

Meningitis por *Mycoplasma pneumoniae* en un niño. Caso clínico

Ramón A. Espinoza, Vigdalys K. Herrera, Andrea T. Bruzual,
María J. González, Leunam G. Freitez, Alexander Perozo.

Unidad de Cuidados Intensivos "Dr. Jesús María Casal Ramos", Araure, Estado Portuguesa, Venezuela

Recibido Octubre 5, 2007. Aceptado Noviembre 15, 2007

MENINGITIS CAUSED BY MYCOPLASMA PNEUMONIAE IN A CHILD. A CASE REPORT

Resumen

Se presenta escolar femenina, de 6 años de edad, quien inicia enfermedad actual el 15-07-04, con cefalea e hiporexia, es llevada en varias oportunidades al IVSS Acarigua, donde es tratada en forma ambulatoria. El 25-07-04 fue ingresada a ese centro con los diagnósticos de: infección del tracto urinario e intolerancia a la vía oral, recibiendo tratamiento específico. El 28-07-04, la cefalea se hace más intensa, persiste el estado febril, se asocia diplopía y trastornos de conducta, por lo cual plantean el diagnóstico de meningitis viral; se solicitan antígenos virales, anticuerpos para *Mycoplasma pneumoniae* y TAC cerebral. El 04-08-04 es ingresada a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital "Dr. Jesús María Casal Ramos" Acarigua, por mayor deterioro neurológico, donde permanece 16 días con soporte vital y fallece. Se confirmó el diagnóstico de meningitis por *M. pneumoniae* mediante la identificación del ADN por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y determinación de anticuerpos en suero.

PALABRAS CLAVE: *Mycoplasma pneumoniae*, meningitis, PCR

Abstract

A six-years old female is presented with migraine and hyporexia that initiated the 15-07-04; for this reason the girl is taken in several opportunities to the IVSS at Acarigua, where it is treated in ambulatory form. The 25-07-04 was hospitalized in that center with the diagnosis of urinary tract infection and intolerance to the oral route, receiving specific treatment. The 28-07-04, the migraine became more intense, with persistent fever, and associated diplopia and behavior dysfunction, given her the diagnosis of viral meningitis. Viral antigens, antibodies for *Mycoplasma pneumoniae* and cerebral TAC were requested. The 04-08-04 entered the Intensive Care Unit of the Hospital "Dr. Jesus Maria Casal Ramos" at Acarigua, caused by more neurological deterioration, where it remained 16 days with vital support where finally die. The diagnosis of meningitis for *M. pneumoniae* was confirmed by identifying the DNA by means of the polymerase chain reaction (PCR) and determination of specific antibodies to such microorganism.

KEY WORDS: *Mycoplasma pneumoniae*, meningitis, PCR

Introducción

Mycoplasma pneumoniae es un patógeno, responsable de infecciones respiratorias, ya que tiene mucha afinidad por este epitelio. No obstante está involucrado en manifestaciones extrapulmonares, siendo las neurológicas las más frecuentes, que varían desde manifestaciones leves a enfermedad severa (1-3), como meningoencefalitis, meningitis aséptica, encefalitis, mielitis transversa, ataxia cerebelosa aguda, psicosis, neuropatía de pares craneales y periféricos, parálisis de Bell, sordera

neurosensorial, y síndrome de Guillain-Barré (1, 2, 4, 5).

M. pneumoniae como agente etiológico de la meningitis es infrecuente si lo comparamos con otros patógenos involucrados en la meningitis bacteriana. En la literatura médica actual se han reportado varios casos de infecciones extrapulmonares por este agente con manifestaciones neurológicas; se presenta con mayor frecuencia en niños entre 1 a 21 días de haber mostrado un cuadro respiratorio, aunque un 20% puede no tener síntomas respiratorios previos. La inflamación de las meninges clínicamente puede

manifestarse por irritabilidad, anorexia, cefalea, náuseas, vómito, confusión, rigidez de nuca y fotofobia. Los signos de Kernig y Brudzinski son de gran utilidad para demostrar esta inflamación. Sin embargo, los signos de meningitis en un neonato pueden estar ausentes, aunque a menudo se observa irritabilidad, letargo, hiporexia; puede tener también signos de hipertensión intracraneal como cefalea o protrusión de las fontanelas. El grado de trastorno del sistema nervioso central (SNC) observado en la meningitis bacteriana varía desde la irritabilidad, hasta un estado de coma. La incidencia de meningitis bacteriana y los organismos que la causan están muy relacionados con la edad; cuando no es diagnosticada y tratada a tiempo es de evolución rápida y fatal (1-6).

Las manifestaciones clínicas neurológicas pueden ser de comienzo brusco como: cefalea, somnolencia, signos meníngeos, convulsiones tónico clónicas, compromiso del estado de la conciencia, llegando desde el estupor hasta el coma y puede desarrollar signos neurológicos multifocales como: ataxia, paraplejia, cuadriplejia, mioclonía, coreoatetosis, pérdida de la visión, relajación de esfínteres; es frecuente la hiporreflexia aguda seguida de hiperreflexia, espasticidad y signo de Babinski (3, 5). Se han reportado casos de evolución fulminante con hipertensión endocraneana, herniación tentorial y muerte en 72 horas (2, 3, 4).

Caso clínico

Escolar femenina quien inicia enfermedad actual el 15-07-004, caracterizada por alza térmica 39–40°C, hiporexia, razón por la cual consultó al Instituto Venezolano del Seguro Social (IVSS) Dr. José Gregorio Hernández, Acarigua, el día 20-07-04, donde prescriben acetaminofen y la egresan a domicilio. El 23-07-04, se asocia cefalea de moderada intensidad, vómitos en 2 oportunidades de contenido alimentario y molestia a los ruidos de baja intensidad, motivo por el cual es llevada nuevamente al IVSS, donde realizan uroanálisis, el cual es patológico e indican antibioticoterapia (cefipime), sin embargo persiste sintomatología y deciden ingresarla el 25-07-04 con diagnóstico de infección del tracto urinario no documentada, e intolerancia a la vía oral; es tratada con cefotaxime a 100 mg/kg/día, a intervalos de 6 horas. Permanece 48 horas en la sala de emergencia, donde supera la

intolerancia a la vía oral y es egresada a sala de hospitalización; se le asocian los diagnósticos de: desnutrición crónica y actual con talla baja y parasitosis intestinal por *Blastocystis hominis*.

El 28-07-004, persiste febril, decaída, se asocia diplopía, la cefalea se hace más intensa. Se investiga la presencia del virus de Epstein-Barr (EBV), con resultado negativo. El estudio citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR), muestra hiper celularidad ($650 \times \text{mm}^3$), con predominio de linfocitos (Tablas 1 y 2) e hipoglucorraquia (25 mg/dl), y el Pandy positivo, plantean el diagnóstico de meningitis bacteriana; se mantiene cefotaxime a dosis meníngea 200 mg/kg/día, y se asocia vancomicina 60 mg/kg observándose relativa mejoría clínica, dada por la hiporexia mas activa, persistiendo aún episodios febriles. El 31-07-04, aparecen trastornos de la conducta manifestada en agresividad verbal, poca colaboración y rechazo hacia los familiares. Se solicita primera TAC cerebral 02-08-04 (Fig. 1), que reporta prominencia del sistema ventricular supratentorial, sin cambios en su densidad interna. Evoluciona torpidamente; se realiza segunda PL, donde se solicita descartar *Mycoplasma pneumoniae*, *Histoplasma*, hongos y tuberculosis; se plantea el diagnóstico de meningoencefalitis viral y se asocia aciclovir 30 mg/kg/día cada 8 horas, así como difenilhidantoína a 7 mg/kg/día, cada 12 horas.

El 04-08-04, hay mayor deterioro del estado neurológico, Glasgow de 8/14 Pts. Es solicitada inter-consulta a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario “Dr. Jesús María Casal Ramos”, donde es trasladada. Ingresar en condiciones clínicas de cuidado; somnolienta, poca respuesta al llamado, hipotónica, respiración superficial; se realiza intubación nasotraqueal derecha, conectado al ventilador T-BIRD con los siguientes parámetros. Modo: asistido/controlado, $V_c = 200 \text{ ml}$, $Fr = 16 \times \text{min}$, $FiO_2 = 0,35$, $V_m = 1,6$, $PIM = 22$, $PO_2 = 41\%$, $Tco_2 = 31$. Se coloca catéter bilumen 5 fr en yugular interna derecha, presión venosa central (PVC) inicial de 3 CMS H_2O . Hemodinámicamente: ruidos cardiacos taquicárdicos, tendencia a la hipertensión, $TAS = 142 \text{ mmHg}$, $TAD = 102 \text{ mmHg}$, $TAM = 120 \text{ mmHg}$, $EKG = Fc = 120 \times \text{min}$. Trazo= taquicardia sinusal. Se asoció claritromicina y cepepime, se omite cefotaxime.

El 06-08-04, se acentúa el deterioro neurológico y aparecen signos de hipertensión endocraneana, hipotensión arterial, bradicardia, maneja PVC baja, e hipotermia severa (< 35 °C). Se realiza segunda TAC cerebral (Fig. 1), donde se evidencia hidrocefalia importante, por lo cual se coloca catéter de derivación ventricular externa, obteniéndose LCR, a presión y aspecto agua de roca. Se obtienen resultados de paraclínicos de: citomegalovirus (CMV), EBV, herpes simple tipo 1 y 2, varicela zoster, virus herpes 6 negativos, *M. pneumoniae* positivo, demostrado por el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se confirma el diagnóstico de meningitis por *M. pneumoniae* (Tabla 2).

EL 09-08-04, persiste la hipotermia, pupilas midriáticas sin repuesta a la luz, fondo de ojo, se observa disco óptico con bordes mal definidos, vasos sanguíneos delgados sin reflejo luminoso, área de exudados en esclerótica. Reflejos osteotendinoso (ROT) exaltados, hipertermia, movimientos de extensión en extremidades al estímulo doloroso, y tendencia a la normotensión. Se realiza tercera TAC cerebral (Fig. 1), donde muestra ventrículos colapsados, edema cerebral y área de isquemia en región posterior derecha, se

asocia, nimodipina, citilcolina y antioxidantes.

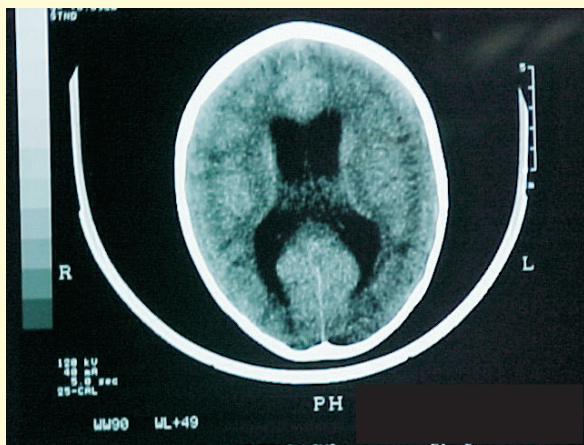
Cuarta TAC cerebral 14-08-04 (Fig. 1), muestra área de hipodensidad de bordes mal definidos, ovalada heterogénea en lóbulo temporal derecho, condicionando impronta del ventrículo derecho, a causa de etiología inflamatoria, absceso en vía de organizarse; se reciben reporte de cultivos: punta de catéter central: *Candida* spp, Foley: *Klebsiella* spp, urocultivo: *Candida* spp. El día 20-08-04, el examen físico revela mayor deterioro, expresado en: ausencia de reflejos osteotendinosos, pupilas midriáticas paralíticas, hipotonía generalizada, abolición de repuestas a estímulos dolorosos, hipotensión arterial y bradicardia. Se da apoyo inotrópico, dopaminérgico hasta titular 16 mcrg/kg/dosis sin repuesta terapéutica. Luego presentó en horas de la mañana paro cardíaco; se realizan maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP), con éxito. Cuatro hora después fallece, es solicitada autopsia, donde se aprecia signo de enclavamiento amigdalario, pequeña área de hemorragia y edema cerebral severo (Fotos 1 y 2). Se fija el cerebro en formol durante siete días, los cortes microscópicos muestran hemorragia puntiforme intraparenquimatosa difusa. Histológicamente se describe área de necrosis con

Tabla 1. Exámen citoquímico de líquido cefalorraquídeo

Fecha	28/07/2004	04/08/2004	10/08/2004	17/08/2004
Aspecto	Transparente	Transparente	Transparente	Límpido
Color	Agua de Roca	Incoloro	Incoloro	Incoloro
pH	8	8	8	
Densidad	1110	1110	1008	
Leucocitos	650xmm ³	0 x c	0 – 2 xc	1 - 3 xc
Hematías		20 - 30xc	2 – 4xc	0 - 1xc
Segmentados	22%			
Linfocitos	78%			
Pandy	Positivo	Negativo		Negativo
Glucosa	25 mg/dl	23mg/dl	52 mg/dl	38 mg/dl
Proteína	68 mg/dl	81mg/dl	18,47 mg/dl	

Tabla 2. Estudios bacteriológicos e inmunológicos realizados a la paciente

Fecha	Muestra	Examen solicitado	Método	Resultado
28/07/2004	LCR	Gram LCR	Tinción	Negativo
31/07/2004	LCR	Cultivo de LCR	Bacteriológico	No hubo incubación ni desarrollo de germen patógeno en 72 horas
04/08/2004	Sangre (suero)	Test Toxoplasmosis IgG	Hemaglutinación ToxoHA test	Negativo
04/08/2004	Sangre (suero)	Anticuerpos (IgM) frente a <i>Toxoplasma gondii</i>	ELISA Toxo IgM	Negativo
04/08/2004	Sangre (suero)	Anticuerpos frente a <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	ELISA	1,73 VR: Negativo = < 0,9 Positivo = > 1,1 Indeterminado = 0,91 a 1.09
04/08/2004	LCR	Gram LCR	Tinción	Negativo
06/08/2004	Secreción Bronquial	Cultivo para investigar <i>Mycobacterium</i>	Bacteriológico	Negativo: Sembrado =06-08-04 Leído=26-08-04
06/08/2004	LCR	Detección de <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PCR	Positivo
06/08/2004	LCR	Detección de: CMV - EBV - herpes simple 1,2, varicela zoster, virus herpes 6	PCR	Negativo
06/08/2004	LCR	Tinta China		Negativo
06/08/2004	LCR	Ziehl-Neelsen	Tinción	No se observaron bacilos ácido alcohol resistentes
09/08/2004	LCR	Cultivo y Antibiograma	Bacteriológico	No hubo desarrollo de gérmenes después de 48 horas
09/08/2004	Orina	Urocultivo	Bacteriológico	No hubo desarrollo bacteriano a las 48 horas de incubación
09/08/2004	Secreción Bronquial	Cultivo Secreción Bronquial	Bacteriológico	No hubo desarrollo bacteriano a las 48 horas de incubación
09/08/2004	Punta de sonda Foley	Cultivo punta de Foley	Bacteriológico	<i>Klebsiella ozanae</i>
10/08/2004	LCR	Cultivo para investigar <i>Mycobacterium</i>	Bacteriológico	Negativo: Sembrado =10-08-04 Leído=26-08-04
18/08/2004	Orina	Urocultivo	Bacteriológico	<i>Candida spp</i>
18/08/2004	Punta de sonda Foley	Cultivo punta de Foley	Bacteriológico	<i>Klebsiella ozanae</i>
18/08/2004	Punta de catéter vía central	Cultivo punta de catéter vía central	Bacteriológico	<i>Candida spp</i>



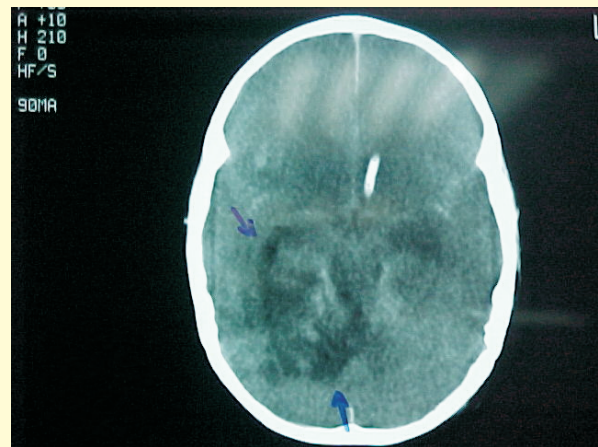
Tomografía Nro. 1
02-08-04



Tomografía Nro. 2
06-08-04



Tomografía Nro. 3
09-08-04



Tomografía Nro. 4
14-08-04

Figura 1. Serie de tomografías realizadas a la paciente durante su padecimiento

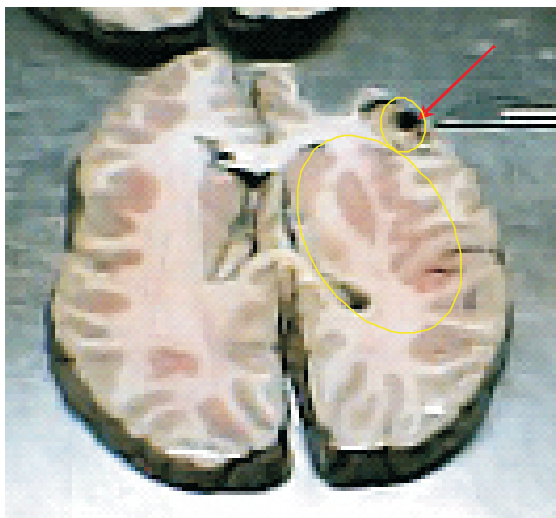


Foto 1. El corte muestra el área de necrosis y hemorragia intraparenquimatosa difusa

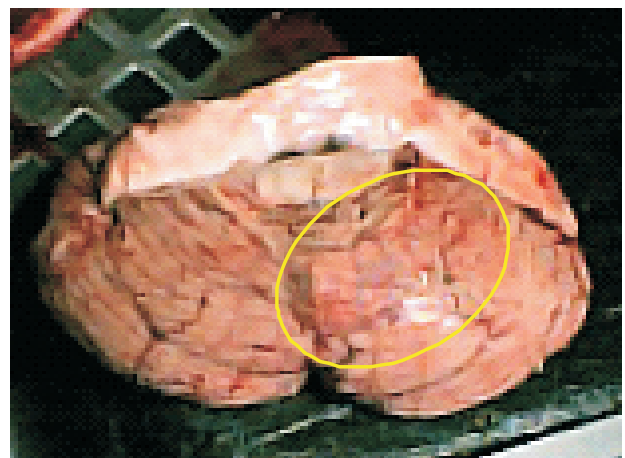


Foto 2. Área con signo de enclavamiento de amígdala cerebelosa.

Discusión

En la patogenia de la meningitis por *M. pneumoniae* se han postulado varios mecanismos. En primer lugar, colonización directa de SNC que se fundamenta en la detección de *M. pneumoniae* en el líquido cefalorraquídeo y tejido cerebral mediante aislamiento y técnica de PCR; esto puede relacionarse con aquellos casos donde se presenta cuadros prodrómicos ante de los 7 días (1, 7, 8). Una segunda hipótesis con mucho peso en la actualidad, es donde el *M. pneumoniae* desencadena fenómenos autoinmunes. Este patógeno es presentado al neutrófilo y macrófago a través de receptores de superficie para dar inicio a la fagocitosis, activación del complemento y liberación de citocinas. La respuesta inflamatoria generada, activa los mecanismos de respuesta linfocitaria más específica destinada a remover al antígeno microbiano a través de la producción de anticuerpos. Por este mecanismo se formarían los complejos inmunes que se depositan en la estructura del SNC. Esto puede explicar aquellos casos en donde no se logra demostrar la presencia del agente y permitiría la comprensión de algunos síndromes neurológicos relacionados con la respuesta autoinmune como la mielitis transversa y el síndrome de Guillain-Barré. También este mecanismo podría explicar aquellos cuadros clínicos cuya sintomatología es mayor de 7 días de duración. Una tercera hipótesis postula la producción de una toxina, después que se demostró la presencia de una neurotoxina producida por *M. neurolyticum*, aunque hasta el momento no se ha podido identificar una toxina producida por *M. pneumoniae* (1, 4, 9).

En el caso clínico se plantea una escolar femenina de 6 años de edad, cuyo familiar destaca como dato epidemiológico importante 15 días previos al inicio de la enfermedad actual, que mantuvo contacto con aves domésticas (gallinas) que mueren todas posteriormente. En las aves el patógeno es el *M. gallisepticum*; sin embargo no se ha demostrado infección directa al hombre (10).

En el contexto clínico, la paciente no presentó sintomatología respiratoria previa; a los siete días comienzan a aparecer manifestaciones neurológicas como: cefalea intensa somnolencia, vómitos, hiperacusia, trastornos de conducta, hipotonía, hipertermia, movimientos

coreoatestosicos, hiperreflexia osteotendinosa y diplopía. Las complicaciones neurológicas fueron: edema cerebral, hipertensión endocraneana, hidrocefalia, hemorragia intraparenquimatosa y herniación amigdalar.

Es necesario sospechar la neuroinfección por *M. pneumoniae* en todo paciente con clínica de síndrome meníngeo. Sin embargo, es difícil establecer una asociación entre la neuroinfección por este patógeno y las manifestaciones neurológicas, ya que no es fácil asegurar la existencia de una infección por el mismo, si tomamos en cuenta que los métodos convencionales para el diagnóstico son de escasa utilidad. Este microorganismo carece de pared celular, no se puede hacer coloración de Gram, y los cultivos requieren de métodos muy especiales. Un método diagnóstico que se ha incorporado en los últimos años, pero aún no se ha difundido ampliamente en Venezuela por su elevado costo, es la identificación de ADN mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (11). En nuestro caso, se tomó muestra de líquido LCR y se envió al laboratorio Genomik C.A, Servicio de Diagnóstico por Biología Molecular en Maracay, Venezuela, donde se demostró un resultado positivo para la detección de *M. pneumoniae* por método de PCR, por el cual se hizo el diagnóstico etiológico.

Conclusiones

El *M. pneumoniae* es un microorganismo de gran afinidad por el epitelio respiratorio, pero puede producir manifestaciones extrapulmonares, siendo las neurológicas las más frecuentes, que van desde sintomatologías leves a enfermedad neurológica severa, observándose con mayor frecuencia en niños. El caso clínico presentó la evolución natural de la enfermedad: a los siete días aparecen las manifestaciones neurológicas leves y las complicaciones en forma tardía. La paciente fue admitida en la unidad de cuidados intensivos con un franco deterioro neurológico, Glasgow 8/14pts; TAC cerebral con prominencia del sistema ventricular supratentorial. Se asoció claritromicina, ante la sospecha de un germen atípico mientras se esperaban los primeros resultados microbiológicos; recibió soporte vital durante 16 días y fallece.

Referencias

1. Smith, R., Eviatar, L. 2000. Neurologic manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infections: diverse spectrum of diseases. A report of six cases and review of the literature. *Clin. Pediatr.* 39:195-201.
2. Chávez A.P., David, P. G. Norambuena, R.X. et al. 2004. Manifestaciones neurológicas asociadas a infección por *Mycoplasma pneumoniae*. *Rev. Chil. Infectol.* 21:223-228.
3. Koskiniemi, M. 1993. CNS manifestations associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin. Infect. Dis.* 17:S52-57
4. Lerer, R. J., Kalavsky, S. M. 1973. Central nervous system disease associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatrics* 52:658-667.
5. Dallo, S.F., Baseman, J.B.. 2000. Intracellular DNA replication and long-term survival of pathogenic mycoplasmas. *Microb. Pathog.* 29:301-309.
6. Carreazo, P. J. 2003. Fisiopatología de las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, *Paediatrica.* 5:101-108
7. Bitnun, A., Ford-Jones, E. L., Petric, M. et al. 2001. Acute childhood encephalitis and *Mycoplasma pneumoniae*. *Clin. Infect. Dis.* 32:1674-1684.
8. Nasr, J. T., Andriola, M. R., Coyle, P. K., 2000. ADEM: Literature review and case report of acute psychosis presentation. *Pediatr. Neurol.* 22 :8-18.
9. Smith, C., Sangster, G. 1972. *Mycoplasma pneumoniae* meningoencephalitis. *Scand. J. Infect. Dis.* 4:69-71.
10. Winner, F., Rosengarten, R., Citti, C. In vitro cell invasion of *Mycoplasma gallisepticum*. *Infect. Immun.* 68:4238-4244.
11. Dybvig K, Voelker LL. 1996. Molecular biology of mycoplasmas. *Annu. Rev. Microbiol.* 50:25-57.