

Departamento de Medicina
Interna, Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Católica
de Chile.

^aInterno de Medicina Universidad
Austral de Chile.

^bInterna de Medicina, Pontificia
Universidad Católica de Chile.

^cResidente de Geriátrica, Pontificia
Universidad Católica de Chile.

Recibido el 7 de marzo de 2014,
aceptado el 10 de septiembre
de 2014.

Correspondencia a:
Dr. Gonzalo Eymín
Hospital Clínico Pontificia
Universidad Católica de Chile.
Marcoleta 367, 5° piso,
Santiago, Chile.
Teléfono: 56-2-23543151
geymín@med.puc.cl

Hemólisis, exantema, serositis. Manifestaciones extrapulmonares del *Mycoplasma pneumoniae*. Reporte de un caso

ROBERTO MONDACA P.^a, VICTORIA PIZARRO C.^b,
VÍCTOR CARES^c, GONZALO EYMIN

Hemolysis, serositis and exanthema induced by *Mycoplasma pneumoniae* infection. Report of one case

Mycoplasma pneumoniae infections have extrapulmonary manifestations that may be associated with respiratory symptoms and may have skin, heart, gastrointestinal, rheumatologic, neurologic, hematologic involvement. Cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia is the most common hematological manifestation. We report a 27-year-old woman infected with *Mycoplasma pneumoniae*, who presented respiratory involvement with pneumonia, exanthema, serositis and acute hemolytic anemia that required transfusion. The key for the diagnosis were the extrapulmonary manifestations associated with respiratory involvement after five days of hospitalization.

(Rev Med Chile 2014; 142: 1334-1337)

Key words: Exanthema; Hemolysis; *Mycoplasma pneumoniae*; Serositis.

En la infección por *Mycoplasma pneumoniae* el compromiso pulmonar es lo más frecuente de observar; sin embargo, ésta puede presentarse como un cuadro multisistémico, con manifestaciones cutáneas, hematológicas, neurológicas, cardíacas, gastrointestinales, reumatológicas, entre otras. La aparición de crioprecipitinas es lo más característico dentro del espectro hematológico, lo cual no siempre se acompaña de hemólisis clínica. A continuación se presenta el caso de una mujer con compromiso respiratorio en que la hemólisis y el exantema dieron las claves para sospechar infección por *Mycoplasma pneumoniae*.

Caso clínico

Mujer de 27 años, con antecedentes de hipotiroidismo, dudoso síndrome antifosfolípidos y tromboembolismo pulmonar (TEP) en tratamiento con acenocumarol. Consulta por cuadro de 3 h de evolución caracterizado por dolor sordo,

de inicio insidioso, intenso, localizado en parte baja de tórax e hipocondrio derecho, asociado a compromiso del estado general y diaforesis. Al examen físico destacaba taquicardia de 100 por minuto, normotensión, frecuencia respiratoria de 20 por minuto, temperatura de 36°, sudoración, palidez, exantema morbiliforme en dorso, examen pulmonar normal, y sensibilidad abdominal difusa, sin signos de irritación peritoneal. Examen neurológico normal. Los exámenes al ingreso mostraron hematocrito 32,9%, hemoglobina 11,6 g/dl, VCM 88 fl, leucocitos 11.400/mm³, plaquetas 311.000/mm³, VHS 65 mm/h, BUN 8 mg/dl, creatinina 1,16 mg/dl, bilirrubina 0,43 mg/dl (normal), LDH 148 mg/dl (normal < 225), PCR 3,06 mg/dl (normal < 0,5). Se realizó un AngioTAC de tórax que descartó TEP, mostrando áreas con densidad en vidrio esmerilado bibasales por lo que se inició ceftriaxona. En los cortes de abdomen y pelvis se encontró moderada ascitis en excavación pelviana.

Al día siguiente se evidenció caída del hemato-

crita a 24,8%, y al día subsiguiente a 19,6%, con recuento de reticulocitos de 1,5%, sin alteración de las otras series ni evidencias de sangrado. Dado que paciente estaba sintomática, se transfundieron 2 unidades de hemáties y se realizó una endoscopia digestiva alta que resultó normal. Ese mismo día paciente presentó desaturación hasta 89% y fiebre de 38°C. Se realizó TAC de tórax con contraste que evidenció progresión de los focos de condensación y derrame pleural bilateral laminar. Se planteó cuadro de neumonía por germen atípico, y se cambió terapia a levofloxacino.

Dado el aumento de LDH hasta 465 mg/dl, la reticulocitosis (4,5% al control), y la presencia de sangre en la orina completa en el análisis químico, pero no en el físico, se planteó hemólisis. Se solicitó haptoglobina y complemento que resultaron normales y Coombs directo que fue negativo. Dado la presencia de neumonía, evidencias de hemólisis con Coombs negativo, exantema y ascitis, se plantea infección por *Mycoplasma*. Se solicitó crioaglutininas e IgM para *Mycoplasma* resultando ambas positivas (Crioaglutininas 1/128). La paciente completó 14 días con levofloxacino evolucionando asintomática, con examen físico normal, y con hemograma que evidenció hematocrito de 35,9%, hemoglobina 12,3 g/dl, leucocitos 5.300/mm³, plaquetas 351.000/mm³, VHS 60 mm/h, PCR 0,76 mg/dl (*peak* 11,13), LDH 213 mg/dl.

Se concluye que cuadro fue compatible con anemia hemolítica autoinmune por crioaglutininas, neumonía y *rash* secundarios a infección por *Mycoplasma*, probablemente gatillada por la infusión de soluciones salinas a temperatura ambiente.

Discusión

Se presenta el caso de una mujer con neumonía adquirida en la comunidad por *Mycoplasma* que presentó escasa sintomatología respiratoria, predominando manifestaciones extrapulmonares como el exantema, la serositis y la hemólisis.

La infección por *Mycoplasma* es asintomática la mayor parte de las veces, siendo el sistema respiratorio el afectado con mayor frecuencia¹. En la serie de Mansel, 75-100% de los pacientes desarrolló tos no productiva intratable y sólo 3-10% desarrolló neumonía². El dolor pleurítico es raro³ y la tos es lo más frecuente⁴. En la neumonía el examen pulmonar puede ser normal y no existir hallazgos que orienten al diagnóstico⁵. La radiografía de tórax

puede mostrar hallazgos inespecíficos o patrón retículo nodular uni o bilateral y áreas de condensación difusas bibasales⁶. La TAC puede mostrar opacidades irregulares nodulares y centrolobulillares, en vidrio esmerilado, condensación y engrosamiento del paquete broncovascular⁷. En 15-20% de los casos se encuentra derrame pleural².

El compromiso extrapulmonar de la infección por *Mycoplasma* no debe olvidarse, ya que puede dar la clave cuando se asocian a clínica respiratoria, destacando las manifestaciones cutáneas, cardíacas, gastrointestinales, reumatológicas, neurológicas, hematológicas, etc. En la Tabla 1 se resumen dichas manifestaciones⁸⁻¹⁸.

La sensibilidad de las serologías de detección de *Mycoplasma* depende de cuando se toman en relación a la aparición de síntomas, y de la disponibilidad de IgG seriadas. La IgM suele aparecer después de 7 días de iniciada la infección y alcanza su máximo a las 3 a 6 semanas, sin embargo, en adultos la presencia de IgM puede no traducir infección reciente, y, por otro lado, 20% de los adultos no montan respuesta de IgM ante una infección reciente¹⁹⁻²⁰. En relación a la IgG, un aumento significativo (4 veces) de los niveles a las 2 a 3 semanas también traduciría infección. En la reinfección no hay respuesta de IgM, sino un rápido incremento de los niveles de IgG²⁰. El estudio de Busson que analizó 4 técnicas de detección de IgM en 120 pacientes (Mediana de 15 años) mostró una sensibilidad de 100% y una especificidad entre 68% y 80% (Muestras seriadas)²¹. La técnica empleada en nuestro laboratorio (IgM Elisa) tiene una sensibilidad y especificidad de 89,1 y 92,2% respectivamente. Nilsson comparó la sensibilidad de la PCR de secreciones respiratorias versus la detección serológica (IgG e IgM) en pacientes con infección respiratoria por *Mycoplasma*, destacando que la sensibilidad durante la primera semana del inicio de síntomas fue de 100% para la PCR y 23% para la serología²². La presencia de falsos positivos para IgM se puede ver en cuadros producidos por virus de *Ebstein Barr*, *Citomegalovirus* y *Coronavirus*. También se pueden ver valores intermedios de IgG e IgM en casos de *Sarampión*, *Virus respiratorio sincicial*, *Virus Varicela zoster* y *Chlamydia pneumoniae*²². En casos dudosos se recomienda la determinación de crioaglutininas. Dado que más de la mitad de los pacientes con infección por *Mycoplasma* presentan crioaglutininas, la presencia de títulos

Tabla 1 Manifestaciones extrapulmonares de la infección por *Mycoplasma pneumoniae*

Cutáneas	Rash máculo papular eritematoso	8%-33%
	Síndrome Stevens-Johnson	1%-5%
Gastrointestinales	Náuseas, vómitos, anorexia o diarrea	45%
	Pancreatitis y hepatitis	NR
Cardíacas	Inversión de la onda T, bradicardia, prolongación del PR y QRS estrecho	NR
	Miocarditis aguda, pericarditis y miopericarditis	<5%
Neurológicas	Encefalitis, meningoencefalitis, polirradiculitis, meningitis aséptica, ataxia cerebelosa, psicosis parálisis de nervios craneales, mielitis transversa, Guillain Barre	7% de hospitalizados
Hematológicas	Anemia hemolítica, coagulación intravascular diseminada	Hasta 50% en forma subclínica
	Púrpura trombocitopénica trombótica, anemia aplásica, Raynaud, trombosis arterial	Reportes aislados
Osteomusculares	Artralgias, mialgias, poliartropatías	14%
	Rabdomiolisis	8 reportados. 7 en niños
Otras	Otitis media aguda, glomérulonefritis, uveítis anterior	Reportes aislados

NR: No reportado.

> 1:32 es altamente sugerente de infección. Éstas son autoanticuerpos de tipo IgM que aglutinan eritrocitos en un rango entre los 4^o y 37^o.^{2,3} La mayoría de las veces esta hemólisis no se traduce en manifestaciones clínicas importantes², sin embargo, en casos con títulos altos la hemólisis puede ser severa¹⁸. En general el cuadro hemolítico aparece durante la segunda a tercera semana posterior al inicio de la fiebre²³. El pronóstico de la enfermedad suele ser benigno, y la hemólisis remite generalmente a las 4-6 semanas¹⁸. La sospecha de hemólisis se sustenta principalmente en el aumento de LDH, hiperbilirrubinemia indirecta, reticulocitosis y haptoglobina baja, orientándonos además en este caso el hallazgo de sangre en el análisis químico de orina, pero no en el físico, lo que sugiere pigmenturia. La observación al frotis de eritrocitos aglutinados sugiere reacción mediada por crioglobulinas. El test de Coombs directo suele ser negativo debido a que la hemólisis es mediada principalmente por activación del complemento¹⁸. En el diagnóstico diferencial debe considerarse los linfomas, infecciones por virus de *Ebstein Barr*, *Citomegalovirus*, *Influenza*, *Varicella*, y por bacterias como *Legionella* y *Citrobacter*²⁴. La transfusión de hemoderivados calentados a 37^o podría disminuir el riesgo de hemólisis²⁵.

Nuestra paciente acude a urgencias con tope inspiratorio y dolor en hipocondrio derecho. Dado

sus antecedentes, lo primero que se descartó fue TEP. La aparición de anemia aguda fue el eje que motivó su estudio diagnóstico y manejo. Al quinto día de hospitalización, se planteó que el cuadro era secundario a infección por *Mycoplasma* dado la aparición de infiltrados pulmonares, exantema, anemia aguda y pigmenturia. Si bien no encontramos reportes en la literatura de ascitis sin hepatitis como manifestación extrapulmonar de infección por *Mycoplasma*, en la TAC de control ésta ya había desaparecido, lo cual sugiere que haya sido un epifenómeno, o bien una manifestación extrapulmonar no descrita. Los niveles normales de haptoglobina pueden explicarse por la infección, lo cual induciría su producción como reactante de fase aguda.

Conclusión

La infección por *Mycoplasma pneumoniae* puede tener variadas presentaciones y afectar a diversos sistemas. La presencia de sintomatología respiratoria asociada a exantema, manifestaciones hematológicas, neurológicas u otras, obliga a plantear una infección por *Mycoplasma pneumoniae*. Esto es fundamental si consideramos que en nuestro medio no es infrecuente que las neumonías se traten con antibióticos beta-lactámicos, los cuales dejen sin cobertura a este organismo que carece

de pared celular. La anemia inexplicada en un paciente hospitalizado obliga a considerar hemólisis por anticuerpos en frío. Esto se debe a que las crioprecipitinas tienen un rango térmico de aglutinación que es variable (4° a 37°), y por lo tanto, la hemólisis puede gatillarse al pasar sueros a temperatura ambiente. Si bien la mayor parte de las veces la hemólisis es de poca cuantía, esta puede ser intensa, llevando a anemia importante que requiera transfusión como fue el caso de nuestra paciente. Ante títulos indeterminados de IgG o de IgM la presencia de crioprecipitinas aumenta la posibilidad de infección por *Mycoplasma*. En casos sospechosos con IgM negativa la determinación de PCR en secreciones respiratorias puede ser una alternativa diagnóstica más sensible.

Referencias

- Luby JP. Pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Chest Med* 1991; 12: 237.
- Mansel JK, Rosenow EC 3rd, Smith TF, Martin JW Jr. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Chest* 1989; 95: 639.
- Taylor-Robinson D. Infections due to species of *Mycoplasma* and *Ureaplasma*: an update. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 671.
- Marrie TJ, Beecroft M, Herman-Gnjidic Z, Poulin-Costello M. Symptom resolution in patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Can Respir J* 2004; 11 (8): 573-7.
- Clyde WA Jr. Clinical overview of typical *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Clin Infect Dis* 1993; 17 Suppl 1: S32.
- Finnegan OC, Fowles SJ, White RJ. Radiographic appearances of mycoplasma pneumonia. *Thorax* 1981; 36: 469-72.
- Miyashita N, Akaike H, Teranishi H, Nakano T, Ouchi K, Okimoto N. Chest computed tomography for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Respirology* 2014; 19: 144-5.
- Schalock PC, Dinulos JGH. *Mycoplasma pneumoniae*-induced cutaneous disease. *International Journal of Dermatology* 2009; 48: 673-81.
- Ficko C, Mellon G, Andriamanantena D, Merens A, Rapp C. Acute *Mycoplasma pneumoniae* pancreatitis. *Med Mal Infect* 2011; 41 (11): 617-8.
- Shin S, Park S, Kim J, Ha J, Kim Y, Jung S, Kim J, Lee M, Park C. Clinical characteristics of patients with *Mycoplasma pneumoniae*-related acute hepatitis. *Digestion* 2012; 86 (4): 302-8.
- Nalmas S, Nagarakanti R, Slim J, Abter E, Bishburg E. Electrocardiographic Changes in Infectious Diseases. *Hospital Physician* 2007; 9: 15-27.
- Paz A, Potasman I. *Mycoplasma*-associated carditis: case reports and review. *Cardiology* 2002; 97: 83-8.
- Ponka A. Carditis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Acta Med Scand* 1979; 206: 77-86.
- Guleira R, Nisar N, Chwla TC, Bismas NR. *Mycoplasma pneumoniae* and central nervous system complications: a review. *J Lab Clin Med* 2005; 146: 55-63.
- Vervloet LA, Marguet C, Camargos PA. Infection by *Mycoplasma pneumoniae* and its importance as an etiological agent in childhood community acquired pneumonias. *Braz J Infect Dis* 2007; 11: 507-14.
- Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 17, n° 4, pp. 697-728, 2004.
- Vitulo BB, O'Regan S, de Chadarevian JP, Kaplan BS. *Mycoplasma pneumoniae* associated with acute glomerulonephritis. *Nephron* 1978; 21 (5): 284.
- Berentsen S, Tjonnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Rev* 2012; 26: 107-15.
- Thacker WL, Talkington DF. Analysis of complement fixation and commercial enzyme immunoassays for detection of antibodies to *Mycoplasma pneumoniae* in human serum. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7 (5): 778-80.
- Zhang L, Zong ZY, Liu YB, Ye H, Lv XJ. PCR versus serology for diagnosing *Mycoplasma pneumoniae* infection: a systematic review & meta-analysis. *Indian J Med Res* 2011; 134: 270-80.
- Busson L, Van den Wijngaert S, Dahma H, Decolvenaer M, Di Cesare L, Martin A, et al. Evaluation of 10 serological assays for diagnosing *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 76 (2): 133-7.
- Nilsson AC, Björkman P, Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and reveals a high rate of persistent infection. *BMC Microbiol* 2008; 8: 93.
- Dacie J. Auto-immune haemolytic anaemia (AIHA): cold-antibody syndromes III: haemolytic anaemia following mycoplasma pneumonia. In: Dacie J, editor. *The Haemolytic Anaemias*, Vol. 3. London: Churchill Livingstone; 1992. p. 296-312.
- Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood* 2013; 122 (7): 1114.
- Gertz MA. Cold hemolytic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 19-23.