

Infección por *Mycoplasma pneumoniae*: microangiitis cerebral, síndrome de Bickerstaff y anemia hemolítica autoinmune

Mycoplasma pneumoniae infection: cerebral microangiitis, Bickerstaff syndrome and autoimmune hemolytic anemia

Cristián Tolosa A. y Luis Cartier R.

Mycoplasma pneumoniae produce 10 to 20% of atypical pneumonia, and secondarily affects by autoimmune mechanisms the central and peripheral nervous system. This presentation prospects to understand others pathologies than pneumonia, originated by mycoplasma pneumonia, like hemorrhagic cerebral microvasculitis, Bickerstaff syndrome and autoimmune hemolytic anemia expressed by an adolescent. They were an immunomimetic manifestation of this bacteria, same days after pulmonary box. The microvasculitis shows blood in the CSF, retinal hemorrhages and special MR imaging's. Protuberancial syndrome was identified by a multidirectional nystagmus, facial diplegia, involvement of the sixth cranial nerve and quadriplegia with pyramidal signs. The autoimmune hemolytic anemia was the last complication. Generally all these syndromes have been isolated described in relation to this bacterial infection. In this case they occurred simultaneously. The cerebral vasculitis took a special way, apparently not described before with these characteristics. Our conclusions are that mycoplasma pneumoniae can affect simultaneously different parenchyma expressing immunomimetic responses.

Key words: *Mycoplasma pneumoniae*, Bickerstaff syndrome, hemorrhagic cerebral microvasculitis, autoimmune hemolytic anemia.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2011; 49 (1): 56-61

Introducción

El *Mycoplasma pneumoniae* (MP) es un germen Gram positivo, que pertenece a la clase de los *Mollicutes*, un grupo de prokariotes auto-replicantes que mide entre 150 y 200 nm. Es la bacteria más

pequeña y se diferencia de las otras, por carecer de membrana celular y estar cubierta por una fina capa glicolípídica que le permite deformarse, y cruzar los filtros convencionales debido a su tamaño¹. Este germen es responsable del 10 al 20% de las neumonías atípicas, puede afectar concomitan-

Recibido: 6/09/2010

Aceptado: 15/10/2010

¹ Hospital Base de Puerto Montt.

² Depto de Ciencias neurológicas, Universidad de Chile.

temente al sistema nervioso central o periférico y a otros parénquimas, por mecanismos autoinmunes, aunque no sean infrecuentes las infecciones meningoencefálicas directas. La infección respiratoria precede al compromiso neurológico en varios días, estableciendo una clara latencia entre lo pulmonar y lo neural. El compromiso neurológico suele ser reversible, aunque la mortalidad bordea el 10%².

El *Mycoplasma* afecta principalmente a jóvenes entre 6 y 21 años, pero puede infectar personas de cualquier edad. En 1938 Reiman reconoció una relación entre neumonías atípicas y la aparición de compromiso neurológico. Recién en 1956 fue identificado el *Mycoplasma* como el agente causal de estas neumonías. En 1978 se evaluó la incidencia de las distintas manifestaciones neurológicas producidas por el *Mycoplasma* entre 87 casos reportados hasta esa fecha. En este análisis se observó que predominaban las encefalitis o meningoencefalitis con el 37,9%; seguidas por polirradiculopatías con el 27,5%; meningitis asépticas con el 11,4%; ataxias cerebelosas 9,2%; neuropatía de pares craneales 5,7% y mielitis transversas 3,9% además de psicosis o miositis entre otras causas, que se vincularon al *M P*².

En 1980 Ponka en una serie retrospectiva de 560 neumonías por *Mycoplasma*, encontró complicaciones neurológicas en 4,8% de los casos, haciendo notar la significativa influencia de esta bacteria en enfermedades neurológicas. Las series o reportes de casos han tendido a corroborar esta relación entre neumonía atípica y compromiso neurológico³.

Se describe un paciente que desarrolló una grave neumopatía por *Mycoplasma*, que se complicó con una microangiitis cerebral, un síndrome de Bickerstaff y una anemia hemolítica autoinmune. Se analiza el particular comportamiento patogénico del *Mycoplasma pneumoniae* en relación a este paciente.

Caso

Muchacho de 15 años previamente sano, que inicia su enfermedad con tos productiva, síndrome febril y dificultad respiratoria. Es hospitalizado en La Serena, trasladado desde un sector rural, donde

ingresó con un acentuado apremio respiratorio, aleteo nasal y tiraje. La radiografía de tórax definió una hepatización de la mitad basal del pulmón derecho y de dos tercios del izquierdo. Cayó en ventilación mecánica, manteniéndose hipotenso y con una saturación de oxígeno del 88%. En un hemocultivo se observó la presencia de estafilococos. Por su progresiva gravedad fue trasladado a la UTI del Hospital del Salvador. Ingresó cianótico, con una saturación menor del 70% y bradicardia sinusal. Recién hospitalizado hizo una asistolia que respondió a 1 mg de atropina y 2 mg de adrenalina, recuperándose. Tenía un hematocrito de 29%, hemoglobina de 10 gr, glóbulos blancos 37.900 con 90% de polinucleares segmentados, plaquetas 258.000, tiempo de protrombina 54%, nitrógeno ureico 64 mg/dl, creatinina 3,68 mg, PCR 184, los electrolitos plasmáticos estaban normales. Se definió un paciente comprometido de conciencia, que adquiría vigilancia parcial a los estímulos, tenía isocoria reactiva, reflejos corneanos presentes, el fondo de ojo mostraba micro-hemorragias retinianas. Se definió diplejía facial, parálisis del motor ocular externo derecho, nistagmus horizontal y vertical espontáneo y una cuadriplejía con reflejos osteotendíneos vivos y reflejos plantares indiferentes, sin alteraciones sensitivas. El LCR mostró proteínas 45 mg/dl, glucosa 68 mg/dl, leucocitos 0, con 380 eritrocitos y cultivo negativo. El EEG mostraba una actividad irregular, expresada por un trazado lento y desorganizado. Al quinto día de su ingreso apareció hematuria, seguida de oliguria y se produjo una caída del hematocrito a 21% con 6,9 gr de hemoglobina, 20.800 plaquetas, aumento de la bilirrubina indirecta a 0,85 mg y el test de Coombs intensamente positivo, permitió definir una anemia hemolítica autoinmune en el curso de un cuadro infeccioso. Se inició transfusión de glóbulos rojos y plaquetas y el compromiso renal requirió de hemodiálisis trisemanal.

La gravedad y complicaciones del paciente sugirieron la posible existencia de otro factor etiológico. Serológicamente, se descartó la asociación de VIH, Hanta, Influenza, Clamidas, Legionelas, encontrándose positivo el IgM para el *Mycoplasma Pneumoniae*. Se descartaron otras patologías auto-

inmunes con el estudio de ANCA, ANA, anti DNA que resultaron negativos y ENA que fue menor de 25 UE. El Complemento fue normal. Se definió como causa principal al *MP*.

Además del tratamiento antibiótico específico para el *Mycoplasma*, se inició tratamiento con Inmunoglobulina de 0,4 gr por kg por día, con el objeto de mejorar el síndrome de Bickerstaff. Precozmente se inició mejoría de su compromiso motor y logró recuperar la ventilación espontánea.

Al mes, se mantenía hipertenso y taquicárdico. Aunque cumplía órdenes simples estaba lento. Había desaparecido el nistagmus y mejorado significativamente la diparesia facial, el VI par derecho, y la tetraparesia. Movilizaba las cuatro extremidades con potencia disminuida, los reflejos osteotendineos estaban exaltados y tenía clonus y Babinski, sin compromiso sensitivo. La RM de cerebro mostró incontables imágenes puntiformes que se distribuían principalmente en corteza cerebral y cerebelosa, hipointensas y asociadas a un halo hiperintenso en T2 gradiente, fueron interpretadas como hemosiderina por micro hemorragias (Figuras 1-3).

Al mes y medio inició alimentación oral, con oclusión intermitente de la traqueostomía, logrando en los días subsiguientes bipedestación con apoyo. El estudio electrofisiológico mostró conducciones motoras y sensitivas normales y una prolongación de la respuesta F. Sólo en el nervio peroneo izquierdo se identificó un daño neuropático axonal de predominio motor (atrapamiento?).

Finalmente, recuperó el habla, mejoró la potencia muscular tanto proximal como distal a pesar de la importante atrofia muscular que había desarrollado, e inició marcha sin apoyo, con estepage del pie izquierdo. En el fondo de ojo habían desaparecido las microhemorragias. La evaluación neuropsicológica mostró menor rendimiento en pruebas de programación, funciones ejecutivas y de habilidades visoconstructivas (FAB, test de cartas de Wisconsin y fluencia verbal). Sin embargo, la eficiencia cognitiva global era adecuada y tenía una capacidad atencional y de memoria conservadas, al igual que el lenguaje.

Dado de alta al tercer mes, mantenía una marcha prácticamente normal y había recuperado su capacidad intelectual.

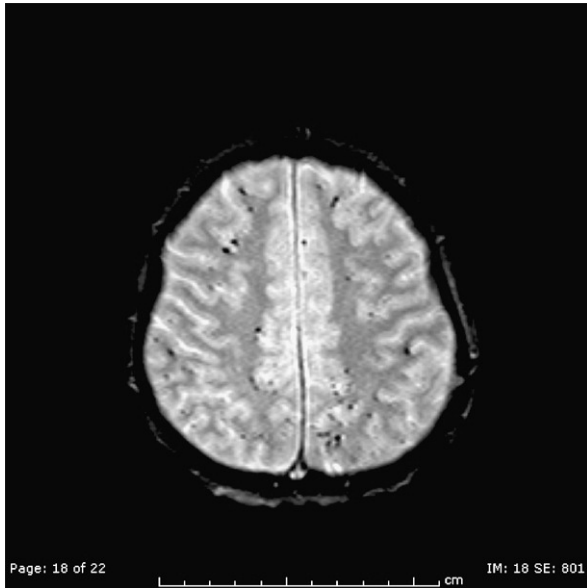


Figura 1. Corte coronal en T2 gradiente, que muestra innumerables imágenes redondeadas que son depósitos de hemosiderina producto de micro-hemorragias petequeles de la corteza cerebral.

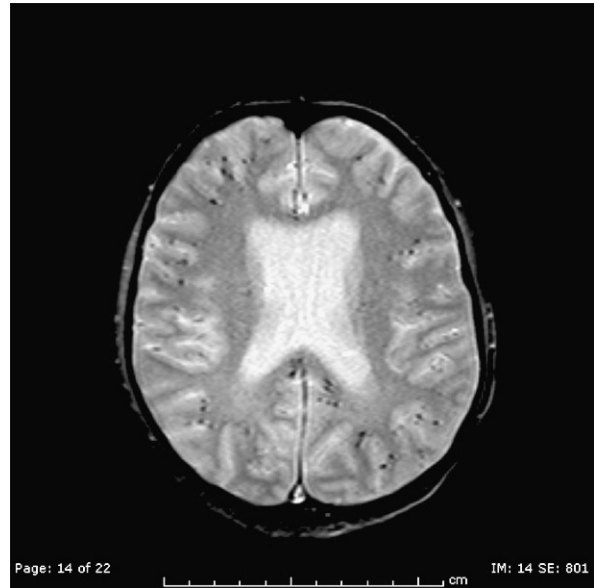


Figura 2. Corte coronal que visualiza los ventrículos, en T2 gradiente, donde se observan innumerables micro-hemorragias de la corteza cerebral.

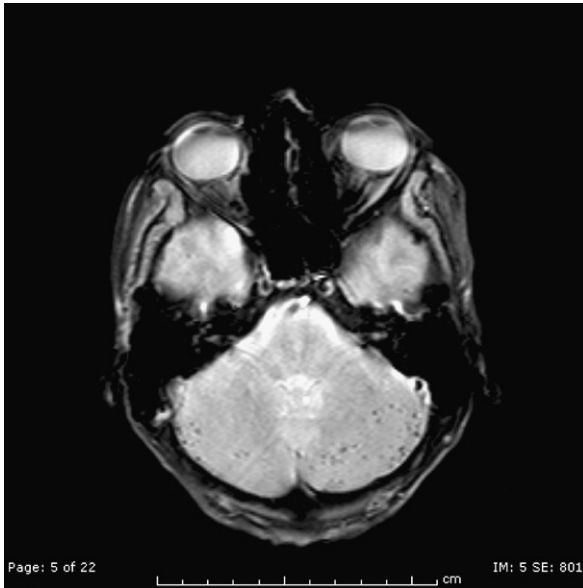


Figura 3. Corte que pasa por el cerebelo, en T2 gradiente, donde se observan micro-hemorragias limitadas a la corteza cerebelosa.

Discusión

Hemos descrito un adolescente que inicia su enfermedad con una neumonía atípica por *Mycoplasma pneumoniae* y siete u ocho días después desarrolla, una cuadriplejía acompañada de una diplejía facial, parálisis del sexto par derecho y un nistagmus multidireccional, vinculado contextualmente a un compromiso de conciencia y poco después a una anemia hemolítica autoinmune.

Esta bacteria suele afectar primariamente el tejido pulmonar, donde el grado de daño está vinculado con los niveles de actividad de las interleucinas 8 y 18, en una bien definida cascada inflamatoria, que llevan a la hepatización pulmonar, como en nuestro paciente⁴. Más excepcional es el ataque directo al tejido nervioso, especialmente en niños, en quienes produce meningoencefalitis bacterianas, aunque algunas sean definidas como meningitis asépticas⁵. Sin embargo, lo clásico, sigue siendo que tanto el compromiso neurológico, vascular o hematológico, tengan un patomecanismo inmunomimético a partir de los glicolípidos y lipoproteínas, de la cobertura plasmática y del cito-

plasma bacteriano, capaces de activar respuestas autoinmunes contra lipoestructuras homólogas⁴. En nuestro paciente la respuesta autoinmune se manifestó inicialmente en la pared de los pequeños vasos cerebrales, luego en estructuras mielorrádicales y posteriormente en la membrana celular de los glóbulos rojos. La latencia observada entre el desarrollo de la infección pulmonar y la aparición de las complicaciones extrapulmonares, define la bitemporalidad del ataque, aunque en casos graves, como el nuestro, pareciera no haber solución de continuidad entre lo pulmonar y lo extrapulmonar.

En este paciente el LCR era normal, lo que permitió eliminar como causa de su compromiso neurológico una meningoencefalitis directa o reactiva originada por el *Mycoplasma*, identificado entre las causas más frecuentes de encefalitis en los niños^{6,7}. Sin embargo, llamó la atención la presencia de glóbulos rojos en el LCR, aunque su significado no fue interpretado hasta después de realizada la RM, que mostró imágenes excepcionales, concordantes con microhemorragias múltiples de la corteza cerebral y cerebelosa. Estas imágenes de la RM sugieren lesiones vasculares hemorrágicas por angiopatía autoinmune, concordantes con las hemorragias de la retina vistas al ingreso. Imágenes semejantes se observan en pacientes portadores de angiopatía amiloidea generadora de angitis necrotizante y microhemorragias⁸.

El compromiso neurológico del *Mycoplasma*, también puede expresarse en el sistema nervioso central con una respuesta autoinmune que puede afectar particularmente la sustancia blanca cerebral⁹.

El grave déficit motor que se observó en nuestro enfermo y que contribuyó al estrés respiratorio, ha sido repetidamente descrito en relación a infecciones por *Mycoplasma*¹⁰⁻¹². De hecho las complicaciones motoras debidas al MP, tienen la segunda frecuencia entre los síndromes radicales. Sinha y cols, han encontrado que el Guillain-Barré está vinculado al *campylobacter jejuni* en el 26% y se relaciona al *Mycoplasma pneumoniae* en el 15% de los casos¹³. Así mismo, es relevante el frecuente compromiso de pares craneanos, en cambio la mielitis transversa es menos frecuente¹⁴.

Creemos que en este paciente el compromiso motor se expresó como un síndrome de Bickerstaff, porque evolucionó con una cuadriplejía, nistagmus multidireccional, parálisis de ambos nervios faciales, del nervio motor ocular externo derecho, signo de Babinski e hiperreflexia, que denunciaban compromiso rombencefálico, como ya había observado Kikuchi¹⁹⁹⁷ en un caso infectado con *Mycoplasma*¹⁵. En nuestro paciente, como ocurre en algunas rombencefalitis, el LCR no estaba alterado y aunque no se realizó estudio de antigaglósidosis, que hubiera confirmado el diagnóstico sindromático, esa circunstancia no invalida los hechos clínicos. El tratamiento con inmunoglobulinas, plenamente establecido para estos cuadros motores asociados al MP, avaló el diagnóstico con el buen resultado terapéutico^{10,15}.

La anemia hemolítica autoinmune, es una manifestación que se asocia a cuadros infecciosos y particularmente ha sido vinculada al *Mycoplasma pneumoniae*. Este paciente cumplía con todas las

condiciones que definen estas anemias agudas y que forman parte del repertorio de las respuestas inmunopatogénicas del *Mycoplasma*, aunque sean infrecuentes¹⁶.

Hemos analizado las complicaciones vasculares, neurológicas y hematológicas de definido carácter inmunológico, originadas en un adolescente, que desarrolló una grave neumonía por MP. Si bien no es infrecuente que en estas infecciones se encuentre más de una complicación, no es menos cierto que el complejo sintomático que presentó este paciente es excepcional. Particularmente, llama la atención la baja expresión clínica de la microvasculitis que se desarrolló precozmente, que sólo fue perceptible en el compromiso de conciencia y las alteraciones cognitivas del paciente. Es evidente que el *Mycoplasma pneumoniae* es una bacteria que excede el ámbito pulmonar, habiéndose identificado también como un importante factor etiopatogénico de enfermedades autoinmunes del sistema nervioso¹⁷.

Resumen

El Mycoplasma pneumoniae es una bacteria productora del 10 al 20% de las neumonías atípicas, que secundariamente y por patomecanismos inmunomiméticos afecta al sistema nervioso central y periférico. Con esta presentación se busca dar significado a las variadas alteraciones que originó una neumonía por mycoplasma en un adolescente, que además presentó una microvasculitis cerebral hemorrágica, un síndrome de Bickerstaff y una anemia hemolítica autoinmune, como expresión de una respuesta inmunomimética desencadenada por la bacteria, días después de cuadro pulmonar. La microvasculitis produjo presencia de sangre en el LCR, hemorragias retinianas y una RM con imágenes características. El síndrome rombencefálico se identificó por un nistagmus multidireccional, diplejía facial, compromiso del sexto par y cuadriparexia con signos piramidales, que secuencialmente se complicaron con una anemia hemolítica autoinmune. Todos estos síndromes han sido descritos aisladamente en relación a esta infección bacteriana, sin embargo, en este caso se produjeron simultáneamente y la vasculitis cerebral tomó un modo especial, al parecer no descrito antes con esas características. Se concluye que el mycoplasma pneumoniae puede afectar con respuestas inmunomiméticas diversos parénquimas simultáneamente.

Palabras clave: *Mycoplasma pneumoniae, vasculitis cerebral hemorrágica, síndrome de Bickerstaff, anemia hemolítica autoinmune.*

Referencias

1. Dybving K, Voelker LL. Molecular biology of *Mycoplasma*. Annu Rev Microbiol 1996; 50: 25-7.
2. Guleria R, Nizar N, Chawla TC, Biswas N R. *Mycoplasma pneumoniae* and central nervous system complications: A review. J Lab Clin Med 2005; 146: 55-63.
3. Ponka A. Central nervous system manifestations associated with serologically verified *Mycoplasma pneumoniae* infections. Scand J Infect Dis 1980; 12: 175-84.
4. Narita M. Pathogenesis of neurologic manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection. Pediatr Neurol 2009; 41: 159-66.
5. Stamm B, Moschopoulos M, Hungerbuehler H, Guarner J, Genrich GL, Zakit S. Neuroinvasion by *Mycoplasma pneumoniae* in acute disseminated encephalomyelitis. Emerg Infect Disease 2008; 14: 641-3.
6. Christie LJ, Honarmand S, Yagi S, Ruiz S, Glaser CA. Anti-Galactocerebroside testing in *Mycoplasma pneumoniae*-associated encephalitis. J Neuroimmun 2007; 189: 129-31.
7. Yis U, Kurul SH, Çakmakçı H, Dirik E. *Mycoplasma pneumoniae*: Nervous system complications in childhood and review of the literature. Eur J Pediatr 2008; 167: 973-8.
8. Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Haacke EM. Susceptibility-weighted imaging: Technical aspects and clinical applications, part 2. Am J Neuroradiol 2009; 30: 232-52.
9. Tsiodras S, Kelesidis I, Kelesidis T, Stamboulis E, Giamarellou H. Central nervous system manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infections. J Infection 2005; 51: 343-54.
10. Tan MJ, Chattophaday AK, Griffiths PD, Baxter PT. Acute central and peripheral demyelination associated with *Mycoplasma pneumoniae*. Pediatr Neurol 2003; 29: 239-41.
11. Hsing J, Welgampola M, Kierna M. Reversible myeloradiculopathy due to *Mycoplasma pneumoniae*. J Clin Neurosci 2007; 14: 61-4.
12. Susuki K, Odata M, Mori M, Hirata K, Yuki N. Acute motor axonal neuropathy after *Mycoplasma* infection. Evidence of molecular mimicry. Neurology 2004; 949-56.
13. Sihna S, Prasad KN, Jain D, Pradens CM, Jha S, Pradhan S. Preceding infections and anti-ganglioside antibodies in patients with Guillain-Barré syndrome: a single centre prospective case-control study. Clin Microbiol Infect 2007; 13: 334-7.
14. Csábi G, Komáromy H, Hollódy K. Transverse myelitis as a rare, serious complication of *Mycoplasma pneumoniae* infection. Pediatr Neurol 2009; 41: 312-3.
15. Kikuchi M, Tagawa Y, Iwamoto H, Hoshino H, Yuki N. Bickerstaff's brainstem encephalitis associated with IgG anti-GQ1b antibodies. J Child Neurology 1997; 12: 403-5.
16. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. American J. Hematology 2002; 69: 258-71.
17. Sánchez-Vargas FM, Gómez-Duarte OG. *Mycoplasma pneumoniae*: an emerging extra-pulmonary pathogen. Clin Microbiol Infect 2008; 14: 105-15.

Correspondencia:

Luis Cartier R.

E-mail: lcartier@med.uchile.cl