

## Encefalitis pediátrica: ¿cuál es el papel de *Mycoplasma pneumoniae*?

Laura J. Christie, MD<sup>a</sup>, Somayeh Honarmand, MS<sup>a</sup>, Deborah F. Talkington, PhD<sup>b</sup>, Shilpa S. Gavalí, MPH<sup>a</sup>, Chris Preas, BA<sup>a</sup>, Chao-Yang Pan, MPH<sup>a</sup>, Shigeo Yagi, PhD<sup>a</sup>, y Carol A. Glaser, MD, DVM<sup>a</sup>

**ANTECEDENTES:** La encefalitis es una afección neurológica compleja, debilitante y a veces mortal, a la que los niños son especialmente propensos. *Mycoplasma pneumoniae* (*Mp*), un germen respiratorio común, se ha implicado como una de las etiologías de la encefalitis. En estudios limitados sobre encefalitis en pacientes pediátricos y adultos se ha demostrado la existencia de una infección reciente o aguda a *Mp*.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** En el California Encephalitis Project (CEP) se reciben casos de encefalitis sin un diagnóstico etiológico, para realizar las pruebas pertinentes. En estos casos se analizan las muestras de suero, líquido cefalorraquídeo (LCR) y respiratorias mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y se utilizan métodos serológicos para la búsqueda de múltiples gérmenes patógenos, incluido *Mp*. Los casos de encefalitis asociados a *Mp* se compararon con los debidos a otros agentes bacterianos, al virus 1 del herpes simple (VHS-1) y a los enterovirus.

**RESULTADOS:** De 1.988 pacientes remitidos al CEP, se halló evidencia de infección aguda a *Mp* en 111 casos, 84 (76%) de los cuales eran de pacientes pediátricos. El 80% de los 84 eran positivos a *Mp* sólo por serología. Raras veces (2%) hubo positividad de PCR en el LCR. Los pacientes pediátricos con encefalitis asociada a *Mp* tenían una edad mediana de 11 años, el proceso evolucionó rápidamente (mediana de 2 días desde el comienzo hasta la hospitalización) e ingresaron a menudo (55%) en la unidad de cuidados intensivos. Los síntomas consistieron en fiebre (70%), somnolencia (68%) y alteración de la conciencia (58%).

Los síntomas gastrointestinales (45%) y respiratorios (44%) fueron menos frecuentes. En comparación con otros agentes bacterianos y virales, los casos asociados a *Mp* presentaron menos convulsiones y su curso hospitalario fue menos grave.

**CONCLUSIONES:** *Mp* es el agente más común hallado en el CEP. Los pacientes con encefalitis asociada a *Mp* son principalmente pediátricos y su presentación es clínicamente similar a la que se observa en la encefalitis a enterovirus, aunque con frecuencia requieren asistencia en cuidados intensivos y hospitalizaciones prolongadas. Dado que la infección a *Mp* se halla con más frecuencia que la de cualquier otro germen, debe insistirse en dilucidar el papel y el mecanismo de acción de *Mp* en la encefalitis.

La encefalitis es una inflamación del cerebro que se caracteriza a menudo por alteración de la consciencia, convulsiones o signos neurológicos focales. Aunque las tasas globales de la encefalitis son bajas, 0,3 a 0,5 por 100.000 personas al año en Estados Unidos<sup>1</sup>, los pacientes pediátricos presentan una incidencia anual de 10,5/100.000<sup>2</sup>. Muchas etiologías, infecciosas o no, pueden conducir a una presentación de encefalitis similar; los enterovirus y el virus del herpes simple (VHS) son los agentes demostrados más comunes<sup>1</sup>. Otros agentes son también patógenos en potencia: bacterias como *Mycoplasma pneumoniae*, hongos y parásitos.

*Mycoplasma pneumoniae* (*Mp*) es un germen ubicuo que causa a menudo afecciones respiratorias como faringitis, neumonía y traqueobronquitis, especialmente en niños y ancianos<sup>3</sup>. Sin embargo, no son raras las complicaciones extrapulmonares, que pueden afectar a casi cualquier sistema orgánico. Unas de las manifestaciones extrapulmonares más frecuentes son las complicaciones del sistema nervioso central (SNC), siendo la encefalitis la manifestación más frecuente en el niño<sup>4,5</sup>, aunque también se describen procesos dermatológicos, osteomusculares, cardíacos, hematológicos y renales<sup>3,5</sup>. Se ha postulado que muchos de estos trastornos no respiratorios serían consecuencia de reacciones autoinmunes, así como de invasión directa<sup>3</sup>. Los procesos del SNC que se han asociado con *Mp* son: encefalomielitis aguda diseminada, síndrome de Guillain-Barré y mieli-

<sup>a</sup>California Department of Health Services, Viral and Rickettsial Disease Laboratory, Richmond, California, Estados Unidos;

<sup>b</sup>Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Zoonotic, Vectorborne, and Enteric Diseases, Division of Foodborne, Bacterial and Mycotic Diseases, Enteric Diseases Laboratory Preparedness Branch, Atlanta, Georgia, Estados Unidos.

Correspondencia: Laura Christie, MD, Viral and Rickettsial Disease Laboratory, California Department of Health Services, 850 Marina Bay Parkway, Richmond, CA 94804, Estados Unidos.

Correo electrónico: lchristi@dhs.ca.gov

tis transversa<sup>6,7</sup>, y también encefalitis y meningoencefalitis. En algunos estudios de encefalitis pediátrica, *Mp* es el agente etiológico identificado con más frecuencia<sup>8,9</sup>.

Se ha demostrado la infección a *Mp* en casos de encefalitis y se ha propuesto este germen como agente etiológico, pero la dificultad del diagnóstico, la presencia de *Mp* en las vías respiratorias de sujetos sanos y la falta de conocimientos sobre su papel exacto en la afectación del SNC constituyen otros tantos problemas para considerar a *Mp* como una causa definitiva. La falta de estandarización de las pruebas diagnósticas es un obstáculo considerable y contribuye a esta controversia. En muchos estudios anteriores se utilizó la fijación del complemento sérico para diagnosticar la infección a *Mp*; en estudios más recientes, la identificación de esta infección en pacientes con encefalitis se basa en métodos serológicos con el inmunoanálisis enzimático (IAE), o en la detección directa por cultivo o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La detección directa de *Mp* es típicamente en el aparato respiratorio, más raras veces en el SNC<sup>8</sup>.

El California Encephalitis Project (CEP) se inició en 1998 para conocer más a fondo las etiologías, los factores de riesgo y las características clínicas de la encefalitis humana. De casi 2.000 casos analizados en CEP, se halló que *Mp* era el agente identificado con más frecuencia entre los 14 investigados. Hasta donde alcanzan nuestros conocimientos, el presente estudio describe el grupo más numeroso de pacientes afectados de encefalitis con diagnóstico de laboratorio de la infección a *Mp*. Se definen aquí los hallazgos epidemiológicos, clínicos, de laboratorio y de neuroimágenes diagnósticas en los pacientes con encefalitis y evidencia de *Mp*, y se examinan otras metodologías de pruebas complementarias para el diagnóstico de *Mp*.

## PACIENTES Y MÉTODOS

En el CEP se reciben pacientes de todo el Estado remitidos por clínicos que solicitan pruebas diagnósticas para pacientes inmunocompetentes  $\geq 6$  meses que cumplen la definición de caso de encefalitis: (disminución o alteración de la consciencia  $\geq 24$  horas, somnolencia o cambios de personalidad) o ataxia, y presentan 1 o más de los siguientes fenómenos: fiebre ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ), convulsiones, signos neurológicos focales, pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y hallazgos anormales en el electroencefalograma (EEG) o en las neuroimágenes. Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio se recogen en una historia clínica estandarizada que acompaña a las muestras clínicas de suero agudo y/o de convaleciente, LCR y respiratorias (frotis nasofaríngeo, aspirado del tubo endotraqueal, esputos). En todos los casos se realizan pruebas para, al menos, 14 agentes, con pruebas adicionales guiadas por las exposiciones o la información clínica. Las pruebas principales que se realizan actualmente son: suero agudo para encefalitis de St. Louis (ESL), virus del Nilo Occidental (VNO), encefalitis equina occidental (EEO), sarampión, virus de Epstein-Barr (VEB) y *Mp*. El LCR se investiga por PCR para VHS-1 y -2, virus de varicela-zoster (VVZ) y enterovirus, y por serología para el sarampión. Si está indicado, se realiza la serología para VHS y VVZ en el LCR. El frotis respiratorio se procesa para aislamiento de virus y se investiga para enterovirus y *Mp* por PCR, así como estacionalmente para el virus gripal A y B. Cuando se halla disponible, se investiga el suero aparejado para anticuerpos anti-ESL, EEO, VNO, *Mp*, VHS, VVZ, adenovirus, *Chlamydia* spp. y estacionalmente para el virus gripal A y B<sup>10</sup>. Pueden realizarse otras pruebas (cultivo para *Mycobacterium tuberculosis*, cultivos bacterianos, serología para *Bartonella* spp.) por el VRDL o el hospital local, basándose en la información clínica del caso. Las

pruebas se han modificado en el transcurso del tiempo, paralelamente a los cambios habidos en los análisis y en la tecnología. Glaser et al<sup>11</sup> han resumido las pruebas realizadas en CEP desde 1998 hasta 2005.

De acuerdo con el Title 17 of the California Code of Regulations (CCR), 2500 (j)(1), 2641-2643, la encefalitis es una afección contagiosa, de declaración obligatoria en California. Así pues, no es necesario el consentimiento informado para realizar las pruebas diagnósticas habituales en las muestras de los pacientes remitidas a través del California Encephalitis Project para el Viral and Rickettsial Disease Laboratory of the State of California.

La investigación sistemática para *Mp* consiste en un inmunoanálisis enzimático (IAE) del suero para IgM anti-*Mp* con Meridian ImmunoCard *Mycoplasma*<sup>12</sup> (Meridian Bioscience, Inc, Cincinnati, OH) y un IAE para IgG<sup>13</sup> en el suero agudo y de convaleciente, si se dispone de este último. Durante los dos primeros años de actividad del CEP, las muestras de LCR de los pacientes con signos serológicos de infección a *Mp* se remitían a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) con el fin de realizar PCR para *Mp*. Desde enero de 2001 hasta agosto de 2003, se realizaron todas las pruebas PCR para *Mp* en el LCR en el California Department of Health Services<sup>14</sup>. Dado el escaso porcentaje de resultados positivos de PCR en el LCR para *Mp*, desde agosto de 2003 se limitaron estas pruebas y sólo se realizaron en los pacientes en quienes habían sido positivos otros análisis (serológicos, PCR en muestras respiratorias) para *Mp*.

Un caso de encefalitis asociada a *Mp* se definió como todo paciente con signos de infección aguda a *Mp* por IgM+, aumento significativo de los títulos de IgG entre las muestras aguda y de convaleciente, o una PCR positiva en muestras respiratorias o LCR. Se presentan aquí los datos de todos los pacientes pediátricos ( $\leq 18$  años) y adultos con signos de infección reciente o aguda a *Mp* inscritos en CEP desde el 1/6/1998 hasta el 31/7/2006.

Para los análisis estadísticos se utilizaron las pruebas de Kruskal-Wallis, exacta de Fisher y  $\chi^2$ , según lo indicado (la significación estadística se estableció con un valor  $\alpha = 0,05$ ).

## RESULTADOS

### Características demográficas y clínicas

Durante el período de estudio de junio de 1998 a julio de 2006, se analizaron 1.718 sueros agudos para IgM anti-*Mp* y 753 pares de suero agudo y de convaleciente para IgM e IgG. Desde octubre de 2001 hasta el momento actual, se analizaron sistemáticamente por PCR 1.025 muestras respiratorias para *Mp*<sup>14</sup>. Durante el período de estudio, se analizaron por PCR cerca de 600 muestras de LCR para *Mp*.

Entre los agentes identificados, *Mp* fue el germen patógeno hallado con más frecuencia. De 1.988 casos estudiados en CEP, en 111 (5,6%) había evidencia de infección reciente o actual a *Mp* (tabla 1). De ellos, el 76% (84 de 111) se produjo en pacientes  $\leq 18$  años. Hay que señalar que sólo el 47% de los casos de CEP se halla en el grupo de edades pediátricas (747 de 1.587). Se analizó de nuevo el subgrupo pediátrico, que se comparó con los 27 pacientes adultos con evidencia de infección reciente o aguda a *Mp*, siguiendo los mismos criterios.

### Pruebas diagnósticas en los pacientes pediátricos

En los pacientes pediátricos con encefalitis a *Mp*, el diagnóstico se realizó principalmente por la presencia de IgM anti-*Mp* ( $n = 77$ , 92%) en el suero agudo y/o de convaleciente (tabla 1). De ellos, en 47 de 77 (61%) ha-

TABLA 1. Resultados de las pruebas para *Mycoplasma pneumoniae* en pacientes con signos de infección por dicho germen

	N.º pos./n.º investigados (%)						
	IgM+ sólo	PCR resp.+ sólo	Cambio significativo de IgG sólo	PCR+ en LCR sólo <sup>a</sup>	IgM+/PCR resp.+	IgM+/cambio significativo de IgG	IgM+/PCR+ en LCR
Niños <sup>b</sup> (n = 84)	59/84 (70)	5/56 (9)	2/39 (5)	0/62 (0)	12/56 (21)	6/39 (15)	1/62 (2)
Adultos <sup>c</sup> (n = 27)	12/27 (45)	2/10 (20)	5/22 (23)	0/27 (0)	0/10 (0)	8/22 (36)	1/27 (4)
Total (n = 111)	71/111 (85)	7/66 (11)	7/61 (12)	0/89 (0)	12/66 (18)	14/61 (23)	2/89 (2)

+: positivo; LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; pos.: positivo; resp.: respiratorio.

<sup>a</sup>El LCR se investigó sistemáticamente por PCR para *Mycoplasma pneumoniae* desde enero de 2001 hasta agosto de 2003; antes y después de este período sólo se realizó dicho análisis en las muestras con otros signos de infección a *Mycoplasma pneumoniae* (es decir, serología o PCR resp. positivas). <sup>b</sup>Un paciente pediátrico presentaba IgM positiva, un aumento significativo en el título de IgG y una PCR respiratoria positiva; debido a ello se contó dos veces, en las columnas IgM+/PCR resp.+ e IgM+/Cambio significativo de IgG. <sup>c</sup>Un paciente adulto presentó un ascenso significativo de IgG y una PCR respiratoria positiva; debido a ello se contó dos veces, en las columnas PCR resp.+ sólo y Cambio significativo de IgG sólo.

bía una sola muestra de suero positiva para IgM. En los 7 casos pediátricos sin IgM positiva, el diagnóstico se efectuó al detectar sólo un aumento de IgG (n = 2) o sólo una PCR respiratoria positiva para *Mp* (n = 5). En 6 casos (15%), una IgM positiva se acompañó de un aumento de IgG, y en 12 casos (21%) hubo positividad de IgM y PCR respiratoria para *Mp*. En un paciente pediátrico, el LCR fue positivo por PCR para *Mp*. Sólo en otros dos casos de CEP hubo pruebas PCR positivas en el LCR para *Mp*; 1 en un adulto con encefalitis; el otro fue un caso pediátrico que se excluyó del análisis y finalmente se catalogó de meningitis, en vez de encefalitis. Para investigar si existían anticuerpos intratecales, se realizaron pruebas de anticuerpos anti-*Mp* en un pequeño subgrupo de muestras de LCR en pacientes pediátricos. Se halló positividad de IgM anti-*Mp* sólo en 1 de 32 muestras de LCR (3%), e IgG positiva en 2 de 17 muestras de LCR (12%).

### Pruebas diagnósticas en los pacientes adultos

A diferencia de los pacientes pediátricos y en concordancia con estudios anteriores, los adultos tuvieron menos probabilidades de presentar una IgM anti-*Mp* positiva (21, 78%). El diagnóstico basado en un aumento aislado de IgG anti-*Mp* o una PCR respiratoria positiva aislada para *Mp* se observó más a menudo en adultos que en niños (23% y 20% de adultos, respectivamente). Sólo en 6 pacientes adultos (22%) se diagnosticó la in-

fección a *Mp* con una sola muestra de IgM positiva, y un solo paciente adulto presentó por PCR un LCR positivo para *Mp*.

### Coinfecciones

Tanto en adultos como en niños se hallaron coinfecciones aparentes de *Mp* y otro germen evidenciado por serología, PCR o cultivo (tabla 2). De los pacientes con evidencia de un solo germen además de *Mp*, la coinfección más frecuente fue con enterovirus<sup>15</sup>, hallado en 5 pacientes. El virus de Epstein-Barr (VEB) se halló en otros 3 pacientes, mientras que se identificó el rinovirus en 2 pacientes. Un paciente presentaba infección al virus gripal B y otro a *Bartonella henselae*, además de *Mp*. Dos pacientes presentaban coinfecciones con otros dos agentes además de *Mp*: 1 con *B. henselae/quintana* y virus paragripal, y otro con infección a *B. henselae* y gripe B.

### Características demográficas y clínicas de los pacientes pediátricos

La edad mediana de los pacientes pediátricos con encefalitis a *Mp* fue de 11 años (6 meses a 18 años) (tabla 3). No hubo influencias estacionales ni predominio de uno u otro sexo (51% varones). Generalmente se produjo un comienzo rápido de los signos del SNC (mediana de tiempo hasta el ingreso, 2 días), aunque algunos

TABLA 2. Casos de encefalitis asociados a *Mycoplasma pneumoniae* con signos de coinfecciones

Edad (años)	IgM anti- <i>Mp</i>	IgG anti- <i>Mp</i>	Cambio en IgG anti- <i>Mp</i>	PCR para <i>Mp</i> en LCR	PCR para <i>Mp</i> en FNF/FGv	Otros agentes <sup>a</sup>
1	+	+	Aumento			IgM+ a enterovirus
3	+	+	Constante	—		IgM+ a enterovirus
3	+			—	—	PCR+ a enterovirus en FNF y LCR
4	—			—	+	Cultivo + a rinovirus en FNF
5	+			—	+	PCR+ a gripe B en FNF y TET
8	+	+	Aumento	—		IgM+, IgG+ a VEB
11	+				—	Monospot + a VEB, IgM e IgG+ a VEB
11	+			—	—	PCR+ a enterovirus en FNF y LCR
18	+					IgG+ a <i>Bartonella henselae</i> , cultivo FNF+ a paragripal
26	+	+	Aumento	—		IgG+ a <i>B. henselae</i> con aumento significativo del título
28	+	+	Aumento			PCR+ a VEB en LCR
35	+			—		Cultivo + a enterovirus en LCR
38	+	+	Aumento	+		IgG+ a gripe B, con aumento significativo del título, IgG+ a <i>B. henselae/quintana</i> <sup>b</sup>
52	—	+	Aumento	—	—	Cultivo + a rinovirus en FNF

—: negativo; +: positivo; FNF/FG: frotis nasofaríngeo/frotis de garganta; LCR: líquido cefalorraquídeo; *Mp*: *Mycoplasma pneumoniae*; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; TET: tubo endotraqueal; VEB: virus de Epstein-Barr. Si el espacio está en blanco, no se realizó la prueba.

<sup>a</sup>IgM a enterovirus investigada con un método de la institución<sup>15</sup>, todas las demás pruebas realizadas según se describe en Glaser et al<sup>11</sup>. <sup>b</sup>No se pudo distinguir entre los resultados positivos de IgG anti-*B. henselae* y *B. quintana*.

TABLA 3. Datos demográficos y clínicos en casos de *Mycoplasma pneumoniae*

	N (%)	
	Niños (n = 84)	Adultos (n = 27)
Datos demográficos		
Edad, mediana (límites)	11 años (6 meses-18 años)	38 (20-82)
Varones	43 (51)	15 (56)
Intervalo desde el comienzo en el SNC hasta el ingreso, mediana de días (límites)	2 días (0-92)	2 (0-28)
Duración de la estancia, mediana de días (límites)	8 (1-72)	10 (5-82)
Ingreso en la UCI	46 (55)	14 (52)
Raza/etnia		
Blanca, hispana	36 (43)	5 (19)
Blanca, no hispana	16 (19)	14 (52)
Negra	14 (17)	2 (7)
Asiática	6 (7)	2 (7)
Otras/desconocida	12 (14)	4 (15)
Datos clínicos		
Síntomas generales		
Fiebre	54 (70)	20 (74)
Síntomas GI	38 (45)	4 (15)
Síntomas IRVA	37 (44)	8 (30)
Exantemas	12 (14)	4 (15)
Síntomas neurológicos		
Somnolencia	57 (68)	20 (74)
Alteración de la consciencia	49 (58)	19 (70)
Convulsiones	34 (40)	7 (26)
Signos neurológicos		
focales	31 (37)	9 (33)
Rigidez de nuca	20 (24)	10 (37)
Alucinaciones	15 (18)	3 (11)
Coma	12 (14)	6 (22)

GI: gastrointestinal; IRVA: infección respiratoria de vías altas; SNC: sistema nervioso central; UCI: unidad de cuidados intensivos.

pacientes presentaron síntomas varias semanas o meses antes del ingreso (0-92 días). Predominaban los pacientes pediátricos de raza blanca hispana (43%). Era frecuente la presencia de síntomas asociados: el 70% de los casos pediátricos presentaba fiebre; el 45%, síntomas gastrointestinales (GI); el 44%, síntomas de infección respiratoria de vías altas (IRVA), y el 14% exantemas. Algo más de la mitad (55%) de los pacientes pediátricos requirió inicialmente el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Los síntomas neurológicos consistieron en somnolencia (68%), trastornos de la consciencia (58%), signos neurológicos focales (37%) y convulsiones (40%). El 18% de los pacientes pediátricos presentó alucinaciones.

### Características demográficas y clínicas de los pacientes adultos

Los rasgos demográficos y la presentación clínica en los pacientes adultos fueron similares a los descritos en los niños. Sin embargo, los adultos tuvieron más tendencia a ser de raza blanca no hispana, en comparación con los pacientes pediátricos (52 frente al 19%,  $p = 0,01$ ) y los síntomas GI fueron menos frecuentes en los adultos (15 frente al 45%,  $p = 0,01$ ).

### Datos generales de laboratorio

Los hallazgos en el LCR fueron compatibles con los descritos en la literatura sobre la encefalitis a *Mp* en el niño. Había una pleocitosis ligera o moderada (mediana

TABLA 4. Casos de *Mycoplasma pneumoniae*: datos de laboratorio y resultados de las neuroimágenes

	N (%)	
	Niños (n = 84)	Adultos (n = 27)
Datos de laboratorio		
LCR leucocitos (células/ $\mu$ l), mediana (límites)	33 (0-990)	25 (0-1.320)
LCR predominio de mononucleares	35 (67) <sup>a</sup>	13 (72) <sup>b</sup>
LCR proteínas (mg/dl), mediana (límites)	45 (7-360)	56 (14-222)
LCR glucosa (mg/dl), mediana (límites)	62 (32-172)	60 (38-140)
Estudios		
TC normal	46 (82) <sup>c</sup>	12 (57) <sup>d</sup>
RMN normal	27 (49) <sup>e</sup>	10 (50) <sup>f</sup>
Hallazgos anormales en la RMN		
Difusos/múltiples lóbulos	13 (24) <sup>e</sup>	3 (15) <sup>f</sup>
Anomalías en la sustancia blanca	9 (16)	4 (20)
Tálamo o ganglios basales	6 (11)	0
Anomalías meníngeas	6 (11)	0
Edema	6 (11)	3 (15)
Anomalías en la sustancia gris	5 (9)	1 (5)
Anomalías en un solo lóbulo	5 (9)	1 (5)
Anomalías en el tallo cerebral	3 (6)	0
EEG normal	9 (21) <sup>g</sup>	2 (18) <sup>h</sup>
Anomalías en el EEG		
Enlentecimiento difuso/difunción	22 (51) <sup>g</sup>	7 (64) <sup>h</sup>
Hallazgos focales (no convulsiones)	8 (19)	5 (45)
Convulsiones	6 (14)	0

EEG: electroencefalograma; LCR: líquido cefalorraquídeo; RMN: resonancia magnética nuclear; TC: tomografía computarizada.

<sup>a</sup>n = 52; <sup>b</sup>n = 18; <sup>c</sup>n = 56; <sup>d</sup>n = 21; <sup>e</sup>n = 55; <sup>f</sup>n = 20; <sup>g</sup>n = 43; <sup>h</sup>n = 11.

33 leucocitos/ $\mu$ l, límites 0-990) (tabla 4). En la fórmula leucocitaria predominaban las células mononucleares en el 67% (35 de 52 muestras en las que se conocía la fórmula leucocitaria). La mediana de la cifra de proteínas era de 45 mg/dl (límites 7-360), y el nivel de glucosa era generalmente normal (mediana 62 mg/dl, límites 32-172). Los resultados del LCR en el adulto no eran significativamente diferentes.

### Neuroimágenes pediátricas

Se realizó la tomografía computarizada (TC) en 56 pacientes pediátricos, y a menudo fue normal ( $n = 46$ , 82%) (tabla 4). En cambio, las neuroimágenes de resonancia magnética nuclear (RMN) mostraron anomalías en el 49%: alteraciones difusas o hallazgos multilobulares (24%) y anomalías de la sustancia blanca (16%). En los pacientes a quienes se practicó un EEG, la mayoría eran anormales (34 de 43, 79%). La anomalía más común en el EEG fue un enlentecimiento o disfunción difusa en más de la mitad de los casos (51%), mientras que las anomalías focales (19%) o las convulsiones (14%) se hallaron con menos frecuencia.

### *Mycoplasma pneumoniae* en comparación con otras etiologías en el CEP

Las características demográficas y clínicas en los pacientes de CEP con evidencia de *Mp* se compararon con: a) otros agentes bacterianos y rickettsiales (*Mycobacterium tuberculosis/bovis*, *B. kansasii*, *Neisseria me-*

TABLA 5. Comparación de los casos pediátricos de *Mycoplasma pneumoniae* con otros casos pediátricos (otros agentes bacterianos, VHS-1 y enterovirus)

	n (%)				
	Casos pediátricos de <i>Mycoplasma</i> (N = 84)	Todos* los casos de <i>Mycoplasma</i> (N = 111)	Otros agentes bacterianos <sup>b</sup> (N = 45)	VHS-1 (N = 40)	Enterovirus (N = 42)
Datos demográficos					
Varones	43 (51)	58 (52)	30 (67)	15 (38)	23 (55)
Edad, mediana años (límites)	11 (6 meses-18 años)	11 (6 meses-82 años)	20 (8 meses-77 años)	54 (8 meses-89 años)	14 (7 meses-74 años)
Raza					
Blanca no hispana	16 (19)	30 (27)	21 (47)	22 (55)	13 (31)
Blanca hispana	36 (43)	41 (37)	15 (33)	7 (18)	14 (33)
Negra	14 (17)	16 (14)	1 (2)	0 (0)	3 (7)
Asiática	6 (7)	8 (7)	7 (16)	2 (5)	6 (14)
Otras/desconocida	12 (14)	16 (14)	1 (1)	9 (23)	6 (14)
Datos clínicos					
Ingreso en la UCI	46 (55)	60 (54)	34 (83)	20 (57)	18 (50)
Pródromos o síntoma asociado					
Fiebre	54 (70)	79 (71)	33 (73)	35 (90)	31 (74)
Síntomas respiratorios	37 (44)	45 (41)	11 (26)	8 (21)	12 (29)
Síntomas gastrointestinales	38 (45)	42 (38)	17 (41)	18 (46)	17 (42)
Convulsiones	34 (40)	34 (40)	21 (47)	23 (59)	12 (29)
Coma	12 (14)	18 (16)	13 (30)	7 (18)	2 (5)
Muerte	3 (4)	5 (5)	5 (11)	7 (18)	3 (7)
Duración de la hospitalización, mediana días (límites)	8 (1-72)	9 (1-82)	12 (2-66)	13 (0-738)	5 (0-1.124)
Datos de laboratorio					
LCR leucocitos (células/ $\mu$ l), mediana (límites)	33 (0-990)	36 (0-1.320)	85 (0-13.000)	42 (0-975)	101 (0-1.080)
LCR proteínas (mg/dl), mediana (límites)	45 (7-360)	52 (7-360)	110 (12-961)	70 (15-297)	54 (16-881)
LCR glucosa (mg/dl), mediana (límites)	62 (32-172)	61 (32-172)	60 (9-132)	69 (39-112)	68 (38-159)
Neuroimágenes iniciales anormales	46 (39) <sup>c</sup>	96 (63) <sup>d</sup>	19 (44)	30 (79)	23 (58)

LCR: líquido cefalorraquídeo; TC: tomografía computarizada; RMN: resonancia magnética nuclear; UCI: unidad de cuidados intensivos; VHS: virus del herpes simple.

<sup>a</sup>Incluye pacientes pediátricos y adultos. <sup>b</sup>Incluye bacterias piógenas; v. texto para los gérmenes específicos. <sup>c</sup>n = 119 estudios de imágenes, TC o RMN. <sup>d</sup>n = 152 estudios de imágenes, TC o RMN.

ningitidis, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Rickettsia rickettsii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Tropheryma whippelii*; b) VHS-1, y c) enterovirus (tabla 5). No es sorprendente que los pacientes con *Mp* y enterovirus tuvieran menos edad que los pacientes con VHS-1. Más de la mitad de los pacientes con *Mp* requirió ingreso en la UCI, significativamente menos que los pacientes con otros agentes bacterianos. Como era de esperar, los pacientes con evidencia de *Mp* presentaban síntomas respiratorios, aunque no significativamente más que en las otras etiologías de la encefalitis. Los pacientes con evidencia de *Mp* eran semejantes clínicamente a los pacientes con infecciones a enterovirus, en cuanto a que presentaban menos convulsiones que los pacientes con VHS-1 u otros agentes bacterianos. Los hallagos en el LCR de los pacientes con evidencia de *Mp* no mostraron diferencias significativas en comparación con otras etiologías. Las neuroimágenes anormales fueron menos frecuentes en los pacientes con *Mp* reciente que en los casos de VHS-1.

## DISCUSIÓN

*Mycoplasma pneumoniae* es un germen respiratorio ubicuo que cada vez se reconoce más como etiología de afecciones de vías respiratorias altas y neumonía en todos los grupos de edades. Casi el 80% de la población ingresada de adultos jóvenes presentaba evidencia de exposición anterior a *Mp*<sup>16</sup>; la seroprevalencia aumentó aún más durante las epidemias, típicamente observadas cada 3-7 años<sup>17,18</sup>. No son raras las complicaciones ex-

trapulmonares, pues se ha estimado que ocurren en el 5-10% de los pacientes hospitalizados<sup>19,20</sup>. Bitnun et al hallaron evidencia de *Mp* en el 31% de los pacientes pediátricos con encefalitis en Toronto<sup>8</sup>, y el *Mp* se hallaba intensamente implicado como causa etiológica de encefalitis en el 7%. Entre los pacientes remitidos al CEP, la infección a *Mp* constituye la posible etiología más comúnmente identificada, aunque los métodos diagnósticos son imperfectos.

Aunque la serología es un método diagnóstico estándar, resulta problemática. La utilidad de los anticuerpos IgM varía con la edad; se hallan de un modo bastante constante en las infecciones agudas pediátricas, pero con menos frecuencia en los adultos<sup>21</sup>. El diagnóstico serológico es especialmente difícil en los adultos, ya que es probable que se hayan infectado por este ubicuo germen con anterioridad, y durante una infección aguda es posible que no se produzca IgM; o, al contrario, la IgM puede persistir durante meses<sup>6</sup>. Los resultados positivos de IgG son difíciles de interpretar a falta de una pareja de muestras de suero, ya que *Mp* es un germen común y una sola prueba positiva puede indicar simplemente la exposición en una época anterior. Aunque la serología parece teóricamente prometedora, es de utilidad limitada para los anticuerpos IgM e IgG en el LCR. El presente estudio demuestra la variabilidad de los resultados de estas pruebas, y para el diagnóstico es necesario recurrir a una batería de análisis, incluidas la serología y la PCR.

La tasa relativamente baja de síntomas respiratorios en los pacientes con encefalitis a *Mp* no es incompatible

con los resultados de otros trabajos. Bitnun et al informaron que sólo el 65% (13 de 20) de los pacientes con encefalitis a *Mp* presentaba síntomas respiratorios<sup>8</sup>, y sugirieron que dichos síntomas son menos comunes en los casos de enfermedad neuroinvasiva por *Mp* que en los casos mediados inmunológicamente<sup>6</sup>. Además, la infección a *Mp* puede cursar con síntomas respiratorios leves o nulos<sup>5,6</sup>, y no se describieron síntomas de IRVA en los pacientes de CEP. La duración variable de la persistencia de la IgM podría indicar una exposición a este germen en los meses anteriores a la presentación, sin relación causal con la encefalitis actual. Finalmente, aunque el kit de IAE ha mostrado una especificidad del 90%<sup>12</sup>, pueden ocurrir falsos positivos y ello podría explicar una pequeña proporción de los casos sin síntomas respiratorios o de aquellos en los que un segundo germen descubierto puede ser la principal etiología de la enfermedad.

Dadas las dificultades en la interpretación de la serología, puede ser de interés la identificación directa de *Mp* por cultivo o PCR. Diversos investigadores han identificado *Mp* por cultivo de LCR o tejido cerebral en pacientes con encefalitis<sup>6</sup>, pero en general raras veces se intenta el cultivo por su escaso rendimiento y el trabajo y coste elevados que supone. El rendimiento de la identificación de *Mp* por PCR en el LCR o en el tejido cerebral es muy variable<sup>8</sup>. Aunque la evidencia de *Mp* por PCR en el tracto respiratorio es útil como apoyo diagnóstico en la encefalitis, puede haber dificultad para interpretar los resultados positivos, pues *Mp* puede persistir en la nasofaringe durante meses después de la infección<sup>18</sup>.

Dadas las importantes limitaciones de las pruebas diagnósticas actuales, se ha propuesto recurrir a otras basadas en mecanismos patogénicos específicos, para dilucidar el papel de *Mp* en la encefalitis<sup>22</sup>. En los últimos años se han propuesto tres teorías patogénicas principales: a) neuroinvasión directa; b) infección que da lugar a una disfunción inmunitaria, y c) elaboración de neurotoxinas<sup>20,23</sup>. Es posible que puedan ocurrir mecanismos múltiples en un paciente, y también distintos mecanismos en diferentes pacientes con encefalitis asociada a *Mp*. La neuroinvasión se produciría en una minoría de casos, ya que raras veces tiene lugar el aislamiento directo o la identificación de *Mp* por PCR en el LCR o el tejido cerebral<sup>8</sup>. No existen todavía pruebas definitivas sobre la existencia de una neurotoxina asociada con la enfermedad por *Mp*, aunque hay evidencia de una toxina que contribuye directamente a la citopatología de las líneas celulares en los mamíferos<sup>24</sup>. En cambio, los autoanticuerpos son un mecanismo plausible, y se ha postulado que los antígenos de *Mp* actuarían como simuladores moleculares de los componentes de la mielina. En diversos estudios a pequeña escala, después de una infección a *Mp*, en algunos pacientes se han identificado autoanticuerpos frente a los antígenos de la mielina: anti-galactocerebrósido<sup>22</sup> (anti-GalC), antisialogangliósido<sup>25</sup> y anti-monosialogangliósido<sup>26</sup>. Además, en un estudio se han hallado anticuerpos anti-GalC en un 25% de las infecciones a *Mp* sin afectación del SNC, y en el 100% de los pacientes en quienes estaba afectado el SNC<sup>22</sup>.

Como hecho de interés, en éste y otros estudios se han hallado coinfecciones con otros gérmenes<sup>6,8</sup>. Ello

podría sugerir que el *Mp* predispone a la invasión por otros gérmenes patógenos a través de la efracción de la mucosa respiratoria o gastrointestinal; a la inversa, otros gérmenes pueden predisponer a los pacientes a la infección por *Mp*.

La identificación de los mecanismos de la enfermedad puede tener importantes consecuencias terapéuticas. No está claro el papel de los antibióticos en la encefalitis asociada a *Mp*, pues no se han realizado estudios clínicos controlados y hay informes acerca de niños que han mejorado sin tratamiento. En observaciones clínicas de pacientes pediátricos tratados con antibióticos, los resultados han sido discordantes, con mejoría en algunos, pero no en otros<sup>6,8,19,20</sup>. Esta falta de uniformidad puede reflejar los diferentes mecanismos patogénicos del proceso en el SNC. Indudablemente, antibióticos como los macrólidos, tetraciclinas y quinolonas han mostrado actividad in vitro frente a *Mp*, así como actividad in vivo en la enfermedad extra-SNC. Sin embargo, los antibióticos pueden tener una capacidad limitada para atravesar la barrera hemato-encefálica y alcanzar niveles terapéuticos en el cerebro y en el líquido cefalorraquídeo<sup>6</sup>. No obstante, en varios artículos de revisión se ha propuesto el tratamiento antibiótico en la encefalitis a *Mp* con azitromicina, ciprofloxacina, doxiciclina o cloranfenicol<sup>6,20</sup>. La inmunoglobulina intravenosa y los esteroides se han propuesto también como opciones terapéuticas en la enfermedad del SNC asociada a *Mp*<sup>20,27</sup>, especialmente cuando está afectada la sustancia blanca, como en la encefalomiелitis aguda diseminada.

Entre los casos investigados en CEP, la evidencia de la infección a *Mp* lo implica como el germen más común. La mayoría de los pacientes con encefalitis asociada a *Mp* eran  $\leq 18$  años; en estos pacientes pediátricos, se halló *Mp* con una frecuencia más del doble que los enterovirus, y más de 7 veces que VHS-1. La mayoría de los casos pediátricos se diagnosticaron por la presencia de IgM anti-*Mp* en el suero. La investigación de IgM o IgG anti-*Mp* en el LCR ofrece un escaso rendimiento. No es sorprendente que las muestras respiratorias fueran positivas por PCR más comúnmente (30% de los pacientes pediátricos investigados) que las muestras de LCR, que raras veces dan una PCR positiva. En la literatura que ofrece el fabricante se indica que los controles positivos para TaqMan PCR deben detectar niveles tan bajos como ~10 copias genéticas<sup>14</sup>; por lo tanto, la falta de detección de *Mp* por PCR en el LCR podría deberse a la ausencia del germen o a su degradación durante el transporte de la muestra. La frecuencia más elevada de positividad en las muestras respiratorias, en comparación con las de LCR, indicaría probablemente también una carga mucho mayor del microorganismo en el tracto respiratorio.

Los síntomas respiratorios son la presentación más comúnmente reconocida de la enfermedad por *Mp*, y el tracto respiratorio fue la puerta de entrada probable de la infección a *Mp* en muchos pacientes de CEP. Como hecho de interés, los síntomas gastrointestinales de náuseas, vómitos y diarrea se hallaron en esta serie en una proporción similar a los síntomas respiratorios, aunque es menos frecuente que se reconozcan como síntomas de presentación típicos de la infección a *Mp*<sup>5,28,29</sup>. Muchos pacientes requirieron el ingreso en la UCI, aunque la mortalidad fue baja.

En comparación con otras etiologías de la encefalitis, las características de la encefalitis asociada al *Mp* son más similares a las de los enterovirus, más que a las de gérmenes bacterianos o VHS-1, con menos convulsiones y menos ingresos en la UCI. Los hallazgos en el LCR no difirieron significativamente entre los casos asociados a *Mp* y otras etiologías. Sin embargo, debe señalarse que los gérmenes bacterianos con los que se compararon los casos de *Mp* incluyen una amplia gama, como *B. hensalae*, que tiene unos datos del LCR muy anodinos<sup>30,31</sup> y bacterias piógenas (*Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Klebsiella pneumoniae*), que a menudo presentan unos resultados anormales en el LCR<sup>11</sup>. La inclusión de esta diversa gama de gérmenes patógenos podría originar una falta de significación estadística en la comparación con *Mp*. Las neuroimágenes fueron anormales en menos de la mitad de los pacientes; las anomalías más frecuentes se hallaron en la sustancia blanca o como anomalías difusas, significativamente menores que las observadas en la encefalitis a VHS-1. A pesar de que las neuroimágenes fueron frecuentemente normales, el EEG fue a menudo anormal, con enlentecimiento difuso sin evidencia de convulsiones.

## CONCLUSIONES

Hasta donde alcanzan nuestros conocimientos, este informe representa el grupo más numeroso descrito de pacientes con encefalitis asociada a *Mycoplasma pneumoniae*. Aunque la epidemiología y las presentaciones clínicas de estos pacientes son compatibles con la infección a *Mp*, a menudo no hay mucha evidencia de *Mp* en el SNC. Urge dilucidar el papel y los mecanismos exactos en este terreno. Los mecanismos patogénicos de *Mp* pueden influir en la elección de los métodos diagnósticos, pues la detección de autoanticuerpos puede ser más útil que la PCR en el SNC en los casos de enfermedad por mediación inmunológica; y, a la inversa, la PCR en el LCR puede ser útil si el microorganismo utiliza la neuroinvasión directa. Además, puede ser necesario modificar las opciones terapéuticas si se generan más datos para apoyar o refutar una asociación directa entre la encefalitis y la infección a *Mp* y para conocer cuál es el mecanismo de acción. Se ha efectuado un número relativamente escaso de investigaciones sobre el papel de *Mp* en la enfermedad neurológica; dados los hallazgos en un número comparativamente grande de pacientes con encefalitis en este análisis con evidencia de *Mycoplasma pneumoniae*, es esencial realizar nuevas investigaciones a este respecto.

## AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue subvencionado por el Centers for Disease Control (CDC) and Prevention Emerging Infections Program (PEIP), Beca n.º U50/CCU915546-09.

## BIBLIOGRAFÍA

- Willoughby RE. Encephalitis, meningoencephalitis, and postinfectious encephalomyelitis. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editores. Principles and practice of pediatric infectious diseases. Filadelfia, PA: Elsevier Science; 2003. p. 291-2.
- Koskiniemi M, Korppi M, Mustonen K, et al. Epidemiology of encephalitis in children: a prospective multicentre study. Eur J Pediatr. 1997;156:541-5.
- Waites K, Talkington D. New developments in human diseases due to mycoplasmas. En: Blanchard A, Browning G, editores. Mycoplasmas: molecular biology, pathogenicity and strategies for control. Norfolk, Reino Unido: Horizon Bioscience; 2005. p. 293-4.
- Talkington DF. Mycoplasma and ureaplasma infections. En: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, editores. Infections of the central nervous system. Filadelfia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004. p. 605-11.
- Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. Clin Microbiol Rev. 2004;17: 697-728.
- Bitnun A, Ford-Jones E, Blaser S, Richardson S. *Mycoplasma pneumoniae* encephalitis. Semin Pediatr Infect Dis. 2003;14:96-107.
- Candler PM, Dale RC. Cases of central nervous system complications associated with *Mycoplasma pneumoniae*. Pediatr Neurol. 2004;31:133-8.
- Bitnun A, Ford-Jones EL, Petric M, et al. Acute childhood encephalitis and *Mycoplasma pneumoniae*. Clin Infect Dis. 2001;32:1674-84.
- Kolski H, Ford-Jones EL, Richardson S, et al. Etiology of acute childhood encephalitis at the Hospital for Sick Children, Toronto, 1994-1995. Clin Infect Dis. 1998;26:398-409.
- California Emerging Infections Program, California Encephalitis Project, Enhanced Diagnostic Testing and Epidemiology [consultado 12/12/2006]. Disponible en: www.ceip.us/encephalitis.htm
- Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. Clin Infect Dis. 2006;43:1565-77.
- Meridian ImmunoCard *Mycoplasma* [prospecto]. Cincinnati, OH: Meridian Bioscience, Inc; 2002.
- Cremer NE, Cossen CK, Shell G, Diggs J, Gallo D, Schmidt NJ. Enzyme immunoassay versus plaque neutralization and other methods for determination of immune status to measles and varicella-zoster viruses and versus complement fixation for serodiagnosis of infections with those viruses. J Clin Microbiol. 1985;21:869-74.
- Association of Public Health Laboratories. Real-time (TaqMan) PCR for respiratory bacterial pathogens [consultado 10/1/2007]. Disponible en: www.aplh.org
- Schnurr D, Yagi S, Devlin R, Mohle-Boetani J, Dondero M. IgA and IgM ELISA for the study of an echovirus 30 outbreak in California. Presentado en: Tenth Annual Clinical Virology Symposium; April 24, 1994; Clearwater, FL.
- Nir-Paz R, Michael-Gayego A, Ron M, Block C. Evaluation of eight commercial tests for *Mycoplasma pneumoniae* antibodies in the absence of acute infection. Clin Microbiol Infect. 2006;12:672-94.
- Weiner LB, McMillan JA. *Mycoplasma pneumoniae*. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editores. Principles and practice of pediatric infectious diseases. Filadelfia, PA: Elsevier Science; 2003. p. 1006.
- Daxboeck F, Krause R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. Clin Microbiol Infect. 2003;9:263-73.
- Daxboeck F, Blacky A, Seidl R, Krause R, Assadian O. Diagnosis, treatment and prognosis of *Mycoplasma pneumoniae* childhood encephalitis: systematic review of 58 cases. J Child Neurol. 2004;19:865-71.
- Guleria R, Nisar N, Chawla TC, Biswas NR. *Mycoplasma pneumoniae* and central nervous system complications: a review. J Lab Clin Med. 2005;146:55-63.
- Granstrom M, Holme T, Sjogren AM, Ortqvist A, Kalin M. The role of IgA determination by ELISA in the early serodiagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection, in relation to IgG and µ-capture IgM methods. J Med Microbiol. 1994; 40:288-92.
- Nishimura M, Saida T, Kuroki S, et al. Post-infectious encephalitis with anti-galactocerebroside antibody subsequent to *Mycoplasma pneumoniae* infection. J Neurol Sci. 1996; 140:91-5.

23. Fernandez CV, Bortolussi R, Gordon K, Lee SHS, Gatién JG, Shahdrabadi MS. *Mycoplasma pneumoniae* infection associated with central nervous system complications. J Child Neurol. 1993;8:27-31.
24. Kannan TR, Baseman JB. ADP-ribosylating and vacuolating cytotoxin of *Mycoplasma pneumoniae* represents unique virulence determinant among bacterial pathogens. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103:6724-9.
25. Kusunoki S, Shiina M, Kanazawa I. Anti-Gal-C antibodies in GBS subsequent to *Mycoplasma* infection: evidence of molecular mimicry. Neurology. 2001;57:736-8.
26. Susuki K, Odaka M, Mori M, Hirata K, Yuki N. Acute motor axonal neuropathy after *Mycoplasma* infection: evidence of molecular mimicry. Neurology. 2004;62:949-56.
27. Sakoulas G. Brainstem and striatal encephalitis complicated *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: possible benefit of intravenous immunoglobulin. Pediatr Infect Dis J. 2001;20:543-5.
28. Azimi PH, Chase PA, Petru AM. *Mycoplasmas*: their role in pediatric disease. Curr Probl Pediatr. 1984;14:1-46.
29. Murray HW, Masur H, Senterfit LB, Roberts RB. The protean manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection in adults. Am J Med. 1975;58:229-42.
30. Glaser CA, Gilliam S, Schnurr D, et al. In search of encephalitis etiologies: diagnostic challenges in the California Encephalitis Project, 1998-2000. Clin Infect Dis. 2003;36:731-42.
31. Lewis P, Glaser CA. Encephalitis. Pediatr Rev. 2005;26:353-63.