

DANNO RENALE ACUTO E INFEZIONE DA MYCOPLASMA PNEUMONIAE: IPOTESI RAGIONATA E REVISIONE DELLA LETTERATURA

Giorgia D'Angelo, Sebastiano A. G. Lava,
Pietro B. Faré

Ricevuto: 21 gennaio 2025,
revisionato: 31 gennaio 2025,
accettato: 6 febbraio 2025

© The Author(s) 2025

ISSN print 1421-1009
ISSN on line 3042-6138

Un caso, una domanda e un'ipotesi ragionata ("educated guess")

Due medici assistono una giovane donna di 19 anni con febbre e tosse da due settimane con un infiltrato del lobo medio di destra e un test molecolare positivo per *Mycoplasma pneumoniae* [1]. La paziente riferisce che da due giorni l'urina ha un colore più scuro del solito. I medici riflettono sulla possibile associazione fra infezioni respiratorie da *Mycoplasma pneumoniae* e alterazioni a carico dell'apparato urinario. Entrambi ricordano che le manifestazioni associate a *Mycoplasma pneumoniae* si estendono frequentemente oltre l'apparato respiratorio, includendo lesioni muco-cutanee, disturbi neurologici e muscolari, alterazioni ematologiche e complicanze cardiovascolari [2-5]. Poiché la letteratura tratta solo marginalmente il possibile coinvolgimento del sistema urinario, decidono di approfondire questa relazione stilando

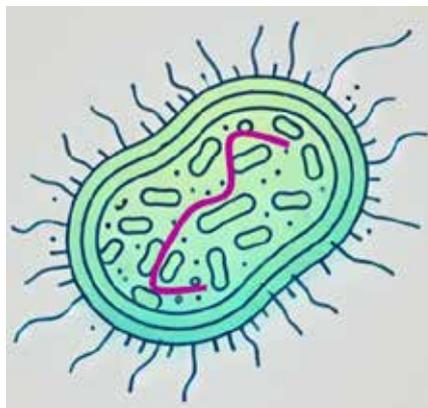


Figura 1: Sketch della struttura cellulare del *Mycoplasma* dotata di filamenti che permettono l'adesione alle cellule ospiti e include filamenti lineari di DNA (di colore rosso) e ribosomi oltre a granuli contenenti vari metaboliti.

la seguente ipotesi ragionata di nessi tra *Mycoplasma pneumoniae* e patologie del tratto urinario: 1. danno renale di origine emodinamica (sindrome cardiorenale); 2. danno renale acuto secondario a emolisi o miosite (la cosiddetta nefropatia da pigmenti); 3. nefropatia tubulo-interstiziale e malattia glomerulare (nefropatia secondaria a vasculite, malattia di Berger, angiopatia trombotica, altre malattie glomerulari); 4. danno renale acuto indotto dai farmaci utilizzati per la cura dell'infezione o il trattamento dei sintomi associati. Infine, i medici concordano nel ritenere improbabile un nesso tra *Mycoplasma pneumoniae* e danno post-renale.

Decidono poi di effettuare una revisione (seppur non esaustiva) della letteratura nella National Library of Medicine per verificare le loro ipotesi.

Revisione della letteratura

- **Sindrome cardiorenale**
L'infezione respiratoria provocata dal *Mycoplasma pneumoniae* può talvolta associarsi acutamente a pericardite, miocardite oppure endocardite [2, 3, 5]. È anche noto che il riscontro di *Mycoplasma pneumoniae* è abbastanza

A cura dell'Istituto
di medicina
di famiglia USI



frequente nel soggetto con vasculite di Kawasaki e può modularne negativamente il decorso [2, 3, 5]. Di conseguenza, una disfunzione acuta del sistema cardiovascolare indotta dal *Mycoplasma pneumoniae* può risultare in una sindrome cardiorenale [6].

- **Nefropatia da pigmenti**
L'infezione da *Mycoplasma pneumoniae* è una nota causa di emolisi oppure miosite [2, 3, 5, 7, 8]. È pertanto immaginabile che l'emolisi oppure la miosite possano provocare una cosiddetta nefropatia da pigmenti [9]. Questa nefropatia è dovuta all'accumulo di emoglobina o mioglobina nel parenchima renale.
- **Nefropatia associata all'emolisi**
La patologia respiratoria causata da *Mycoplasma pneumoniae* è stata anche definita "malattia da agglutinine fredde", una condizione in cui immunoglobuline M anti-eritrocitarie (crioagglutinine) mediano un'emolisi, che può manifestarsi in tre forme distinte: a) emolisi extra-vascolare compensata: caratterizzata da un aumento dei parametri di emolisi senza anemia evidente; b) anemia secondaria a emolisi extra-vascolare: una forma moderata in cui i globuli rossi vengono gradualmente distrutti nella milza e nel fegato; c) anemia secondaria a emolisi intra-vascolare: un processo severo, in cui i globuli rossi vengono lisati direttamente all'interno del circolo sanguigno, con rilevante rilascio di emoglobina. In caso di emolisi intravascolare, l'emoglobina liberata in circolo si lega all'aptoglobina, che ne veicola la rimozione. Tuttavia, quando l'aptoglobina è satura, l'emoglobina libera si accumula, potenzialmente provocando danno renale [9].

- Nefropatia associata alla miosite
L'infezione da *Mycoplasma pneumoniae* può causare una miosite acuta, che si presenta come miosite dei polpacci o "myalgia cruris" (caratterizzata da dolori normalmente bilaterali al polpaccio e deambulazione difficoltosa) oppure, più raramente, come miosite diffusa (caratterizzata da dolori muscolari diffusi). Qualora questa miosite progredisca, può evolvere in rabdomiolisi, una condizione più severa con rilascio ematico di creatininasasi, e, in particolare, di mioglobina, che può provocare un danno renale. Il rischio di compromissione renale, che è stato notato unicamente in caso di miosite diffusa, diventa concreto quando il livello circolante di creatininasasi supera di oltre 100 volte il limite superiore della norma [9].
- Altre nefropatie associate a *Mycoplasma pneumoniae*
Sono possibili diversi altri meccanismi di danno renale: 1) nefropatia interstiziale legata all'infezione (che ricorda quella più caratteristica della polmonite da *Legionella*); 2) glomerulonefrite post-infettiva; 3) glomerulonefrite a depositi di immunoglobuline A che comprende malattia di Berger e vasculite IgA (Schönlein-Henoch); 4) sindrome emolitico-uremica, la forma più nota di microangiopatia trombotica; e 5) altre malattie glomerulari [8].
La nefropatia interstiziale è spesso causata da farmaci (vedi infra) o infezioni. Un articolo recente collega la nefropatia interstiziale a infezioni a batteri come *Brucella*, *Campylobacter jejuni*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Escherichia coli*, *Legionella*, *Lep-tospira*, *Salmonella*, *Stafilococchi*, e *Pneumococco*, oltre che ai virus di Epstein-Barr e al Citomegalo-

virus [10]. Sebbene *Mycoplasma pneumoniae* non sia menzionato in questo articolo, rari casi confermano questa associazione.

I termini "glomerulonefrite post-streptococcica" e "glomerulonefrite post-infettiva" sono a volte usati come sinonimi, ma il primo si riferisce solo ai casi causati da streptococco del gruppo A. Circa un terzo delle glomerulonefriti post-infettive è invece dovuto ad altri patogeni, tra cui il *Mycoplasma pneumoniae* [11].

Lo streptococco del gruppo A è stato a lungo considerato anche il principale fattore scatenante di due malattie mediate da depositi di immunoglobulina A, ovvero la vasculite IgA (Schönlein-Henoch) e la forma acuta (e ricorrente) della malattia di Berger (nota in passato come macroematuria ricorrente). Studi recenti suggeriscono, sebbene senza evidenze definitive, che il *Mycoplasma pneumoniae* sia più frequentemente legato alla vasculite IgA (Schönlein-Henoch) rispetto allo streptococco A [12, 13].

La sindrome emolitico-uremica può avere diverse cause. L'*Escherichia coli* produttore di verocitotossina è la più nota causa infettiva. In alcuni casi, questa sindrome è stata collegata al *Mycoplasma pneumoniae* che sembra scatenarla in persone con anomalie congenite del sistema del complemento [14].

L'infezione respiratoria da *Mycoplasma pneumoniae* è stata associata, specialmente in Francia, anche ad altre malattie glomerulari acute e croniche [15].

- Nefropatia farmaco-indotta
Secondo le attuali linee guida per la gestione della polmonite da *Mycoplasma pneumoniae*, i macrolidi sono di prima scelta

per tutte le età. L'azitromicina è preferita per il dosaggio pratico in una sola volta al giorno. Inoltre, mentre macrolidi come la claritromicina sono inibitori dei citocromi epatici (CYP 3A4), l'azitromicina è un macrolide molto meno prone ad interazioni medicamentose [16]. In caso di potenziali interazioni farmacologiche e per gli adulti allergici ai macrolidi l'alternativa è una tetraciclina, la doxiciclina. Questo farmaco è sconsigliato in gravidanza e nel bambino piccolo. Se né i macrolidi né la doxiciclina sono tollerati o in caso di resistenza, i fluorochinoloni come levofloxacina o moxifloxacina una volta al giorno sono una seconda linea di trattamento.

L'uso dei macrolidi, in particolare dell'azitromicina, è stato collegato all'insorgenza di danno renale acuto dovuto a una nefrite tubulo-interstiziale [10, 17].

Gli inibitori della pompa protonica e i farmaci antinfiammatori non steroidei sono talvolta utilizzati come trattamento di supporto nei pazienti con infezione da *Mycoplasma pneumoniae*. Tuttavia, entrambi possono rappresentare una potenziale causa di danno renale acuto [17].

Nesso temporale tra infezione da *Mycoplasma pneumoniae* e coinvolgimento urinario, epidemiologia

Quasi tutte le complicanze renali associate all'infezione da *Mycoplasma pneumoniae* si sono sviluppate contemporaneamente all'infezione (e non dopo). Non esistono dati che quantifichino l'incidenza di interessamento del sistema urinario nei pazienti con *Mycoplasma pneumoniae*.

Confronto con Intelligenza Artificiale

Per confrontare i risultati del nostro ragionamento clinico a quelli dell'in-

telligenza artificiale, abbiamo chiesto a ChatGPT di elencare le malattie renali associate a *Mycoplasma pneumoniae*. La lista fornita è incompleta e confondente. Non riporta né la nefrite da pigmenti né la sindrome cardiorenale, e ne cita una (la sindrome di Goodpasture) per la quale non è stabilita una associazione con *Mycoplasma pneumoniae*.

Conclusione del caso

La paziente non riferisce né artralgie né dolori o debolezza muscolari, non appare pallida, non presenta rash cutaneo purpurico, e le sue sclere non sono itteriche. Non si osservano edemi periferici, le vene giugulari non appaiono turgide, i toni cardiaci sono validi e ritmici, e il fegato non è palpabile. La temperatura ascellare è di 37.5 °C, la pressione arteriosa 117/60 mm Hg, e la frequenza cardiaca 90 battiti al minuto. Il polso radiale è ben percepibile, mani e piedi risultano caldi, di colore rosa e non umidi, con un tempo di riempimento capillare inferiore a 2 secondi. Si esegue un esame delle urine che risulta essere normale: peso specifico 1.025, strisciolina reattiva negativa per "sangue", glicosuria, e proteinuria, e sedimento senza cellule. I medici ritengono improbabile un danno renale e rinunciano a ulteriori accertamenti.

Discussione

L'infezione respiratoria da *Mycoplasma pneumoniae* può notoriamente associarsi a manifestazioni extra-respiratorie [2, 3, 5]. I dati di questa revisione della letteratura suggeriscono l'esistenza di manifestazioni renali acute infrequenti, che potrebbero tuttavia essere talvolta neglette. Il danno renale è probabilmente meno frequente delle lesioni dermatologiche, dei disturbi neurologici e muscolari, delle alterazioni ematologiche e delle complicanze cardiovascolari. La nefropatia farmaco-indotta, la nefropatia da pigmenti secondaria a miosi-

Causa	Frequenza relativa "stimata"
Sindrome cardiorenale	+
Nefropatia da pigmenti Associata a emolisi Associata a miosite	+++
Nefropatia interstiziale legata all'infezione, glomerulonefrite a depositi di immunoglobuline A (vasculite IgA Schönlein-Henoch o forma ricorrente della malattia di Berger), sindrome emolitico-uremica	++
Nefropatia farmaco-indotta	++++

Tabella 1: Cause di danno renale in corso di malattia respiratoria da *Mycoplasma pneumoniae*.

Work up iniziale	creatinina, urea, elettroliti, esame urine (striscia reattiva, microscopia, e rapporto proteine/creatinina nello spot urinario), emocromo completo, velocità di eritrosedimentazione
"Red flags"	
Segni di compromissione emodinamica	NTpro-BNP, troponina altamente sensitiva, ECG, ecocardiografia
Dolori e debolezza muscolari	Creatin chinasi
Pallore, colorazione giallastra delle sclere e della pelle	Esame microscopico del sangue periferico, reticolociti, bilirubina totale e diretta, pannello epatico (ASAT, ALAT, fosfatasi alcalina, albumina, INR), aptoglobina, lattico deidrogenasi, test di Coombs diretto
Rash cutaneo	Diagnosi di vasculite IgA (Schönlein-Henoch) sulla base dello score internazionale*
* porpora palpabile non associata a trombocitopenia, dolore addominale, artralgia o artrite, coinvolgimento renale	

Tabella 2: Approfondimento diagnostico iniziale suggerito in caso di possibile compromissione renale temporalmente associata a malattia respiratoria da *Mycoplasma pneumoniae*.

te o emolisi, e la vasculite di Schönlein-Henoch sono, probabilmente, le cause più frequenti di danno renale (Tabella 1).

Il danno renale non farmaco-indotto associato a *Mycoplasma pneumoniae* si sviluppa per lo più durante (e non dopo) l'infezione. Osservazioni simili sono state fatte anche per le altre manifestazioni extra-respiratorie provocate da questo microrganismo [2, 3, 5]. Il danno renale è dunque probabilmente causato direttamente da *Mycoplasma pneumoniae*, da citochine oppure da immunoglobuline che caratterizzano la risposta immunitaria precoce, overosia quelle della classe M o A.

Nella pratica clinica quotidiana, il danno renale acuto legato all'infezione da *Mycoplasma pneumoniae* viene riconosciuto in due distinti scenari. Nel primo, il paziente presenta una malattia respiratoria (talvolta già attribuita a *Mycoplasma pneumoniae*) cui si associano sintomi o segni compatibili con un danno renale o una sua possibile causa, come dolori muscolari intensi e debolezza muscolare, affaticamento accompagnato da pallore e colorazione giallastra delle sclere e della pelle, oppure urine di colore rosso-brunastro. Nel secondo scenario, segni e sintomi iniziali, come quelli appena descritti, portano dapprima a diagnosticare una delle condizioni elencate nella Tabella 1. E solo successivamente, in presenza di disturbi respiratori spesso lievi, un'infezione da *Mycoplasma pneumoniae* viene identificata come *primum movens* (tabella 2).

Questa revisione della letteratura presenta tre limiti principali. La ricerca bibliografica, limitata alla National Library of Medicine e senza una strategia standardizzata [Page, 2021], non è stata esaustiva. Mancano inoltre dati quantitativi sulla frequenza delle nefropatie associate a *Mycoplasma pneumoniae*, difficile da stimare per eventi rari [18]. Infine, la fisiopatolo-

gia rimane in gran parte sconosciuta.

Conclusione

Sebbene il coinvolgimento renale legato a *Mycoplasma pneumoniae* sia considerato eccezionale, il riscontro di casi documentati lo rende un tema interessante, anche alla luce del recente aumento del numero di malattie respiratorie causate da questo microrganismo [19].

Renal damage and *Mycoplasma pneumoniae* infection: a guide to clinical reasoning and literature review

Abstract

Mycoplasma pneumoniae is a well-recognized pathogen responsible for community-acquired respiratory infections, particularly atypical pneumonia. Beyond its respiratory involvement, this microorganism is often associated with extra-respiratory manifestations. However, available reviews only marginally address the potential occurrence of kidney injury. The aim of this study was to investigate the relationship between *Mycoplasma pneumoniae* and kidney disease through expert analysis and a comprehensive literature review. Four possible mechanisms underlying kidney injury were identified: cardiorenal syndrome; pigment nephropathy resulting from hemolysis or rhabdomyolysis; "direct" kidney injury including interstitial nephritis, IgA mediated nephropathy, or hemolytic uremic syndrome; nephrotoxicity caused by medications used to treat *Mycoplasma pneumoniae* infection or to relieve symptoms. Renal impairment associated with *Mycoplasma pneumoniae* predominantly occurs during the infection rather than as a post-infectious complication. This renal impairment is probably caused directly by *Mycoplasma pneumoniae*, cytokines, or by immunologically mediated mechanisms characteristic of

the early immune response. This study highlights the need for clinicians to consider renal complications in patients with *Mycoplasma pneumoniae*, particularly those presenting with systemic symptoms.

Key words: *Mycoplasma pneumoniae*; renal injury; hemolysis; rhabdomyolysis; Schönlein-Henoch vasculitis

Bibliografia su richiesta

1. Waites KB, Xiao L, Liu Y, Balish MF, Atkinson TP. *Mycoplasma pneumoniae* from the respiratory tract and beyond. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(3):747-809.
2. Murray HW, Masur H, Senterfit LB, Roberts RB. The protean manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection in adults. *Am J Med.* 1975;58(2):229-242.
3. Johnson DH, Cunha BA. Atypical pneumonias. Clinical and extrapulmonary features of Chlamydia, *Mycoplasma*, and Legionella infections. *Postgrad Med.* 1993;93(7):69-82.
4. von Vigier RO, Trummel SA, Laux-End R, Sauvain MJ, Truttman AC, Bianchetti MG. Pulmonary renal syndrome in childhood: a report of twenty-one cases and a review of the literature. *Pediatr Pulmonol.* 2000;29(5):382-388.
5. Poddighe D. Extra-pulmonary diseases related to *Mycoplasma pneumoniae* in children: recent insights into the pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(4):380-387.
6. Thind GS, Loehrke M, Wilt JL. Acute cardiorenal syndrome: Mechanisms and clinical implications. *Cleve Clin J Med.* 2018 Mar;85(3):231-239.
7. Simoni C, Camozzi P, Faré PB, Bianchetti MG, Kottanattu L, Lava SAG, Milani GP. Myositis and acute kidney injury in bacterial atypical pneumonia: Systematic literature review. *J Infect Public Health.* 2020;13(12):2020-2024.
8. Betti C, Camozzi P, Gennaro V, Bianchetti MG, Scoglio M, Simonetti GD, Milani GP, Lava SAG, Ferrarini A. Atypical bacterial pathogens and small-vessel leukocytoclastic vasculitis of the skin in children: systematic literature review. *Pathogens.* 2021;10(1):31.
9. Sakthirajan R, Dhanapriya J, Varghese A, Saravanakumar K, Dineshkumar T, Balasubramanian T, Gopalakrishnan N, Abraham Kurien A. Clinical profile and outcome of pigment-induced nephropathy. *Clin Kidney J.* 2018;11(3):348-352.

10. Muhammad A, Zhang Y, Huang L, Yuan Q, Wang W, Pu J, Lin W, Tang R, Xiao X. The diagnosis of acute interstitial nephritis caused by infection versus antibiotic-induced interstitial nephritis: a narrative review. *Clin Kidney J.* 2024;17(4):sfae054.
11. Stratta P, Musetti C, Barreca A, Mazzucco G. New trends of an old disease: the acute post infectious glomerulonephritis at the beginning of the new millennium. *J Nephrol.* 2014;27(3):229-239.
12. Shang XP, Wu JG, Cheng Y, Hu HB. Epidemiology and clinical characteristics of Henoch-Schönlein purpura associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection in 131 children in Hubei Province, China. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2021;13(1):e2021037.
13. Liu C, Luo L, Fu M, Li Z, Liu J. Analysis of children with Henoch-Schönlein purpura secondary to infection. *Clin Rheumatol.* 2022;41(3):803-810.
14. Michael M, Bagga A, Sartain SE, Smith RJH. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2022;400(10364):1722-1740.
15. Saïd MH. Localisation renale des infections a mycoplasmes [Renal localization of mycoplasma infections]. *Arch Pédiatr.* 2000;7 Suppl 2:314s-315s.
16. Westphal JF. Macrolide - induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50(4):285-295
17. Perazella MA, Rosner MH. Drug-induced acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(8):1220-1233.
18. Smith CIE, Bergman P, Hagey DW. Estimating the number of diseases - the concept of rare, ultra-rare, and hyper-rare. *iScience.* 2022;25(8):104698.
19. Meyer Sauter PM, Beeton ML; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Study Group for *Mycoplasma* and *Chlamydia* Infections (ESGMAC), and the ESGMAC *Mycoplasma pneumoniae* Surveillance (MAPS) study group. *Mycoplasma pneumoniae*: delayed re-emergence after COVID-19 pandemic restrictions. *Lancet Microbe.* 2024;5(2):e100-e101.

Affiliazioni

Giorgia D'Angelo
Istituto di medicina di famiglia,
Università della Svizzera Italiana,
6900 Lugano (Svizzera)

Sebastiano A. G. Lava
Unità di Cardiologia Pediatrica,
Dipartimento di Pediatria, Centre Hospitalier
Universitaire Vaudois e Università di Losanna,
1011 Losanna (Svizzera)

Pietro B. Faré
Servizio di medicina interna,
Ospedale La Carità, 6600 Locarno (Svizzera)

Autore corrispondente: Pietro B. Faré,
e-mail: pietrobenedetto.fare@eoc.ch

Dichiarazioni

- Ruolo degli autori nella preparazione del manoscritto: concettualizzazione: SAGL, PBF; preparazione del manoscritto: GDA, SAGL, PBF; tabelle e figura: GDA; versione finale: GDA, SAGL, PBF.
- Conflitti di interesse: nessuno.
- Fondi e sponsor: nessuno.
- Etica: non necessaria per un articolo di questo tipo.
- Accesso ai dati grezzi: nessun dato grezzo disponibile per questo articolo.
- Ringraziamenti: si ringraziano tre medici che hanno accettato di collaborare a stilare l'ipotesi ragionata indicata nella prima sezione dell'articolo (hanno esplicitamente chiesto l'anonimato).