

Reconocimiento a la trayectoria del Prof. Dr. Juan Miguel Castagnino†

Complicaciones extrapulmonares de las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*

► María Estela Cadario^{1*}

¹ Bioquímica, Magíster en Microbiología Molecular. Responsable de la vigilancia nacional de enfermedades producidas por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Chlamydia psittaci*. Servicio Bacteriología Clínica, INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

* Autora para correspondencia.

Resumen

Mycoplasma pneumoniae es una bacteria que principalmente afecta las vías aéreas de los seres humanos. Sin embargo, sus complicaciones pueden involucrar otros órganos, ya sea por invasión secundaria, como por mecanismos relacionados con la respuesta inmune del hospedador, o por un mecanismo de obstrucción del flujo sanguíneo por parte de la bacteria, que directa o indirectamente produce la complicación. Se han descrito complicaciones neurológicas (las más frecuentes), dermatológicas, cardíacas, renales, hematológicas, inmunológicas, musculares, osteoarticulares y gastrointestinales. Se destacan publicaciones de tres casos bien documentados en la República Argentina: un caso de encefalomyelitis diseminada aguda, otro de glomerulonefritis y otro de endocarditis infecciosa. Ante la sospecha clínica y/o serológica se deben tomar muestras del sitio afectado, al igual que muestras respiratorias y de sangre entera para realizar una reacción de polimerasa en cadena (PCR) y, de ser posible, un cultivo.

Palabras clave: *Mycoplasma pneumoniae*; Complicaciones extrapulmonares

Extrapulmonary complications of *Mycoplasma pneumoniae* infections

Abstract

Mycoplasma pneumoniae is a bacterium that primarily affects the humans' airways. However, its complications may involve other organs, either by secondary invasion, or by mechanisms related to the host's immune response, or by a mechanism of obstruction of blood flow by the bacteria, which directly or indirectly produces the complication. Neurological (being the most frequent), dermatological, cardiac, renal, hematological, immunological, muscular, osteoarticular and gastrointestinal conditions have been described. Publications of three well-documented cases in Argentina were highlighted: one case of acute disseminated encephalomyelitis, another of glomerulonephritis, and another of infective endocarditis. Upon clinical and/or serological suspicion, samples should be taken from the affected site, as well as respiratory and whole blood samples to perform a polymerase chain reaction (PCR) and, if possible, a culture.

Keywords: *Mycoplasma pneumoniae*; Extrapulmonary complications

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Complicações extrapulmonares das infecções por *Mycoplasma pneumoniae*

Resumo

Mycoplasma pneumoniae é uma bactéria que afeta principalmente as vias aéreas dos seres humanos. No entanto, suas complicações podem envolver outros órgãos, seja por invasão secundária, ou por mecanismos relacionados com a resposta imune do hospedeiro, seja por mecanismo de obstrução do fluxo sanguíneo por parte da bactéria, que direta ou indiretamente produz a complicação. Foram descritas complicações neurológicas (as mais frequentes), dermatológicas, cardíacas, renais, hematológicas, imunológicas, musculares, osteoarticulares e gastrointestinais. Destacam-se as publicações de três casos bem documentados na República Argentina: um caso de encefalomielite aguda disseminada, outro de glomerulonefrite e outro de endocardite infecciosa. Na suspeita clínica e/ou sorológica, devem ser colhidas amostras do local acometido, bem como amostras respiratórias e sangue total para realização de reação em cadeia da polimerase (PCR) e, se possível, cultura.

Palavras-chave: *Mycoplasma pneumoniae*; Complicações extrapulmonares

Mycoplasma pneumoniae es una bacteria que principalmente afecta las vías aéreas de los seres humanos, produciendo neumonía, faringoamigdalitis e incluso miringitis (inflamación timpánica). Sin embargo, sus complicaciones pueden involucrar otros órganos, ya sea por invasión secundaria, como por mecanismos relacionados con la respuesta inmune del hospedador.

Se han descrito complicaciones neurológicas (las más frecuentes), dermatológicas, cardíacas, renales, hematológicas, inmunológicas, musculares, osteoarticulares y gastrointestinales. Ejemplos de las mismas pueden verse en la Tabla I, ordenados según su mecanismo patogénico (ver más adelante).

En la Argentina se han publicado casos confirmados por métodos moleculares de encefalomielitis diseminada aguda (ADEM) y glomerulonefritis (1) (2). Además, se publicó el primer caso de endocarditis por *M. pneumoniae* confirmado por cultivo e identificación molecular (3).

El primer caso fue el de un niño de 5 años sin antecedentes previos con convulsiones tónico-clónicas en la cara y en el hemicuerpo derecho que lo llevaron a internarse en una unidad de terapia intensiva. La sospecha de infección por *M. pneumoniae* se realizó por aumento de IgM específica. La mala evolución del paciente llevó a realizar una biopsia cerebral que mostró características histológicas compatibles con ADEM, que es una enfermedad desmielinizante. Además, permitió que de ese material se obtuviera ADN de *M. pneumoniae* identificado por la reacción de polimerasa en cadena (PCR). Fue tratado con claritromicina y tuvo una buena evolución.

La ADEM es una enfermedad que ocurre en la infancia o en la adolescencia y suele estar precedida por una infección o una vacunación. *M. pneumoniae* estuvo asociado con bastante frecuencia. La ADEM ha sido de clasificación incierta (Tabla I), pero, como en este caso, la invasión directa podría ser el evento responsable de esta enfermedad (1).

El segundo caso se trató de un niño de 6 años que presentó fiebre y vómitos después de una faringitis congestiva. Desarrolló una glomerulonefritis membranoproliferativa rápida y progresiva no compatible con la etiología estreptocócica. Presentó un exantema morbiliforme generalizado no pruriginoso en cara y tronco, parótidas inflamadas, adenopatías cervicales laterales, dolor abdominal difuso y hepatoesplenomegalia. La serología fue positiva para IgM y se detectó ADN de *M. pneumoniae* en una muestra de biopsia renal, lo que permitió pensar en una complicación indirecta por causa de inmunocomplejos (2).

El tercer caso es el de un varón de 15 años con síndrome febril prolongado y una vegetación grande observada en un ecocardiograma transesofágico. Ante la falla con tratamientos habituales, la negatividad de los hemocultivos y un resultado positivo para IgM e IgG de *M. pneumoniae*, se procedió a subcultivarlos en medio de Hayflick (específico para *M. pneumoniae*). Las colonias se identificaron por PCR. Con claritromicina intravenosa mejoró sustancialmente y, después de seis semanas de levofloxacina oral, se redujeron las vegetaciones (3).

Patogenia

Los mecanismos por los cuales *M. pneumoniae* produce complicaciones extrapulmonares siguen siendo, en gran medida, desconocidos. Sin embargo, pueden clasificarse en base a tres posibles mecanismos patogénicos: (I) un mecanismo directo, en el que la bacteria está presente en el sitio de la inflamación y las citoquinas inflamatorias inducidas por la bacteria desempeñan un papel importante; (II) un mecanismo indirecto, en el que la bacteria no está presente en el sitio de inflamación y las complicaciones se deben a fenómenos de

Tabla I. Complicaciones extrapulmonares de las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*

Sistema afectado	Complicaciones directas	Complicaciones indirectas	Oclusión vascular
Sistema nervioso	Encefalitis temprana Meningitis aséptica ADEM ^a	Encefalitis tardía Encefalomiелitis tardía Síndrome cerebeloso Síndrome de Guillain-Barré Neuropatías periféricas Ataxia cerebelar aguda	ACV ^b Confusión Necrosis talámica
Sistema circulatorio	Endocarditis Pericarditis	Miocarditis Kawasaki	Trombos cardíacos Trombos aórticos
Tracto urogenital		Nefropatías Glomerulonefritis aguda	Priapismo Arterioembolismo renal
Piel y mucosas		Eritema multiforme Eritema nodoso Vasculitis leucocitoclástica cutánea Púrpura anafilactoide Síndrome de Stevens-Johnson Mucositis Dermatosis pustular subcorneal	
Sistema musculoesquelético	Artritis Rabdomiolisis ^c		
Órganos del sensorio		Conjuntivitis Iritis Uveítis	Pérdida de la audición
Aparato digestivo	Hepatitis temprana	Hepatitis tardía	Pancreatitis
Complicaciones hematológicas		Anemia hemolítica autoinmune Síndrome hemofagocítico Púrpura trombocitopénica Mononucleosis	Infarto esplénico Coagulación intravascular diseminada

^a ADEM: encefalomiелitis diseminada aguda (del inglés: *acute disseminated encephalomyelitis*), de naturaleza incierta;

^b ACV: accidente cerebrovascular; ^c de naturaleza incierta.

autoinmunidad o a la formación de inmunocomplejos; (III) un mecanismo de oclusión vascular en el que la inducción de la obstrucción del flujo sanguíneo por parte de la bacteria, ya sea directa o indirectamente, produce la complicación (4).

Es difícil probar fehacientemente la relación causal entre la infección por *M. pneumoniae* y el desarrollo de complicaciones extrapulmonares de tipo indirecto.

La ausencia frecuente de neumonía en las complicaciones de tipo directo, la presencia de crioaglutininas en complicaciones hematológicas, la presencia de autoanticuerpos en muchas complicaciones neurológicas y la inmunodeficiencia en las artritis, son características reconocidas de las complicaciones extrapulmonares por *M. pneumoniae*.

A continuación se describen ejemplos de las distintas formas con las que *M. pneumoniae* produce complicaciones (4):

Los trombos cardíacos y aórticos se describieron como complicaciones de tipo oclusivo vascular. En todos los casos relatados se detectaron anticuerpos anti-fosfolípidicos en sangre (p. ej. anticardiolipina), lo que podría deberse a la gran similitud entre algunos com-

ponentes estructurales de *M. pneumoniae* y fosfolípidos humanos.

La vasculitis leucocitoclástica cutánea consiste en un infiltrado neutrofílico perivascular (*rash* eritematoso macropapular) en miembros inferiores. Generalmente se encuentra asociada a otras patologías: glomerulonefritis, encefalitis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, eritema multiforme y pancreatitis. En este caso, los inmunocomplejos tienen un rol fundamental.

La hepatitis tardía, que aparece después de los 13 días del episodio respiratorio, podría originarse por la similitud entre ciertos componentes de *M. pneumoniae* y los sialooligosacáridos de la superficie de las células hepáticas. En cambio, la pancreatitis necrotizante parece originarse por oclusión vascular, al igual que el infarto del bazo, que se produce por embolismo de la arteria esplénica.

El factor de necrosis tumoral parece tener algún rol en los casos de rabdomiolisis.

Dentro de las complicaciones neurológicas, como se ve en la Tabla I, hay algunas que se producen por inflamación local por inducción de la liberación de citoquinas, otras por inflamación por inmunomodula-

ción generada por mecanismos de autoinmunidad o formación de inmunocomplejos y otras por vasculitis y/u oclusión trombovascular con o sin un estado de hipercoagulación sistémico (4).

Algoritmo diagnóstico

Dada la diversidad de cuadros clínicos que pueden originar las complicaciones de las infecciones por *M. pneumoniae*, se sugiere tomar una muestra de suero para determinar la presencia de anticuerpos de clase IgM y a la vez tomar una o más muestras respiratorias (aspirado o hisopado nasofaríngeo, esputo, aspirado traqueal y/o mini-lavado broncoalveolar (mini-BAL), sangre entera sin anticoagulante y muestras del o los órganos afectados).

Con estas tres últimas deberán realizarse cultivos específicos y estudios de PCR, según disponibilidad de estos métodos. Caso contrario, se deberán derivar al centro de referencia (INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”).

Las muestras respiratorias deben incluirse ya que pueden ser las únicas que permitan sospechar que *M. pneumoniae* sea el agente etiológico de la complicación. En los casos de afectación del sistema nervioso central, especialmente, estas muestras pueden ser positivas hasta en un 80%. Además, es importante realizar una PCR del líquido cefalorraquídeo, ya que se calcula que, aunque muchas veces se trata de afectación indirecta del sistema nervioso central, en un 11,5% se ha detectado ADN por PCR (5).

El diagnóstico preciso de estas complicaciones tiene relevancia directa ya que los pacientes tratados en forma adecuada evolucionan favorablemente.

Conclusiones

La frecuencia de las complicaciones extrapulmonares por *M. pneumoniae* ha sido subestimada por accesibilidad limitada a la metodología diagnóstica y sobre todo por su escasa consideración a la hora de plantear diagnósticos diferenciales.

Los métodos directos (PCR y cultivo) han demostrado en forma fehaciente que las complicaciones de las infecciones por *M. pneumoniae* tienen a esta bacteria como agente causal y que no se trata de especulaciones basadas en métodos serológicos (6).

Es fundamental contar con muestras respiratorias y de sangre entera, además de las correspondientes a los órganos afectados (p. ej. líquido cefalorraquídeo, biopsias, líquidos de punción, etc.) para poder sospechar la participación de *M. pneumoniae* en las manifestaciones observadas en caso de negatividad de los estudios realizados sobre las muestras obtenidas del sitio afectado.

Conflictos de intereses

La autora declara no tener conflictos de intereses respecto de este trabajo.

Fuentes de financiación

El presente trabajo fue realizado sin contar con una financiación específica.

Correspondencia

Bioq. MARÍA ESTELA CADARIO
Servicio Bacteriología Clínica, INEI-ANLIS
“Dr. Carlos G. Malbrán”, Buenos Aires, Argentina.
Correo electrónico: ecadario@anlis.gob.ar

Referencias bibliográficas

1. Cadario ME, Ellis A, Garea M, Cairnie A, Mistchenko A, García Roig C, *et al.* Encefalomiелitis aguda diseminada por *Mycoplasma pneumoniae* en un niño previamente sano. *Rev Argent Microbiol* 2019 Apr-Jun; 51 (2): 153-6.
2. Laso M del C, Cadario ME, Haymes L, Grimoldi I, Balbarrey Z, Casanueva E. *Mycoplasma pneumoniae* detection with PCR in renal tissue of a patient with acute glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2006 Oct; 21 (10): 1483-6.
3. Scapini JP, Flynn LP, Sciacaluga S, Morales L, Cadario ME. Confirmed *Mycoplasma pneumoniae* endocarditis. *Emerg Infect Dis* 2008 Oct; 14 (10): 1664-5.
4. Narita M. Classification of extrapulmonary manifestations due to *Mycoplasma pneumoniae* infection on the basis of possible pathogenesis. *Front Microbiol* 2016 Jan 28; 7: 23.
5. Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004 Oct; 17 (4): 697-728.
6. Bitnun A, Richardson SE. *Mycoplasma pneumoniae*: innocent bystander or a true cause of central nervous system disease? *Curr Infect Dis Rep* 2010 Jul; 12 (4): 282-90.