

Atipicità dell'infezione da *Mycoplasma*: non sempre e non solo polmonite

Quincy Pedranzini¹, Alessandra Gueli², Elena Dondi², Agata Bizzocchi², Irene Demarchi², Erica Clara Grassino², Laura Panigati², Marina Ferraris², Anna Valori², Elena Uga², Andrea Melle³, Gianluca Cosi²

¹ Clinica Pediatrica Azienda Ospedaliero Universitaria Maggiore della Carità, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara

² SC Pediatria-Neonatologia-Nido, Presidio Ospedaliero Sant'Andrea, Vercelli

³ Struttura complessa a Direzione Universitaria Odontostomatologica, Ospedale Sant'Andrea, Vercelli

In questo case report descriviamo l'interessamento extrapolmonare presentato da un adolescente con polmonite paucisintomatica in corso di infezione da *Mycoplasma pneumoniae*. Si sono riscontrati i segni e i sintomi di presentazione clinica maggiormente legati all'interessamento cutaneo e mucosale: lesioni cutanee diffuse con escoriazioni al glande, difficoltà ad alimentarsi per la presenza di mucosite al cavo orale, congiuntivite. La complessità diagnostica risiede nel fatto che tali manifestazioni entrano in diagnosi differenziale con i quadri clinici di presentazione di altre patologie come le reazioni di ipersensibilità a farmaci (Drug Hypersensitivity Reactions, DHRs), l'eritema multiforme, la necrolisi epidermica tossica, la sindrome di Steven-Johnson, patologie con decorso grave e talvolta fatale. Scopo dell'articolo è fare luce sulle reazioni mucocutanee associate a infezione e presentare i criteri diagnostici che consentono di identificare la forma associata a *Mycoplasma* (a oggi sottostimata) al fine di giungere alla corretta diagnosi ed evitare trattamenti inadeguati, data la prognosi generalmente favorevole.

Here we describe extra-pulmonary involvement of paucisymptomatic pneumonia in an adolescent boy with Mycoplasma pneumoniae infection. Major signs and symptoms were related to cutaneous and mucosal involvement: sparse cutaneous lesions with glans excoriation, inability to tolerate food due to oral mucositis, conjunctivitis. The diagnosis was complex because this disease has clinical presentation similar to other diseases such as Drug Hypersensitivity Reactions (DHRs), erythema multiforme, toxic epidermal necrolysis, Steven-Johnson syndrome, which are disorders with a serious and sometimes fatal course. The aim of the article is to shed light on reactive infection mucocutaneous eruptions, and to present the diagnostic criteria that allow to identify the Mycoplasma-related form (which is still underestimated to date) in order to avoid inadequate treatments, given its generally good prognosis.

La storia

Un ragazzo di 15 anni giungeva presso il nostro pronto soccorso per ipoalimentazione dovuta a mucosite insorta da due giorni, progressivamente ingravescente. Per la presenza di febbre e tosse nei cinque giorni precedenti l'accesso in ospedale era stata prescritta dal curante terapia con amoxicillina/clavulanato e prednisone assunta per tre giorni. Un paio di giorni dopo l'insorgenza della febbre veniva segnalata la comparsa di lacrimazione oculare bilaterale e bruciore minzionale. All'EO all'ingresso il ragazzo presentava parametri vitali stabili, presenza di lacrimazione binoculare purulenta associata a congiuntivite emorragica [Figura 1], xerosi labiale e lesioni simil-aftose diffuse a labbra, cavo orale e orofaringe, minima adenopatia latero-cervicale bilaterale. All'auscultazione si apprezzava murmure vescicolare diffuso ubiquitariamente in assenza di rumori patologici aggiunti; restante obiettività nella norma, eccetto un ritardo di crescita puberale (noto, per cui era già stata avviata presa in carico auxo-endocrinologica). All'anamnesi patologica remota veniva segnalata adenotonsillectomia all'età di 5 anni, mentre l'anamnesi familiare risultava muta. Agli esami ematochimici effettuati al momento dell'accesso non risultavano alterazioni significative, a eccezione di una neutrofilia relativa; l'emogasanalisi e l'esame chimico-fisico urinario risultavano nella norma [Tabella 1], il tampone SARS-CoV-2 e la ricerca dei virus respiratori su tampone nasofaringeo erano risultati negativi. Durante il ricovero ospedaliero venivano avviate idratazione endovenosa, terapia antidolorifica e antivirale nel sospetto di mucosite erpetica (sospesa dopo esclusione di infezione in atto; sierologia per HSV 1/2 negativa, così come per EBV, CMV e Cocksackie B). Il secondo giorno di ricovero il ragazzo presentava comparsa di lesioni piane, iperemiche, rotondeggianti con componente vescicolare al centro, non pruriginose, sparse al dorso, al collo e alla gamba [Figura 2], ulcerazione del glande con coinvolgimento del meato uretrale esterno e peggioramento della disuria, progressione della mucosite, aggravata da lesioni crostose e fissurazioni labiali [Figura 3] con rifiuto dell'alimentazione. È stata avviata presa in carico multidisciplinare (oftalmologica, odontostomatologica, dietistica e anche psicologica per escludere eventuale componente depressiva associata, slegata dalla condizione acuta oggetto della nostra valutazione). È stata quindi applicata neomicina a livello genitale, terapia topica oculare a base antistaminica e antibiotica, detersione del cavo orale con soluzione a base di clorexidina e gel contenente acido ialuronico a scopo analgesico ed è stato avviato fluconazolo endovena a scopo profilattico per evitare candidiasi orale o esofagea. Per la persistenza di tosse e di alcuni episodi di desaturazione fugace veniva eseguita radiografia del torace con ri-



Figura 1. Congiuntivite emorragica.



Figura 2 (sopra). Lesioni papulo-vesicolare: rotondeggianti, piane, iperemiche, non-pruriginose a tronco, collo ed arti inferiori; alcune di queste con componente centrale vescicolare.

Figura 3 (a destra). Lesioni ulcerate con abbondanti depositi di fibrina a livello della cavità orale.



scontro di addensamento polmonare destro. Alla luce di questo reperto, nel sospetto di una polmonite da germi atipici, è stata avviata, in accordo con gli infettivologi, terapia con claritromicina endovenosa ed eseguito film array dell'escreato, risultato successivamente positivo per *Mycoplasma pneumoniae*.

Il percorso diagnostico e la diagnosi

Di fronte a una clinica con mucosite grave, corroborata dai reperti polmonari suggestivi, il riscontro della positività per *Mycoplasma* ci ha consentito di porre il sospetto diagnostico

di reazione mucocutanea associata a infezione (acronimo anglosassone RIME, Reactive Infectious Mucocutaneous Eruption) [4], entità clinica meglio conosciuta come MIRM (*Mycoplasma pneumoniae*-Induced Rash and Mucositis), per la quale sono stati sviluppati criteri diagnostici specifici [5] [Tabella 2]. Sulla base dell'obiettività clinica riscontrata in visita, il nostro paziente rientrava nella forma classica della malattia.

Il decorso

In pochi giorni dall'avvio della terapia con macrolide si è assistito a un miglioramento del quadro mucocutaneo e congiuntivale, delle condizioni generali del paziente e dell'appetito, che ha permesso il graduale ritorno a un'alimentazione per bocca e la progressiva riduzione dell'idratazione endovenosa. Al controllo post dimissione il ragazzo presentava un'ulteriore riduzione della dimensione delle lesioni cutanee e la quasi completa risoluzione di quelle mucosali [Figura 4], con normalizzazione dell'appetito e ripresa di un tono dell'umore adeguato.

Commento

Infezioni virali o batteriche possono fare da trigger per reazioni mucocutanee di differente gravità, specialmente in età pediatrica, ma la diagnosi differenziale con quadri analoghi scatenati dall'assunzione di farmaci non è semplice. L'acronimo RIME raggruppa quei casi di reazione a un ampio spettro di possibili patogeni caratterizzati da importante muco-

Tabella 1. Risultati degli esami ematochimici

Test di laboratorio	All'ingresso	Alla dimissione	Valori di normalità
Hb (g/dl)	13,3	12,3	13,5-17,5
MCV (fL)	83	83	80-98
MHC (pg)	28,9	28,8	27-34
GB (10 ³ /microl)	6,98	7,48	4,5-11
N (%)	76,2	66,2	40-74
(10 ³ /microl)	5580		
L (%)	8,2	20,9	19-48
(10 ³ /microl)	570		
M (%)	7	8,7	4-9
E (%)	4,2	3,3	0-7
B (%)	0,7	0,9	0-1,5
PLTs (x10 ³ /microl)	230	360	130-400
PCR (mg/dl)	0,48	0,23	0-0,5
PCT (mcg/L)	0,1		< 0,02
VES (mm/ora)		30	0-10
AST (U/L)		13	5-40
ALT (U/L)	10	9	10-65
LDH (U/L)	276	237	120-230
25(OH)D (ng/ml)		24,2	20-100
Vitamina B12 (pg/ml)		877	197-771
Acido folico (pg/ml)		5,4	> 4,6

Legenda. Hb: emoglobina; MCV: volume corpuscolare medio; MHC: concentrazione media di emoglobina; GB: globuli bianchi; N: neutrofilii; L: linfociti; PLTs: piastrine; PCR: proteina C reattiva; VES: velocità di sedimentazione degli eritrociti; AST: aspartato transaminasi; ALT: alanina transaminasi; LDH: lattico deidrogenasi; 25(OH)D: 25-idrossivitamina D; PCT: procalcitonina.



Figura 4. Radiografia del torace con evidenza di ispessimento periscissurale destro e aree sopra-scissurali.

Tabella 2. Criteri diagnostici di MIRM

	MIRM	MIRM sine rash	MIRM grave
Desquamazione	<10% della superficie corporea	<10% della superficie corporea	<10% della superficie corporea
Numero di siti mucosali coinvolti	Almeno 2	Almeno 2	Almeno 2
Tipologia delle lesioni	Poche e sparse lesioni vescicolo-bollose. Talvolta possibili lesioni a bersaglio	Possibili poche e fugaci lesioni morbilliformi o rare vescicole	Vescicole estese e diffuse o lesioni atipiche a bersaglio piatte
Evidenza di polmonite atipica:	1. Febbre, tosse, rumori respiratori 2. Positività di IgM anti-MP, positività di colture da tampone di orofaringe o lesioni, oppure tramite test PCR e/o positività di crioagglutinine	1. Febbre, tosse, rumori respiratori 2. Positività di IgM anti-MP, positività di colture da tampone di orofaringe o lesioni, oppure tramite test PCR e/o positività di crioagglutinine	1. Febbre, tosse, rumori respiratori 2. Positività di IgM anti-MP, positività di colture da tampone di orofaringe o lesioni, oppure tramite test PCR e/o positività di crioagglutinine

Legenda. PCR: Polymerase chain reaction; IgM anti-MP: immunoglobuline di classe M anti-*Mycoplasma pneumoniae*.

site, talora associata a coinvolgimento cutaneo diffuso di modesta entità [1-4]. In queste situazioni, il *Mycoplasma pneumoniae* sembra essere l'agente eziologico più frequente, tanto che è stata conosciuta la definizione di MIRM, per cui la positività di anticorpi IgM anti-*Mycoplasma* o il riscontro del batterio su escreato tramite reazione a catena della polimerasi possono essere sufficienti a confermare la diagnosi [5-7]. *Mycoplasma pneumoniae* è inoltre il più comune agente responsabile di polmonite atipica acquisita in comunità in bambini e adolescenti e circa il 25 % dei pazienti presenta segni di interessamento extrapolmonare [5]. La comparsa di una grave mucosite associata a interessamento cutaneo 7-9 giorni dopo l'insorgenza dei prodromi respiratori può essere considerata un red flag per sospettare questo tipo di patologia in diagnosi differenziale [5,8] con altri quadri di rash cutanei come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), l'eritema multiforme (EM) e la necrolisi epidermica tossica (TEN), che presentano differenze epidemiologiche, patogenetiche e cliniche nonché prognostiche [1,5,9]. La MIRM infatti si caratterizza per un evidente quadro di mucosite, lesioni cutanee rade di tipo vescicolo-bollosa/a bersaglio coinvolgenti tronco ed estremità e un decorso blando della malattia che solitamente ha una prognosi eccellente [5]. L'incidenza è predominante nel sesso maschile in età prepuberale. Sono quasi sempre presenti lesioni orali (mucosite con croste emorragiche) e oculari (congiuntivite), seguite da quelle urogenitali; al contrario nei quadri di SJS/STEN la desquamazione è predominante mentre le lesioni alle estremità sono più tipiche dell'EM. Sono state descritte ulteriori tipologie di MIRM come la forma "sine rash", in cui le lesioni cutanee sono scarse e di aspetto morbilliforme o vescicolare e la "MIRM grave" in cui il coinvolgimento cutaneo prevede vesciche estese e diffuse o lesioni a bersaglio piatte. A oggi le ipotesi patofisiologiche più accreditate sono una proliferazione di cellule policlonali B seguita da deposizione di immunocomplessi oppure un meccanismo di molecular mimicry dopo l'infezione da *Mycoplasma pneumoniae*, diversamente dalla SJS/TEN, in cui l'esposizione ai farmaci gioca un ruolo chiave, e dall'EM, strettamente correlata all'infezione da HSV [5,9]. Per ciò che concerne la terapia, è ancora dibattuto quale tipo di trattamento sia effettivamente necessario, visto il decorso mite della malattia. Allo stesso modo, non è chiaro se gli antibiotici (somministrati preventivamente contro le complicazioni polmonari e neurologiche) possano dare benefici anche verso la gravità delle lesioni [9]. A oggi il trattamento di scelta si avvale, oltre alla terapia antibiotica, di analgesici e lenitivi topici. Al contrario, non è raccomandato l'uso di corticosteroidi orali e di immunoglobuline endovena, contrariamente a quanto indicato per la sindrome di SJS [5,10]. Al momento non vi sono sufficienti evidenze neanche a favore dell'utilizzo di ciclosporina, proposto da alcuni autori, per ridurre i giorni di ricovero [8].

Cosa abbiamo imparato

A oggi la MIRM resta probabilmente un'entità sottodiagnosticata per la clinica parzialmente sovrapponibile ad altre reazioni dermatologiche e per i criteri diagnostici ancora poco conosciuti. Fortunatamente la prognosi di solito è favorevole e le sequele della malattia trascurabili nella gran parte dei casi. Ulteriori studi e pubblicazioni di case report sono necessari per aumentare la conoscenza di questa patologia e meglio comprenderne i meccanismi patogenetici. ■

Bibliografia

1. Thangaraju S, Bagri N, Gupta V, Sinha A. Mycoplasma-Induced Rash and Mucositis or Steven-Johnson Syndrome. *Indian J Pediatr.* 2021 Aug;88(8):802-804
2. Gámez-González LB, Peña-Varela C, Ramírez-López JM, Yamazaki-Nakashimada MA. Adenoviral-induced rash and mucositis: Expanding the spectrum of reactive infectious mucocutaneous eruption. *Pediatr Dermatol.* 2021 Jan;38(1):306-308
3. Ramien ML, Bahubeshi A, Lara-Corralles I et al. Blistering severe cutaneous adverse reactions in children: proposal for paediatric-focused clinical criteria. *Br J Dermatol.* 2021 Aug;185(2):447-449.
4. Ramien ML. Reactive infectious mucocutaneous eruption: Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis and other parainfectious eruptions. *Clin Exp Dermatol.* 2021 Apr;46(3):420-429.
5. 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 Feb;72(2):239-245.
6. Lu H, Zhang B. Mycoplasma-Induced Rash and Mucositis. *N Engl J Med.* 2023 Oct 26;389(17):1601.
7. Poddighe D, Bruni P. Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis (MIRM): an unusual mild skin rash associated with severe mucosal involvement. *BMJ Case Rep.* 2017 May 27;2017:bcr2017220749.
8. Li HO, Colantonio S, Ramien ML. Treatment of Mycoplasma pneumoniae-Induced Rash and Mucositis With Cyclosporine [Formula: see text]. *J Cutan Med Surg.* 2019 Nov/Dec;23(6):608-612.
9. Liu L, Wang Y, Sun J et al. Case Report: Clinical and Immunological Features of a Chinese Cohort With Mycoplasma-Induced Rash and Mucositis. *Front Pediatr.* 2020 Jul 22;8:402.
10. Curtiss P, Melnick L, Sicco KL, Liebman TN. Mycoplasma pneumoniae, more than a lung disease. *Dermatol Online J.* 2018 Jun 15;24(6):13030/qt8w993185.