

Mycoplasma pneumoniae Enfeksiyonunun Yol Açtığı Akut Dissemine Ensefalomyelit Olgusu

A Case of Acute Disseminated Encephalomyelitis Secondary to *Mycoplasma pneumoniae* Infection

Hatice Gamze POYRAZOĞLU,^a
Mehmet CANPOLAT,^a
Hakan GÜMÜŞ,^a
Hüseyin PER,^a
Sefer KUMANDAŞ,^a
Selim DOĞANAY^b

^aPediyatrik Nöroloji BD,
^bPediyatrik Radyoloji BD,
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kayseri

Geliş Tarihi/Received: 22.07.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 19.04.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Hatice Gamze POYRAZOĞLU
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Pediyatrik Nöroloji BD, Kayseri,
TÜRKİYE/TURKEY
hgpyozoglu@yahoo.com

ÖZET Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), daha çok çocukluk döneminde görülen, santral sinir sisteminin inflamatuvar, demiyelinizan bir hastalığıdır. Çocukluk çağındaki ADEM olgularının yaklaşık dörtte üçünde öncesinde viral hastalık veya aşılama öyküsü bulunur. *Mycoplasma pneumoniae* üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olan önemli bir etkenidir. Bununla birlikte; meningoensefalit, ensefalit, ADEM, transvers miyelit, beyinde infarkt ve Gullian-Barre sendromu gibi solunum sistemi dışında da bazı klinik tablo ve komplikasyonlara yol açabilmektedir. Tanı, klinik ve radyolojik bulgulara dayanır. Beynin manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmesi uygun bir seçenektir. Özellikle ak madde değişikliklerini gösterir. Buna ilaveten gri madde tutulumu da olabilmektedir. Burada, *M. pneumoniae* enfeksiyonu sonucu ADEM oluşan bir olguyu sunduk. Sonuç olarak, *M. pneumoniae* enfeksiyonu ADEM'de etiyolojik bir faktör olarak düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk; ensefalomyelit, akut dissemine; *Mycoplasma pneumoniae*

ABSTRACT Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system that predominantly affects children. ADEM documented prodromal viral illness, or vaccination history is present in approximately three-quarters of the subjects in childhood. *Mycoplasma pneumoniae* is an important agent causing the lower and upper respiratory system infections. However, it may result in some complications and clinical conditions including meningoencephalitis, encephalitis, transverse myelitis, ADEM, cerebral infarction and Gullian-Barre syndrome. Diagnosis is based on clinical and radiological findings. Evaluation of the brain by magnetic resonance imaging is the proper choice. It typically demonstrates white matter changes. In addition, grey matter may be involved as well. Here, we present a case with ADEM secondary to *M. pneumoniae* infection. Finally, *M. pneumoniae* should be considered as an etiologic factor in ADEM.

Key Words: Child; encephalomyelitis, acute disseminated; *Mycoplasma pneumoniae*

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2012;21(4):247-51

Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), özellikle subkortikal ak maddeyi tutan, genellikle çocuklar ve genç erişkinlerde ortaya çıkan, inflamatuvar, demiyelinizan bir hastalıktır. Hastalık tipik olarak aşılama veya viral enfeksiyondan birkaç gün veya hafta içinde ani olarak ortaya çıkar ve nörolojik bulgularla kendini gösterir. Postenfeksiyöz veya postvaksinal ensefalomyelit olarak da bilinir.¹ Viral ajanlardan en sık rubella, kabakulak, kızamık, herpes simpleks, suçiçeği, aşılarından özellikle

kuduz aşısı başta olmak üzere tetanoz, difteri, kızamık ve hepatit B aşılı, bakteriyel enfeksiyonlardan ise en sık mikoplazma enfeksiyonları sorumlu tutulmaktadır.² Hastalar letarjiden komaya kadar değişebilen bilinç değişiklikleri, konvülsiyon, multifokal nörolojik semptomlar, kranial sinir felçleri, hareket bozuklukları, davranış değişiklikleri, irritabilite, depresyon, psikoz gibi çok çeşitli bulgularla başvurabilirler.^{3,4} ADEM'in epidemiyolojisi ve patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Çocukluk çağında daha sık görülen ADEM'in akut ensefalitlerin yaklaşık %10-15'ini oluşturduğu bildirilmiştir.⁵ Rutin klinik ve laboratuvar yöntemlerle ADEM'i enfeksiyöz nedenli meningoensefalitlerden ayırtetmek güç olabilir. Tanı diğer olası nedenlerin dışlanması, beyin görüntülemesi ve nadiren de nöropatolojik inceleme ile konur.⁶ Bu yazıda, status epileptikus klinik tablosu ile hastaneye getirilen ve mikoplazma enfeksiyonuna bağlı ADEM tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

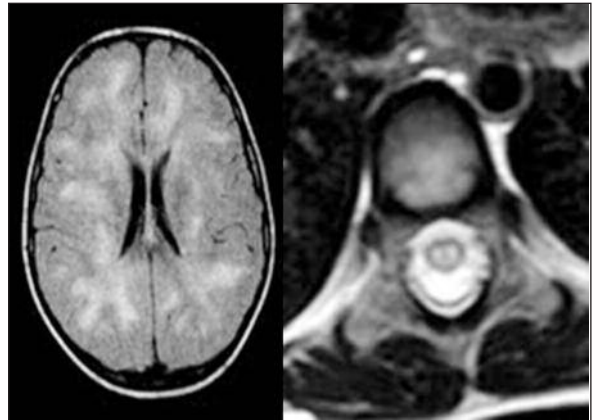
OLGU SUNUMU

Beş yaşında erkek hasta, kollarında titreme, kusma, uykuya meyil ve ateş şikâyeti ile acil servise getirildi. Öyküsünden bir ay önce ateş, öksürük, burun akıntısı şikâyetlerinin başladığı, üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) olduğu söylenerek amoksisilin-klavulanik asit tedavisi verildiği, tedaviye rağmen ateşinin aralıklı devam ettiği, fişkirir tarzda kusmalarının olması ve giderek bilincinin bozulması üzerine hastanemize başvurduğu öğrenildi. Başvuru anındaki değerlendirmede ateşi 38°C, şuur uykuya meyilli, gözlerde kayma, kol ve bacaklarda kasılma tarzında nöbetinin olduğu gözlemlendi.

Hastanın başvuru anındaki fizik muayenesinde; VA: 20 kg (50-75p), boy: 151 cm (90-97p), ateş: 38 °C, kalp tepe atımı:116 dk, tansiyon arteriyel: 90/60 mmHg, genel durumu orta, bilinci letarjik. Pupiller izokorik direkt/indirekt ışık refleksi +/+. Ellerde tremoru ve ense sertliği vardı. Kas tonusu artmış, derin tendon refleksleri canlı, bilateral Babinski işareti pozitif, diğer sistemlerin fizik muayene bulguları normal idi. Tam kan sayımı, biyokimya değerleri ve akciğer grafisi normaldi. Ateş, şuur değişikliği ve dirençli konvülsiyonu olması nedeniyle hastaya lomber ponksiyon yapıldı. Beyin

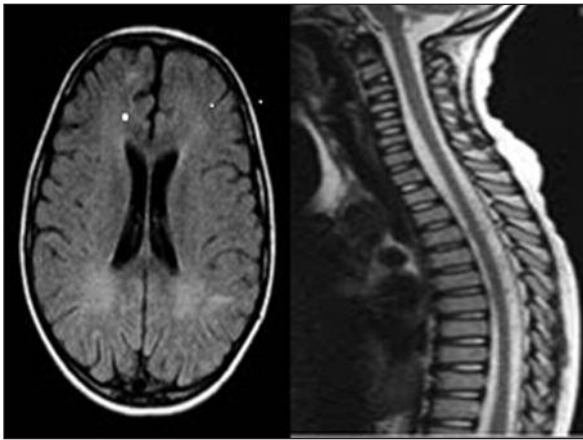
omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde görünüm beraktı ve 5 lenfosit/mm³ görüldü. Protein: 86,6 mg/dL (15-45 mg/dL), glukoz: 51 mg/dL (simültane kan şekerinin 2/3'ü: 40-80 mg/dL), Cl: 129 mEq/L (118-132 mEq/L), simültane kan şekeri: 80 mg/dL (70-90 mg/dL) idi ve beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda kültüründe üreme saptanmadı. BOS ve serumda *Mycoplasma pneumoniae* pnömonia IgG ve IgM pozitif idi. Serum ve BOS'ta sitomegalovirüs (CMV), Epstein Barr virüs (EBV), herpes simpleks virüs (HSV) IgM, borrelia Ig M-IgG, rubella IgM ve toksoplazma IgM (-) idi. Eritrosit sedimentasyon hızı: 30 mm/h (0-20 mm/h). Tandem Mass, idrarda organik asit atılımı, serum amonyak, laktat, piruvat düzeyleri normal bulundu. BOS IgG indeksi normal idi ve oligoklonal bantta patolojik bulgu saptanmadı. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de yaygın serebral, serebellar ve beyinsapını da tutan ve tüm spinal kord boyunca kord santralinde T2 sinyal artışları izlendi. Diffüzyon ağırlıklı görüntülerde difüzyon kısıtlanması yoktu. İntravenöz (iv) kontrast madde enjeksiyonu sonrasında beyin parankiminde ve spinal kordda patolojik kontrast tutulumu saptanmadı (Resim 1a, b).

Hasta meningoensefalit ve status epileptikus ön tanıları ile yatırıldı. iv seftriakson (100 mg/kg/gün) ve asiklovir (30 mg/kg/gün) tedavileri başlandı. Jeneralize tonik klonik nöbetlerinin olması sebebiyle difenilhidantoin tedavisi uygulandı. Difenilhidantoin sonrası nöbetlerinin devam etmesi

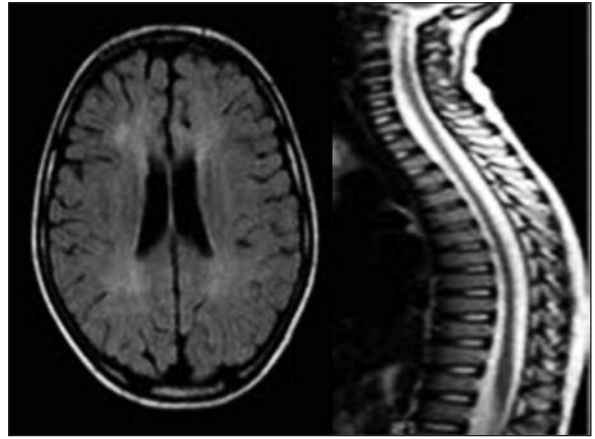


RESİM 1a, b: Hastanın başvuru manyetik rezonans görüntülerinde yaygın periventriküler ve subkortikal yerleşimli birleşme eğilimi gösteren, beyin sapında, pons posteriorunda, mezensefalon orta kesiminde; internal kapsül posteriorunda ve tüm spinal kord boyunca kord santralinde T2 sinyal artışları izlendi.

nedeniyle sırasıyla iv Na-valproat yüklenip, midazolam infüzyonu başlandı. Nöbetleri kontrol altına alındı. Hastaya beyin MRG bulguları ile ADEM tanısı düşünülerek yüksek doz metilprednizolon tedavisi iv olarak (30 mg/kg/ gün) 5 gün süre ile verildi ve 1 mg/kg dozunda oral steroid tedavisi 6 haftaya kadar devam edildi. BOS'ta herpes virüs polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) negatif saptanınca asiklovir tedavisi kesildi. Etken olarak, *M. pneumoniae* saptanması üzerine klaritromisin (15 mg/kg/gün po) tedaviye eklendi ve seftriakson tedavisi sonlandırıldı. Nöbetleri kontrol altına alınan hastanın önce midazolam infüzyonu sonrasında da fenitoin azaltılarak kesildi. Na-valporoat ile tedaviye devam edildi. Yatışının 20. gününde MRG'de beyin sapı, internal kapsül posterior bacağına ve spinal korddaki patolojik sinyal artışının düzeldiği ve normal görünümüne kavuştuğu, ancak periventriküler ve subkortikal beyaz cevherdeki sinyal artışlarının azalarak devam ettiği görüldü (Resim 2a, b). Genel durumu iyi olan, yardımsız yürümeye başlayan hasta fizik tedavi programına alınarak yatışının 25. gününde taburcu edildi. İzlemin birinci yılında fizik muayene bulguları normal bulundu. Spinal MRG'sinde patolojik bulgu yoktu. Beyin MRG'de periventriküler ve subkortikal beyaz cevherde bazı alanlarda sinyal artışının devam ettiği gözlemlendi (Resim 3a, b).



RESİM 2a, b: İzlemin 20. gününde manyetik rezonans görüntülerinde beyin sapı, internal kapsül posterior bacağına ve spinal korddaki patolojik sinyal artışının düzeldiği ve normal görünümüne kavuştuğu ancak periventriküler ve subkortikal beyaz cevherde bazı alanlarda sinyal artışının azalmakla birlikte tamamen kaybolmadığı gözlemlendi.



RESİM 3a, b: İzlemin 1. yılında manyetik rezonans görüntülerinde spinal MRG'si normal ancak beyin MRG'de periventriküler ve subkortikal beyaz cevherde bazı alanlarda sinyal artışının devam ettiği gözlemlendi.

TARTIŞMA

M. pneumoniae genellikle solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olmakla birlikte nadiren sinir sistemini etkileyerek menenjit, meningoensefalit, ensefalit, transvers miyelit, beyinde infarkt, ADEM ve Guillian Barre sendromuna neden olabilir.^{7,8} ADEM, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen, genellikle monofazik bir hastalıktır. Multipl sklerozun kız çocuklarında daha sık görülmesine karşın, ADEM her iki cinsiyeti eşit olarak etkiler. İnsidans 0,4/100 000/yıl bulunmuş olup cinsiyet, yaş grubu, etnik grup, coğrafik bölge açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastaların yaklaşık %75'inde yakında geçirilmiş ÜSYE veya aşılama öyküsü bildirilmektedir.⁹ Olgumuzda aşılama öyküsü yoktu ve yakın zamanda geçirilen ÜSYE bulguları mevcuttu. Bazı olgularda olgumuzda olduğu gibi ateş, baş ağrısı, bulantı-kusma, yorgunluk, kas ağrısı gibi özgül olmayan belirtilerin gözlemlendiği prodromal dönem izlenebilir. Letarji, ajitasyon, deliryumdan stupor ve komaya kadar değişen bilinç değişiklikleri, piramidal traktus ve ekstrapiramidal sistem bulguları, koprolali, mutizm, tek taraflı kranial nöropatiler (özellikle optik nöropati), ataksik yürüyüş veya konvülsiyon gibi nörolojik bulgular gözlenebilir.^{6,9-11} Bir çalışmada, ADEM tanısı alan 6 hastadan 2'sinin status epileptikus tablosuyla başvurduğu bildirilmiştir. Olgumuz da bize status epileptikus tablosunda başvurdu.^{12,13} ADEM'de en önemli patolojik bulgu perivenöz demiyelinizasyon

yon, lenfosit ve makrofaj infiltrasyonudur. Ak madde tutulumu belirgin olmakla birlikte gri madde lezyonları da görülebilir. ADEM tipik olarak 2-4 hafta süren, monofazik (%90) bir hastalık olarak tanımlansa da tekrarlayabilir.^{10,14,15} BOS bulguları %25-75 hastada normaldir.¹⁰ Artmış BOS basıncı, lenfositik pleositoz (1000/mm³e kadar, bazen başlangıç döneminde PNL hâkimiyeti), protein artışı (1 g/dL'yi aşmayan) saptanabilir. Olgumuzun BOS'unda 5/mm³ lenfosit saptandı ve BOS proteini hafif artmıştı. BOS'ta IgG miktarı ve miyelin bazik protein düzeyi artışı olabilir. Nadiren IgG oligoklonal bantı pozitif bulunabilir. Hastanın düzelmesiyle intratekal oligoklonal IgG üretimi durur.¹⁴ PCR ya da kültür yöntemiyle bazı enfeksiyöz ajanlar BOS'tan izole edilebilir. Olgumuzda PZR çalışması yapılamadı ancak, solunum yolu enfeksiyon bulgularının olması, kan ve BOS incelemelerinde *M. pneumoniae* IgM ve IgG pozitifliğinin saptanmasıyla etiyojik tanı konuldu.

ADEM'in tanısında MRG en yararlı yöntemdir. T2 ağırlıklı ve FLAIR sekanslarında subkortikal beyaz cevherde multifokal, asimetrik, yama şeklinde, sınırları keskin olmayan sinyal değişiklikleri; ayrıca talamus (%20-25), bazal ganglionlar (%20-25), korteks lezyonları izlenir. Spinal kord tutulumunun ADEM'li olgularda daha az sıklıkta görüldüğü; vazojenik ödeme bağlı olarak spinal kordda şişme sonucu ortaya çıktığı ve mevcut bulguların steroid tedavisi ile gerilediği bildirilmektedir.¹⁶

ADEM'de önerilen belli bir tedavi protokolü yoktur. Dekametazon, ACTH, prednizolon ve metilprednizolon tedavileri ile oldukça iyi sonuç bildirilen kontrolsüz klinik çalışmalar mevcuttur. Günümüzde, sıklıkla tercih edilen, yüksek doz iv metilprednizolon uygulaması ile olguların %60'ında klinik düzelmeye gözlenmiş, metilprednizolondan yarar görmeyen bazı olgularda intravenöz immünglobulin (İVİG) veya plazmaferezin de yararlı olabileceği bildirilmiştir.^{17,18} Mikoplazma grubu mikroorganizmalar penisilin ve sefalosporin grubu antibiyotiklere dirençli oldukları için tedavide makrolit grubu antibiyotikler tercih edilmektedir. Ayrıca hastalığın patogenezinde öne sürülen

otoimmün mekanizma nedeniyle yüksek doz metilprednizolonun tedaviye eklenmesiyle iyileşmenin hızlandığı, sekellerin azaldığı yönünde bilgiler mevcuttur.¹⁹ Olgumuzda etken izole edilene kadar menenjit dozunda seftriakson verildi. *M. pneumoniae* antikorları tespit edildikten sonra seftriakson kesilerek klaritromisin tedavisi başlandı. Aynı zamanda yüksek doz iv metilprednizolon (30 mg/kg/gün) 5 gün verildi ardından metil prednizolona oral yoldan 1 mg/kg/gün dozunda 6 hafta devam edildikten sonra tedavi kademeli olarak azaltılarak kesildi. Steroid tedavisine belirgin bir yanıt elde edildi ve relaps gözlenmedi.

Mikoplazma enfeksiyonuna bağlı nörolojik hastalıklar, ensefalit ve ADEM olguları nadir olarak çocukluk yaş grubunda bildirilmiştir.^{19,20} Pediatrik yaş grubunda ÜSYE bulguları eşlik etsin ya da etmesin ensefalit olgularında *M. pneumoniae* en sık etken olarak tanımlanmıştır. Akut çocukluk çağı ensefalitlerinin etiyojisinde *M. pneumoniae* %5-10 oranında bildirilmiştir.²¹ Ayrıca ADEM'de genellikle beyin tutulumu görülmekle birlikte spinal kord tutulumu birlikteliğine birkaç olgu sunumunda rastlanmıştır.

ADEM, intrakraniyal enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan hastalıklarla karşılaşabilen santral sinir sisteminin nadir bir hastalığıdır. Eğer görüntüleme multifokal beyaz cevher lezyonları izleniyorsa aynı radyolojik görüntü HSV, EBV, human herpes virüs 6, multipl skleroz, progresif multifokal lökoensefalopati de izlenebileceği için ayırıcı tanı yapılmalıdır.²² Erken tanı konulabilmesi ve erken tedavi ile birlikte hastalığın prognozunun iyi olması sağlanabilmektedir. Bizim olgumuzda da erken teşhis ve tedavinin başlanması nedeniyle öğrenme güçlüğü dışında nörolojik sekel gözlenmedi.

Sonuç olarak; özellikle çocukluk çağında solunum yolu semptomları eşlik etsin ya da etmesin ateş, şuur değişikliği, dirençli nöbetler, ensefalopati tablosu ile birlikte beyin görüntülemesinde multifokal beyaz cevher lezyonları ile karşılaşıldığında mikoplazma enfeksiyonu ve buna bağlı ADEM tanısı akla getirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Noorbakhsh F, Johnson RT, Emery D, Power C. Acute disseminated encephalomyelitis: clinical and pathogenesis features. *Neurol Clin* 2008;26(3):759-80, ix.
2. Akarsu T. [Sudden unconsciousness and ADEM syndrome following upper respiratory tract infection: case report]. *Turkiye Klinikleri J PEDIATR* 2010;19(3):234-8.
3. Sriram S, Steinman L. Postinfectious and postvaccinial encephalomyelitis. *Neurol Clin* 1984;2(2):341-53.
4. Stüve O, Zamvil SS. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of acute disseminated encephalomyelitis. *Curr Opin Neurol* 1999;12(4):395-401.
5. Leake JA, Albani S, Kao AS, Senac MO, Billman GF, Nespeca MP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(8):756-64.
6. Stonehouse M, Gupte G, Wassmer E, Whitehouse WP. Acute disseminated encephalomyelitis: recognition in the hands of general paediatricians. *Arch Dis Child* 2003;88(2):122-4.
7. Lin WC, Lee PI, Lu CY, Hsieh YC, Lai HP, Lee CY, et al. Mycoplasma pneumoniae encephalitis in childhood. *J Microbiol Immunol Infect* 2002;35(3):173-8.
8. Tsiodras S, Kelesidis I, Kelesidis T, Stamboulis E, Giamarellou H. Central nervous system manifestations of Mycoplasma pneumoniae infections. *J Infect* 2005;51(5):343-54.
9. Yeh EA, Collins A, Cohen ME, Duffner PK, Faden H. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics* 2004;113(1 Pt 1):e73-6.
10. Alper G, Schor NF. Toward the definition of acute disseminated encephalitis of childhood. *Curr Opin Pediatr* 2004;16(6):637-40.
11. Murthy JM. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurol India* 2002;50(3):238-43.
12. Thomas GS, Hussain IH. Acute disseminated encephalomyelitis: a report of six cases. *Med J Malaysia* 2004;59(3):342-51.
13. Brinar VV, Poser CM, Basic S, Petelin Z. Sudden onset aphasic hemiplegia: an unusual manifestation of disseminated encephalomyelitis. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;106(3):187-96.
14. Garg RK. Acute disseminated encephalomyelitis. *Postgrad Med J* 2003;79(927):11-7.
15. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, Shield L, Harvey AS, Kean MJ. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 2001;56(10):1308-12.
16. Monden Y, Yamagata T, Kuroiwa Y, Takahashi T, Mori M, Fukuda T, et al. A case of ADEM with atypical MRI findings of a centrally-located long spinal cord lesion. *Brain Dev* 2012;34(5):380-3.
17. Straub J, Chofflon M, Delavelle J. Early high-dose intravenous methylprednisolone in acute disseminated encephalomyelitis: a successful recovery. *Neurology* 1997;49(4):1145-7.
18. Lin CH, Jeng JS, Yip PK. Plasmapheresis in acute disseminated encephalomyelitis. *J Clin Apher* 2004;19(3):154-9.
19. Thomas NH, Collins JE, Robb SA, Robinson RO. Mycoplasma pneumoniae infection and neurological disease. *Arch Dis Child* 1993;69(5):573-6.
20. Hagiwara H, Sakamoto S, Katsumata T, Katayama Y. Acute disseminated encephalomyelitis developed after Mycoplasma pneumoniae infection complicating subclinical measles infection. *Intern Med* 2009;48(6):479-83.
21. Lin JJ, Lin KL, Hsia SH, Wu CT, Chou IJ, Wang HS. Analysis of status epilepticus with Mycoplasma pneumoniae encephalitis. *Pediatr Neurol* 2010;43(1):41-5.
22. Roberts G, Booy R. Acute disseminated encephalomyelitis--a diagnosis to consider. *Eur J Pediatr* 2000;159(9):704-6.