

# Infeción por *Mycoplasma pneumoniae*: tres casos con complicaciones neurológicas

J. Cunha<sup>a</sup>, C. Madalena<sup>b</sup>, P. Guimarães<sup>c</sup>, A. Sousa<sup>d</sup>, T. Temudo<sup>e</sup>

## INFECTION DUE TO *MYCOPLASMA PNEUMONIAE*: THREE CASES WITH NEUROLOGICAL COMPLICATIONS

**Summary.** Introduction. *Mycoplasma pneumoniae* infection has been associated with severe central nervous system diseases. The pathogenesis of these disorders is unknown and the treatment uncertain. Case reports. The authors present three cases of central nervous system diseases: acute transverse myelitis, cerebellitis and encephalomyelitis associated with *M. pneumoniae* infection. Conclusions. *M. pneumoniae* infection should be considered in all cases of severe acute central nervous system symptomatology. [REV NEUROL 2002; 34: 1053-6]

**Key words.** Cerebellitis. Children. Complications. Encephalomyelitis. *Mycoplasma pneumoniae*. Transverse myelitis.

### INTRODUCCIÓN

El *Mycoplasma pneumoniae* es un agente implicado frecuentemente en infecciones respiratorias de niños y adultos [1,2].

Se pueden producir complicaciones extrarrespiratorias básicamente mucocutáneas (eritema multiforme, eritema nudoso, síndrome de Steven-Johnson), cardíacas (miocarditis, pericarditis), articulares (artritis), hematológicas (anemia hemolítica, trombocitopenia, coagulación vascular diseminada), pancreatitis, salpingitis y complicaciones neurológicas [1-3].

La implicación del sistema nervioso central (SNC) se estima en aproximadamente un 0,1% del total de infecciones producidas por *M. pneumoniae*, y puede afectar al 7% de los pacientes hospitalizados a causa de una infección producida por este agente [2,3].

Las complicaciones neurológicas incluyen: encefalitis, meningoencefalitis, encefalomyelitis, polirradiculoneuropatía (como el síndrome de Guillain-Barré), cerebelitis, psicosis, mielitis transversa y coma [1-4].

Presentamos tres casos clínicos con complicaciones neurológicas en el contexto de una infección por *M. pneumoniae* (mielitis transversa, cerebelitis, encefalomyelitis), cuyo diagnóstico se estableció a partir de los análisis clínicos y los exámenes auxiliares de diagnóstico efectuados, principalmente las serologías seriadas.

### CASOS CLÍNICOS

**Caso 1.** Niño de 10 años, con tos y fiebre moderada, que gozaba de buena salud hasta una semana antes de su ingreso hospitalario.

En la víspera de la admisión, se quejaba de lumbalgias y de dolor en el miembro inferior derecho, lo cual se agravó a lo largo del día y dificultó progresivamente la marcha, que perdió en un intervalo de 24 horas. Presentaba sensación de flaqueza y de adormecimiento del mismo miembro. No tenía antecedentes de traumatismo o de inmunización reciente.

En el examen objetivo presentaba una temperatura axilar de 38,2 °C; los restantes parámetros vitales mostraban valores dentro de la normalidad.

Recibido: 30.11.01. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 20.01.02.

<sup>a</sup> Interno de Pediatría. <sup>b</sup> Adjunto Eventual de Pediatría. <sup>c</sup> Adjunto Hospitalario de Pediatría. <sup>d</sup> Adjunto Eventual de Neuroradiología. <sup>e</sup> Adjunto Graduado de Pediatría y Neuropediatría. Serviço de Pediatría. Serviço de Neuroradiologia. Hospital Geral de Santo António. Porto, Portugal.

Correspondencia: Dra. Teresa Temudo. Serviço de Pediatría. Hospital Geral de Santo António. Largo Abel Salazar. Porto, Portugal. E-mail: teresatemudo@netcabo.pt

© 2002, REVISTADENEUROLOGÍA

El examen neurológico reveló un paciente consciente, colaborador y orientado en el espacio y en el tiempo.

Mostraba paraparesia de grado tres III/V, miembros superiores con fuerza muscular conservada, el reflejo aquiliano disminuido, reflejos osteotendinosos normales, reflejo cutaneoplantar derecho ausente y disminución de la sensibilidad álgica por debajo del nivel D<sub>4</sub>-D<sub>6</sub>, con sensibilidad térmica bien conservada. El resto del examen neurológico era normal y sin alteraciones esfinterianas.

En los estudios analíticos realizados, el líquido cefalorraquídeo (LCR) reveló 80 leucocitos/mL (38% polimorfonucleares, 62% mononucleares), 548 eritrocitos, 92 mg/dL de proteínas y 65 mg/dL de glucosa. El hemograma, la glucemia y la proteína C reactiva eran normales.

De acuerdo con este cuadro clínico, el diagnóstico de mielitis transversa se determinó y apoyó por las imágenes de la resonancia magnética (RM), que mostraron condensación e hiperseñal en T<sub>2</sub> de la médula dorsal y en el cono medular, y ausencia de la captación de contraste; así, fueron poco probables las hipótesis de lesión tumoral o de malformación vascular (Figs. 1a y b).

Se inició tratamiento con dexametasona (0,3 mg/kg/día).

En los días siguientes la situación se agravó. Padeció entonces retención urinaria y estreñimiento en el segundo día de hospitalización; al tercer día, la paraparesia empeoró (grado cero), y los reflejos osteotendinosos en los miembros inferiores (rotulianos y aquilianos) y de los reflejos cutaneoplantares de manera bilateral estaban ausentes; al quinto día se produjo pérdida de la sensibilidad profunda.

Se realizó una nueva punción lumbar el séptimo día de hospitalización, que mostró un LCR con 58 leucocitos/mm<sup>3</sup> (2 polimorfonucleares, 24 mononucleares, 32 células no identificadas), 46 eritrocitos, 16 mg/dL de proteínas y 66 mg/dL de glucosa.

Tras dos semanas de hospitalización, el paciente presentaba atrofia muscular en los miembros inferiores si bien aparecieron las primeras señales de recuperación, con ligeros movimientos a ese nivel. Después de un mes de hospitalización, ya presentaba control esfinteriano normal, y en cinco semanas recuperó la sensibilidad profunda y los reflejos rotulianos y cutaneoplantar izquierdos. Al cabo de seis semanas de evolución de la enfermedad apareció espasticidad; a las siete semanas, empezó a dar sus primeros pasos con apoyo, y se derivó a un centro especializado en la rehabilitación de pacientes parapléjicos.

Se indicó tratamiento con dexametasona durante los primeros 12 días, fisioterapia, sondaje vesical, medidas de prevención de úlceras de decúbito y medicación antiespástica tras la instalación de la espasticidad.

Las serologías efectuadas fueron negativas (sangre y LCR) para el virus herpes simple (HSV) I y II, varicela zoster (VSZ), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (EBV), coxsackievirus, adenovirus, *Treponema pallidum*, *Brucella*, *Rickettsia*, *Borrelia*, hepatitis B, C y para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de tipo I y II.

Las serologías para *M. pneumoniae* fueron positivas (Tabla I).

Ocho meses después de iniciarse la sintomatología, el paciente presentaba marcha normal y en el examen neurológico únicamente pudo constatare hipoestesia del pie y de la cara externa de la pierna derecha.

**Caso 2.** Niño de 10 años, sano hasta una semana antes de su ingreso hospitalario. Presentaba cuadro de fiebre, tos, otalgia y cefaleas. Se mostraba apirético y los síntomas revirtieron dos días después. El día anterior a la hospitalización comenzó a presentar náuseas y vómitos, acompañados de cefaleas y postración.

En el momento de la admisión hospitalaria presentaba un síndrome cerebeloso (marcha atáxica y disimetría de predominio del miembro superior derecho). El resto del examen neurológico era normal.

De los estudios analíticos efectuados, el LCR mostraba 83 mg/dL de glucosa, 95 mg/dL de proteínas y ausencia de células. El hemograma, la bioquímica y la proteína C reactiva eran normales.

La tomografía axial computarizada (TAC) cerebral, realizada el tercer día de internamiento, reveló hipodensidad difusa de la sustancia blanca de los hemisferios cerebelosos, con efecto aparente de masa sobre el IV ventrículo y sin modificación después del contraste (Fig. 2a).

Ante el cuadro clínico y los exámenes auxiliares, se estableció la hipótesis de cerebelitis. Esta hipótesis se sustentó en la RM cerebral practicada el séptimo día de hospitalización, que mostró extensas áreas de hiperseñal en T<sub>2</sub> en ambos hemisferios cerebelosos, casi simétricas, que afectaba sobre todo a la sustancia blanca profunda, sin modificación después de la administración de contraste (Figs. 2b y c).

El paciente permaneció internado durante nueve días, con una evolución clínica favorable. Al ser dado de alta mostraba una leve ataxia de la marcha y una disimetría (más evidente a la derecha) muy leve.

Los estudios serológicos realizados mientras tanto resultaron negativos para CMV, EBV, parvovirus y HSV.

Las serologías (método Elisa) fueron positivas para *M. pneumoniae* (Tabla II).

La RM cerebral realizada dos meses después reveló persistencia de una leve hiperseñal en ambos hemisferios cerebelosos, acompañada de una discreta dilatación de los surcos cerebelosos (Fig. 2d).

Dos meses después del alta, el paciente se encontraba clínicamente bien y el examen neurológico fue normal.

**Caso 3.** Muchacha de 13 años, sana, que una semana antes de la hospitalización inició un cuadro de tos, cefaleas y fiebre. El médico asistente la trató con cetiricina y paracetamol.

Se confirmó un empeoramiento progresivo de las cefaleas y, a su ingreso en el hospital, presentó dos crisis parciales complejas (movimientos en versión de la cabeza, desvío conjugado de los ojos hacia la izquierda y movimientos clónicos de la hemicara homolateral).

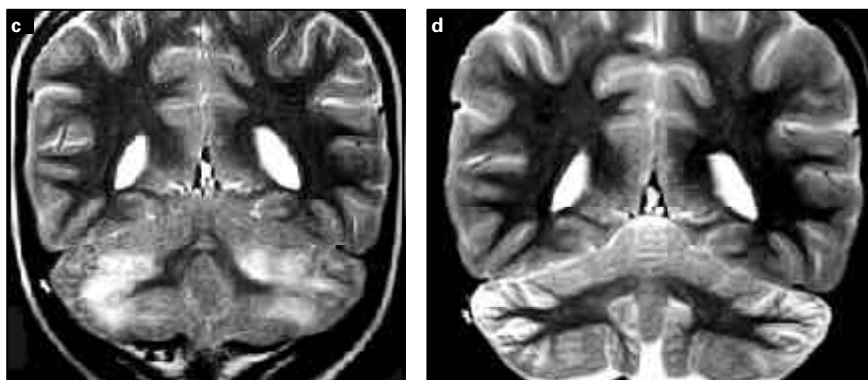
En el momento de la admisión se mostraba confusa, desorientada y con un cuadro de desinhibición. El resto del examen neurológico fue normal.

De los estudios analíticos efectuados, el LCR presentó 66 mg/dL de proteínas y 36 células/mL (14 mononucleares, 22 polimorfonucleares). El hemograma, la bioquímica y la proteína C reactiva eran normales.

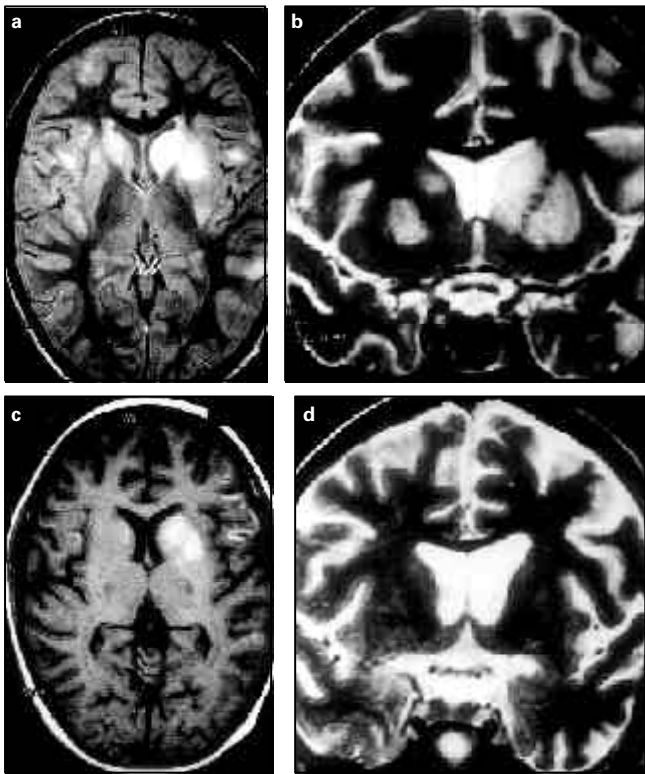
El electroencefalograma registró una abundante



**Figura 1.** RM, cortes sagitales en T<sub>1</sub> (a) y T<sub>2</sub> (b), que muestran condensación e hiperseñal extensa en T<sub>2</sub> en la médula dorsal y cono medular. En el estudio contrastado no se detectaron focos captadores.



**Figura 2.** a) TAC cerebral que revela áreas hipodensas de límites mal definidos en la sustancia blanca de los hemisferios cerebelosos, con efecto aparente de masa sobre el IV ventrículo; b y c) Extensas áreas de hiperseñal en T<sub>2</sub> en ambos hemisferios cerebelosos, casi simétricos, que afectaba sobre todo a la sustancia blanca profunda, sin modificación después de administración de contraste. d) RM a las 10 semanas. Muestra desaparición casi total de las lesiones y persisten algunos focos de hiperseñal subcorticales y dilatación de algunos surcos hemisféricos cerebelosos.



**Figura 3.** RM, cortes axiales (a) y coronales (b) ponderados en densidad protónica y T<sub>2</sub>, respectivamente, que muestran áreas de hiperseñal en los cuerpos estriados, en las ínsulas e incluso en la transición corticosubcortical de ambas regiones frontales y en la región temporal izquierda. En T<sub>1</sub> (c) se observa un componente espontáneamente hiperintenso en la cabeza de los núcleos caudados y el putamen izquierdo, que se traduce en un componente hemorrágico; d) RM, cortes coronales T<sub>2</sub>, un año después; no se visualizan alteraciones de señal, apenas dilatación de los ventrículos y de los surcos de la convexidad.

actividad lenta anterior de predominio derecho. La RM cerebral, realizada el segundo día de hospitalización, mostraba numerosas lesiones supratentoriales bilaterales, que afectaban los núcleos basales y ambos lóbulos frontales (Figs. 3a, b y c).

A tenor de la clínica y de los exámenes auxiliares se formuló la hipótesis de meningoencefalitis herpética y se inició tratamiento con aciclovir y valproato sódico.

La PCR (del inglés, *Polimerase Chain Reaction*) para detectar el ADN del grupo herpes (CMV, EBV, HSV I y II, VZV, HHV 6) y enterovirus fue negativa, por lo que se suspendió el tratamiento con aciclovir.

Las serologías para CMV, parvovirus, HSV, enterovirus y *Legionella* fueron también negativas.

Las serologías (método Elisa) fueron positivas para *M. pneumoniae*; la evolución se muestra en la tabla III.

Al cuarto día de hospitalización se produjo un empeoramiento clínico, con períodos de confusión, desorientación y desinhibición más evidentes. Al octavo día, se percibió mayor somnolencia, y no respondió entonces a cuestiones simples ni colaboró en el examen. Al noveno día, se reanudaron las crisis parciales complejas (de difícil control), por lo que se asoció difenilhidantoína al valproato sódico. El décimo día de hospitalización se registró una mejora progresiva del estado neurológico.

Obtuvo el alta después de 27 días de ingreso, manteniendo el tratamiento con valproato sódico. En ese momento todavía presentaba algunos períodos de desorientación y desinhibición.

La RM cerebral se repitió después de 12 meses, y apenas mostró una dilatación global de los ventrículos y de los espacios de circulación del líquido (Fig. 3d).

Actualmente el examen neurológico es normal. La paciente no sufre crisis epilépticas desde la fecha del alta, por lo que se ha suspendido la administración de valproato sódico.

**Tabla I.** Serologías para *M. pneumoniae* (caso 1).

Día hospitalización	Sangre		LCR	
	IgM	IgG	IgM	IgG
1.º	2,8 (+)	0,4 (-)	2,4 (+)	0,5 (+)
2.º	3,0 (+)	0,4 (-)	2,9 (+)	0,6 (+)
42.º	>3 (+)	0,5 (-)		

**Tabla II.** Serologías para *M. pneumoniae* (caso 2).

	14 días	60 días
IgM	>1/100	>1/100
IgA	Dudosa	>1/100
IgG	>1/100	>1/100

**Tabla III.** Serologías para *M. pneumoniae* (caso 3).

	3 días	1,5 meses	5 meses
IgM	>1/100	Negativa	Negativa
IgA	>1/100	>1/100	Negativa
IgG	>1/100	>1/100	>1/100

A pesar de todo sigue presentando dificultades de aprendizaje. En la evaluación psicológica efectuada se evidencian comportamientos ansiosos y algunas señales depresivas, como inseguridad, baja autoestima y miedos —esencialmente relacionados con situaciones de crisis—, que en la fase de su desarrollo, y teniendo en cuenta el buen nivel de elaboración emocional y cognitivo de las vivencias que posee, despiertan preocupación.

**DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

Los pacientes descritos ilustran la diversidad de síntomas neurológicos que pueden manifestarse como resultado de una infección por *M. pneumoniae*.

La semiología neurológica es muy variable y se pueden presentar, entre otros, déficit neurológicos focales, convulsiones, alteraciones del estado de conciencia y alteraciones aisladas del comportamiento.

Los síntomas respiratorios pueden ser muy discretos y ausentarse en aproximadamente un 20% de los casos [5].

Estudios recientes sugieren que la incidencia de las manifestaciones neurológicas relacionadas con la infección por *M. pneumoniae* es mayor que las anteriormente descritas [6].

La encefalitis o meningoencefalitis es la complicación neurológica más común [1,5,6]. Cuando se compara con otras etiologías, la encefalitis por *M. pneumoniae* se asocia a un aumento significativo (de hasta siete veces) del riesgo de muerte o de secuela neurológica grave, y la encefalitis herpética apenas la supera [2].

El diagnóstico de complicación neurológica por *M. pneumoniae* debe tomarse en consideración en todos los casos de encefalopatía aguda o de presentaciones neurológicas o neuropsiquiátricas menos habituales, incluso en ausencia de antecedentes de enfermedad respiratoria [4].

La patogenia de las manifestaciones neurológicas es todavía dudosa. Sin embargo, las teorías más prevalentes son:

- *Neurotoxicidad*: basada en la liberación de una neurotoxina específica. Esta teoría se sustenta en las manifestaciones neurológicas inducidas, en ratones o en pavos, por neurotoxinas producidas por *M. gallisepticum* y *M. neurolyticum*. No obstante, hasta el momento no se ha identificado ninguna neurotoxina producida por *M. pneumoniae*.
- *Mecanismos autoinmunes*: basados en la evidencia de inmunocomplejos circulantes y de anticuerpos contra el tejido del huésped (principalmente del tejido nervioso), en el contexto de una infección aguda por *M. pneumoniae*.
- *Invasión directa del SNC por M. pneumoniae*: difícil de demostrar mediante métodos convencionales. La PCR para la detección del ADN del *M. pneumoniae* apoya esta teoría [2,3,6,7].

El diagnóstico de infección por *M. pneumoniae* se ha basado en pruebas serológicas [4,5,7,8], principalmente:

- En la reacción de fijación de complemento: recuento de anticuerpos superior a 1/64, con aumento de hasta cuatro veces en un período de dos a tres semanas (carece de especificidad).
- En la presencia de anticuerpos IgM: aunque se verifique una infección reciente, pueden persistir durante algunos meses, por lo que no indican necesariamente infección actual.
- En la presencia de IgM anti-PI mediante la técnica Elisa (mayor sensibilidad).

La técnica de PCR para la detección de ADN se desarrolló y se utiliza para el diagnóstico, pero no se encuentra disponible en la mayoría de los laboratorios [7,8].

El examen citoquímico del LCR puede revelar pleocitosis o proteínas elevadas, pero estos datos no son constantes [5].

Los hallazgos imaginológicos (TAC, RM) de las complica-

ciones neurológicas de la infección por *M. pneumoniae* son muy variables y pueden aparecer solamente después de una o dos semanas de evolución de la sintomatología neurológica. La RM es el examen elegido para evidenciar las lesiones inflamatorias multifocales que predominan en la sustancia blanca [5].

En los casos presentados, el diagnóstico se decidió a partir de la clínica y de los exámenes auxiliares efectuados, fundamentalmente las serologías seriadas (método Elisa).

La incertidumbre de los mecanismos fisiopatológicos que conducen a alteraciones neurológicas convierte el tratamiento en difícil y controvertido, especialmente en relación con el uso de antibióticos y de corticosteroides [1,3-5].

Los macrólidos (sobre todo la eritromicina) y las tetraciclinas se mantienen como el tratamiento elegido para la infección por *M. pneumoniae*. Algunos autores preconizan su uso, especialmente en la fase aguda de la enfermedad neurológica; esperan de esta manera obtener algún beneficio, una vez que la invasión directa del SNC por este agente pueda constituir uno de los mecanismos implicados en la génesis de estas manifestaciones neurológicas [4]. Sin embargo, si éstas dependieran de mecanismos autoinmunes, los antibióticos probablemente no tendrían ningún interés, por lo que su utilidad en el tratamiento de estas situaciones todavía no está del todo establecido [3-5].

De la misma forma, el uso de corticosteroides es todavía dudoso y no se ha demostrado de manera uniforme su eficacia, incluso cuando se ha utilizado en fases tempranas de la enfermedad [3-5].

La evolución fue favorable en los dos primeros casos descritos. El tercer caso tuvo dificultades en el aprendizaje y alteraciones en el comportamiento.

El pronóstico de las manifestaciones neurológicas en el contexto de la infección por *M. pneumoniae* no siempre es favorable; algunos autores hacen referencia a tasas de mortalidad del 10% y de secuelas graves en un 20% de los supervivientes (retardo mental, epilepsia, etc.) [5].

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Guimarães P, Teixeira F, Oliveira MJ, Temudo T, Costa DG. Mielite transversa associada a infecção por *M. pneumoniae*: caso clínico. Acta Pediatr Port 1998; 29: 585-8.
2. Keegan BM, Lowry NJ, Yager JY. *M. pneumoniae*: a case of coma in the absence of meningoencephalitis. Pediatr Neurol 1999; 21: 822-5.
3. Robert W, Schoolfield L. Acute transverse myelitis associated with *M. pneumoniae* infection: a case report and review of the literature. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 228-31.
4. Thomas NH, Collins JE, Robb SA, Robinson RO. *M. pneumoniae* infection and neurological disease. Arch Dis Child 1993; 69: 573-6.
5. Cambonie G, Sarran N, Lebouq N, Luc F, Bongrand AF, Lassus P, et al. Méningoencéphalite à *M. pneumoniae*. Arch Pediatr 1999; 6: 275-8.
6. Komatsu H, Kuroki S, Shimizu Y, Takada H, Takeuchi Y. *M. pneumoniae* meningoencephalitis and cerebellitis with antiganglioside antibodies. Pediatr Neurol 1998; 18: 160-4.
7. Narita M, Matsuzono Y, Togashi T, Kajii N. DNA diagnosis of central system infection by *M. pneumoniae*. Pediatrics 1992; 90: 250-3.
8. American Academy of Pediatrics. *Mycoplasma* infections. In Pickering LK: Red book: report of the Committee on Infections Diseases. 25 ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000. p. 412-5.

#### INFECCIÓN POR MYCOPLASMA PNEUMONIAE: TRES CASOS CON COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

**Resumen.** Introducción. La infección por *Mycoplasma pneumoniae* se ha asociado a múltiples complicaciones neurológicas. La patogénesis de éstas es todavía dudosa y su tratamiento controvertido. Casos clínicos. Los autores presentan tres casos con complicación neurológica en el contexto de infección por *M. pneumoniae*: mielitis transversa, cerebelitis y encefalomiелitis. Conclusión. La infección por *M. pneumoniae* debe considerarse en todos los casos de sintomatología grave aguda del sistema nervioso central. [REV NEUROL 2002; 34: 1053-6] **Palabras clave.** Cerebelitis. Complicaciones. Encefalomiелitis. Mielitis transversa. *Mycoplasma pneumoniae*. Niño.

#### INFECÇÃO POR MYCOPLASMA PNEUMONIAE: TRÊS CASOS DE COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS

**Resumo.** Introdução. A infecção por *Mycoplasma pneumoniae* tem sido associada a múltiplas complicações neurológicas. A patogênese destas permanece incerta e o seu tratamento controverso. Casos clínicos. Os autores apresentam três casos de complicação neurológica em contexto de infecção pelo *M. pneumoniae*: mielite transversa, cerebelite e encefalomiелite. Conclusão. A infecção por *M. pneumoniae* deve ser considerada em todos os casos de sintomatologia severa aguda do sistema nervoso central. [REV NEUROL 2002; 34: 1053-6] **Palavras chave.** Cerebelite. Complicações. Criança. Encefalomiелite. Mielite transversa. *Mycoplasma pneumoniae*.