumlu tutulmuştur. ADEM genellikle çocuklarda görülen immün aracılı monofazik demyelinizan bir hastalıktır. BOS veya solunum sistemi sürüntü örneğinde PCR ile *M. pneumoniae* tespit edilen 365 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada 42 olguda *M. pneumoniae* ilişkili nörolojik hastalık tanısı konulmuştur. Bu hastaların %52'si ensefalit, %12'si ADEM, %12'si TM ve %10'u serebellit idi. ADEM tanısı alan hastaların > 7 gün öncesinde solunum sistemi şikayetleri olduğu belirtilmişti (4). Yine literatürde *M. pneumoniae* ilişkili ADEM olguları tanımlanmıştır. Bu hastaların tanılarında serumda serolojik testlerle *M. pneumoniae* antikoru gösterilmiştir. Çoğu hasta BOS ve solunum yollarında *M. pneumoniae* PCR ile DNA tespit edilemediği ve solunum sistemi semptomları ile nörolojik semptomlar arasında belirli bir süre olduğu için patogeneze otoimmün mekanizma suçlanmaktadır (13). Ancak *M. pneumoniae* ile ilişkili ADEM tanısı alan bir hastanın BOS'unda *M.*

pneumoniae DNA'sının tespit edilmesi, ADEM tanılı beş yaşındaki bir çocuğun ise beyin biyopsi materyalinde *M. pneumoniae* DNA'sının tespit edilmesi patogenezin halen tam olarak açıklanamadığını göstermektedir (14,15). Olgu yedideki ADEM tanılı hastanın da iki hafta öncesinde solunum sistemi semptomları olması ve serolojik olarak *M. pneumoniae* enfeksiyonu tanısının konulması indirekt mekanizma ile açıklanabilir. Serebellit tanısı alan hastaların birinde latent periyod olmakla birlikte, diğerinde latent periyod olmayıp serolojik yanıt yanında solunum sistemi örneğinde *M. pneumoniae* DNA'sı PCR ile tespit edildi. Görülüyor ki direkt invazyon da, otoimmün indirekt mekanizma da serebellit tablosuna yol açmış olabilir.

M. pneumoniae ilişkili MG olguları literatürde oldukça az bildirilmiştir. *M. pneumoniae* enfeksiyonu ile MG arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek yeterli bilgi bulunmamaktadır. Neden sonuç ilişkisi olarak, enfeksiyöz ajanın antijenik yapısı ile asetilkolin reseptörünün moleküler olarak benzerliği öngörülmüştür. Ülkemizden, MG'li bir çocuk olgunun *M. pneumoniae* enfeksiyonu ile hastalığının başlangıcının tetiklendiği bildirilmiştir (2). Son yıllarda, Japonya'da gerçekleştirilen epidemiyolojik bir çalışmada, Anti-Ach reseptör antikör düzeylerinin, kantitatif olarak, *M. pneumoniae* ve influenza virüsü ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Çalışmada hastalığın oluşmasını tetikleyen çevresel etkenler arasında, diğer enfeksiyöz etkenler ile karşılaştırıldığında, özellikle *M. pneumoniae* ve influenza'nın etkisinin belirgin olduğu ifade edilmiştir (16). Sunulan hastada da solunum sistemi semptomlarının varlığı ile birlikte serolojik ve moleküler testlerle *M. pneumoniae* enfeksiyonunun gösterilmesi, MG nedeninin *M. pneumoniae* enfeksiyonu olabileceğini düşündürdü.

M. pneumoniae ilişkili nörolojik hastalıkların nasıl tedavi edileceği tartışmalıdır. Çalışmaların çoğunda hastalığın türü ve patogenezinin bağımsız olarak sistemik antibiyotik tedavisinin uygulanması gerektiği önerilmektedir. Özellikle patogeneze direkt etkili SSS hasarı oluşturan erken başlangıçlı olgularda, mikroorganizmanın sitolitik aktivitesinden korumak ve sitokin, kemokin üreterek immün sistemi aktive etmesini engellemek için antibiyotik tedavisi gerekmektedir. Geç başlangıçlı otoimmün mekanizmaların rol aldığı olgularda *M. pneumoniae*'nin solunum yollarından eradikasyonu otoimmüniteyi ve onunla ilgili gelişebilecek olayları kesintiye uğratabilir (1). Bu nedenle bu hastalarda da antibiyotik tedavisi gerekmektedir. Hastaların hepsine sistemik klaritromisin tedavisi verildi. Ayrıca makrolidler güçlü immünmodülatuar ilaçlar olup pro-inflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin sentez ve/veya sekresyonunu düzenleyerek immün sistemin aktivasyonunu artırabilir veya azaltabilir (17). Şüpheli veya kanıtlanmış akut şiddetli inflamasyonla karakterize hastalıklar steroid ve/veya IVIG ile tedavi edilirler. Refraktör olgularda plazma değişimi yapılabilir. Plazma değişiminin de etkisiz olduğu hastalarda

immünsüpresif ve biyolojik ajanlar kullanılabilir. Patogenez tam olarak bilinmediği için *M. pneumoniae* ilişkili nörolojik hastalıkların tedavisi de tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda IVIG, steroid ve/veya plazmaferezden fayda gören hastalar olup, yazarlar bu tedavilerin kullanılmasını desteklemişlerdir (4). Ensefalit, serebellit, ADEM tanısı alan hastalara antibiyotik tedavisinin yanında IVIG ve steroid tedavisi verildi. Beyin, beyin sapı ve serebellumda tutulum olması, hastaların IVIG ve steroid tedavisi ile hızla düzelmesi patogeneze otoimmün mekanizmanın olduğunu desteklemektedir.

Sonuç olarak *M. pneumoniae* başlıca solunum sistemi patojeni olarak bilinmesine rağmen çok çeşitli nörolojik hastalıklara da neden olmaktadır. Hatta solunum sistemi belirtilerinin olmadığı nörolojik hastalıklarda da etken olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle solunum sistemi semptom ve bulguları olsun olmasın nörolojik tutulumla karşımıza çıkan hastalarda *M. pneumoniae* etken olarak araştırılmalıdır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışmanın retrospektif yapısı nedeniyle etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onamı: Sunulan olgulardan ve ailelerinden onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - ZGGA; Tasarım - ZGGA, EAA; Denetleme - ZGGA, EAA; Kaynaklar - ZGGA, EAA; Malzemeler - ZGGA, EAA; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - ZGGA; Analiz ve/veya Yorum - ZGGA, EAA; Literatür Taraması - ZGGA, EAA; Yazıyı Yazan - ZGGA, EAA; Eleştirel İnceleme - ZGGA, EAA.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. D'Alonzo R, Mencaroni E, Di Genova L, Laino D, Principi N, Esposito S. Pathogenesis and treatment of neurologic diseases associated with *mycoplasma pneumoniae* infection. *Front Microbiol* 2018;9:2751.
2. Yiş U, Kural SH, Cakmakçı H, Dirik E. *Mycoplasma pneumoniae*: nervous system complications in childhood and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2008;167:973-8.
3. Koskiniemi M. CNS manifestations associated with *Mycoplasma pneumoniae* infections: summary of cases at the University of Helsinki and review. *Clin Infect Dis* 1993;17:52-7.
4. Al-Zaidy SA, MacGregor D, Mahant S, Richardson SE, Bitnun A. Neurological Complications of PCR-Proven *M. pneumoniae* Infections in Children: Prodromal Illness Duration May Reflect Pathogenetic Mechanism. *Clin Infect Dis* 2015;61:1092-8.
5. Narita M. Pathogenesis of extrapulmonary manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection with special reference to pneumonia. *J Infect Chemother* 2010;16:162-9.
6. Meyer Sauteur PM, Streuli JC, Iff T, Goetschel P. *Mycoplasma pneumoniae*-associated encephalitis in childhood--nervous system disorder during or after a respiratory tract infection. *Klin Padiatr* 2011;223:209-13.

7. Abele-Horn M, Franck W, Busch U, Nitschko H, Roos R, Heesemann J. Transverse myelitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 1998;26:909-12.
8. Narita M, Itakura O, Matsuzono Y, Togashi T. Analysis of mycoplasmal central nervous system involvement by polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:236-7.
9. Narita M, Matsuzono Y, Togashi T, Kajii N. DNA diagnosis of central nervous system infection by *Mycoplasma pneumoniae*. *Pediatrics* 1992;90:250-3.
10. Christie LJ, Honarmand S, Talkington DF, Gavali SS, Preas C, Pan CY, et al. Pediatric encephalitis: what is the role of *Mycoplasma pneumoniae*? *Pediatrics* 2007;120:305-13.
11. Daxboeck F, Blacky A, Seidl R, Krause R, Assadian O. Diagnosis, treatment, and prognosis of *Mycoplasma pneumoniae* childhood encephalitis: systematic review of 58 cases. *J Child Neurol* 2004;19:865-71.
12. Qu J, Gu L, Wu J, Dong J, Pu Z, Gao Y, et al. Accuracy of IgM antibody testing, FQ-PCR and culture in laboratory diagnosis of acute infection by *Mycoplasma pneumoniae* in adults and adolescents with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2013;13:172.
13. Schmucker RD, Ehret A, Marshall GS. Cerebellitis and acute obstructive hydrocephalus associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:529-32.
14. Matsumoto N, Takahashi S, Toriumi N, Sarashina T, Makita Y, Tachibana Y, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in an infant with incontinentia pigmenti. *Brain Dev* 2009;31:625-8.
15. Cadario ME, Ellis A, Garea M, Cairnie A, Mistchenko A, García Roig C, et al. Acute disseminated encephalomyelitis due to *Mycoplasma pneumoniae* in a previously healthy boy. *Rev Argent Microbiol* 2018.
16. Iwasa K, Yoshikawa H, Hamaguchi T, Sakai K, Shinohara-Noguchi M, Samuraki M. Time-series analysis: variation of anti-acetylcholine receptor antibody titer in myasthenia gravis is related to incidence of *Mycoplasma pneumoniae* and influenza virus infections. *Neurol Res* 2018;40:102-9.
17. Kwiatkowska B, Maślińska M. Macrolide therapy in chronic inflammatory diseases. *Mediators Inflamm* 2012:636157.