

## ***Mycoplasma pneumoniae*-induced atypical Steven-Johnson syndrome: a diagnostic challenge**

### **Síndrome de Steven-Johnson atípico inducido por *Mycoplasma pneumoniae*: un reto diagnóstico**

Daniel Espinoza-Camacho,<sup>1</sup> Olga Patricia Monge-Ortega,<sup>2</sup> Giovanni Sedó-Mejía<sup>2</sup>

#### **Abstract**

**Background:** Atypical Steven-Johnson syndrome is a rare disease that can be caused by *Mycoplasma pneumoniae*; it is characterized by respiratory symptoms, mucosal lesions of variable severity and constitutional symptoms, in the absence of cutaneous involvement.

**Case report:** We present the case of a 35-old-man who developed mucositis in the conjunctiva, oral cavity and genitalia after the onset of respiratory symptoms. *Mycoplasma pneumoniae* infection was confirmed, and treatment with antibiotic and steroids was therefore started, whereby clinical manifestations subsided.

**Conclusions:** *Mycoplasma pneumoniae*-induced atypical Steven-Johnson syndrome diagnosis can be challenging. The differential diagnosis of fever and oral, genital and conjunctival mucositis associated with respiratory symptoms should include infection with this bacteria in order to provide accurate and timely treatment.

**Keywords:** Steven-Johnson syndrome; *Mycoplasma pneumoniae*; Mucositis

Este artículo debe citarse como: Espinoza-Camacho D, Monge-Ortega OP, Sedó-Mejía G. Síndrome de Steven-Johnson atípico inducido por *Mycoplasma pneumoniae*: un reto diagnóstico. Rev Alerg Mex. 2018;65(4):437-441

#### ORCID

Daniel Espinoza-Camacho, 0000-0002-4953-3137; Olga Patricia Monge-Ortega, 0000-0002-6195-417X; Giovanni Sedó-Mejía, 0000-0002-1535-3605

<sup>1</sup>Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

<sup>2</sup>Hospital San Juan de Dios, Servicio de Alergología, San José, Costa Rica

Correspondencia: Giovanni Sedó-Mejía. giosedo1@gmail.com

Recibido: 2018-02-20

Aceptado: 2018-07-11

DOI: 10.29262/ram.v65i4.357



## Resumen

**Antecedentes:** El síndrome de Steven-Johnson atípico es una enfermedad poco común que puede ser causada por *Mycoplasma pneumoniae*; se caracteriza por síntomas respiratorios, lesiones en mucosas de gravedad variable y síntomas constitucionales, en ausencia de compromiso cutáneo.

**Reporte de caso:** Hombre de 35 años quien desarrolló mucositis en conjuntiva, cavidad oral y genitales después de la presentación de síntomas respiratorios. Se confirmó la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, por lo que se inició tratamiento con antibiótico y esteroides, con lo cuales remitieron las manifestaciones clínicas.

**Conclusiones:** El diagnóstico de síndrome de Steven-Johnson atípico inducido por *Mycoplasma pneumoniae* puede ser difícil. El diagnóstico diferencial de fiebre y mucositis oral, genital y conjuntival asociadas con síntomas respiratorios debe incluir infección por esta bacteria, con el fin de brindar un tratamiento certero y oportuno.

**Palabras clave:** Síndrome de Steven-Johnson; *Mycoplasma pneumoniae*; Mucositis

## Abreviaturas y siglas

IgG, inmunoglobulina G

IgM, inmunoglobulina M

MP, *Mycoplasma pneumoniae*

PCR, reacción en cadena de polimerasa

PCR, proteína C reactiva

SJJA, síndrome de Steven-Johnson atípico

SSJ, síndrome de Steven-Johnson

VES, velocidad de eritrosedimentación

## Antecedentes

El síndrome de Steven-Johnson atípico (SSJA) se ha descrito como un enanema con compromiso de al menos dos áreas (mucosa oral, conjuntival, genital o gastrointestinal), asociado con fiebre pero sin compromiso de piel. Entre las causas asociadas con SSJA se encuentran medicamentos (penicilinas, tetraciclinas y antiinflamatorios no esteroideos, entre otros.), virus (de Epstein-Barr y herpes) y bacterias como *Mycoplasma pneumoniae* (MP). Se han descrito casos de SSJA relacionados con MP en Norteamérica, Europa, Asia y Latinoamérica.<sup>1,2,3,4</sup> Los casos de SSJA causados por MP se han observado predominantemente en hombres adultos entre los 18 y 38 años.<sup>5</sup>

## Reporte de caso

Paciente de 35 años, sin antecedentes personales patológicos conocidos y sin antecedente de consumo de medicamentos crónicos ni productos homeopáticos. Consultó por tos seca, cefalea universal y sensación febril no cuantificada de dos semanas de evolución.

Había sido atendido en un centro de segundo nivel de atención, donde se documentó enanema faríngeo y se le administró tratamiento con acetaminofén y clorfenamina oral, sin mejoría clínica. El día anterior a la hospitalización presentó lesiones ampollas (serosanguinolentas) en cavidad oral, disfagia, dificultad para la apertura bucal e inyección conjuntival bilateral. No se documentó compromiso de piel, mucosa genital o perianal en ese momento. Los análisis indicaron 9300 leucocitos/mm<sup>3</sup>, con 7090 neutrófilos/mm<sup>3</sup> y 38.11 mg/dL y una velocidad de eritrosedimentación (VES) de 58 mm/hora. El examen general de orina, las pruebas de función renal y hepáticas resultaron normales. Debido a lo anterior se le administró 1 g/día de metilprednisolona intravenosa por tres días, para continuar al término del tercer día con 25 mg/día de prednisona y ajuste de la dosis.

Adicionalmente se le administraron 10 mg de clorfenamina intravenosa cada ocho horas y solución mucosítica (mezcla de hidróxido de aluminio, lidocaína a 2 % y difenhidramina) en enjuagues cada

seis horas. Al tercer día de tratamiento, el paciente no mostraba mejoría. En la radiografía de tórax se observó infiltrado intersticial basal derecho, por lo que se prescribió tratamiento para neumonía, con cobertura antibiótica con cefotaxima. Al quinto día de hospitalización, el paciente continuaba con dificultad para la apertura bucal, edema y eritema en boca, con ampollas en ambos labios (figura 1) y sin lesiones cutáneas. Al décimo día, el paciente presentó eritema, edema y lesiones erosivas fibrinoides blanquecinas en el glande, con cultivo negativo para bacterias.

Se decidió aumentar la prednisona a 50 mg/día vía oral y se completaron siete días con cefotaxima. Se realizó endoscopia nasofaríngea, demostrándose mucositis amplia de cavidad oral, con extensión a faringe y laringe, sin compromiso de mucosa nasal (figura 2). Además, se tomó biopsia de la mucosa del labio inferior y glándula salival, en la que se registró mucosa ulcerada sin epitelio valorable, con sialoadenitis crónica.

Se realizaron estudios serológicos (inmunoglobulina G [IgG]) para citomegalovirus, IgM para virus de Epstein-Barr IgG y virus herpes I y II (IgM), cuyos resultados fueron no reactivos. Además, se realizó IgM para MP (el día 22 de haber iniciado con síntomas), la cual resultó negativa. El diagnóstico molecular de infecciones respiratorias en esputo (Biofire™ FilmArray™, Biofire Diagnostic, Salt Lake City, Utah, Estados Unidos) resultó positivo para

MP. Con base en este hallazgo se comenzó tratamiento con 500 mg de claritromicina oral cada 12 horas; a los cinco días, el paciente presentó mejoría del estado general, disminución del tamaño de las lesiones en glande y cavidad oral y reducción en el valor de la PCR a 5.94 mg/dL. Debido a lo anterior, fue egresado con la prescripción de completar 14 días con la claritromicina y 50 mg/día de prednisona oral (con un descenso gradual hasta suspender). A las dos semanas del egreso, 90 % de las lesiones en mucosas había desaparecido. El cuadro tuvo resolución completa a las catorce semanas. Como dato epidemiológico relevante, una semana después del egreso del paciente, su hermano presentó neumonía adquirida en la comunidad con PCR en esputo positiva para MP.

## Discusión

El síndrome de Steven-Johnson (SSJ) es una entidad poco frecuente pero severa, caracterizado por rash y compromiso mucocutáneo. Se ha descrito que el MP puede inducir la variante clásica (con rash) y la atípica (sin rash), en ambos casos la mortalidad reportada es menor a 3 %, a diferencia del SSJ inducido por fármacos, en la cual es de aproximadamente 10 % en los adultos.<sup>4</sup> Para el SSJ atípico inducido por MP también se han descrito varias nomenclaturas como SSJ sin lesiones en piel, SSJ incompleto y síndrome de Fuchs, quien lo describió por primera vez en Alemania hace aproximadamente 150 años.<sup>5</sup>



**Figura 1.** Edema, eritema y escaras en labios, además de placas blanquecinas en mucosa oral.



**Figura 2.** Placas blanquecinas en mucosa de hipofaringe, con edema circundante a nivel de ambos senos piriformes y vallecúlas.

Cuadro 1. Parámetros clínicos, microbiológicos y radiológicos descritos en la literatura, sugestivos en conjunto de diagnóstico de SSJA inducido por MP

Parámetros clínicos	Estado	Parámetros microbiológicos	
Fiebre	P	Leucocitos en sangre /mm <sup>3</sup>	9300
Antecedentes mórbidos	A	Proteína C reactiva (mg/dL)	38.11
Ingestión previa de fármacos	A	Velocidad de eritrosedimentación (mm/hora)	58
Mucositis conjuntival, orofaríngea y genital	P	Virus herpes simple tipos I y II (IgM), citomegalovirus (IgM) y virus Epstein-Barr (IgG)	Negativos
<b>Parámetro radiológico</b>		IgM para MP	Negativo
Infiltrado evidente en radiografía de tórax	P	IgG para MP	NR
		PCR para MP en esputo	Positiva

SSJA = síndrome de Steven-Johnson atípico, MP = *Mycoplasma pneumoniae*, IgM = inmunoglobulina M, IgG = inmunoglobulina G, PCR = proteína C reactiva, P = presente, A = ausente, NR = no se realizó

En la reciente revisión de Vujic *et al.*, quienes recopilaron 13 casos con SSJA inducido por MP, se describe que todos los pacientes presentaron pródrómo de tos, malestar y fiebre aproximadamente una semana antes de la aparición de la mucositis; alrededor de 60 % presentó compromiso genital, hallazgos compatibles con neumonía en la radiografía y elevación de marcadores inflamatorios. El método diagnóstico en todos fue serológico.<sup>6</sup> En nuestro paciente, las pruebas serológicas de IgM para MP resultaron negativas, lo que puede explicarse por haber sido tomadas aproximadamente a las tres semanas de iniciados los síntomas, momento en el cual las concentraciones de IgM ya estarían disminuidas, a diferencia de las de IgG, que si se hubiesen medido probablemente habrían resultado elevadas.<sup>5</sup> Otra posible explicación para los bajos títulos de IgM consiste en que los niveles elevados de la misma son significativas en niños, quienes tienen menor probabilidad de infecciones previas por MP, en contraste con los adultos que pueden mostrar una respuesta inmunológica predominantemente con IgG debido a exposición previa.<sup>7</sup>

En cuanto al diagnóstico de MP en secreciones respiratorias mediante el panel Biofire™ FilmArray™, en la mayoría de los estudios se describe una sensibilidad que oscila entre 50 y 100 % y una especificidad cercana a 100 %, información con la cual, asociada con la clínica y respuesta al tratamiento, se estableció el diagnóstico de SSJA inducido por MP en el paciente que se refirió (cuadro 1).

En la revisión de casos publicada por Meyer *et al.* se describe una variable del SSJA inducido por MP

con lesiones mínimas en piel en regiones como escroto, periungueales y en miembros, sin embargo, no se establece una clara extensión para diferenciarlo del SSJ clásico inducido por MP.<sup>9</sup> Si bien no hay guías basadas en evidencia para tratar la mucositis inducida por MP, la antibioticoterapia empírica se ha empleado como primera línea terapéutica. Se ha descrito que el uso de esteroides y gammaglobulina puede ser de utilidad para casos más graves, aunque esto carece de evidencia.<sup>4</sup> Es importante el tratamiento de soporte como la analgesia, el cuidado de las mucosas y la hidratación adecuada.

El diagnóstico de casos como este puede ser difícil debido al poco reconocimiento de dicha patología, los diagnósticos diferenciales que el clínico debe tomar en cuenta ante este escenario y la diversidad y heterogeneidad de aparición de los síntomas. Por lo anterior y por la elevada morbilidad que puede ocasionar esta patología, es importante que los clínicos la tengan presente. Osler *et al.*, con base en su revisión de casos, sugieren sospechar SSJ asociado con MP en casos de hallazgos radiográficos de neumonía precedidos por síntomas respiratorios, manifestaciones mínimas en piel y VES elevada.<sup>10</sup>

En conclusión, la infección por MP debe ser considerada en el diagnóstico diferencial etiológico del síndrome de Steven-Johnson en cualquiera de sus variantes, sobre todo en pacientes con fiebre y mucositis oral, genital y conjuntival y síntomas respiratorios. La correcta identificación de SSJA asociado con infección por MP permite ofrecer un tratamiento certero y oportuno para prevenir complicaciones.

## Referencias

1. Ravin KA, Rappaport LD, Zuckerbraun NS, Wadowsky RM, Wald ER, Michaels MM. Mycoplasma pneumoniae and atypical Stevens-Johnson syndrome: a case series. *Pediatrics*. 2007;119(4):e1002-e1005. DOI: 10.1542/peds.2006-2401
2. Martínez-Pérez M, Imbernón-Moya A, Lobato-Berezo A, Churruca-Grijelmo M. Exantema mucocutáneo inducido por Mycoplasma pneumoniae: ¿un nuevo síndrome separado del eritema multiforme? Un nuevo caso y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(7):e47-e51. DOI: 10.1016/j.ad.2015.09.023
3. Kurata M, Kano Y, Sato Y, Hirahara K, Shiohara T. Synergistic effects of Mycoplasma pneumoniae infection and drug reaction on the development of atypical Stevens-Johnson syndrome in adults. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(1):111-113. DOI: 10.2340/00015555-2180
4. Canavan TN, Mathes EF, Frieden I, Shinkai K. 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. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.06.026
5. Villarroel J, Bustamante MC, Denegri M, Pérez L. Manifestaciones mucocutáneas de la infección por Mycoplasma pneumoniae: presentación de cuatro casos. *Rev Chil Infectol*. 2009;26(5):457-463. DOI: 10.4067/S0716-10182009000600012
6. Vujic I, Shroff A, Grzelka M, Posch C, Monshi B, Sanlorenzo M, et al. Mycoplasma pneumoniae-associated mucositis: case report and systematic review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(3):595-598. DOI: 10.1111/jdv.12392
7. Terraneo L, Lava SA, Camozzi P, Zraggen L, Simonetti GD, Bianchetti MG, et al. Unusual eruptions associated with Mycoplasma pneumoniae respiratory infections: review of the literature. *Dermatology*. 2015;231(2):152-157. DOI: 10.1159/000430809
8. Babady NE. The FilmArray® respiratory panel: an automated, broadly multiplexed molecular test for the rapid and accurate detection of respiratory pathogens. *Expert Rev Mol Diagn*. 2013;13(8):779-788. DOI: 10.1586/14737159.2013.848794
9. Meyer-Sauteur PM, Goetschel P, Lautenschlager S. Mycoplasma pneumoniae and mucositis: part of the Stevens-Johnson syndrome spectrum. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10:740-746. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2012.07951.x
10. Olson D, Watkins LK, Demirjian A, Lin X, Robinson CC, Pretty K, et al. Outbreak of Mycoplasma pneumoniae-associated Stevens-Johnson syndrome. *Pediatrics*. 2015;136(2):e387-e394. DOI: 10.1542/peds.2015-0278