

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Λοίμωξη από το *Mycoplasma pneumoniae* Εκδηλώσεις από το νευρικό σύστημα σε παιδιατρικούς ασθενείς

Το *Mycoplasma pneumoniae* αποτελεί πολύ συχνή αιτία προσβολής του αναπνευστικού συστήματος σε παιδιά σχολικής ηλικίας, ενώ δεν είναι σπάνιες και οι εξωπνευμονικές εκδηλώσεις. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με την προσβολή του νευρικού συστήματος στην παιδική ηλικία. Οι συνήθεις νευρολογικές επιπλοκές στους ασθενείς αυτούς είναι η (μηνιγγο)εγκεφαλίτιδα, το σύνδρομο Guillain-Barré, η εγκάρσια μυελίτιδα, η οπτική νευρίτιδα και η παρεγκεφαλίτιδα. Η διάγνωση βασίζεται στην ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων στον ορό, ενώ η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού είναι συνήθως αρνητική. Ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός περιλαμβάνει τη διασταυρούμενη ανοσιακή απάντηση. Η θεραπευτική αντιμετώπιση βασίζεται στη χορήγηση αντιβιοτικής και ανοσοτροποποιητικής αγωγής. Η εμφάνιση νευρολογικών συμπτωμάτων σε παιδί με κλινική εικόνα άτυπης πνευμονίας θα πρέπει να εγείρει την υποψία για μυκοπλασματική λοίμωξη.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το μυκόπλασμα της πνευμονίας (*Mycoplasma pneumoniae*) είναι ένα από τα τρία είδη μυκοπλάσματος που ενοχοποιούνται για λοιμώξεις στον άνθρωπο. Τα άλλα δύο είναι το *Mycoplasma hominis* και το *Mycoplasma genitalium*. Μαζί με το *Ureaplasma* ανήκουν στην οικογένεια των βακτηρίων *Mycoplasmataceae*. Το μέγεθος του μυκοπλάσματος προσεγγίζει το μέγεθος των μεγαλύτερων ιών. Περιέχει DNA και RNA. Επειδή δεν έχει κυτταρικό τοίχωμα παρουσιάζει ιδιαίτερη πλαστικότητα (πολυμορφισμός), ενώ είναι δύσκολη η καλλιέργειά του και αδύνατος ο προσδιορισμός του με χρώση Gram. Λόγω της ύπαρξης στερολών στην πρωτοπλασματική μεμβράνη, το *Mycoplasma* είναι ευαίσθητο στους αντιμικροβιακούς παράγοντες. Το σχήμα του ποικίλλει ανάλογα με το είδος και τις συνθήκες του περιβάλλοντος, αλλά και το στάδιο ανάπτυξης που βρίσκεται. Στην εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης φέρει ειδικούς σχηματισμούς προσκόλλησης στο επιθήλιο (π.χ. του αναπνευστικού συστήματος).<sup>1,2</sup>

Το *Mycoplasma pneumoniae* προκαλεί συμπτώματα τόσο από το ανώτερο όσο και από το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, ενώ ευθύνεται περίπου για το 10–30% των περιπτώσεων πνευμονίας της κοινότητας σε παιδιά ηλικίας >3 ετών. Ο επιπολασμός του είναι μεγαλύτερος μεταξύ παιδιών σχολικής ηλικίας και η περίοδος επώασής του κυμαίνεται από 1–3 εβδομάδες. Η διάγνωσή του επιβεβαιώνεται συνήθως με την ανίχνευση ειδικών IgM και IgG αντισωμάτων.<sup>2,3</sup> Εμφανίζει ανθεκτικότητα στην πενικιλίνη και στις κεφαλοσπορίνες, αλλά είναι ευαίσθητο στις μακρολίδες. Δεν είναι σαφές αν η χρήση μακρολιδών οδηγεί σε ταχύτερη λύση των συμπτωμάτων, ωστόσο συμβάλλει σημαντικά στην εκρίζωση του μυκοπλάσματος από τον ρινοφάρυγγα των παιδιών.<sup>4</sup>

Συχνές, όμως, είναι και οι εξωπνευμονικές επιπλοκές (π.χ. γαστρεντερικές, αιμολυτική αναιμία, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson), οι οποίες είτε οφείλονται σε άμεση προσβολή των ιστών αυτών από το *Mycoplasma* είτε αποδίδονται σε διασταυρούμενες ανοσολογικές αντι-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2017, 34(6):765–770  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2017, 34(6):765–770

Μ. Γώγου,<sup>1</sup>  
Χ. Γώγου<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Β΄ Παιδιατρική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη  
<sup>2</sup>Α΄ Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

*Mycoplasma pneumoniae* infection:  
Nervous system manifestations  
in children

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Εγκεφαλίτιδα  
Guillain-Barré  
*Mycoplasma pneumoniae*  
Μυελίτιδα  
Νευρικό σύστημα  
Παιδιά

Υποβλήθηκε 12.1.2017  
Εγκρίθηκε 20.1.2017

δράσεις.<sup>2,3</sup> Παράλληλα, αντινευρωνικά αντισώματα ανευρίσκονται συχνά σε ασθενείς με λοίμωξη από το *Mycoplasma pneumoniae* με ή χωρίς την εμφάνιση νευρολογικών συμπτωμάτων.<sup>5</sup> Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πρόσφατης αναδρομικής μελέτης, σε 89 παιδιατρικούς ασθενείς με μυκοπλασματική λοίμωξη παρατηρήθηκαν νευρολογικές εκδηλώσεις σε 22 άτομα (25%). Από τους εν λόγω ασθενείς, περίπου οι μισοί παρουσίασαν συγκεκριμένες νευρολογικές διαταραχές, ενώ οι υπόλοιποι εκδήλωσαν μη ειδικά νευρολογικά σημεία και συμπτώματα, τα οποία δεν μπορούσαν να ενταχθούν σε μια συγκεκριμένη νευρολογική οντότητα.<sup>6</sup>

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η περιγραφή των σημαντικότερων εκδηλώσεων από το νευρικό σύστημα σε παιδιά με λοίμωξη από *Mycoplasma pneumoniae* και η παρουσίαση στοιχείων για τη συχνότητά τους αλλά και τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό.

## 2. ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ-ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

Η εμφάνιση εγκεφαλίτιδας, μηνιγγίτιδας ή συνδυασμού τους αναφέρεται συχνά στη βιβλιογραφία σε παιδιά με μυκοπλασματική λοίμωξη.<sup>7-23</sup> Υπολογίζεται, μάλιστα, ότι το *Mycoplasma pneumoniae* ευθύνεται κατά προσέγγιση για το 7-17% των περιπτώσεων εγκεφαλίτιδας στην παιδική ηλικία.<sup>7,8</sup> Η μέση ηλικία εμφάνισης εγκεφαλίτιδας από *Mycoplasma* είναι τα 11 έτη και συνήθως χαρακτηρίζεται από ταχεία εξέλιξη της συμπτωματολογίας.<sup>9</sup> Τα συμπτώματα στις περιπτώσεις αυτές περιλαμβάνουν πυρετό, κεφαλαλγία, μυϊκή αδυναμία, διαταραχή επιπέδου συνείδησης, αταξία, διαταραχές όρασης και επιληπτικές κρίσεις, ενώ έχουν προηγηθεί συμπτώματα αναπνευστικής λοίμωξης ή και έκθυση εξανθήματος. Ο απεικονιστικός έλεγχος συνήθως αναδεικνύει παθολογικό σήμα στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, ενώ έχει περιγραφεί, επίσης, νέκρωση στην περιοχή του θαλάμου και των βασικών γαγγλίων.<sup>10,11</sup> Παράλληλα, είναι δυνατό τα κλινικά και τα απεικονιστικά ευρήματα να συγχέονται με εκείνα της πολλαπλής σκλήρυνσης ή των χωροκατακτητικών εξεργασιών του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ).<sup>24,25</sup> Αξίζει να αναφερθεί η περίπτωση ενός 11χρονου αγοριού που παρουσίασε εγκεφαλίτιδα Bickerstaff (συνδυασμός οφθαλμοπληγίας και παρεγκεφαλιδικής αταξίας) μετά από λοίμωξη με *Mycoplasma pneumoniae*.<sup>26</sup>

Στην πλειοψηφία των συγκεκριμένων περιστατικών η τεκμηρίωση της διάγνωσης γίνεται με την ανίχνευση στον ορό ειδικών αντισωμάτων έναντι του *Mycoplasma pneumoniae*. Κοινό χαρακτηριστικό των περιπτώσεων που έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία είναι ότι η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) με αλυσιδωτή αντίδραση

πολυμεράσης (PCR) για αλληλουχίες του *Mycoplasma pneumoniae* είναι κατά κανόνα αρνητική.<sup>12,13,23</sup> Το εν λόγω εύρημα δείχνει ότι η εμφάνιση (μηνιγγο)εγκεφαλίτιδας στα παιδιά αυτά πιθανόν να μην οφείλεται σε άμεση προσβολή του ΚΝΣ από τον μικροοργανισμό αλλά να είναι το αποτέλεσμα διασταυρούμενης ανοσιακής απάντησης. Η σχετική υπόθεση ενισχύεται περαιτέρω από το γεγονός ότι αντισώματα έναντι του μυκοπλάσματος που ανευρίσκονται στο ENY (ενδοθηκικά αντισώματα) παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντίδραση με τη γαλακτοσερεβροσίδη. Γενικά, η παρουσία ενδοθηκικών αντισωμάτων θεωρείται εύρημα υψηλής ειδικότητας για τη διάγνωση εγκεφαλίτιδας από *Mycoplasma pneumoniae*. Ωστόσο, σε σημαντικό αριθμό ασθενών είναι αρνητικά.<sup>27</sup> Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι περιπτώσεις όπου ανιχνεύεται το μυκόπλασμα στο ENY χαρακτηρίζονται από βραχύτερη διάρκεια πρόδρομων συμπτωμάτων ή και απουσία συμπτωματολογίας από το αναπνευστικό σύστημα.<sup>7</sup> Επί πλέον, στη βιβλιογραφία περιγράφονται περιπτώσεις συλλοίμωξης από *Mycoplasma pneumoniae* και ερπητοϊό.<sup>28-30</sup>

Η θεραπευτική αντιμετώπιση έχει άριστα αποτελέσματα και βασίζεται στη συνδυασμένη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής και ανοσοτροποποιητικής θεραπείας (κορτικοστεροειδή, γ-σφαιρίνη). Ωστόσο, σύμφωνα με τα αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης που ανέλυσε τα δεδομένα παιδιατρικών ασθενών με εγκεφαλίτιδα στο πλαίσιο μυκοπλασματικής λοίμωξης κατά το διάστημα 2001-2010, οι επιληπτικές κρίσεις μπορεί να επιμείνουν σε σημαντικό ποσοστό παιδιών. Δυσμενής προγνωστικός παράγοντας είναι η εστιακή επιληπτόμορφη δραστηριότητα στο αρχικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα.<sup>31</sup>

## 3. ΣΥΝΔΡΟΜΟ GUILLAIN-BARRÉ

Πρόσφατη μελέτη ασθενών-μαρτύρων ανέδειξε σημαντικά αυξημένους τίτλους IgM και IgG αντισωμάτων έναντι του μυκοπλάσματος σε ασθενείς με σύνδρομο Guillain-Barré σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η συσχέτιση, μάλιστα, ήταν ισχυρότερη στον παιδικό πληθυσμό. Παράλληλα, η λοίμωξη από μυκόπλασμα βρέθηκε να σχετίζεται και με την παρουσία αντισωμάτων έναντι της γαλακτοσερεβροσίδης, τα οποία είναι γνωστό ότι υπεισέρχονται στη διαδικασία απομυελινοποίησης σε μια πλειάδα καταστάσεων (πολλαπλή σκλήρυνση, εγκεφαλίτιδα, οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα). Με τον τρόπο αυτόν επιβεβαιώνεται ο πιθανολογούμενος μηχανισμός πρόκλησης νευρολογικής βλάβης σε ασθενείς με μυκοπλασματική λοίμωξη, δηλαδή η διασταυρούμενη αντίδραση.<sup>32</sup> Παρόμοια αποτελέσματα έχουν περιγραφεί και σε προηγούμενες μελέτες ασθενών-μαρτύρων.<sup>33,34</sup>

Η στενή σχέση αυτών των δύο νοσολογικών οντοτήτων στα παιδιά επιβεβαιώνεται και μέσα από πολυάριθμες παρουσιάσεις περιστατικών στη βιβλιογραφία. Σε αρκετά από τα εν λόγω περιστατικά, κατά τη διαδρομή του συνδρόμου Guillain-Barré οι ασθενείς εμφάνισαν αναπνευστική ανεπάρκεια και ανάγκη για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.<sup>35-39</sup> Πιο συγκεκριμένα, σε μελέτη κούρτης του 2015 βρέθηκε ότι το 47% των παιδιών με σύνδρομο Guillain-Barré και ταυτόχρονη λοίμωξη από μυκόπλασμα εμφάνιζε τη σοβαρή μορφή του συνδρόμου.<sup>38</sup> Γεγονός είναι, πάντως, ότι περισσότερα περιστατικά έχουν περιγραφεί στον ενήλικο πληθυσμό. Αξίζει, επίσης, να σημειωθεί ότι σε ορισμένες περιπτώσεις δεν είχαν παρατηρηθεί στα παιδιά αυτά πρόδρομα συμπτώματα ενδεικτικά μυκοπλασματικής λοίμωξης.<sup>12</sup> Η αντιμετώπιση των συγκεκριμένων περιστατικών είναι η κλασική που προτείνεται για τους ασθενείς αυτούς και περιλαμβάνει κατά κανόνα τη χορήγηση γ-σφαιρίνης ή σε βαρύτερες περιπτώσεις την πλασμαφαίρεση. Σε ένα 11χρονο αγόρι με σοβαρή παράλυση και αναπνευστική ανεπάρκεια εφαρμόστηκε με επιτυχία η μέθοδος της ανοσοπροσρόφησης.<sup>36</sup>

Παράλληλα, θα πρέπει να αναφερθεί ότι σε ορισμένους ασθενείς το σύνδρομο Guillain-Barré συνυπάρχει με άλλες νευρολογικές εκδηλώσεις.<sup>40,41</sup> Από την άλλη πλευρά, στον ίδιο ασθενή είναι δυνατό η λοίμωξη από μυκόπλασμα να συνυπάρχει με λοίμωξη από άλλον παθογόνο μικροοργανισμό.<sup>42</sup>

#### 4. ΕΓΚΑΡΣΙΑ ΜΥΕΛΙΤΙΔΑ-ΟΞΕΙΑ ΔΙΑΧΥΤΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές αναφορές παιδιατρικών ασθενών με λοίμωξη από το *Mycoplasma pneumoniae* (επιβεβαιωμένης με ορολογικές δοκιμασίες) και ταυτόχρονη εγκάρσια μυελίτιδα.<sup>43-49</sup> Η συχνότητα αυτής της επιπλοκής υπολογίζεται σε 1 ανά 1.000 ασθενείς.<sup>44</sup> Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κλινικά ευρήματα που κλασικά απαντώνται στην εγκάρσια μυελίτιδα, όπως διαταραχές της κινητικότητας και της αισθητικότητας των κάτω άκρων αλλά και απώλεια ελέγχου των ούρων (π.χ. κατακράτηση ούρων, νυκτερινή ενούρηση) και των κοπράνων.<sup>43-49</sup> Η κλινική εικόνα της εγκάρσιας μυελίτιδας εμφανίζεται συνήθως εντός 3 εβδομάδων από τη μυκοπλασματική λοίμωξη, ενώ ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός φαίνεται ότι περιλαμβάνει τη μοριακή μίμηση και τις διασταυρούμενες αντισωματικές απαντήσεις.<sup>6,44</sup>

Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη χορήγηση υψηλών δόσεων γ-σφαιρίνης και κορτικοστεροειδών, την πλασμαφαίρεση σε βαρύτερες καταστάσεις, καθώς και τη

χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής. Παρ' όλο που στην πλειοψηφία των περιπτώσεων παρατηρείται πλήρης ύφεση της συμπτωματολογίας, σε ορισμένα παιδιά τα νευρολογικά ελλείμματα ήταν μόνιμα.<sup>43-46</sup> Αντίθετα, σε άλλες περιπτώσεις η απάντηση στη θεραπευτική αγωγή είναι άμεση.<sup>44</sup>

Από την άλλη πλευρά, οι περιγραφείσες περιπτώσεις οξείας διάχυτης εγκεφαλομυελίτιδας στο πλαίσιο λοίμωξης από *Mycoplasma pneumoniae* στην παιδική ηλικία είναι σαφώς λιγότερες. Τα συμπτώματα που εμφανίζουν τα παιδιά αυτά είναι τα τυπικά μιας εγκεφαλοπάθειας (διαταραχές συμπεριφοράς, διαταραχή επιπέδου συνείδησης, υπνηλία, προβλήματα όρασης, κινητικές διαταραχές). Η θεραπεία περιλαμβάνει τη χορήγηση ανοσοτροποποιητικών παραγόντων.<sup>50-52</sup> Γενικά, ο μικρός αριθμός περιστατικών δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για την πρόγνωση της επιπλοκής αυτής στον συγκεκριμένο πληθυσμό παιδιών.

#### 5. ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΙΤΙΔΑ

Μια επιπρόσθετη νευρολογική επιπλοκή που έχει περιγραφεί σε ασθενείς με μυκοπλασματική λοίμωξη είναι η οπτική νευρίτιδα. Ωστόσο, ο αριθμός των περιστατικών αυτών στην παιδική ηλικία είναι μικρός.<sup>53-55</sup> Αυτό που μπορεί να παρατηρηθεί από τις παραπάνω περιπτώσεις είναι ότι η προσβολή του νεύρου είναι είτε ετερόπλευρη είτε αμφοτερόπλευρη και συνήθως εκδηλώνεται με θόλωση της όρασης, ενώ κατά την οφθαλμολογική εξέταση διαπιστώνεται σε όλες τις περιπτώσεις μείωση της οπτικής οξύτητας. Αξίζει, επίσης, να σημειωθεί ότι τα πρόδρομα συμπτώματα από το αναπνευστικό ενδέχεται να απουσιάζουν.<sup>53,54</sup> Η θεραπεία περιλαμβάνει τη χορήγηση ανοσοτροποποιητικών παραγόντων (κορτικοστεροειδή, γ-σφαιρίνη). Επί πλέον, είναι χαρακτηριστικό ότι σε ορισμένες περιπτώσεις η βελτίωση παρατηρείται μόνο με τη χρήση στεροειδών χωρίς τη σύγχρονη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής.<sup>54</sup>

#### 6. ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ

Τέλος, μια σπάνια νευρολογική επιπλοκή σε ασθενείς με μυκοπλασματική λοίμωξη είναι η παρεγκεφαλίτιδα. Στη βιβλιογραφία έχουν ανευρεθεί συνολικά τρεις περιγραφές αυτής της επιπλοκής στην παιδική ηλικία.<sup>56-58</sup> Η συμπτωματολογία περιελάμβανε σημεία παρεγκεφαλιδικής αταξίας, διαταραχές επιπέδου συνείδησης, αυχενική δυσκαμψία. Σε μία από αυτές, η παρεγκεφαλίτιδα συνυπήρχε με εγκεφαλίτιδα σε ένα 6χρονο αγόρι.<sup>57</sup> Απεικονιστικά, στις περιπτώσεις αυτές διαπιστώνεται υψηλό σήμα στην ακολουθία T2 στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Αξίζει να σημειωθεί ότι

σε δύο από τα παραπάνω περιστατικά η παρεγκεφαλίτιδα οδήγησε στην εμφάνιση μιας επιπρόσθετης επιπλοκής, του αποφρακτικού υδροκέφαλου και της επακόλουθης αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης. Η εμφάνιση του υδροκέφαλου αποδίδεται στην επέκταση της φλεγμονής στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο και στην απόφραξη του ινιακού τρήματος.<sup>56,58</sup>

Σε θεραπευτικό επίπεδο, η χορήγηση μακρολιδών και κορτικοστεροειδών έχει πολύ καλά αποτελέσματα. Ωστόσο, ο υδροκέφαλος μπορεί να υποτροπιάσει, οπότε και απαιτείται εκ νέου χορήγηση ανοσοτροποποιητικής θεραπείας (π.χ. κορτικοστεροειδών).<sup>56</sup> Σε μια περίπτωση απαιτήθηκε νευροχειρουργική παρέμβαση.<sup>58</sup> Η πορεία των εν λόγω ασθενών αρκετούς μήνες μετά ήταν πολύ καλή, με υποχώρηση της πλειοψηφίας των συμπτωμάτων. Σε ορισμένα παιδιά παρέμεινε ήπια νευρολογική σημειολογία

(π.χ. ήπιος τρόμος τελικού σκοπού και ήπιες δυσκολίες στη δοκιμασία βάδισης).<sup>56</sup>

## 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι νευρολογικές εκδηλώσεις αναφέρονται συχνά στη βιβλιογραφία ως επιπλοκές της λοίμωξης από το *Mycoplasma pneumoniae* σε παιδιατρικούς ασθενείς. Σε ορισμένες περιπτώσεις δεν παρατηρούνται πρόδρομα συμπτώματα από το αναπνευστικό, ενώ η διάγνωση βασίζεται κατά κύριο λόγο σε ορολογικές εξετάσεις. Η εμφάνιση νευρολογικών συμπτωμάτων σε παιδί με κλινική εικόνα άτυπης πνευμονίας θα πρέπει να εγείρει την υποψία του παιδίατρου για μυκοπλασματική λοίμωξη και πιθανή έναρξη ανοσοτροποποιητικής θεραπείας.

## ABSTRACT

### ***Mycoplasma pneumoniae* infection: Nervous system manifestations in children**

M. GOGOU,<sup>1</sup> C. GOGOU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Second Department of Pediatrics, Aristotle University of Thessaloniki, "AHEPA" University General Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki, <sup>2</sup>First Department of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, "AHEPA" University General Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

*Archives of Hellenic Medicine* 2017, 34(6):765–770

*Mycoplasma pneumoniae* accounts for a significant proportion of respiratory infections in school-age children, and extra-pulmonary manifestations are frequent in this age group. This is a review of neurological manifestations in children with *Mycoplasma pneumoniae* infection. The most frequent neurological manifestations include (meningo) encephalitis, Guillain-Barré syndrome, transverse myelitis, optic neuritis and cerebellitis. Diagnosis is based on the detection of specific antibodies in the serum, while cerebrospinal fluid (CSF) analysis is usually negative. The underlying pathophysiological mechanism is most probably based on a cross-reacting immune response. The therapeutic approach includes antibiotic and immunomodulatory treatment. The presentation of neurological symptoms and signs in children with atypical pneumonia must raise the suspicion of *Mycoplasma pneumoniae* infection.

**Key words:** Children, Encephalitis, Guillain-Barré, *Mycoplasma pneumoniae*, Myelitis, Nervous system

## Βιβλιογραφία

1. WAITES KB, TALKINGTON DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004, 17:697–728
2. DAXBOECK F, KRAUSE R, WENISCH C. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Microbiol Infect* 2003, 9:263–273
3. WANG K, GILL P, PERERA R, THOMSON A, MANT D, HARNDEN A. 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
4. GAVRANICH JB, CHANG AB. Antibiotics for community acquired lower respiratory tract infections (LRTI) secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, 3:CD004875
5. TSIODRAS S, KELESIDIST, KELESIDIS I, VOUMBOURAKIS K, GIAMARELLOU H. *Mycoplasma pneumoniae*-associated myelitis: A comprehensive review. *Eur J Neurol* 2006, 13:112–124
6. KAMMER J, ZIESING S, DAVILA LA, BÜLTMANN E, ILLSINGER S, DAS AM ET AL. Neurological manifestations of *Mycoplasma pneu-*

- moniae* infection in hospitalized children and their long-term follow-up. *Neuropediatrics* 2016, 47:308–317
7. BITNUN A, FORD-JONES EL, PETRIC M, MCGREGOR D, HEURTER H, NELSON S ET AL. Acute childhood encephalitis and *Mycoplasma pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001, 32:1674–1684
  8. DOMENECH C, LEVEQUE N, LINA B, NAJIOULLAH F, FLORET D. Role of *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009, 28:91–94
  9. 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, 120:305–313
  10. 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, 19:865–871
  11. LIN WC, LEE PI, LU CY, HSIEH YC, LAI HP, LEE CY ET AL. *Mycoplasma pneumoniae* encephalitis in childhood. *J Microbiol Immunol Infect* 2002, 35:173–178
  12. UEDA N, MINAMI S, AKIMOTO M. *Mycoplasma pneumoniae*-associated mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion: Report of two pediatric cases and a comprehensive literature review. *BMC Infect Dis* 2016, 16:671
  13. YUAN ZF, SHEN J, MAO SS, YU YL, XU L, JIANG PF ET AL. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *BMC Infect Dis* 2016, 16:230
  14. KUMAR S, KAPOOR S, SAIGAL SR. Hemorrhagic encephalitis caused by *Mycoplasma pneumoniae* in an 11-year-old boy: A rare case report. *Indian J Med Microbiol* 2015, 33:463–464
  15. ARKILO D, PIERCE B, RITTER F, DOESCHER JS, FROST M. Diverse seizure presentation of acute *Mycoplasma pneumoniae* encephalitis resolving with immunotherapy. *J Child Neurol* 2014, 29:564–566
  16. DE LALIBERA IB, SILVEIRA GDE A, TOMA RK, KUO JY, TROSTER EJ. Meningoencephalitis associated with *Mycoplasma pneumoniae*. *Einstein (Sao Paulo)* 2012, 10:100–102
  17. MEYER SAUTEUR PM, HUBER BM, GOETSCHER P. Neuroinvasive *Mycoplasma pneumoniae* infection without intrathecal antibody response. *Pediatr Infect Dis J* 2012, 31:1199–1200
  18. MEYER SAUTEUR PM, STREULI JC, IFF T, GOETSCHER P. *Mycoplasma pneumoniae*-associated encephalitis in childhood – nervous system disorder during or after a respiratory tract infection. *Klin Padiatr* 2011, 223:209–213
  19. CHRISTO PP, SILVA JS, WERNECK IV, DIAS SL. Rhombencephalitis possibly caused by *Mycoplasma pneumoniae*. *Arq Neuropsiquiatr* 2010, 68:656–658
  20. CHAMBERT-LOIR C, OUACHEE M, COLLINS K, EVRARD P, SERVAIS L. Immediate relief of *Mycoplasma pneumoniae* encephalitis symptoms after intravenous immunoglobulin. *Pediatr Neurol* 2009, 41:375–377
  21. EL HAFIDI N, ALLOUCH B, BENBRAHIM F, CHELLAOUI M, EL MAHRAOUI C. *Mycoplasma pneumoniae* encephalitis associated with basal ganglia necrosis. *Rev Neurol (Paris)* 2012, 168:49–52
  22. ASHTEKAR CS, JASPAN T, THOMAS D, WESTON V, GAYATRI NA, WHITEHOUSE WP. Acute bilateral thalamic necrosis in a child with *Mycoplasma pneumoniae*. *Dev Med Child Neurol* 2003, 45:634–637
  23. MEYER SAUTEUR PM, MOELLER A, RELLY C, BERGER C, PLECKO B, NADAL D ET AL. Swiss national prospective surveillance of paediatric *Mycoplasma pneumoniae*-associated encephalitis. *Swiss Med Wkly* 2016, 146:w14222
  24. TRAN H, ALLWORTH A, BENNETT C. A case of *Mycoplasma pneumoniae*-associated encephalomyelitis in a 16-year-old female presenting to an adult teaching hospital. *Clin Med Insights Case Rep* 2013, 6:209–211
  25. SIMPKINS A, STRICKLAND SM, OLIVER J, MURRAY DL, STEELE JC, PARK YD ET AL. Complete resolution of advanced *Mycoplasma pneumoniae* encephalitis mimicking brain mass lesions: Report of two pediatric cases and review of literature. *Neuropathology* 2012, 32:91–99
  26. STEER AC, STARR M, KORNBERG AJ. Bickerstaff brainstem encephalitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Child Neurol* 2006, 21:533–534
  27. MEYER SAUTEUR PM, JACOBS BC, SPUESENS EB, JACOBS E, NADAL D, VINK C ET AL. Antibody responses to *Mycoplasma pneumoniae*: Role in pathogenesis and diagnosis of encephalitis? *PLoS Pathog* 2014, 10:e1003983
  28. VENÂNCIO P, BRITO MJ, PEREIRA G, VIEIRA JP. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with positive serum antithyroid antibodies, IgM antibodies against *Mycoplasma pneumoniae* and human herpesvirus 7 PCR in the CSF. *Pediatr Infect Dis J* 2014, 33:882–883
  29. VIANELLO F, BARBARO F, COGO P, FURLAN A, TREVENZOLI M, SGARABOTTO D. Co-infection with *Mycoplasma pneumoniae* and human herpesvirus 6 (HHV-6) in an immunocompetent child with meningoencephalitis: A random association? *Infection* 2008, 36:174–176
  30. EISENHUT M. *Mycoplasma pneumoniae* encephalitis and reactivation of herpes simplex virus. *Pediatrics* 2007, 119:1256–1257
  31. LIN JJ, HSIA SH, WU CT, WANG HS, LIN KL. *Mycoplasma pneumoniae*-related postencephalitic epilepsy in children. *Epilepsia* 2011, 52:1979–1985
  32. MEYER SAUTEUR PM, HUIZINGA R, TIO-GILLEN AP, ROODBOL J, HOOGENBOEZEM T, JACOBS E ET AL. *Mycoplasma pneumoniae* triggering the Guillain-Barré syndrome: A case-control study. *Ann Neurol* 2016, 80:566–580
  33. SHARMA MB, CHAUDHRY R, TABASSUM I, AHMED NH, SAHU JK, DHAWAN B ET AL. The presence of *Mycoplasma pneumoniae* infection and GM1 ganglioside antibodies in Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dev Ctries* 2011, 5:459–464
  34. GORTHI SP, KAPOOR L, CHAUDHRY R, SHARMA N, PEREZ-PEREZ GI, PANIGRAHI P ET AL. Guillain-Barré syndrome: Association with *Campylobacter jejuni* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in India. *Natl Med J India* 2006, 19:137–139
  35. MAKONAHALLI R, SENEVIRATNE J, SENEVIRATNE U. Acute small fiber neuropathy following *Mycoplasma pneumoniae* infection: A rare variant of Guillain-Barré syndrome. *J Clin Neuromuscul Dis* 2014, 15:147–151
  36. ARAKAWA H, YUHARA Y, TODOKORO M, KATO M, MOCHIZUKI H, TOKUYAMA K ET AL. Immunoabsorption therapy for a child

- with Guillain-Barré syndrome subsequent to *Mycoplasma* infection: A case study. *Brain Dev* 2005, 27:431–433
37. MESEGUER MA, APARICIO M, CALVO A, DE BLAS G, LORENZO G. *Mycoplasma pneumoniae* antigen detection in Guillain-Barré syndrome. *Eur J Pediatr* 1998, 157:1034
  38. MEYER SAUTEUR PM, ROODBOL J, HACKENBERG A, DE WIT MC, VINK C, BERGER C ET AL. Severe childhood Guillain-Barré syndrome associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection: A case series. *J Peripher Nerv Syst* 2015, 20:72–78
  39. YIMENICIOĞLU S, YAKUT A, EKICI A, BORA CARMAN K, CAGRI DİNLEYICI E ET AL. *Mycoplasma pneumoniae* infection with neurologic complications. *Iran J Pediatr* 2014, 24:647–651
  40. HANZAWA F, FUCHIGAMI T, ISHII W, NAKAJIMA S, KAWAMURA Y, ENDO A ET AL. A 3-year-old boy with Guillain-Barré syndrome and encephalitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Infect Chemother* 2014, 20:134–138
  41. TOPCU Y, BAYRAM E, KARAOĞLU P, YIS U, GULERYUZ H, KURUL SH. Coexistence of myositis, transverse myelitis, and Guillain Barré syndrome following *Mycoplasma pneumoniae* infection in an adolescent. *J Pediatr Neurosci* 2013, 8:59–63
  42. GORTHI SP, KAPOOR L, CHAUDHRY R, SHARMA N, PEREZ-PEREZ GI, PANIGRAHI P ET AL. Guillain-Barré syndrome: Association with *Campylobacter jejuni* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in India. *Natl Med J India* 2006, 19:137–139
  43. CSÁBI G, KOMÁROMY H, HOLLÓDY K. Transverse myelitis as a rare, serious complication of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr Neurol* 2009, 41:312–313
  44. TEZER H, KARA A, HALILOĞLU G, DEVRİM İ, KARLI-OĞUZ K, SÜL D. *Mycoplasma pneumoniae*-associated transverse myelitis with unexpected rapid response to macrolide therapy: A case report. *Turk J Pediatr* 2008, 50:585–588
  45. DALLOT N, DE PONTUAL L, GUILBERT J, MAURY-TISSERON B, NATHANSON M, GAUDELUS J. Acute transverse myelitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection in an eight year old boy. *Med Mal Infect* 2005, 35:170–172
  46. YAMADA T, OGURA T, MASUE N, NISHINO Y, TAKAHASHI Y, ISHIHARA S ET AL. Acute transverse myelitis with urinary retention due to *Mycoplasma pneumoniae* infection: A case report. *Hinyokika Kyo* 2003, 49:393–396
  47. RABAY-CHACAR H, RIZKALLAH E, HAKIMEH NI, KHOURY L, MERHEJ MT. Neurological complications associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. A case report. *J Med Liban* 2000, 48:108–111
  48. SMITH R, EVIATAR L. Neurologic manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infections: Diverse spectrum of diseases. A report of six cases and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)* 2000, 39:195–201
  49. ABELE-HORN M, FRANCK W, BUSCH U, NITSCHKO H, ROOS R, HESE-MANN J. Transverse myelitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 1998, 26:909–912
  50. BOUZIRI A, KHALDI A, MENIF K, BEN JABALLAH N. Acute disseminated encephalomyelitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection in children: 2 case reports. *Tunis Med* 2010, 88:125–128
  51. AYDIN A, ATASEVER S, CAKMAKCI H. Acute disseminated encephalomyelitis presenting with bilateral transient amaurosis. *Pediatr Neurol* 2005, 32:60–63
  52. YAMAMOTO K, TAKAYANAGI M, YOSHIHARA Y, MURATA Y, KATO S, OTAKE M ET AL. Acute disseminated encephalomyelitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Acta Paediatr Jpn* 1996, 38:46–51
  53. ÖZKALE Y, EROL İ, ÇOBAN-KARATAŞ M, ALKAN Ö. Optic neuritis as a presenting symptom of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Turk J Pediatr* 2015, 57:401–406
  54. PERRY JT, CHEN WS. Acute *Mycoplasma pneumoniae* infection presenting with unilateral anterior uveitis and perineuritis. *J AAPOS* 2016, 20:178–180
  55. CHIANG WY, HUANG HM. Bilateral monosymptomatic optic neuritis following *Mycoplasma pneumoniae* infection: A case report and literature review. *Indian J Ophthalmol* 2014, 62:724–727
  56. SCHMUCKER RD, EHRET A, MARSHALL GS. Cerebellitis and acute obstructive hydrocephalus associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr Infect Dis J* 2014, 33:529–532
  57. KOMATSU H, KUROKI S, SHIMIZU Y, TAKADA H, TAKEUCHI Y. *Mycoplasma pneumoniae* meningoencephalitis and cerebellitis with antiganglioside antibodies. *Pediatr Neurol* 1998, 18:160–164
  58. GAYATRI N, TYAGI A, MAHADEVAN U. Acute hydrocephalus in a child with *Mycoplasma cerebellitis*. *Brain Dev* 2009, 31:618–621

*Corresponding author:*

C. Gogou, First Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, "AHEPA" University General Hospital of Thessaloniki, GR-546 36 Thessaloniki, Greece  
e-mail: christi.gogou@gmail.com