

Complicații extrapulmonare severe în infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* – prezentări de caz

Cristina Gabriela Mandric¹, Otilia-Elena Frăsinariu^{1,2}, Nistor Nicolai^{1,2}, Ingrith Miron^{1,2}

¹Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria”, Iași, România

²Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, România

REZUMAT

Infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* este o patologie frecventă la copil, cea mai frecventă implicare cunoscută fiind cea pulmonară, evoluția bolii fiind în mod obișnuit ușoară. Complicațiile extrapulmonare cuprind o paletă extrem variată de manifestări (neurologice, cardiace, dermatologice, hematologice, musculoscheletale, gastro-intestinale, renal, uro-genital, ocular), mult mai frecventă decât o cunoaștem, având o incidență de până la 50%. Prezentăm 2 cazuri cu forme severe de infecție cu *Mycoplasma pneumoniae* la copil cu manifestări extrapulmonare. Primul caz este un adolescent de 17 ani cu formă severă și rapid progresivă de anemie hemolitică, fără obiectivarea unei afectări respiratorii anterior debutului bolii. Investigațiile efectuate au demonstrat ca agent etiologic *Mycoplasma pneumoniae*. Al doilea caz, un copil de 3 ani cu sepsis sever, cu suferință multiorganică severă, inclusiv complicații hematologice, în contextul unei coinfectii extrem de rare de *Mycoplasma pneumoniae* și *Hantavirus*. Debutul afecțiunii a fost cu manifestări respiratorii minore, evoluția fiind însă rapid progresivă, determinând în final decesul copilului. Ambele cazuri au impus o paletă largă de investigații pentru diagnostic și în evoluție, pentru monitorizarea tratamentului. Sunt prezentate și comentate dificultățile terapeutice.

Cuvinte cheie: anemie hemolitică, complicații extrapulmonare, *Mycoplasma pneumoniae*, copil

INTRODUCERE

Mycoplasma pneumoniae este un agent etiologic frecvent implicat în pneumoniile comunitare la copil, cât și în numeroase alte cazuri de infecții acute de căi respiratorii. Incidența adevărată a acestor cazuri este însă mult mai mare (1-2). Prevalența *Mycoplasma pneumoniae* variază în rapoartele de specialitate, în funcție de populația studiată și metodele de diagnostic utilizate. Există o estimare a infecției cu *Mycoplasma pneumoniae* de aproximativ 20-40% din copiii tratați ambulatoriu și respectiv 10-20% dintre cei spitalizați, cu manifestare de pneumonie comunitară. Pe de altă parte, *Mycoplasma pneumoniae* este agentul cel mai frecvent la copiii de peste cinci ani, găsit în până la 50% din toate cazurile de pneumonie la pacienții de vârstă școlară (3-4). Multe dintre infecțiile cu *Mycoplasma pneumoniae* sunt cazuri ușoare, iar multe dintre ele sunt asimptomatice. La o mare parte dintre aceste infecții se asociază manifestări extra-pulmonare (25-

50% – incidență obiectivată la pacienți internați), incluzând: simptome neurologice (6-7%), cardiace (1-8,5%), dermatologice (25%), hematologice (50%), musculoscheletale (14%), gastro-intestinale (25%), renal și uro-genital (rar), ocular (ocazional) (5-8). Gradul de severitate a bolii se pare că este corelat cu intensitatea răspunsului imun al gazdei la infecție. Complicațiile extrapulmonare ce implică sistemele și organele vitale se pot asocia cu infecția cu *Mycoplasma pneumoniae*, ca urmare a afectării directe sau ca răspuns autoimun. Manifestările extrapulmonare sunt uneori de o severitate și importanță clinică mai mare decât infecția respiratorie primară (9-12). Afectarea hematologică are o incidență importantă ~ 50%, cele mai frecvente fiind subclinice. Anemia hemolitică este o manifestare rară, însă extrem de severă, a acesteia. Literatura de specialitate menționează foarte puține cazuri de acest tip (13-19). Acest lucru se poate datora însă, fie manifestărilor subclinice (simptome fruste), fie

Corresponding author:

Dr. Otilia-Elena Frăsinariu

E-mail: otiliafrasinariu@yahoo.com

Article History:

Received: 22 February 2017

Accepted: 7 March 2017

bilanțului paraclinic insuficient efectuat (necesitate investigații speciale-serologie, PCR).

PREZENTARE DE CAZURI

Prezentăm două cazuri de infecție cu *Mycoplasma pneumoniae* și manifestări extrapulmonare la pacienți de vârstă pediatrică, internați în secția de Hemato-Oncologie a Spitalului de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria”, Iași. Ambii pacienți au fost internați prin transfer de la alte spitale din teritoriu, din cauza gravității cazurilor.

Caz 1

Adolescent în vârstă de 17 ani se internează pentru icter sclero-tegumentar, fatigabilitate, astenie, cefalee, cu debut în urmă cu 4 zile. Fără APP semnificative și fără antecedente infecțioase atât el, cât și familia, în ultimele 30 de zile. Neagă consumul de droguri, tutun, expunere la toxice. Examenul clinic relevă stare generală influențată, tegumente palide, intens icter sclero-tegumentar, cardio-pulmonar normal stetacustic, tahicardic AV=120 b/min, absența hepato-splenomegaliei, fără alte modificări patologice. Biologic la internare se constată anemie severă normocromă, normocitară (Hb=5,9 g/dl), trombocite în limite normale, reticulocitoză, cu frotiu de sânge periferic care relevă anizocitoză (microcite, normocite, rare macrocite), hiperbilirubinemie indirectă, markeri inflamatori negativi, teste de coagulare și fibrinogen în limite normale, probe hepato-renale normale inițial, test Coombs indirect negativ, hipersideremie, LDH crescut, haptoglobină scăzută; rezistență globală, G6PD, electroforeza hemoglobinei în limite normale, autohemoliză-pozitivă la corecție cu glucoză, medulogramă – măduvă polimorfă, bogat celularizată, granulopoeză eficientă; eritropoeză hiperplazică. S-a efectuat electroforeza proteinelor, imunograma, complement total, fracția C3 și C4 în limite normale. Deși Coombs direct cât și indirect evaluat în mod repetat s-a menținut negativ în condițiile în care hemoliza persistă și chiar s-a accentuat (până la valori ale bilirubinei totale de 10,28 mg/dl cu bilirubina indirectă de 7,0 mg/dl) s-a luat în calcul o patologie imună. Prin urmare, s-au efectuat teste care au exclus o afectare tiroidiană, LES, boala Wilson; în ceea ce privește patologia infecțioasă, serologiile virale tip IgM pentru VEB și CMV au fost negative, Ag Hbs, Ac HCV negativi, Ac HIV 1+2 negativi, dar Ac anti *Mycoplasma pneumoniae* tip IgM pozitivi (titru Ac= 16 U/ml; valoare pozitivă > 9 U/ml). Diagnosticul stabilit este de anemie

hemolitică dobândită, în contextul infecției subclinice cu *Mycoplasma pneumoniae*. Deoarece pe parcursul internării hemoliza se menține activă în ciuda corticoterapiei asociată cu repetate transfuzii sanguine, după 9 zile de corticoterapie se decide montarea unui CVC și inițierea plasmaferezei. La a 3-a ședință de plasmafereză se asociază și tratament imunosupresiv cu ciclosporină 200 mg/zi per os, cu ameliorarea treptată, dar evidentă atât a tabloului clinic (paloarea tegumentară, dispariția icterului sclero-tegumentar), cât și biologic (creșterea progresivă a hemoglobinei, diminuarea valorilor bilirubinemiei indirecte, cât și reticulocitoză marcată). Nivelul seric al ciclosporinei = 42,9 ng/d (nivel seric eficient raportat la doza administrată per os pentru tratamentul anemiei hemolitice imune). La externare (după 30 de zile de spitalizare în Secția de Hemato-Oncologie): *clinic* – stare generală bună, discretă paloare tegumentară, *parametrii biologici*: în limite normale.

Caz 2

Copil în vârstă de 3 ani și 6 luni, se internează în Secția de Hemato-Oncologie Pediatrică, Iași, Terapie Intensivă cu stare generală extrem de gravă, cu sindrom toxic infecțios, afectare multiorganică (respiratorie, renală, hepatică, hematologică). Debut în urmă cu 5 zile cu subfebrilitate, coriză, tuse. Evoluția a fost spre agravare rapid progresivă. Examenul clinic la internare – stare generală gravă, obnubilată, tegumente palid-icterice, infiltrate, hemoame importante la locurile de puncție intramusculare, dispnee cu polipnee, geamăt expirator, Sa(-) O₂ = 89%, subcrepitante bilateral, tahicardie AV= 126 b/min, abdomen mărit de volum, hepato-splenomegalie moderată, diureză păstrată. Biologic – anemie moderată Hb=7 g/dl, trombocitopenie Tr= 45.000/mm³, leucocitoză cu neutrofilie, hiperbilirubinemie indirectă Bi=6,71 mg/dl, uree=59 mg/dl, probe inflamatorii prezente, sindrom de hepatocitoliză, factori de coagulare discret modificați. Pe parcursul internării starea generală s-a menținut gravă, disfuncția multiorganică a cuprins și cordul, pacienta prezentând 2 episoade de stop cardiorespirator resuscitat, apoi un episod de pancreatită edematoasă, ulterior funcția renală s-a alterat, necesitând hemofiltrare.

Din cauza complexității cazului a fost necesară o echipă multidisciplinară ce a cuprins – anestezist, pediatru, hemato-oncolog, nefrolog, cardiolog, hepatolog, infecționist, pneumolog și chirurg pediatru. Pentru diagnosticul diferențial s-au efectuat multiple investigații. S-au exclus deficite imune,

boli stocaj, imunologice, neoplazii. Hemoculturile repetate au fost negative. Evaluarea serologică în ceea ce privește patologia infecțioasă, serologiile virale tip IgM pentru VEB și CMV au fost negative, Ag Hbs, Ac HCV negativi, Ac HIV 1+2 negativi, Ac pentru Borellia Burgdorferi negativi, Parvovirus B19 negativi. Au fost evidențiate însă titruri serologice pozitive pentru *Mycoplasma pneumoniae* – Ac tip IgM pozitivi (titru 32,46 U/ml; valoare pozitivă > 22 U/ml) și respectiv pentru *Hantavirus* – Ac tip IgM pozitivi (titru 1,6 U/ml; valoare pozitivă >1,1 U/ml). Diagnosticul stabilit a fost: sepsis sever secundar infecției cu *Mycoplasma pneumoniae* și *Hantavirus*; sindrom de disfuncție multiorganică; insuficiență cardio-respiratorie; insuficiență renală; insuficiență hepatică; anemie hemolitică dobândită; coagulare intravasculară diseminată.

Pe parcursul spitalizării pacienta a beneficiat de tratament complex, antibioticoterapie cu spectru larg la care, după obținerea serologiei Mycoplasmei s-a asociat și claritromicină, transfuzii multiple cu produși de sânge, corticoterapie, tratament specific pentru susținerea funcțiilor vitale, imunglobuline, hemofiltrare. Din motive tehnice nu a putut beneficia însă de plasmafereză. Cu toate eforturile susținute ale medicilor, evoluția a fost nefavorabilă, pacienta decedând în urma unei hemoragii masive intracraniene.

DISCUȚII

Infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* poate apărea la orice vârstă pediatrică, fiind însă mai rară, dar cu o gravitate mai mare a formelor de manifestare, la pacienții cu vârsta mai mică de 5 ani (9). De reținut faptul că imunitatea obținută după infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* este tranzitorie, iar reinfecția este frecventă. Suspiciunea clinică de infecție cu *Mycoplasma pneumoniae* este esențială în cazurile severe, iar vindecarea pacienților cu manifestări pulmonare și extrapulmonare depinde de diagnosticul precoce și terapia specifică. Complicațiile extrapulmonare pot fi prezente înainte, concomitent, după sau în absența semnelor de afectare pulmonară.

Manifestările hematologice cuprind pe lângă anemie hemolitică: anemie aplazică, PTI, cazuri severe de CID, tromboza arterială, sindrom Reynaud. Frecvența adevărată a manifestărilor hematologice poate ajunge la ~ 50%, însă majoritatea sunt forme subclinice, fără impact important asupra pacientului. În concluzie, există o varietate de complicații ce pot apărea la pacienții care prezintă infecție cu *Mycoplasma pneumoniae*, anemia hemolitică fiind una dintre acestea (12-16). Aceasta ar trebui să fie luată în considerare la orice pacient care prezintă hemoliză. Antibioticele au o valoare limitată în anemia hemolitică secundară infecției cu *Mycoplasma pneumoniae*. Cu toate acestea, tratamentul cu macrolide s-a dovedit a determina o reducere a procesului de hemoliză. Corticosteroizii, plasmafereza și imunosupresoarele pot fi utilizate în cazurile refractare.

Particularități ale cazurilor prezentate

Controversă: prezența unui test Coombs negativ la un caz clar de anemie hemolitică dobândită autoimună. Evaluarea însă a fost la ambele cazuri efectuată după ce pacienții au primit transfuzii sanguine de necesitate, ceea ce ar fi putut duce la un test fals negativ. Totodată, este o exemplificare elocventă a unor evoluții fulminante a unei manifestări extrapulmonare secundare infecției cu *Mycoplasma pneumoniae*, una în absența obiectivării episodului acut infecțios, cealaltă la un caz de coinfecție cu *Hantavirus* în condițiile prezenței unei manifestări respiratorii fruste.

CONCLUZII

Cazurile prezentate subliniază prezența complicațiilor extrapulmonare în infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* cu sau fără manifestări clinice respiratorii. Aceasta poate prezenta uneori evoluții extrem de severe, în special la vârste mici. Trebuie luată în calcul și posibilitatea co-infecțiilor, mai ales la cazurile severe și refractare la tratament. Atrăgând atenția asupra manifestărilor extrapulmonare ale infecției cu *Mycoplasma pneumoniae*, creștem posibilitatea diagnosticării corecte și implicit administrării în timp util a tratamentului adecvat pacienților afectați.

Conflict of interest: none declared
Financial support: none declared