

Mycoplasma pneumoniae: manifestaciones neurológicas y controversias diagnósticas. A propósito de un caso

Mycoplasma pneumoniae: neurologic manifestations and diagnostic controversies. A case report

Dra. Paula Arighi^a, Dra. María I. Deregibus^a, Dr. Jorge Agrimbau Vázquez^a, Dr. Diego Amoedo^a, Dra. Ana Buchovsky^b, Dra. Marina Costa^b, Dra. Stella Carchio^b y Dra. Mariana S. Nastro^a

RESUMEN

Mycoplasma pneumoniae (*Mp*) es el agente causal de un 30% de las manifestaciones respiratorias de la población general. La neumonía ocupa el primer lugar dentro de este grupo. Las manifestaciones neurológicas representan las formas más frecuentes de presentación clínica extrapulmonar (40%). Las encefalitis y meningoencefalitis son las formas más habituales de sintomatología neurológica asociada a infección por *Mp*. La presentación de más de una variante clínica en un mismo paciente asociada a primoinfección por *Mp* es posible. El diagnóstico serológico plantea, habitualmente, controversias en su interpretación.

A partir del caso de una niña de 7 años con inyección conjuntival, adenopatía cervical, *rash* descamativo y fotofobia con "pseudoedema de papila bilateral", que desarrolla durante su evolución parálisis facial periférica y meningitis aséptica, se analizarán las controversias que se plantean en relación con la interpretación diagnóstica asociada al compromiso neurológico por *Mp*.

Palabras clave: infecciones por *Mycoplasma*, meningitis aséptica, parálisis facial, pediatría.

ABSTRACT

Mycoplasma pneumoniae (*Mp*) is responsible for 30% of the respiratory manifestations of the general population. Pneumonia occupies the first place within this group. Among the extra-respiratory forms (40%), the neurological ones are the most frequent. Meningoencephalitis and aseptic meningitis are the most common. The presentation of more than one clinical variant in the same patient associated with primoinfection by *Mp* is possible. In relation to the serological diagnosis, controversies in interpretation sometimes occur.

This is a 7-year-old girl with conjunctival injection, cervical adenopathy, photophobia with bilateral papilla pseudoedema, and scaly rash that develops peripheral facial paralysis and aseptic meningitis. We will discuss diagnostic controversies.

Key words: *Mycoplasma* infections, aseptic meningitis, facial paralysis, pediatrics.

a. Sector de Bajo Riesgo. Servicio de Clínica..

b. Sector Serología. Laboratorio Central. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Correspondencia:

Dra. Paula Arighi: paulaarighi@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 24-1-2017

Aceptado: 01-2-2018

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e590>

Cómo citar: Arighi P, Deregibus MI, Agrimbau Vázquez J, et al. *Mycoplasma pneumoniae*: manifestaciones neurológicas y controversias diagnósticas. A propósito de un caso. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e590-e593.

INTRODUCCIÓN

Mycoplasma pneumoniae (*Mp*) es uno de los microorganismos más pequeños capaces de sobrevivir en medios acelulares. Se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza.¹ Es un agente causal importante de infecciones del tracto respiratorio en niños y adultos. Produce entre el 10% y el 30% de las neumonías atípicas en la comunidad.²⁻⁶ Puede persistir por períodos variables en el tracto respiratorio luego de la resolución clínica, aun con tratamiento antibiótico adecuado. *Mp* se desliza por deslizamiento, lo que le permite avanzar a lo largo del epitelio respiratorio, para luego alcanzar el resto del organismo.

Las manifestaciones neurológicas se presentan dentro de los 21 días del inicio de los síntomas respiratorios, aunque, en algunos pacientes, puede no existir patología respiratoria previa. Las variantes neurológicas de presentación más habitual incluyen meningoencefalitis y meningitis aséptica.^{1,5,7} Otras menos frecuentes son parálisis facial periférica, mielitis transversa, neuropatía, ataxia cerebelosa y síndrome de Guillain-Barré.

El compromiso neurológico puede revertir o dejar secuelas, en ocasiones, graves.^{2,7}

A partir del caso de una niña de 7 años que desarrolla en su evolución parálisis facial periférica y meningitis aséptica, se analizarán las controversias que se plantean en relación con el diagnóstico asociado a compromiso neurológico por *Mp*.

CASO CLÍNICO

Paciente de 7 años que consultó en el Sector de Bajo Riesgo del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" por presentar inyección conjuntival, astenia y fotofobia. Al momento del examen físico, se constató parálisis facial periférica izquierda y *rash* eritematopapuloso descamativo en el tronco y las axilas asociado a descamación periungueal de las palmas y las plantas.

Como antecedentes de importancia, presentó una internación 20 días antes de la consulta por fiebre de 5 días de duración asociada a un pródromo de infección respiratoria leve. Se otorgó el alta médica con sospecha de enfermedad de Kawasaki incompleta sin tratamiento específico.

Al momento de la consulta, se realizó un hemograma, que informó recuento leucocitario: $11,1 \times 10^3/\text{mm}^3$ (71% de neutrófilos, 15% de linfocitos, 10% de monocitos); hemoglobina: 10,7 g/dl; ancho de distribución eritrocitaria (ADE): 12; plaquetas: 403×10^3 ; hematocrito: 31%; velocidad de sedimentación globular (VSG) > 120 mm/h; proteína C reactiva (PCR): 108. Se solicitaron serologías para virus de Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus y *Mp*.

Debido a la fotofobia intensa, se solicitó una evaluación oftalmológica con fondo de ojo, que informó lo siguiente: "edema bilateral de papila, quemosis leve y tortuosidad vascular con agudeza visual normal". Se decidió internar a la paciente para completar los estudios diagnósticos.

Ante la sospecha de compromiso del sistema nervioso central (SNC), se realizaron una tomografía computada (TC) de cerebro y una resonancia magnética (RMN) de cerebro con angiorresonancia, ambas con informe normal.

Por persistencia de la sintomatología neurológica, se solicitó estudio citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR) que fue límpido, incoloro, con 51 células mononucleares; proteinorraquia: 62 mg/dl; glucorraquia: 60 mg/dl (glucemia: 100 mg/dl/dl). Se enviaron las muestras de LCR a cultivo para gérmenes comunes, látex, tinta china, enterovirus, herpes simple, tuberculosis y *Mp*, informadas negativas.

Se recibieron resultados positivos de serologías para *Mp*, inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) (1/1280) a títulos altos y PCR para *Mp* negativa en el LCR.

Por la fotofobia persistente, se realizó una nueva interconsulta con el Servicio de Oftalmología, quienes reevaluaron a la paciente y diagnosticaron drusas de papila (anomalía

congénita de la papila caracterizada por depósitos de cuerpos hialinos de la cabeza del nervio óptico responsable del "pseudoedema de papila") y descartaron una patología estructural del SNC (Figura 1).

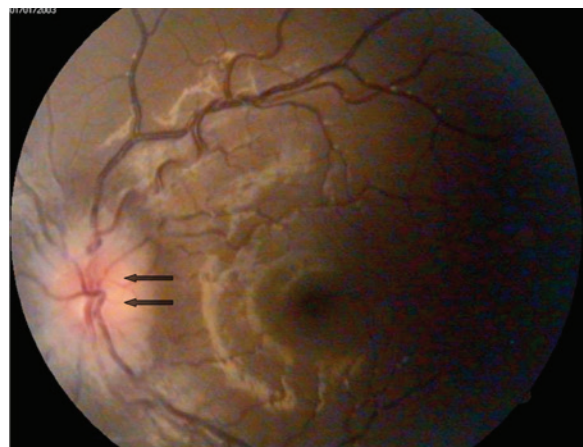
Se consideró el cuadro clínico como meningitis aséptica secundaria a infección por *Mp* con parálisis facial periférica como variante de presentación neurológica asociada. Se inició el tratamiento con claritromicina y evolucionó favorablemente con recuperación clínica completa hasta la fecha.

DISCUSIÓN

Múltiples mecanismos fisiopatogénicos pueden coexistir en un mismo paciente con infección por *Mp*.⁸ En relación con las manifestaciones extrapulmonares, se postulan diferentes mecanismos fisiopatológicos: 1) Directo: por infección en relación con la producción local de citoquinas; 2) Indirecto: mediado por fenómenos autoinmunes; 3) Relacionado con fenómenos vasculíticos locales y trombóticos.

Se conoce que la membrana celular del *Mp* contiene lipoproteínas que funcionan como potentes inductoras en la síntesis de citoquinas.⁹ Además, los glicolípidos citoplasmáticos de la bacteria son responsables del mecanismo autoinmune que ocurre en el sistema nervioso. Las interleuquinas 6 y 8 juegan un rol importante en el desarrollo de síntomas neurológicos y existe evidencia de su producción intratecal. Es probable que el mecanismo patogénico interviniente en la

FIGURA 1. Fondo de ojo: drusas de papila



meningitis aséptica se vincule a la producción de autoanticuerpos y en forma directa a través de un mecanismo vasculítico que involucra inflamación y/o fenómenos vasooclusivos con producción local de citoquinas. La parálisis facial periférica podría estar vinculada a vasculopatía local con producción de autoanticuerpos responsables del daño.¹⁰

Existen varios métodos diagnósticos. La prueba de diagnóstico patrón es el cultivo; sin embargo, debido a su laboriosidad técnica y lento crecimiento, se utilizan las técnicas indirectas de detección serológica con rastreo de IgM e IgG específicas.

Los métodos diagnósticos más difundidos describen las técnicas de enzimoimmunoensayo (*enzyme-linked immunosorbent assay*; ELISA, por sus siglas en inglés) e inmunofluorescencia indirecta (*indirect immunofluorescence*; IFI, por sus siglas en inglés), que han demostrado buena sensibilidad y especificidad en pacientes pediátricos, por lo que se las considera de validez diagnóstica durante la infancia.

Existen, además, técnicas de detección directa, como la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) en el aspirado de secreciones o en el LCR. La edad promedio de primoinfección se observa entre los 5 y los 9 años de edad.²

La metodología de diagnóstico serológico plantea serias controversias en la bibliografía.¹⁴

Habitualmente, los anticuerpos IgM específicos aparecen durante la primera semana de infección y preceden por 2 semanas a los anticuerpos IgG. Las técnicas de detección de IgM tienen buena especificidad y sensibilidad en pacientes pediátricos y adultos jóvenes.

La detección de IgM positiva en suero en correlación con la clínica compatible sería suficiente para definir la primoinfección por *Mp*.²

En los adultos jóvenes, en cambio, solo la cuadruplicación de títulos de IgG en muestras pareadas tendría utilidad diagnóstica debido a las reinfecciones frecuentes, la escasa respuesta a IgM y la persistencia a títulos bajos de anticuerpos.^{2,3}

Otros autores consideran que, para definir la infección del SNC por *Mp*, se requiere, además de la clínica, la detección de IgM positiva en suero y el aumento significativo de títulos de IgG analizados en muestras pareadas o bien por detección de PCR positiva en el LCR en forma aislada, en cuyo caso sería suficiente para arribar al diagnóstico, aunque es infrecuente su hallazgo.^{3,8,10-12}

La detección de PCR positiva en el LCR suele ser diagnóstica en pacientes con ausencia de síntomas respiratorios y pródromo de breve duración.^{7,11,13,14}

Sin embargo, una PCR negativa en el LCR no excluye la infección, dado que la patogenia puede ser inmunomediada. Esto podría justificar el resultado negativo de la paciente expuesta y en formas tardías de presentación de síntomas neurológicos.⁷

El uso de estos métodos diagnósticos en forma combinada permitiría un mayor rendimiento en fases tempranas de infección.⁴

Podría justificarse la ausencia de rescate antigénico en secreciones nasofaríngeas en nuestra paciente si se considera que el cuadro respiratorio precede por 20 días el período de estado. Debido a que existe el estado de portador asintomático, no siempre una PCR positiva en secreciones nasofaríngeas representa valor diagnóstico. En el caso expuesto, la meningitis aséptica, asociada a parálisis facial, refleja dos formas diferentes de mecanismos etiopatogénicos involucrados.

La presentación de más de una variante clínica en un mismo paciente asociada a la primoinfección por *Mp* es posible.¹

Las manifestaciones extrapulmonares por *Mp* constituyen un desafío diagnóstico de relativa frecuencia por la diversidad de signos y síntomas que pueden ocasionar.

Para concluir que un cuadro clínico tiene como agente etiológico el *Mp*, es necesaria la presunción clínica, las pruebas bioquímicas y el planteo de probables mecanismos y diagnósticos alternativos involucrados.

La solicitud de serologías pareadas y el trabajo conjunto con el bioquímico a cargo es fundamental para la interpretación diagnóstica. ■

Agradecimiento

Al Servicio de Oftalmología del Hospital, que nos facilitó las imágenes.

REFERENCIAS

1. Ferrero F. *Mycoplasma pneumoniae* en Pediatría. [Internet]. Córdoba: Cátedra de Clínica Pediátrica; 2014. [Acceso: 23 de enero de 2018]. Disponible en: http://www.clinicapediatrica.fcm.unc.edu.ar/biblioteca/revisiones_monografias/revisiones/revision%20-%20Mycoplasma%20pneumoniae%20en%20pediatria%20-%20Ferrero%20Fern.pdf.
2. Urtasun C, López L, Carchio S. *Mycoplasma pneumoniae*: evaluación de la población hospitalaria. *Med Infant*. 2009; 16(3):280-4.

3. Daxboeck F, Blacky A, Seidl R, et al. Diagnosis, Treatment and Prognosis of *Mycoplasma pneumoniae* Childhood Encephalitis: Systematic Review of 58 cases. *J Child Neurol* 2004; 19(11):865-71.
4. Bologna R. *Mycoplasma pneumoniae*: lo que nos queda por conocer. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106(1):3-5.
5. Garnier JM, Noël G, Retornaz K, et al. L'infection extrapulmonaire à *Mycoplasma pneumoniae*. *Arch Pediatr* 2005; 12(Suppl 1):S2-6.
6. Grunfeld de Viu J, Scapini J, Alarcón M. Infección Respiratoria por *Mycoplasma pneumoniae* en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2006; 104(5):412-5.
7. Yiş U, Kurul SH, Cakmakçi H, et al. *Mycoplasma pneumoniae*: nervous system complications in childhood and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2008; 167(9):973-8.
8. Christie LJ, Honarmand S, Talkington DF, et al. Pediatric Encephalitis: What is the role of *Mycoplasma pneumoniae*? *Pediatrics* 2007;120(2):305-13.
9. Narita M. Pathogenesis of neurological manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr Neurol* 2009;41(3):159-66.
10. Narita M. *Mycoplasma pneumoniae* as an Under-recognized Agent of Vasculitis disorders. In: Amezcua -Guerra. *Advances in the etiology, Pathogenesis and Pathology of Vasculitis*. Rijeka: Intech; 2011. págs.37-49.
11. Bitnun A, Ford-Jones EL, Petrich M, et al. Acute Childhood Encephalitis and *Mycoplasma pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001; 32(12):1674-84.
12. Meyer Sauteur PM, Streuli JC, Iff T, et al. *Mycoplasma pneumoniae*-associated Encephalitis in Childhood-Nervous System Disorder During or After a Respiratory Tract Infection. *Klin Pediatr* 2011; 223(4):209-13.
13. Al-Zaidy S, MacGregor D, Mahant S, et al. Neurological Complications of PCR-Proven *Mycoplasma pneumoniae* Infections in children: Prodromal Illness Duration may reflect Pathogenesis Mechanism. *Clin Infect Dis* 2015;61(7):1092-8.
14. Lezcano A, Balbaryski J, Torres F, et al. Seroprevalencia de anticuerpos anti- *Mycoplasma pneumoniae*: evaluación en niños menores de 12 años. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(1):6-10.