



INFORME BREVE

## Encefalomiелitis aguda diseminada por *Mycoplasma pneumoniae* en un niño previamente sano



María Estela Cadario<sup>a,\*</sup>, Alejandro Ellis<sup>b</sup>, Mónica Garea<sup>b</sup>, Antonio Cairnie<sup>b</sup>, Alicia Mistchenko<sup>c</sup>, Cristian García Roig<sup>b</sup>, María Cecilia Freire<sup>a</sup>, Vilma Savy<sup>a</sup> y Juan Antonio Sciarrotta<sup>b</sup>

<sup>a</sup> INEI-ANLIS «Dr. Carlos G. Malbrán», Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Servicio de Pediatría, Sanatorio Mater Dei, Buenos Aires, Argentina

<sup>c</sup> Servicio de Virología, Hospital de Niños «Dr. Ricardo Gutiérrez», Buenos Aires, Argentina

Recibido el 27 de noviembre de 2017; aceptado el 26 de junio de 2018

Disponible en Internet el 17 de septiembre de 2018

### PALABRAS CLAVE

Encefalomiелitis aguda diseminada;  
*Mycoplasma pneumoniae*;  
Biopsia cerebral

### KEYWORDS

Acute disseminated encephalomyelitis;  
*Mycoplasma pneumoniae*;  
Brain biopsy

**Resumen** Se presenta el caso de un niño de 5 años sin antecedentes de enfermedad, que se internó en terapia intensiva por convulsiones tónico-clónicas focalizadas en la cara y en el hemicuerpo derecho, con documentación de temperatura axilar de 37,4 °C. Se descartó la presencia de gérmenes comunes y la etiología viral a través de estudios de muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR). Se sospechó la presencia de *Mycoplasma pneumoniae* por comprobarse inmunofluorescencia positiva en suero para anticuerpos de clase IgM. El diagnóstico se confirmó mediante la detección del ADN de dicho patógeno sobre la biopsia cerebral efectuada por el método de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y una histología compatible con encefalomiелitis aguda diseminada. El paciente recibió tratamiento con claritromicina y su evolución fue favorable. Al menos dentro de nuestros conocimientos, este es el primer caso en el que se detectó ADN de *M. pneumoniae* en una biopsia cerebral por el método de PCR.

© 2018 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Acute disseminated encephalomyelitis due to *Mycoplasma pneumoniae* in a previously healthy boy

**Abstract** We present here the case of a previously healthy 5 year-old boy hospitalized in an intensive care unit due to tonic-clonic seizures focused on the face and right side of the body, and axillary temperature of 37.4 °C. Common bacterial and viral etiology was ruled out through

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ecadario@anlis.gov.ar](mailto:ecadario@anlis.gov.ar) (M.E. Cadario).

studies of cerebrospinal fluid (CSF) samples. *Mycoplasma pneumoniae* was suspected by a positive immunofluorescence serum test for IgM class antibodies. Finally, with a brain biopsy, *M. pneumoniae* was confirmed by polymerase chain reaction (PCR) and acute disseminated encephalomyelitis by pathological anatomy. The patient was treated with clarithromycin and had an uneventful evolution. At least to our knowledge, this is the first case in which *M. pneumoniae* DNA was detected by PCR in a brain biopsy.

© 2018 Asociación Argentina de Microbiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*Mycoplasma pneumoniae* es un agente infeccioso exclusivo de las mucosas humanas, sobre todo del tracto respiratorio. Principalmente, se encuentra asociado a casos de neumonía aguda adquirida en la comunidad<sup>8</sup>.

Las formas clínicas extrapulmonares más frecuentes involucran al sistema nervioso central (SNC). Entre ellas podemos citar el síndrome de Guillain-Barré, la ataxia cerebelosa, la encefalitis, la mielitis transversa, la polirradiculitis, la encefalomielitis aguda diseminada (EMAD), la parálisis del nervio craneal o, raramente, la meningitis. Su origen puede deberse a la acción directa del microorganismo o a mecanismos de autoinmunidad.

En la revisión de Waites y Talkington<sup>8</sup> se menciona que la detección de ADN en muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) o del tracto respiratorio en niños con patología neurológica atribuible a *M. pneumoniae* fue del 11,5%. Con frecuencia se encuentra el antecedente de infección pulmonar, anterior o concomitante<sup>8</sup>. Dentro de las afecciones observadas en ese estudio, la EMAD representó el 11,9% de las patologías neurológicas asociadas.

La EMAD es una enfermedad desmielinizante del SNC, que se presenta con más frecuencia en la infancia y en la adolescencia<sup>1</sup>. Suele estar precedida de una infección o una vacunación, por lo que ha sido considerada clásicamente como una enfermedad autoinmune. Los agentes desencadenantes son de naturaleza variada, aunque *M. pneumoniae* ha sido identificado con bastante asiduidad. Se ha planteado la hipótesis de que, en algunos casos, la invasión directa podría ser el evento responsable de la EMAD<sup>2,5,6</sup>.

Se describe aquí el caso de un niño previamente sano con EMAD, en el cual se detectó la presencia de *M. pneumoniae* en una muestra de biopsia cerebral por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Es importante aclarar que un familiar firmó a su ingreso el protocolo de consentimiento informado estándar por el cual se permite la publicación del caso, siempre que se mantenga el anonimato.

El objetivo de esta presentación es discutir los criterios para el diagnóstico etiológico de la EMAD, a propósito de este caso.

## Caso clínico

Un niño de 5 años de edad sin antecedentes de relevancia ni manifestaciones clínicas de infección respiratoria ingresó en una unidad de terapia intensiva pediátrica por presentar

convulsiones tónico-clónicas focalizadas en la cara y en el hemicuerpo derecho, que luego se generalizaron, con una duración de 20 min. Se documentó temperatura axilar de 37,4°C, deterioro del sensorio, Glasgow 12/15 y pupilas midriáticas isocóricas y reactivas. Se realizó una tomografía axial computarizada de cerebro y punción lumbar, y se comenzó un tratamiento con fenitoína, fenobarbital y aciclovir (60 mg/kg/día) cada 8 h y ceftriaxona (80 mg/kg/día) cada 24 h.

El hemograma al ingreso mostró 26.500 leucocitos, con un 81% de neutrófilos segmentados, un 15% de linfocitos y un 4% de monocitos. El estudio del estado ácido-base mostró pH = 7,26; pCO<sub>2</sub> = 54; pO<sub>2</sub> = 105; bicarbonato = 25; exceso de base = -2,5 y saturación de O<sub>2</sub> = 97%. La radiografía de tórax no mostró consolidación pulmonar. El examen citoquímico del LCR estuvo dentro de los parámetros normales (< 1 células/mm<sup>3</sup>). El cultivo de dicha muestra y los hemocultivos realizados por técnicas convencionales fueron negativos para gérmenes comunes. Para el estudio virológico, se derivó una alícuota de la muestra de LCR al Laboratorio de Virología del Hospital de Niños «Dr. Ricardo Gutiérrez» y otra al Servicio de Neurovirosis del INEI ANLIS «Dr. Carlos G. Malbrán». Se realizó el estudio del virus del herpes simple tipos 1 y 2 (HSV 1 y HSV 2), citomegalovirus (CMV), varicela-zóster (VZ) y adenovirus por PCR. Además, se efectuó la detección de ARN por RT-PCR para enterovirus. Todas las determinaciones dieron un resultado negativo.

Al cuarto día presentó un *status* convulsivo, por lo que se indicó ácido valproico y goteo de tiopental. Debido a la sedación por las convulsiones, el paciente presentó insuficiencia respiratoria, que requirió ingreso a asistencia respiratoria mecánica; permaneció en esa condición durante 12 días.

Dados los resultados negativos y teniendo en cuenta las etiologías probables de las EMAD, se decidió realizar la detección serológica de *M. pneumoniae*. Se envió una muestra de suero al INEI-ANLIS «Dr. Carlos G. Malbrán» para determinar anticuerpos de clase IgM para *M. pneumoniae* por inmunofluorescencia (IFI-IgM) (MP-1212-Bion; Bion Enterprises, Ltd., IL, EE. UU.). Se utilizó una dilución 1/10 del suero tratado con un absorbente de IgG (IgG binding reagent-Bion; Bion Enterprises, Ltd., IL, EE. UU.) y se reveló con una anti-IgM humana de cabra marcada con fluoresceína (Sigma Aldrich Inc., MI, EE. UU.). Se obtuvo un resultado positivo.

Con resultados de cultivos negativos y PCR para HSV negativa al quinto día, se suspendió la administración de

ceftriaxona y aciclovir y comenzó un tratamiento con claritromicina (15 mg/kg/día). Se obtuvo una segunda muestra de LCR, de características normales, y con ella se efectuó una extracción de ADN (centrifugación a 14.000 rpm durante 30 min y posterior ebullición del precipitado por 15 min). Diez  $\mu$ l de ese extracto se agregaron a 40  $\mu$ l de mezcla de reacción de una PCR anidada, diseñada para amplificar una porción del gen que codifica la citoadhesina P1 de *M. pneumoniae*. Para ello se utilizó una modificación de la técnica previamente publicada por Talkington et al.<sup>3,7</sup>. Esta PCR mostró un resultado negativo.

La resonancia magnética nuclear (RMN) mostró áreas de alteración de la señal en la corteza y en el tronco cerebral, compatibles con un proceso inflamatorio-infeccioso. El paciente comenzó tratamiento empírico con metilprednisolona (30 mg/kg/día) y gammaglobulina (2 g/kg/día); estos se mantuvieron por 72 y 48 h, respectivamente, sin una evolución favorable.

En el sexto día de internación se realizó un electroencefalograma, que presentó un aspecto desorganizado, de forma difusa, con descargas de punta y polipunta con predominio occipital parietal derecho, con difusión anterior homolateral, y, en forma independiente, occipitotemporal izquierdo, de moderada a alta frecuencia de descarga. Se suspendió el tratamiento con ácido valproico. A los 12 días se repitió la RMN, que no mostró modificaciones. Debido a la evolución tórpida del paciente, se efectuó una biopsia cerebral. Los estudios de anatomía patológica revelaron alteraciones compatibles con EMAD. Otra parte del material fue utilizada para la detección de ADN por PCR anidada. Para extraer el ADN, la muestra de biopsia fue tratada con una solución tamponada de lisis (proteínasa K, Tween 80 e Igepal) hasta su disgregación total a 56 °C. Luego, el disgregado se sometió a ebullición durante 15 min. Se centrifugó y se utilizaron 10  $\mu$ l del sobrenadante como molde en la realización de una PCR anidada<sup>3,7</sup>. En este caso se obtuvo un resultado positivo. No se estudió coinfección con otros posibles patógenos.

El paciente había continuado con convulsiones focales en el hemisferio derecho, de duración menor de 30 segundos, e hipotonía generalizada, mioclonías y disartria. Se reimpregnó con difenilhidantoína y comenzó tratamiento con oxcarbazepina. Sobre la base del resultado de la PCR se continuó con el tratamiento con claritromicina durante 14 días. El paciente experimentó una mejoría progresiva del déficit neurológico y permaneció lúcido, con movilidad en franca mejoría (que completó en los meses posteriores) y fue dado de alta a los 35 días, continuando con el tratamiento anticonvulsivo.

El compromiso extrarrespiratorio debido a *M. pneumoniae*, sin patología respiratoria previa, es poco frecuente. Sin embargo, este agente etiológico debe ser tenido en cuenta en el caso de enfermedades del SNC sin causa demostrada, como encefalitis, polirradiculitis, meningoencefalitis, encefalomiелitis, neuritis óptica o diplopía, así como frente a cuadros de confusión mental, de deficiencias motoras por parálisis de los nervios craneales y síndrome de Guillain-Barré<sup>8</sup>.

La encefalitis es la manifestación más frecuente en niños, aunque en el 20% de ellos no se observa compromiso respiratorio previo alguno (tal como sucedió en este caso)<sup>4</sup>. Este diagnóstico tiene gran importancia por la posibilidad

terapéutica y el eventual planteo pronóstico. Para ello es imprescindible elegir y tomar las muestras adecuadas. La propuesta del Laboratorio Nacional de Referencia está basada en la revisión de Waites y Talkington<sup>8</sup>, que recomienda el uso de más de un método (IFI-IgM y PCR) para los casos de infecciones por *M. pneumoniae*. En particular, cuando existe compromiso del SNC, se recomienda el envío de muestras de LCR, de suero y una muestra respiratoria<sup>2</sup>.

El criterio de interpretación consiste en considerar como diagnóstico de infección del SNC por *M. pneumoniae* «confirmado» cuando se obtienen resultados positivos por PCR o por cultivo en una muestra del SNC. El diagnóstico es «probable» cuando los resultados de PCR o del cultivo en una muestra respiratoria y la serología (IFI-IgM) son positivos, o se observa solo conversión serológica o cuadruplicación de títulos de IgG en un par de sueros. El diagnóstico es «posible» cuando los resultados de PCR o de cultivos positivos corresponden a una muestra respiratoria sin serología positiva, o la serología es positiva en una sola muestra de suero.

En este caso se omitió el envío de una muestra respiratoria. Frente a la ausencia de otra etiología probable, la evolución desfavorable del paciente, la necesidad de asistencia respiratoria mecánica y el hallazgo de IFI-IgM (+) para *M. pneumoniae* en suero, se decidió realizar biopsia cerebral como método recomendado para confirmar el diagnóstico de EMAD por histología, y se utilizó este procedimiento invasivo para detectar *M. pneumoniae* como agente etiológico de la enfermedad. La PCR realizada en una muestra de LCR podría ser menos sensible que la efectuada sobre un material de biopsia de cerebro en casos de encefalitis en los que los microorganismos estarían principalmente localizados en el parénquima cerebral.

No podemos afirmar que el tratamiento antibiótico elegido haya sido útil en este caso particular, habida cuenta de la posible etiología autoinmune de la EMAD.

Al menos dentro de nuestros conocimientos, este es el primer caso de infección por *M. pneumoniae* confirmado por detección de ADN en una biopsia cerebral mediante el método de PCR.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Alper G, Schor NF. Toward the definition of acute disseminated encephalitis of childhood. *Curr Opin Pediatr*. 2004;16: 637-40.
2. Al-Zaidy SA, MacGregor D, Mahant S, Richardson SE, Bitnun A. Neurological complications of PCR-proven *M. pneumoniae* infections in children: prodromal illness duration may reflect pathogenetic mechanism. *Clin Infect Dis*. 2015;61: 1092-8.
3. Cadario ME. Optimización de una técnica de nested PCR para la detección de *Mycoplasma pneumoniae* [Tesis de Maestría]. Argentina: Universidad Nacional de San Martín; 2002.
4. Ponka A. The occurrence and clinical picture of serologically verified *Mycoplasma pneumoniae* infection with encephalitis on

- central nervous system, cardiac and joint manifestations. *Ann Clin Res.* 1979;11 Suppl. 24:1–60.
5. Riedel K, Kempf VA, Bechtold A, Klimmer M. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) due to *Mycoplasma pneumoniae* infection in an adolescent. *Infection.* 2001;29:240–2.
  6. Stamm B, Moschopoulos M, Hungerbuehler H, Guarner J, Genrich GL, Zaki SR. Neuroinvasion by *Mycoplasma pneumoniae* in acute disseminated encephalomyelitis. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:641–3.
  7. Talkington DF, Thacker WL, Keller DW, Jensen JS. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection in autopsy and open-lung biopsy tissues by nested PCR. *J Clin Microbiol.* 1998;36:1151–3.
  8. Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:697–728.