

# Mucosite e Rash Induzidos por *Mycoplasma pneumoniae*: Relato de um Caso Clínico e Revisão da Literatura

## *Mycoplasma pneumoniae*-Induced Rash and Mucositis: A Case Report and Literature Review

Bárbara Fontes Oliveira<sup>1</sup> , Sara Costa<sup>2</sup> , Juliana Sá<sup>3</sup> , Guilherme Castro Gomes<sup>1</sup>

### Resumo:

As manifestações dermatológicas associadas ao *Mycoplasma pneumoniae* caracterizam-se por envolvimento mucoso proeminente e envolvimento cutâneo variável, habitualmente na forma de erupção cutânea vesiculobolhosa. Durante muito tempo, esta entidade foi classificada como parte das dermatopatias epidermolíticas mas, nos últimos anos, tendo em conta o seu curso benigno e as suas características morfológicas distintas, foi reclassificado como uma doença distinta, denominada mucosite e rash induzido por *Mycoplasma pneumoniae* (MIRM).

Com este trabalho, os autores pretendem apresentar um caso clínico que constituiu um desafio diagnóstico, pela dificuldade em enquadrar numa síndrome clínica do *continuum* síndrome de Stevens-Johnson (SJS)-necrólise epidermolítica tóxica (TEN)-eritema multiforme (EM), alertando para a existência desta nova entidade clínica.

**Palavras-chave:** Eritema Multiforme; Exantema; Mucosite; *Mycoplasma pneumoniae*; Pneumonia por *Mycoplasma*; Síndrome de Stevens-Johnson.

### Abstract:

The dermatological manifestations associated with *Mycoplasma pneumoniae* are characterized by prominent mucosal involvement and variable skin involvement, usually in the form of a vesiculobullous rash. For a long time, this entity was classified as part of the epidermolytic dermatopathies, but in recent years, considering its benign course and distinct morphology, it has been reclassified as a separate disease, called mucositis and rash induced by *Mycoplasma pneumoniae*.

With this work, the authors present a case that constituted a diagnostic challenge, due to the difficulty to allocate this presentation into a clinical syndrome of the Stevens-Johnson syndrome (SJS)-toxic epidermolytic necrolysis

(TEN)-erythema multiforme (EM) continuum, alerting to the existence of this new clinical entity.

**Keywords:** Erythema Multiforme; Exanthema; Mucositis; *Mycoplasma pneumoniae*; Pneumonia, *Mycoplasma*; Stevens-Johnson Syndrome.

### Introdução

O *Mycoplasma pneumoniae* é um patógeno fundamentalmente respiratório, com atingimento extra-pulmonar em cerca de 25% dos casos, com predomínio do sistema nervoso central, seguindo-se a pele, em 1%-7% e 1%-5% dos casos, respetivamente. O envolvimento cutâneo-mucoso é dos mais comuns, podendo ocorrer na forma de mucosite isolada ou associado a alterações cutâneas.<sup>1</sup> A variabilidade da sua expressão dermatológica tem levado a que seja designado sob várias expressões como síndrome de Stevens-Johnson atípica, síndrome de Fuchs<sup>2</sup> ou mucosite e rash induzidos por *Mycoplasma pneumoniae* (MIRM).

### Caso Clínico

Homem de 24 anos de idade, caucasiano, com antecedentes de alopecia areata e rinite alérgica. Consumo esporádico de álcool, tabaco e canabinóides. Negou exposição a outras drogas, bem como contactos sexuais de risco. Admitido por lesões mucocutâneas com vários dias de evolução.

Cerca de 12 dias antes da admissão, iniciou quadro de febre, tosse seca, mialgias e toracalgia de características pleuríticas. Recorreu ao Serviço de Urgência (SU) e foi medicado com amoxicilina/ácido clavulânico para pneumonia. Oito dias antes da admissão, por ausência de melhoria clínica é-lhe substituído o antibiótico por levofloxacina. No dia seguinte, surgem lesões na mucosa oral, seguidas, com um intervalo de alguns dias, do atingimento cutâneo e conjuntival.

Depois de 7 dias de levofloxacina, verificou-se um agravamento das lesões mucocutâneas, persistência da febre e as características da tosse alteraram-se, tornando-se produtiva, com expectoração amarelada. O doente recorreu novamente ao SU, acabando por ser admitido na enfermaria de Medicina Interna. Ao exame físico, apresentava tensão arterial de 116/70 mmHg, saturações periféricas de oxigénio de 95% em ar ambiente, pulso de 116 bpm e temperatura de 37,8°C.

<sup>1</sup>Serviço de Medicina Interna, Hospital de Braga, Braga, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Medicina Intensiva, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

<sup>3</sup>Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.31>



**Figura 1:** Lesões erosivas com crosta dos lábios.

Foram objetivadas placas esbranquiçadas e lesões aftoides na mucosa jugal, língua e lábios (Fig. 1), erosões confluentes da pele do escroto, de aspeto geográfico, de 5 cm de exten-

para *Mycoplasma pneumoniae*. O exame microbiológico de expetoração e as hemoculturas vieram negativos. A tomografia computadorizada toracoabdominopélvica mostrou uma densificação parenquimatosa nos segmentos posteriores do lobo superior esquerdo, associada a zonas de micronodulação centrilobular, sem outras alterações.

O exuberante envolvimento das mucosas, com lesões cutâneas em alvo atípico, conjugado com o pródrómo gripal e a evidência de pneumonia atípica num doente jovem permitiu-nos estabelecer o diagnóstico de MIRM.

Foi iniciado tratamento da pneumonia com azitromicina, que se complementou com tratamento local das lesões cutâneas e administração de imunoglobulina intravenosa (IgIV). As lesões oculares foram abordadas com o apoio da Oftalmologia.

A pneumonia resolveu rapidamente, tendo o doente tido alta 22 dias depois com algumas lesões cutâneas residuais, que, no geral, evoluíram para cicatrizes arredondadas, deprimidas e hiperpigmentadas. Houve recuperação integral e sem complicações do atingimento mucoso. Foi reavaliado em consulta aos 6 meses, sem manifestações mucocutâneas de novo.



**Figura 2:** Lesões em "alvo atípico" das palmas das mãos.

são, assim como lesões com halo eritematoso e bolha central, em "alvo atípico", nas palmas das mãos (Fig. 2) e dedos dos pés, e ainda hiperemia conjuntival bilateral com sinequias e blefarite intensa (Fig. 3). Na auscultação pulmonar ouviram-se roncos dispersos. O exame cardiovascular e abdominal não apresentava alterações de relevo. Ficou internado na enfermaria de Medicina Interna para estudo.

Do estudo analítico realizado, salienta-se hemoglobina de 15,7 g/dL, leucocitose (14 100 leucócitos/uL) com 84% de neutrófilos, plaquetas 415 000/uL e proteína C reativa de 135 mg/dL. As serologias para VIH, EBV, CMV, herpes *simplex* tipo 1 e 2 e parvovírus foram negativas, assim como o VDRL. Foram detetados anticorpos IgM séricos

Cerca de 9 meses depois do primeiro internamento, apresentou novamente clínica respiratória, com tosse e febre, doseamento de IgM positivo para *M. pneumoniae*



**Figura 3:** Blefarite e injeção conjuntival.

e, uma semana depois, voltaram a surgir lesões ulceradas orais e lesões em alvo atípicas sobretudo na superfície dorsal e palmo-plantar das mãos e pés, tendo sido, desta vez, tratado com corticoide sistémico. Por se ter questionado o diagnóstico inicial de MIRM, visto a recorrência desta entidade ser pouco frequente, foi realizada biópsia de uma das lesões cutâneas, que revelou necrose epidérmica, edema e infiltrado inflamatório linfocítico mínimo na derme.

## Discussão

Durante anos, as manifestações mucocutâneas secundárias à infeção por *Mycoplasma pneumoniae* foram classificadas como uma patologia do espectro das dermatopatias epidermolíticas, conforme o continuum síndrome de Stevens-Johnson (SJS)-necrólise epidermolítica tóxica (TEN)-eritema multiforme (EM). No entanto, esta classificação tornou-se insuficiente, visto que não haver uma categoria que englobe os casos com envolvimento mucoso exclusivo.

De facto, verificou-se que esta entidade apresentava características distintas: envolvimento mucoso predominante com envolvimento cutâneo escasso, idade mais jovem e prognóstico favorável. Em 2015, Canavan *et al.*,<sup>3</sup> após uma revisão de 202 casos clínicos, estabeleceu os seguintes critérios de diagnósticos:

- 1) Evidência clínica (tosse, febre, alterações auscultatórias) e laboratorial (anticorpo IgM contra *M. pneumoniae* elevado ou culturas positivas para *M. pneumoniae* ou deteção de *M. pneumoniae* por PCR ou aglutininas a frio seriadas) de pneumonia atípica por *M. pneumoniae*;
- 2) Envolvimento de, pelo menos, 2 mucosas;
- 3) O envolvimento cutâneo atinge <10% da área de superfície corporal, e pode mesmo ser nulo.

Na pele, o padrão é pleiomórfico, podendo apresentar-se na forma de lesões vesiculobolhosas (77%), lesões em alvo atípicas (48%), pápulas (14%), máculas (12%) e/ou erupção morbiliforme (9%), e distribuem-se, sobretudo, pelos membros ou, menos frequentemente, pelo tronco ou face.<sup>4</sup>

As lesões da mucosa apresentam-se como ulcerativas ou hemorrágicas e são, frequentemente, dolorosas. A mucosa oral é a mais comumente envolvida (94%), seguida da mucosa ocular (82%) e da mucosa urogenital (63%). Raramente, há envolvimento da mucosa nasal e/ou da mucosa gastrointestinal.<sup>5</sup>

A patogénese do envolvimento mucocutâneo na infeção por *M. pneumoniae* parece estar relacionada com mecanismos imunes, e não com o efeito direto da bactéria. Ao contrário do SJS/TEN e do EM, em que o mecanismo das manifestações cutâneas é dependente de uma reação de hipersensibilidade tardia tipo IV e de citotoxicidade mediada por ligando *Faz*,<sup>6,7</sup> na MIRM parece haver proliferação de linfócitos B, com produção de anticorpos, deposição de

imunocomplexos na pele e mucosas e ativação do complemento.<sup>8</sup> Isto acontece devido à semelhança entre a molécula de adesina P1 expressa pelo *M. pneumoniae* e os antígenos dos queratinócitos, e há reação cruzada dos anticorpos.<sup>9</sup>

A MIRM ocorre, sobretudo, em crianças e adolescentes, com uma idade média ao diagnóstico de 12 anos, podendo, mais raramente, atingir jovens adultos. O género masculino é mais afetado que o género feminino (66% vs 34%).<sup>2</sup>

O envolvimento pulmonar, manifestado por sintomas respiratórios inespecíficos, semelhantes a pródromo gripal, precede as manifestações dermatológicas em cerca de 1 semana.<sup>4</sup> No entanto, é possível a ocorrência de manifestações extra-pulmonares pelo *M. pneumoniae* sem que haja infeção respiratória inequívoca.<sup>10</sup>

Quando as lesões são biopsadas, a histologia mostra um padrão TEN-like com necrose extensa a nível da epiderme com descolamento e infiltrado escasso de predomínio linfocítico na camada basal da derme.<sup>11</sup>

Não há *guidelines* específicas para o tratamento do MIRM, sendo que o tratamento é, sobretudo, de suporte, passando pelo alívio da dor, correção de desequilíbrios hidroeletrólíticos ou nutricionais e tratamento antibiótico da infeção por *M. pneumoniae*.<sup>4</sup> Não está definido o posicionamento da imunossupressão, mas esta tem vindo a ser usada, sobretudo nos casos com atingimento mucocutâneo grave. A corticoterapia sistémica tem sido a mais utilizada, seguida da IVIG.<sup>2,12</sup> Mais recentemente, surgiu interesse na utilização da ciclosporina.<sup>13</sup>

De um modo geral, esta entidade apresenta um bom prognóstico, com 81% dos doentes a recuperarem sem sequelas. A taxa de mortalidade da MIRM é de 3%, sendo a maioria das mortes atribuíveis a complicações pulmonares que ocorreram na era pré-antibióticos. As complicações mais frequentemente associadas à MIRM são oculares, ocorrendo em 8,9% dos pacientes e incluindo ulcerações da córnea, sinequias, olhos secos, madarose palpebral e retração conjuntival. Em 5,6% dos doentes existe alteração pós-inflamatória da pigmentação da pele e, em 0,8%, há desenvolvimento de sinequias genitais. Raramente, as lesões cutâneas podem persistir ou pode surgir uma linfopenia de células B.<sup>2</sup> A recorrência desta entidade é pouco comum, rondando os 8%.<sup>4</sup> ■

### Declaração de Contribuição

BFO, SMC, JS, GCG – Design, elaboração, revisão e aprovação final do artigo.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

### Contributorship Statement

BFO, SMC, JS, GCG - Design, drafting, revision and final approval of the article.

All authors approved the final draft.

## Responsabilidades Éticas

Responsabilidades Éticas Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido. Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e SPMI Case Reports 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Case Reports 2024. Re-use permitted under CC BY. No commercial re-use.

## Correspondence / Correspondência:

Bárbara Oliveira - barbaraoliveira.9793@gmail.com

Serviço de Medicina Interna, Hospital de Braga, Braga, Portugal

Sete Fontes – São Victor, 4710-243 - Braga

Recebido / Received: 2023/02/23

Aceite / Accepted: 2023/04/04

Publicado online / Published online: 2024/02/26

## REFERÊNCIAS

1. Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:697-728. doi: 10.1128/CMR.17.4.697-728.2004.
2. Gossart R, Malthiery E, Aguilar F, Torres JH, Fauroux MA. Fuchs Syndrome: Medical Treatment of 1 Case and Literature Review. *Case Rep Dermatol*. 2017;9:114-20. doi: 10.1159/000468978.
3. 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;72:239-45. doi: 10.1016/j.jaad.2014.06.026.
4. Frantz GF, McAninch SA. *Mycoplasma Mucositis*. [Updated 2021 Aug 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022.
5. Norton SA. Diagnosing *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis (MIRM) in the emergency room. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:e67. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.060.
6. Samim F, Auluck A, Zed C, Williams PM. Erythema multiforme: a review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. *Dent Clin North Am*. 2013;57:583-96. doi: 10.1016/j.cden.2013.07.001.
7. Hazin R, Ibrahim OA, Hazin MI, Kimyai-Asadi A. Stevens-Johnson syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Ann Med*. 2008;40:129-38. doi: 10.1080/07853890701753664.
8. Martínez-Pérez M, Imbernón-Moya A, Lobato-Berezo A, Churruca-Grijelmo M. *Mycoplasma pneumoniae*-Induced Mucocutaneous Rash: A New Syndrome Distinct from Erythema Multiforme? Report of a New Case and Review of the Literature. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:e47-51. doi: 10.1016/j.ad.2015.09.023.
9. Chaudhry R, Ghosh A, Chandolia A. Pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae*: An update. *Indian J Med Microbiol*. 2016;34:7-16. doi: 10.4103/0255-0857.174112.
10. Talkington D, Waites KB, Schwart SB, Besser RE. Emerging from Obscurity: Understanding Pulmonary and Extrapulmonary Syndromes, Pathogenesis, and Epidemiology of Human *Mycoplasma pneumoniae* Infections. In: Scheld WM, Craig WA; Hughes JM, editors: *Emerging Infections 5*. London: Wiley; 2001. doi: 10.1128/9781555816988.ch4
11. Amode R, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, Bounfour T, Pereyre S, Schlemmer F, et al. Clinical and histologic features of *Mycoplasma pneumoniae*-related erythema multiforme: A single-center series of 33 cases compared with 100 cases induced by other causes. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:110-7. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.013.
12. Bressan S, Mion T, Andreola B, Bisogno G, Da Dalt L. Severe *Mycoplasma pneumoniae*-associated mucositis treated with immunoglobulins. *Acta Paediatr*. 2011;100:e238-40. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02342.x.
13. Li HO, Colantonio S, Ramien ML. Treatment of *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis with cyclosporine. *J Cutan Med Surg*. 2019;23:608-12. doi: 10.1177/1203475419874444.