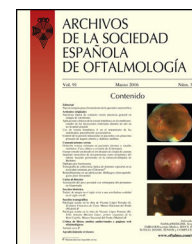




ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/ofthalmologia



Comunicación corta

Manifestaciones neurooftalmológicas como complicación de una infección por *Mycoplasma pneumoniae* y desarrollo posterior de una encefalitis aguda diseminada



M. Molero-Senosiain*, B. Domingo-Gordo, C. Fernández Cabrera,
E. Hernández-García y R. Gómez de Liaño

Departamento de Neurooftalmología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de noviembre de 2019

Aceptado el 21 de enero de 2020

On-line el 5 de marzo de 2020

Palabras clave:

Mycoplasma pneumoniae

Encefalomyelitis diseminada aguda (ADEM)

Oftalmoplejía internuclear bilateral (WEBINO)

Neuritis

Resonancia magnética

R E S U M E N

El objetivo es describir dos cuadros clínicos neurooftalmológicos en niños por infección sistémica por *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*). Se presentan los casos de dos niñas de 14 y 12 años que acudieron a urgencias: la primera con oftalmoplejía internuclear y la segunda con pérdida de visión y cefalea. No presentaban otra focalidad neurológica. En la imagen de resonancia magnética se evidenciaron placas hiperintensas en ambas, sugerentes de cuadro desmielinizante. Al mes, los síntomas neurooftalmológicos se resolvieron y las resonancias magnéticas de control fueron normales. El diagnóstico fue encefalitis diseminada aguda secundaria a *M. pneumoniae*. El diagnóstico se hace por PCR (*gold standard*) y/o IgM en serología. Es importante pensar en esta posible etiología ante casos sugerentes de enfermedad desmielinizante. Existe controversia sobre el papel de los antibióticos y si se contemplan los corticoides. Como conclusión, *M. pneumoniae* debe ser diagnóstico diferencial en afectaciones neurooftalmológicas agudas en niños.

© 2020 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Neuro-ophthalmological manifestations as complication of an infection with *Mycoplasma pneumoniae* and subsequent development of disseminated acute encephalitis

A B S T R A C T

The purpose of this article is to describe two paediatric neuro-ophthalmological clinical cases caused by a systemic infection due to *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*). The cases are two girls aged 14 and 12 seen in the Emergency Department: The first one had internuclear ophthalmoplegia and second with loss of vision and headache. They had no

Keywords:

Mycoplasma pneumoniae

Acute disseminated

encephalomyelitis (ADEM)

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: merce.molero@gmail.com (M. Molero-Senosiain).

<https://doi.org/10.1016/j.ofthal.2020.01.009>

0365-6691/© 2020 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Bilateral Internuclear
ophthalmoplegia (WEBINO)
Neuritis
Magnetic resonance imaging

other neurological foci. Magnetic resonance imaging showed hyperintense plaques in both, suggestive of a demyelinating disease. One month later, the neuro-ophthalmological symptoms resolved, with normal follow-up magnetic resonance imagings. The diagnosis was acute disseminated encephalitis secondary to *M. pneumoniae*. The diagnosis was made using PCR (gold standard) and/or IgM in serology. It is important to think about this possible aetiology in cases of suggestive demyelinating disease. There is controversy about the role of antibiotics and on whether corticosteroids are contemplated. In conclusion, *M. pneumoniae* must be a differential diagnosis in acute neuro-ophthalmological disorders in children.

© 2020 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM) es una de las causas más frecuentes de afectación de la sustancia blanca en los niños en edad escolar y en los adultos jóvenes. Se estima una incidencia de aproximadamente 0,2-0,64 casos/100000 habitantes año^{1,2}.

La ADEM se considera una enfermedad inflamatoria-desmielinizante inmunomediada, cuya clínica neurológica se manifiesta generalmente tras una infección o vacunación, pudiendo ser el inicio agudo o subagudo³. Se asume una relación con un agente infeccioso en la mayoría de los casos, aunque solo se confirma la etiología en un 25% de los casos. Los microorganismos más frecuentes son varicela zóster, sarampión y rubeola¹, aunque se recomienda hacer una amplia batería de serologías para descartar otros posibles agentes como *virus de inmunodeficiencia humana*, *virus de hepatitis*, A, B y C, *virus de Epstein Barr*, *citomegalovirus*, *virus herpes simplex 1 y 2*, *parotiditis*, *coronavirus*, *Coxsackie B*, *otros agentes no víricos como Mycoplasma pneumoniae (M. pneumoniae)*, *Campylobacter*, *Chlamydia* y *estreptococo beta hemolítico*^{1,2}.

En la patogenia se considera una respuesta autoinmune a un antígeno común presente en la mielina y en el agente infeccioso. Se ha descrito una participación de los linfocitos B a través de los anticuerpos antigangliósidos (GM1) y de los linfocitos T ante diversos antígenos de la mielina como la proteína proteolípida, la glicoproteína de la mielina del oligodendrocito o la proteína básica de la mielina (PBM) entre otros³.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, se ha descrito primero una fase prodrómica similar a un cuadro pseudogripal con fiebre y malestar general, desarrollando tras 3 a 6 semanas del contacto con el agente desencadenante, la sintomatología clínica más florida, de predominio neurológico y neurooftalmológico. Se han descrito meningitis asépticas, polirradiculitis, hemiparesias, neuropatías craneales, oftalmoparesia, neuritis óptica, convulsiones, afectación de vías largas con espasticidad o hiperreflexia y ataxia cerebelosa, entre otras^{2,4}.

Se han descrito complicaciones secundarias a este cuadro clínico que incluyen lesiones mucocutáneas, artritis, anemia hemolítica, hemorragias, pericarditis y alteraciones neurológicas graves como mielitis, meningoencefalitis o incluso el coma⁵.

La prueba de imagen de elección es la resonancia magnética nuclear (MRI) en la que aparecen realizadas en T2

Tabla 1 – Resumen comparativo de los casos clínicos

Tabla 1	Caso 1	Caso 2
Edad (años)	14	12
Sexo		Femenino
Sintomatología inicial	Diplopía Oftalmoplejía internuclear	Cefalea opresiva Disminución de agudeza visual
Serología <i>M. pneumoniae</i>		Ig M positiva
Resonancia magnética (MRI)	Lesiones hiperintensas en región capsulotalámica	Lesiones hiperintensas en sustancia blanca yuxtacortical
Diagnóstico	Encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM) secundaria a infección por <i>M. pneumoniae</i>	
Pronóstico	Resolución de lesiones de MRI en 6 meses No otras secuelas No recurrencias	Resolución de lesiones de MRI en 3 meses No otras secuelas No recurrencias

lesiones reversibles, bien definidas e hiperintensas en sustancia blanca, que suelen afectar al tálamo y ganglios basales, así como a la médula espinal en ocasiones, pudiendo encontrarse también en sustancia gris. Aun así, unas imágenes aisladas en MRI no son diagnósticas de ADEM⁵.

M. pneumoniae es una bacteria de vida libre sin pared celular. Es un agente causal de neumonía adquirida de la comunidad, aunque raramente causa alteración del sistema nervioso central (0,1%)^{2,3} (tabla 1).

Nuestros objetivos son describir dos cuadros clínicos neurooftalmológicos en niños por una infección sistémica por *M. pneumoniae* y llamar la atención sobre esta etiología y la importancia pronóstica para que nos haga pensar en ella.

Casos clínicos

Se presentan los casos clínicos de dos niñas de 14 y 12 años que acudieron a urgencias por dos cuadros distintos de síntomas oftalmológicos y neurológicos.

La primera presentaba un cuadro de oftalmoplejía internuclear bilateral con diplopía y limitación en aducción mayor en ojo izquierdo (OI). Se objetivó un nistagmo mayor en abducción del ojo derecho (OD) en resorte con fase rápida a la izquierda, siendo asimétrica oftalmoplejía internuclear. La agudeza visual (AV): 1 ambos ojos. Convergencia normal

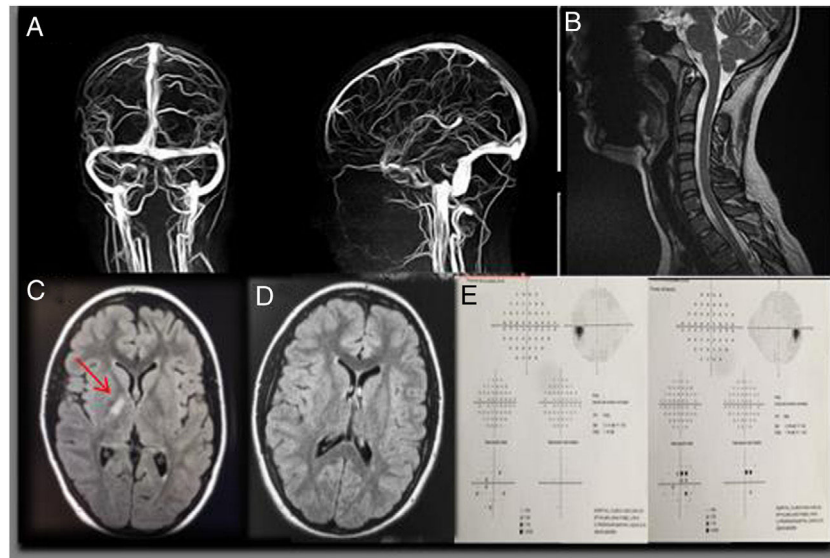


Figura 1 – Se muestran las pruebas complementarias de la paciente 1 (CPG) A) Imágenes de angio-MRI sin alteraciones. B) MRI con gadolinio de la columna cervical sin alteraciones. C) Imagen de axial de MRI en secuencia FLAIR con gadolinio donde se observan lesiones hiperintensas en región capsulotalámica sugerentes de enfermedad desmielinizante. D) MRI realizada 6 meses tras la primera en la que no se observan lesiones. E) Campimetría Humphrey 24-2 dentro de la normalidad en ambos ojos (mínimo defecto paracentral OI).

con punto de rotura a menos de 5 cm. En la exploración neurológica no presentaba disdiadococinesia, ni ataxia, ni alteraciones de los reflejos ni de la fuerza muscular con test de fatigabilidad negativos. Como antecedente personal a destacar, presentó un cuadro de hipertensión intracraneal idiopática 7 años antes que se resolvió con acetazolamida y corticosteroides.

Se realizaron múltiples pruebas de imagen (fig. 1), resultando la angiorresonancia magnética nuclear normal, la columna cervical y dorsolumbar no presentaron lesiones de tipo desmielinizante, pero en T2 de la MRI cerebral (marzo de 2018) se aprecian múltiples lesiones de aspecto hiperintenso sugerentes de lesiones de tipo desmielinizante, que tras 5 meses se resolvieron.

Entre otras pruebas complementarias se realizó una tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) en la que se observó un defecto en capa de fibras nerviosas de la retina en el cuadrante temporal, así como una alteración de capa de células ganglionares, que pudieran ser secuela de la hipertensión intracraneal previa. La campimetría Humphrey 24-2 resultó normal en ambos ojos. Mediante punción lumbar, se analizó el líquido cefalorraquídeo (LCR), resultando negativo para bandas oligoclonales. Se realizaron analíticas completas con perfil metabólico normal, análisis de tóxicos negativo, hemograma normal, PCR elevada y serologías negativas para virus de inmunodeficiencia humana, virus de hepatitis B y C, virus de Epstein Barr, citomegalovirus, virus herpes simplex, virus varicela zóster y rubeola. Además, los cultivos de sangre, orina y esputo también fueron negativos. Resultó positiva la serología para *M. pneumoniae* tanto IgM como IgG, por lo que se pudo identificar el agente etiológico del cuadro. El resultado de PCR de *M. pneumoniae* fue positivo. La serología en nuestro centro se realiza en pacientes con sospecha de ADEM para descartar

esta etiología a raíz de una serie de casos que tuvieron lugar en 2018 y 2019. Entre otras pruebas complementarias se realizaron potenciales evocados (PEV) con velocidad y amplitud de conducción normal y PEV auditivos normales. El electromiograma sugería mínima radiculitis probablemente en fase de resolución, el test de Ishihara fue normal y la paciente no presentaba defecto pupilar aferente (DPAR).

El diagnóstico final fue oftalmoplejía internuclear bilateral (Wall Eyed Bilateral InterNuclear Ophthalmoplegia [WEBINO]) por encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM) relacionada con infección por *M. pneumoniae*.

El tratamiento que se pautó fue un ciclo de metilprednisolona intravenosa a dosis altas 10 mg/kg/día durante 3 días y una pauta oral de prednisona 1 mg/kg/día 20 días, así como cotrimoxazol para la profilaxis ante *Pneumocystis jirovecii*. La evolución fue favorable. La paciente no ha presentado nuevas incidencias y sigue asintomática un año después del episodio.

La segunda paciente acudió al servicio de Urgencias por pérdida de visión de 2 horas de evolución (AV: OD percepción de luz y OI cuenta dedos a menos de 1 metro) acompañada de cefalea holocraneal opresiva en «casco» de 2 h de evolución. DPAR OD menor, DPAR OI. Como antecedente personal a destacar, presentó una migraña, con aura visual atípica, un mes antes que se trató con magnesio. La MRI con contraste mostró lesiones hiperintensas en T2, sugerentes de enfermedad desmielinizante (fig. 2). Tras dos meses después del episodio, en la MRI con contraste se observaba disminución de tamaño y mejoría de las lesiones. La OCT de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) fue normal, así como la campimetría Humphrey 24-2. Las analíticas de perfil metabólico y hemograma fueron normales, el análisis de tóxicos negativo y, como en el otro caso, PCR también elevada. Las serologías fueron negativas para el virus de inmunodeficiencia humana, virus de

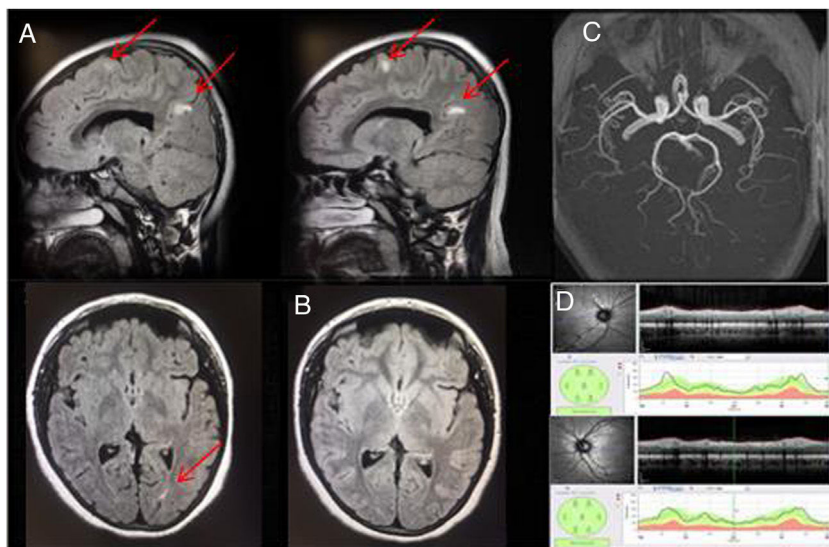


Figura 2 - Se muestran las pruebas complementarias de la paciente 2 (AOJ) A) Imágenes sagitales y axial de MRI y secuencia FLAIR con gadolinio donde se observan las lesiones hiperintensas en sustancia blanca yuxtacortical sugerentes de enfermedad desmielinizante. B) Imagen de MRI con gadolinio en T2 donde se observa la disminución y/o desaparición de algunas de las lesiones hiperintensas, a los 3 meses. C) Imágenes de angio-MRI sin alteraciones. D) OCT-SD de la capa de fibras nerviosas de la retina sin alteraciones.

hepatitis B, virus de hepatitis C, virus Epstein Barr, citomegalovirus, virus herpes simplex, virus varicela zóster y rubeola y positivas (IgM e IgG) para *M. pneumoniae*. El resto de pruebas complementarias como electroencefalograma fue normal (con actividad de fondo en vigilia dentro de lo normal y sin actividad epileptiforme, ni asimetrías ni otras anomalías significativas) y los PEV sin alteraciones significativas en todo el trayecto de la vía visual. El diagnóstico final fue ADEM relacionada con infección por *M. pneumoniae* con neuritis retrobulbar.

El tratamiento que recibió la paciente fue metilprednisolona intravenosa durante 3 días y prednisona vía oral a dosis altas 1 mg/kg/día.

A pesar de ser una sospecha de infección por *M. pneumoniae* con IgM positivo, no se trata con antibióticos, porque es debatido el tratamiento antibiótico y sí se ha mostrado más efectivo el tratamiento inmunosupresor.

Ninguna de las pacientes presentó otra focalidad neurológica ni lesión medular. A los tres y seis de evolución, respectivamente, los síntomas neurooftalmológicos se resolvieron en ambos casos y las MRI de control resultaron sorprendentemente normales.

Discusión

M. pneumoniae causa el 5-10% de infecciones del sistema nervioso central según algunas fuentes, si bien es cierto que las principales causas de ADEM son sarampión, rubeola y varicela zóster^{1,2}.

La exposición a *M. pneumoniae* produce ocasionalmente un estado de portador asintomático. La ADEM por esta infección se asocia en un 75% de los casos a un cuadro prodrómico leve de 2 a 30 días antes de la aparición de la sintomatología neurológica^{2,6}.

El método *gold standard* para el diagnóstico de *M. pneumoniae* es la PCR en sangre y LCR, aunque generalmente se realiza por serología (IgM e IgG), a pesar de baja sensibilidad para IgM descrita en algunos estudios (32-77%)⁶.

El diagnóstico diferencial principal de ADEM son otras causas infecciosas (virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de Epstein Barr, citomegalovirus, virus herpes simplex, virus varicela zóster, rubeola, viriasis respiratorias y gastrointestinales) y las enfermedades desmielinizantes^{2,4,7}. Es importante descartar estas últimas de cara al pronóstico. Según los criterios del *International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group* (IPMSSG) de 2013 el diagnóstico de esclerosis múltiple (EM) quedaría definido en MRI como 1) nueve o más lesiones en sustancia blanca a una realzada con gadolinio; 2) tres o más lesiones periventriculares; 3) una lesión yuxtacortical; 4) una lesión infratentorial. El LCR debe presentar bandas oligoclonales o elevación del índice de IgG. La combinación de LCR alterado y dos lesiones en MRI (de las cuales una debe ser en el cerebro) pueden significar un criterio de diseminación en el espacio de la clasificación de McDonald⁸.

En los niños, dos eventos desmielinizantes distintos separados en tiempo y espacio hacen criterio de EM, a diferencia de una recurrencia de ADEM, en la que no aparecerían lesiones nuevas sino que aumentarían las preexistentes⁸.

En este estudio de Dale et al. se comparó la presentación de los cuadros clínicos de la ADEM y la EM. Obtuvieron como enfermedad infecciosa predesmielinizante (74 vs. 38%, $P < 0,05$), presentación polisintomática (91 vs. 38%, $P < 0,002$), signos piramidales (71 vs. 23%, $P < 0,01$), encefalopatía (69 vs. 15%, $P < 0,002$) y neuritis óptica bilateral (23 vs. 8%, no estadísticamente significativo) y unilateral solo en casos de EM⁷.

La importancia de los anticuerpos anti-MOG en las ADEM en niños, sobre todo en las causadas por *Mycoplasma*, se

describe en el trabajo de Mol et al. realizado en Países Bajos. Se observó que en los pacientes con anti-MOG positivos, el fenotipo más frecuente de presentación había sido ADEM (56%) en niños y neuritis óptica (44%) en adultos. Además, se asoció también con la recurrencia: 26% en niños y 41% en adultos, durante un seguimiento medio de 27,5 meses. Mostraron también que la mayoría de los pacientes anti-MOG negativos no presentaron recidivas (89%)⁹.

Existe controversia sobre el papel de los antibióticos como parte del tratamiento de la ADEM. No ha sido demostrado que un tratamiento antibiótico especifique solucione el cuadro.

Los que se utilizan para tratar infecciones por *M. pneumoniae* son azitromicina, eritromicina, tetraciclinas (doxiciclina) y las fluoroquinolonas de última generación, aunque estas últimas se suelen emplear en adultos⁶.

Es cierto que no hay ensayos clínicos que guíen el tratamiento de este cuadro y que el manejo se basa en la experiencia y el juicio clínico, así como en casos clínicos de la literatura.

Al tratarse de una enfermedad de probable origen inmunomediado, se emplean fármacos con efecto inmunomodulador. El primer escalón terapéutico propuesto serían los corticosteroides intravenosos como la metilprednisolona (20-30 mg/kg/día, máximo 1gm/día) durante 3-5 días, seguido de corticosteroides vía oral durante 4-6 semanas (evidencia 2 C). Si los corticoides fracasan o la respuesta a estos es insuficiente, se iniciaría el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (evidencia 2 C) y si con ello no se consiguiera mejoría, se realizaría plasmáferesis (evidencia 2 C)¹⁰.

Respecto al pronóstico, se ha correlacionado en algunos trabajos la ADEM con una posible presentación previa a la EM. Un reciente estudio de Papetti L et al. de 91 pacientes, ha reportado la evolución a EM del 21,2% de los pacientes con ADEM, en seguimiento medio de 5,6 ± 2,3 años. Apuntan como factores predictores (tras un análisis multivariante) la presencia de bandas oligoclonales en LCR (p < 0,001), infección previa por virus de Epstein Barr (p < 0,001), lesiones periventriculares (p < 0,001), lesiones hipointensas en T1 (p < 0,001) y lesiones en el cuerpo calloso (p < 0,001). Aun así, el grupo IPMSSG advierte que un episodio con las características clínicas de ADEM no puede ser considerado como el primer evento de EM, a menos que el curso de la enfermedad clínica cumpla los criterios descritos en el consenso⁷.

Conclusión

M. pneumoniae existe en nuestro medio, y aunque es poco frecuente, debe formar parte del enfoque diagnóstico en afectaciones neurooftalmológicas agudas o subagudas en niños. La

ADEM entra en el diagnóstico diferencial de las enfermedades desmielinizantes incluso pudiendo ser precursora de estas en algunos casos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leake JA, Albani S, Kao AS, Senac MO, Billman GF, Nespeca MP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:756.
2. Dawson E, Singh D, Armstrong C, Maatouk O, Akingbola O, Nelson S. Asymptomatic mycoplasma infection causing acute demyelinating encephalitis: case report and review of literature. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55:185-8.
3. Narita M. Pathogenesis of neurologic manifestations 3:28 pm of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr Neurol*. 2009;41:159-66.
4. Jayakrishnan MP, Krishnakumar P. Clinical profile of acute disseminated encephalomyelitis in children. *J Pediatr Neurosci*. 2010;5:111-4.
5. Pohl D, Alper G, van Haren K, Kornberg AJ, Lucchinetti CF, Tenenbaum S et al. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology*. 2016;87 9 Suppl 2:S38-45.
6. Ueda N, Minami S, Akimoto M. *Mycoplasma pneumoniae* associated mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion: report of two pediatric cases and a comprehensive literature review. *BMC Infect Dis*. 2016;16:671.
7. Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain*. 2000;123(Pt):2407.
8. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S, International Pediatrics MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007;68 16 Suppl 2:S7-12.
9. De Mol CL, Wong YYM, van Pelt ED, Wokke BHA, Siepman TAM, Hintzen RQ. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults. *Mult Scler*. 2019;13524:1-9.
10. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Han J, for the International Pediatric MS Study Group. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2007;68 16 Suppl 2:S23-6.