

Exantema mucocutáneo inducido por *Mycoplasma pneumoniae*

Mucocutaneous exanthema induced by *Mycoplasma pneumoniae*

MICAELA PICOLLO^a, CECILIA MACKINTOSH^b, PILAR TORTEROLA^c, FLORENCIA COURTOIS^d, LUCAS GREGORINI^d, SILVANA TOMEZZOLI^e, ALDANA RODRÍGUEZ GREGORY^e, SANTIAGO ROSSÍ^f, EDUARDO VAINSTEIN^g.

Resumen

La infección por *Mycoplasma pneumoniae* (MP) puede presentar un exantema mucocutáneo grave. Esta entidad, denominada Exantema mucocutáneo inducido por *Mycoplasma pneumoniae* (EMIM), se caracteriza por presentar una epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, y evolución que la diferencian del síndrome de Stevens Johnson, de la necrólisis epidérmica tóxica, y del exantema multiforme.

Se presenta el caso de un niño de 5 años de edad con mucositis oral y genital graves asociadas a infección respiratoria aguda baja con rescate de MP en aspirado nasofaríngeo. Se diagnostica EMIM.

Los autores del presente artículo realizan una revisión de la bibliografía y exponen conceptos y definiciones actualizados que permiten catalogar este cuadro como una entidad independiente.

Palabras clave: *Mycoplasma pneumoniae*, exantema, mucositis, Síndrome de Stevens-Johnson.

Abstract

Mycoplasma pneumoniae (MP) infection can present with a severe mucocutaneous exanthema. This entity, called mucocutaneous exanthema induced by *Mycoplasma pneumoniae* (EMIM), is characterized by an epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and evolution that differentiate it from Stevens Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and exanthema multiforme.

We present the case of a 5-year-old boy with severe oral and genital mucositis associated with low acute respiratory infection with MP rescue in nasopharyngeal aspirate. EMIM is diagnosed.

The authors of this article conduct a review of the bibliography and present concepts and updated definitions that allow cataloging this disease as an independent entity.

Key words: *Mycoplasma pneumoniae*, rash, mucositis, Stevens - Johnson syndrome.

INTRODUCCIÓN

La infección por *Mycoplasma pneumoniae* (MP) puede presentar, dentro de su amplio espectro de manifestaciones clínicas, un exantema mucocutáneo severo. Esta complicación extrapulmonar es poco frecuente y tradicionalmente se ha clasificado como Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) secundario a infección por MP.^{1,2}

En la actualidad, existe evidencia suficiente como para reclasificar el síndrome. Esta nueva entidad, denominada *Exantema mucocutáneo inducido por Mycoplasma Pneumoniae* (EMIM), se caracteriza por presentar una epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, y evolución que la diferencian del SSJ, la Necrólisis Epidérmica

a. Residente 4^{to} año de Clínica Pediátrica, HNRG.

b. Jefe de residentes de Clínica Pediátrica, HNRG.

c. Residente 2^{do} año de Clínica Pediátrica, HNRG.

d. Residente 1^{er} año Clínica Pediátrica, HNRG.

e. Departamento de Urgencia, HNRG.

f. Médico de Planta, Unidad 5 Clínica Pediátrica, HNRG.

g. Jefe de Sala, Unidad 5 Clínica Pediátrica, HNRG.

Correspondencia: Micaela Picollo micaelapicollo@gmail.com

Conflicto de interés: ninguno que declarar.

ca Tóxica (NET), y el Exantema Multiforme (EM).¹

Se presenta el caso de un niño de 5 años de edad con mucositis oral y genital graves asociadas a infección respiratoria aguda baja. Se diagnóstica EMIM.

Los autores realizan una revisión de la bibliografía y exponen conceptos y definiciones actualizados que permiten catalogar a este cuadro como una entidad independiente.

CASO CLÍNICO

Paciente de 5 años de edad, sexo masculino, internado en un hospital zonal del conurbano de Buenos Aires por neumonía con hipoxemia en tratamiento con amoxicilina. Por persistencia de registros febriles, aparición de conjuntivitis purulenta y lesiones dolorosas en piel y mucosas a las 72 hs de iniciado el tratamiento antibiótico, se rota esquema a ceftriaxona y se deriva al Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

Al ingreso presentaba regular estado general, afebril, sin hipoxemia, presencia de mucositis oral

grave con membranas blanquecinas y costras hemáticas en los labios a predominio del inferior, con limitación de la apertura bucal (*Figura 1*) y dificultad para alimentarse debido al intenso dolor. Inyección conjuntival y secreción mucopurulenta bilateral (*Figura 2*). Mucositis genital con compromiso del glande y secreción uretral serosa (*Figura 3*), globo vesical por dolor, y micción por rebosamiento. Se observaban en piel 3 lesiones aisladas eritemato-violáceas con centro ampollar en la cara (*Figura 4*), tronco y muslo izquierdo, en distintos estadios evolutivos.

En aparato respiratorio la auscultación evidenciaba sibilancias diseminadas en ambos campos pulmonares, con subcrepitanes aislados, sin asi-

Figura 1. Mucositis oral grave. Membranas blanquecinas y costras hemáticas en los labios con limitación a la apertura bucal



Figura 2. Inyección conjuntival y secreción mucopurulenta bilateral



Figura 3. Mucositis genital que compromete glande, con secreción uretral serosa.



Figura 4. Lesión en mejilla eritemato-violácea con centro ampollar



metrías auscultatorias. No presentaba otros datos significativos al examen físico.

Al ingreso se realizaron estudios complementarios siendo significativos los reactantes de fase aguda aumentados (Recuento plaquetario: 655.000/mm³; Proteína C Reactiva: 94 mg/dl). El resto de los estudios complementarios hemograma, función renal, hepática y coagulograma estaban dentro de límites normales. La radiografía de tórax de frente evidenciaba un infiltrado intersticial bilateral inespecífico, sin condensaciones ni derrame. Se obtuvieron 2 hemocultivos cuyo resultado fue negativo. Se realizaron serologías para VIH, VDRL, CMV, HBV, HCV y Parvovirus negativas. La Reacción en Cadena Polimerasa (PCR) para enterovirus y Herpes I y II obtenida del líquido ampollar de la lesión en piel fueron negativas. Se tomaron dos muestras de secreciones nasofaríngeas para Inmunofluorescencia indirecta para virus respiratorios, con resultado negativo; y PCR para MP con resultado positivo. Se asume el cuadro como EMIM.

Debido al intenso dolor provocado por la mucositis requirió 3 días de tratamiento con morfina vía oral a 0,1 mg/kg/dosis asociado a paracetamol 10 mg/kg/dosis. Considerando el compromiso intenso de mucosas, y la evolución de las lesiones cutáneas a destechamiento y necrosis, se administró metilprednisolona endovenosa a 30 mg/kg/día por 3 días consecutivos, continuando con metilprednisolona por vía oral a 1 mg/kg/día por 10 días totales. Se indicó tratamiento específico para MP con claritromicina 15 mg/kg/día durante 7 días, lubricación ocular y ungüentos oftálmicos con tobramicina y dexametasona, y tratamiento tópico con hidrocortisona para la mucositis genital.

El paciente evolucionó con disminución progresiva del compromiso de mucosas, alivio del dolor, mejoría de la actitud alimentaria y micción

espontánea. Se otorgó el egreso hospitalario a los 8 días de internación con seguimiento ambulatorio por urología por fimosis cicatrizal (*Figura 5*). El resto de las lesiones presentó restitución *ad integrum*.

DISCUSIÓN

El MP es un patógeno frecuente en nuestro medio, que por lo general se manifiesta clínicamente con un cuadro respiratorio de gravedad variable.^{3,4} Ésta infección se encuentra asociada a complicaciones extra pulmonares en un 25% de los casos, dentro de las que se incluyen las manifestaciones mucocutáneas. Debido a la naturaleza pleomórfica de este exantema, tradicionalmente se lo ha clasificado bajo los espectros de SSJ, NET, o EM.¹ Actualmente se la reconoce como EMIM, una entidad independiente que presenta una epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, y evolución que la diferencian de las otras entidades.¹

Es más frecuente en el sexo masculino (66%) y la edad media de presentación es de 11 (+8) años, a diferencia del SSJ y NET, entidades más frecuentes en adultos.¹ Se ha reportado su aparición en brotes, acompañando los ciclos biológicos descriptos cada 3 a 7 años, propios del MP.²

El EMIM por lo general se acompaña de síntomas prodrómicos compatibles con las manifestaciones habituales de la infección por MP: tos, decaimiento y fiebre; que suelen preceder al exantema en una semana. Puede presentarse morfológicamente como mucositis sin compromiso cutáneo (34%), mucositis asociada a escasa manifestación cutánea (47%), o menos frecuentemente, mucositis con moderado compromiso cutáneo (19%). Existen 2 casos reportados en la bibliografía de cuadros símil NET asociados a MP.¹

El compromiso de las mucosas es característico del EMIM, y está presente en la casi totalidad de los casos. Predomina el compromiso mucoso por sobre el cutáneo.

Las mucosas más frecuentemente afectadas son:

Oral: 94% de los casos. Lesiones que varían de erosiones aisladas a úlceras con denudamiento significativo.

Conjuntival: 82% de los casos. Compromiso conjuntival con secreción purulenta bilateral, ocasionalmente fotofobia y edema palpebral.

Genitourinaria: 63% de los casos. Compromiso de glande, meato, prepucio, escroto, vulva y vagina.¹⁻⁴

Figura 5. Fimosis cicatrizal





Las lesiones cutáneas pueden ser vesículo bullosas (77%), en diana (48%), o maculares (12%). La distribución de las mismas suele ser acral (46%), y en menor medida generalizada (31%), o a predominio troncal (23%).^{5,6} No suele presentar las clásicas lesiones acrales en diana típicas del EM por *Herpes Simplex Virus*, ni las extensas lesiones en diana de distribución centrípeta características del SSJ por fármacos, o la profusa descamación presente en la NET.¹⁻⁴

Existe controversia en cuanto a las bases fisiopatológicas del EMIM. Tampoco hay evidencia certera que permita dilucidar si las lesiones son producto de la toxicidad directa del MP, si son secundarias a la respuesta inmune del huésped, o el resultado de ambos factores. Se cree que la proliferación policlonal de linfocitos B podría resultar en el depósito de inmuno complejos y activación de complemento en la piel, produciendo las lesiones.^{5,7} Se ha especulado también con la presencia

de mimetismo molecular entre moléculas de adhesión del MP con antígenos de los queratinocitos como gatillo de las lesiones.⁴ Existen reportes de rescate de MP en lesiones cutáneas, pero la incidencia de infección en piel no se conoce. No se ha encontrado evidencia de lesiones por hipersensibilidad retardada (tipo IV), características del espectro del Eritema Multiforme.¹

La presunción diagnóstica se basa en el cuadro clínico y la evolución de la enfermedad. Su cronología, con pródromo febril y asociación con infección respiratoria aguda baja, son factores predictores de EMIM frente a un cuadro mucocutáneo.¹ Dentro de los exámenes complementarios se destaca una velocidad de eritrosedimentación (ESD) elevada (media 57 mm/h), probablemente debido a la presencia de criohemaglutininas. Olson y colab. sugieren que una Eritrosedimentación ≥ 35 mm/h puede ser un factor predictor de EMIM en el contexto de un cuadro mucocutáneo.²

Tabla 1. Cuadro comparativo con otras entidades dermatológicas.

	EMIM	EM MAYOR	SSJ	NET
Sexo	Predominio masculino	Predominio masculino	Predominio femenino	Predominio femenino
Edad	Niños (11 +/- 8 años)	Adulto joven	Adulto	Adulto
Etiología	Mycoplasma pneumoniae	90% Infecciosa (HSV I y II) 10% Fármacos	Fármacos	Fármacos
Fisiopatogenia	No dilucidada. Toxicidad por MP vs. repuesta inmune.	Hipersensibilidad retardada.	Apoptosis de Queratinocitos secundaria a la activación de Linfocitos T citotóxicos y NK.	Apoptosis de Queratinocitos secundaria a la activación de Linfocitos T citotóxicos y NK.
Compromiso Cutáneo	Ausente/Escaso. Predominio acral (46%). Las lesiones suelen ser: vesículo-bullosas (77%), diana (48%), maculares (12%).	Característico. Predominio acral. Lesiones en diana.	Máculas eritematosas con centro purpúrico, coalescentes, que progresan a vesículas y bullas, inician en cara y cuero cabelludo para luego extenderse a otras áreas. Destechamiento <10%.	Similar a SSJ con mayor grado de necrosis, Destechamiento >30%.
Compromiso de mucosas	Característico. Puede ser la única manifestación. Compromiso de mucosa oral 94%.	Siempre acompañado de compromiso de piel. Mucosa oral 70%. Poco frecuente el compromiso de otras mucosas.	Presente en el 90% de los pacientes. Compromiso de mucosa oral, faríngea, ocular, genital. Menos frecuentemente traqueo bronquial e intestinal.	Presente en el 90% de los pacientes. Compromiso de mucosa oral, faríngea, ocular, genital. Menos frecuentemente traqueo bronquial e intestinal.
Diagnóstico	PCR MP en secreciones nasofaríngeas.	PCR HSV en biopsia de piel.	Antecedente de exposición a fármacos.	Antecedente de exposición a fármacos.
Pronóstico	Favorable.	Duración 15-20 días Favorable.	Duración 8-12 días. Mortalidad 10%.	Duración 8-12 días. Mortalidad 40%.

El diagnóstico etiológico se confirma con PCR positiva para MP en el aspirado de secreciones nasofaríngeas, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 97%.⁶ No se recomienda el uso rutinario de métodos serológicos dada la baja especificidad para distinguir infección aguda de pasada.

En la revisión sistemática realizada por Canavan y colab. proponen nuevos criterios para el diagnóstico de EMIM. Estos son: destechamiento, dos o más mucosas involucradas, lesiones vesículo-bullosas, lesiones satélites y evidencia clínica o de laboratorio de neumonía atípica (fiebre, tos, hallazgos en auscultación pulmonar IgM o cultivo orofaríngeo o de las lesiones en piel positivos MP).¹ Ver *Tabla 2*.

No existe suficiente evidencia científica que permita elaborar guías de práctica clínica con respecto al tratamiento del EMIM. Los tratamientos descritos en la literatura siguen las mismas premisas que los del SSJ. Es un cuadro que por lo general requiere internar al paciente para brindarle medidas de sostén. El manejo es similar al de los pacientes quemados y se basa en el aporte de fluidos y electrolitos, soporte nutricional adecuado, manejo del dolor, prevención de sobreinfecciones bacterianas y eventual tratamiento antibiótico precoz.⁸

En los casos más severos está descripta la utilización de terapia adyuvante con corticosteroides sistémicos, gammaglobulina, plasmaféresis, ciclosporina y/o anticuerpos monoclonales. Ninguna de estas opciones terapéuticas ha sido definitivamente estandarizada en ensayos clínicos randomizados, por lo tanto su uso se basa en la experiencia del lugar de atención y las guías de tratamiento de cada centro.^{8,9} En lo que respecta a la utilización de macrólidos como parte del tratamiento del EMIM,

no se encuentra evidencia suficiente en la bibliografía que avale su uso.

En contraste con el SSJ y la NET, su evolución es habitualmente benigna, con baja morbimortalidad. No se asocia a afección hepática, renal, ni a encefalopatía; complicaciones presentes en el SSJ y la NET.¹⁰ Los casos descritos con mala evolución estuvieron asociados al compromiso respiratorio propio de la infección por MP más que a complicaciones propias del EMIM. Por lo general presentan recuperación ad integrum con infrecuente recurrencia (menor al 8%) y secuelas a largo plazo (sinequias mucosas e hiperpigmentación cutánea).¹

CONCLUSIÓN

El EMIM es una forma de presentación extrapulmonar poco frecuente de la infección por MP. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y se confirma mediante PCR positiva para MP en secreciones nasofaríngeas. Presenta características epidemiológicas, fisiopatológicas y clínicas que permiten diferenciarlo del SSJ. Se necesita mayor casuística para establecer el tratamiento de elección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Canavan TN, Mathes EF, Frieden I, et al. *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(2):239-245.
2. Olson D, Francois Watkins L, Demirjian A, et al. Outbreak of *Mycoplasma pneumoniae*-Associated Stevens-Johnson syndrome. *Pediatrics* 2015; 136(6):1198
3. Sadoromal N, Balasubramanian S, Dhanalakshmi K, et al. Stevens Johnson syndrome in association with *Mycoplasma pneumoniae*. *Indian J Pediatr* 2012; 79(8): 1097-1099.

Tabla 2. EMIM. Criterios diagnósticos.

Clasificación	EMIM
Destechamiento	<10% de la superficie corporal
Numero de mucosas afectadas	>2
Lesiones vesiculares aisladas	Si
Lesiones satélite	+/-
Evidencia de neumonía atípica	
1) Clínica	Fiebre, tos, hallazgos auscultatorios.
2) Laboratorio	Rescate de MP en sangre, secreciones nasofaríngeas o lesiones cutáneas.

Fuente: Canavan TN et. al.¹



4. Schalock PC, Dinulos JGH, Pace N, et.al. Erythema multiforme due to *Mycoplasma pneumoniae* infection in two children. *Pediatr Dermatol.* 2006;23: 546-555.
5. Schalock PC, Dinulos JGH. *Mycoplasma pneumoniae* induced cutaneous disease. *Int J Dermatol* 2009; 48(7):673-680.
6. Zaleznik D, Vallejo J. *Mycoplasma pneumoniae* infection in children: systematic review. Post TW, ed. Up To Date. Waltham, MA. Up to date Inc. [Http://www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
7. Reyhan A, Saskia I, Ortonne N, et.al. Clinical and histologic features of *Mycoplasma pneumoniae* related erythema multiforme: A single-center series of 33 cases compared with 100 cases induced by other causes. *J Am Acad Dermatol* 2018;79(1):110-117.
8. High W, Roujeau JC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: management, prognosis, and long term sequelae. Post TW, ed. Up To Date. Waltham, MA. Up to date Inc. [Http://www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
9. Ahluwalia J, Wan J, Lee D, et. al. Mycoplasma-associated Stevens-Johnson syndrome in children: retrospective review of patients managed with or without intravenous immunoglobulin, systemic corticosteroids, or a combination of therapies. *Pediatric dermatology* 2014;31(6):664-669.
10. High W, Roujeau JC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis. Post TW, ed. Up To Date. Waltham, MA. Up to date Inc. [Http://www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

Texto recibido: 25 de mayo de 2018.

Aprobado: 7 de diciembre de 2018.

No existen conflictos de interés a declarar.

Forma de citar: Picollo M, Mackintosh C, Torterola P y col. Exantema mucocutáneo inducido por *Mycoplasma pneumoniae*. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2018;60 (271):316-321.

Premios Revista Hospital de Niños al mejor trabajo publicado en el año 2017

Primer Premio

- **Medición del consumo de oxígeno durante una prueba ergométrica en futbolistas infantiles.**

Alberto F. Leveroni, Inés T. Abella, Luis F. Pintos y Alberto Rodríguez Coronel

Premio Accesit

- **Incorporación de la Pediatría en etapas iniciales de la carrera de Medicina: cinco años de experiencia educativa con alumnos de Fisiología**

Juan Bautista Dartiguelongue, Julio Berreta, Jorge Murno y Carlos Felipe Reyes Toso

Mencion Especial

A la División Cardiología

Por su participación en dos números especiales correspondientes al año 2017.