

NEUMONÍA POR AGENTES ATÍPICOS EN NIÑOS

PNEUMONIA DUE TO ATYPICAL AGENTS IN CHILDREN

DRA. ERIKA INOSTROZA (1), DR. RICARDO PINTO (2)

(1) Pediatra Broncopulmonar, Hospital de Niños Roberto del Río. Santiago, Chile.

(2) Profesor Asociado de Pediatría y Enfermedades Respiratorias en Niños. Clínica Las Condes. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital de Niños Roberto del Río. Santiago, Chile.

Email: erikainostrozavega@gmail.com, rpinto@clinicalascondes.cl

RESUMEN

La neumonía adquirida en la comunidad es una enfermedad frecuente en todas las edades. Los agentes "atípicos" *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* y *Legionella pneumophila* constituyen un grupo de bacterias con características microbiológicas y clínicas particulares que se deben conocer para lograr un diagnóstico oportuno y un tratamiento antibiótico adecuado.

Palabras clave: *Pneumonia*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*.

SUMMARY

Community-acquired pneumonia is a common disease in all ages. The "atypical" agents *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* and *Legionella pneumophila* constitute a group of bacteria with particular microbiological and clinical characteristics that must be known for a timely diagnosis and adequate antibiotic treatment.

Key words: *Pneumonia*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*.

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) sigue siendo una enfermedad común, potencialmente grave y mortal, especialmente en niños del tercer mundo. El agente causal más frecuente de neumonía bacteriana continúa siendo *Streptococcus pneumoniae*, sin embargo, en las últimas décadas los agentes etiológicos detectados han variado debido a la introducción de vacunas conjugadas y al uso de técnicas de biología molecular que han permitido la identificación de nuevos patógenos (1).

El término "neumonía atípica" fue usado por primera vez por Reimann en 1938 cuando describe varios casos de "neumonía severa, difusa, atípica", que se diferenciaban clínicamente de las neumonías clásicas (2). Eaton en 1944, aisló por primera vez desde una muestra de esputo, un microorganismo que ocasionaba una neumonía severa, difusa y no condensante,

que correspondía a lo que en ese momento definió como neumonía atípica (3). Fue Chanock en 1963 quien cultivó exitosamente este microorganismo, lo clasificó como una bacteria del género *Mycoplasma* y más tarde recibió su nombre completo, *Mycoplasma pneumoniae* (4).

Los avances en las técnicas de diagnóstico microbiológico y de biología molecular han permitido mejorar la descripción del cuadro clínico y aislar otros agentes infecciosos capaces de provocar una neumonía con presentación clínica similar.

ETIOLOGÍA

Los microorganismos atípicos representan hasta un tercio de las NAC (5, 6). *Mycoplasma pneumoniae* es la principal causa de neumonía atípica (7), le sigue en frecuencia *Chlamydomphila pneumoniae* (8) y en forma casi anecdótica *Legionella pneumophila* que tiene mayor incidencia en Europa. Los virus respiratorios y otros agentes infrecuentes como la *Coxiella burnetii* (Fiebre Q) escapan a esta revisión.

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Microbiología-Epidemiología

Mycoplasma pneumoniae es una bacteria pequeña, con DNA de doble hebra, pleomórfica, sin pared celular y agente intracelular obligado. Causa entre el 10 y el 40% de las neumonías adquiridas en la comunidad en niños (9), encontrándose en el grupo de mayores de 5 años, las frecuencias más elevadas (cercasas al 40%). La infección ocurre durante todos los meses del año, observándose cierto aumento en otoño y primavera cuando los virus respiratorios han disminuido. Se observan brotes epidémicos cada 4 a 7 años que se han atribuido a la disminución de la inmunidad de rebaño y a la introducción de nuevos subtipos en la población (10).

La incidencia de infección es 4 por 1000 niños por año, siendo mayor en poblaciones cerradas o en familias numerosas (11). La infección del tracto respiratorio inferior es más común comenzando la edad escolar (5 años), pero está siendo cada vez más reconocida en niños pequeños. Un estudio realizado en Italia entre octubre 2005 y agosto 2006, en 866 niños con diagnóstico de infección del tracto respiratorio inferior, detectó -mediante PCR en muestra faríngea- 102 casos positivos para *Mycoplasma pneumoniae*. De ellos, un 38% correspondía a menores de 5 años, incluyendo 8 lactantes menores de 8 meses de edad (12).

Las reinfecciones por *Mycoplasma pneumoniae* pueden ocurrir, sin embargo estos episodios habitualmente son de menor gravedad que la primoinfección. Se ha descrito

además que tras un primer cuadro grave, las reinfecciones son menos probables (11).

Patogenia

La evolución clínica dependerá de la virulencia del agente y de la respuesta inmune del huésped. El mecanismo de contagio por *Mycoplasma pneumoniae* ocurre de persona a persona mediante transmisión por gotitas, con un período de incubación de 2 a 3 semanas. Figura 1.

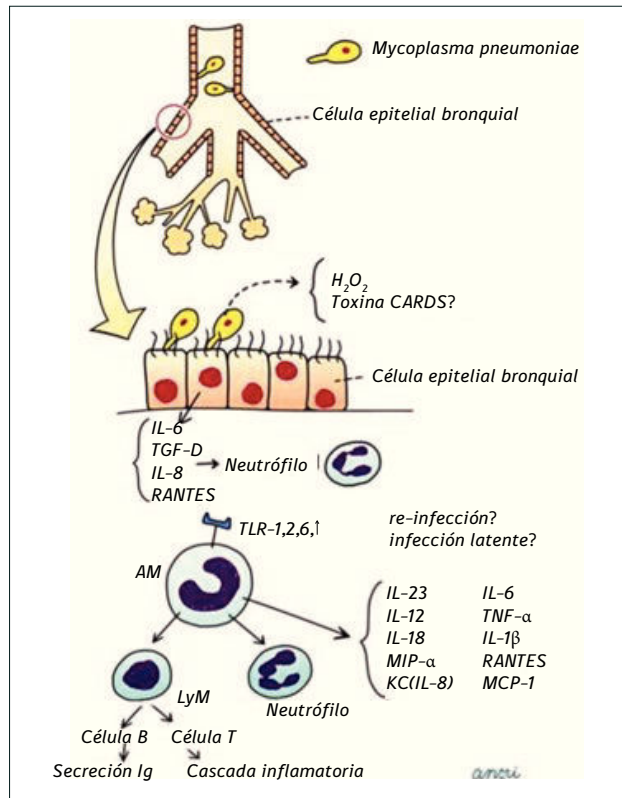
Una vez inhalado se une al epitelio respiratorio donde progresivamente desencadena un proceso inflamatorio (13). La bacteria se adhiere a la mucosa a través de un organelo especializado, la ausencia de pared celular del *Mycoplasma pneumoniae* facilita el contacto estrecho con la célula huésped garantizando el intercambio de los componentes necesarios para su crecimiento y proliferación, luego radicales peróxido y superóxido producen stress oxidativo celular. Una ADP-ribosiltransferasa conocida como toxina del síndrome de distress respiratorio adquirido en la comunidad (CARDS) se une a la proteína A del surfactante y penetra en la célula huésped por endocitosis. Esta toxina produce ciliostasis, fragmentación nuclear y estimula la producción de citoquinas y una reacción inflamatoria celular aguda produciendo daño en la vía aérea. La cantidad de toxina producida se correlaciona con la severidad de la enfermedad (10).

Otro importante factor de virulencia del *Mycoplasma pneumoniae* es la presencia de lipoproteínas con potentes propiedades inflamatorias: MALP-2, P48 y M161Ag. Estas lipoproteínas modulan la respuesta inmune del huésped vía receptores tipo Toll, cuya estimulación se relaciona con la producción de citoquinas que promueven la migración de linfocitos y neutrófilos y la inflamación en el tejido pulmonar (14).

Mycoplasma pneumoniae también puede estimular linfocitos B y T e inducir la formación de autoanticuerpos que reaccionan con variados tejidos del huésped. La bacteria puede ser opsonizada por el complemento o anticuerpos. Los macrófagos activados migran hacia el sitio de la infección. Neutrófilos, linfocitos T CD4+, linfocitos B y células plasmáticas infiltran el pulmón y una intensa respuesta inmune humoral produce anticuerpos contra varias proteínas y lípidos inmunogénicos. La producción de anticuerpos puede estar ausente en pacientes inmunocomprometidos (10).

La localización intracelular del *Mycoplasma pneumoniae* puede ser responsable de la protección de la bacteria frente a anticuerpos y antibióticos, lo que sumado a la inmunomodulación del huésped, permite que se establezcan infecciones persistentes y fenómenos autoinmunes (15).

FIGURA 1. ESQUEMA DE LA PATOGÉNESIS DE LA NEUMONÍA PRODUCIDA POR *MYCOPLASMA PNEUMONIAE*.



Traducido de Saraya T et al (14).

Manifestaciones clínicas

Mycoplasma pneumoniae puede producir infección en pacientes de todos los grupos etarios (16). Si bien es cierto que los escolares y adolescentes son el grupo característicamente afectado, estudios realizados en Europa durante la epidemia del 2010-2011 sugieren altas tasas de infección en niños menores de 4 años (10).

Aproximadamente el 20% de las infecciones son asintomáticas (11). La presentación clínica habitual se caracteriza por odinofagia, fiebre baja y tos persistente, síntomas que son lentamente progresivos (1). Los vómitos y la diarrea pueden afectar hasta el 20% de los pacientes. En el examen físico destacan los crépitos (40 a 73%) y sibilancias (53%) (12,13). *Mycoplasma pneumoniae* también produce manifestaciones extrapulmonares que son ocasionadas por propagación de la infección o mecanismos autoinmunes. Se han descrito otitis media, sinusitis, erupciones mucocutáneas llegando incluso a un síndrome severo similar al síndrome de Stevens-Johnson, miocarditis, pericarditis, anemia hemolítica, artritis séptica, glomerulonefritis y manifestaciones del sistema nervioso como meningitis aséptica, encefalitis, ataxia, mielitis

transversa, neuropatía periférica, psicosis y síndrome de Guillain-Barré (17).

La severidad de los síntomas tiende a ser mayor en escolares y adolescentes, quienes pueden tener más días de fiebre y patrones de neumonía más condensantes; los más pequeños tienen más síntomas respiratorios altos y gastrointestinales (16). Ocasionalmente la infección puede ser fulminante e incluso fatal, no sólo en pacientes con inmunodeficiencias sino también en individuos sanos (14).

Métodos diagnósticos

En niños ante la sospecha clínica de infección por *Mycoplasma pneumoniae* habitualmente se indica tratamiento empírico. Sin embargo, en pacientes hospitalizados, inmunosuprimidos, con comorbilidades o mala respuesta clínica al tratamiento, es necesaria la confirmación etiológica (10). La historia clínica y la edad del paciente son los mejores predictores para establecer la causa de la neumonía (1).

El hemograma no tiene características específicas. Existen estudios que han mostrado valores normales de recuento de glóbulos blancos y otros leucopenia con linfopenia. Se ha descrito también trombocitosis en algunos pacientes, fenómenos que pueden observarse en infecciones por virus y otros agentes que producen neumonías (16).

En la radiografía de tórax los hallazgos son variables. En un estudio en niños hospitalizados con infección por *Mycoplasma pneumoniae* lo observado más frecuentemente fueron opacidades lineares perihiliares (60%), infiltrados reticulonodulares (40%) y consolidación segmentaria o lobar (28%). En algunos estudios la consolidación ha sido mencionada como el hallazgo más común. El derrame pleural se encuentra en alrededor de un 8% de los pacientes (12,18,19).

Existen varios métodos para detectar la infección incluyendo cultivo, serología y estudio molecular. El cultivo se realiza excepcionalmente, debido a que se necesita un tiempo prolongado de incubación, tiene baja sensibilidad y disponibilidad limitada (10,14). La serología fue por muchos años el método diagnóstico de elección (10). Se basa en la detección de anticuerpos IgM que generalmente aparecen 7 a 10 días después de la infección y anticuerpos IgG que se pueden encontrar aproximadamente luego 3 semanas. La presencia de anticuerpos IgM indica infección reciente, pero pueden persistir por varios meses. La producción de anticuerpos puede estar ausente en pacientes inmunocomprometidos (11,9).

Actualmente los test de amplificación de ácidos nucleicos son cada vez más utilizados, pueden ser obtenidos de una muestra nasofaríngea o faríngea y entregan resultados en

forma rápida y con una alta sensibilidad (90-95%), lo que constituye una ventaja sobre la serología, ya que disminuye el uso excesivo de antibióticos, lo que a su vez previene la selección de cepas resistentes (9,10,14).

Se ha sugerido que una combinación de IgM y reacción de polimerasa en cadena (PCR) serían el método diagnóstico óptimo, sin embargo, aumentan los costos de laboratorio (10). No se debe olvidar que la coinfección de *Mycoplasma pneumoniae* con otras bacterias y/o virus no es rara, lo que debe ser considerado en el estudio.

Tratamiento

Los macrólidos son el tratamiento de elección en niños (1). La resistencia a macrólidos causada por una mutación puntual en el dominio V de 23S rRNA emergió en Asia y se propagó a Europa y Norteamérica. Actualmente se han documentado tasas de resistencia de 46-93% en Japón, 69-97% en China, 30% en Israel, 9.8% en Francia y 8.2% en Estados Unidos.

Otra alternativa son las fluoroquinolonas que no se usan habitualmente en niños (10). Según las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, en adolescentes pueden usarse levofloxacino o moxifloxacino debido a que han completado su maduración esquelética, pero los antibióticos de elección siguen siendo los macrólidos (20).

Los beneficios de los corticoides sistémicos en infecciones graves han sido bien documentados en niños y adultos (21,22).

***Mycoplasma pneumoniae* y Asma**

El asma es una enfermedad caracterizada por la presencia de infiltrado celular inflamatorio en la mucosa de la vía aérea y engrosamiento de la membrana basal epitelial (23). Se ha demostrado que el microbioma de pacientes asmáticos es diferente al de individuos sanos en cuanto al número y diversidad de bacterias (10).

La infección por *Mycoplasma pneumoniae* y el asma se relacionan estrechamente; el asma produce inflamación tipo Th2 en la vía aérea facilitando la infección y colonización por *Mycoplasma pneumoniae*. Por otro lado, esta bacteria produce inflamación, obstrucción bronquial, hiperreactividad y deterioro de la función pulmonar (24).

Es importante diferenciar 2 conceptos: el rol del *Mycoplasma pneumoniae* en las exacerbaciones y su influencia en la hiperreactividad crónica de vía aérea. Con respecto al primer punto, existe fuerte evidencia de la infección por *Mycoplasma pneumoniae* como causa de exacerbaciones en pacientes asmáticos. La inflamación producida en la infección

aguda es un factor gatillante de crisis durante al menos 6 meses (10,23-25).

Por otro lado, en un estudio realizado en Taiwan publicado recientemente, se encontró que la infección por *Mycoplasma pneumoniae* en pacientes adultos, con y sin antecedente de atopía, podría inducir la aparición de la enfermedad, aumentando el riesgo independiente de la edad, sexo y comorbilidades estudiadas (23). Otros autores ponen en duda esta relación, argumentando que es posible que en esos pacientes el asma no hubiera sido diagnosticada previamente o que tenían una enfermedad subclínica (24).

El asma es una enfermedad heterogénea y compleja, la identificación de diferentes fenotipos ha permitido comprender parcialmente su fisiopatología, respuesta a tratamiento y pronóstico. La relación causa-efecto es difícil de demostrar, el rol de la infección por *Mycoplasma pneumoniae* todavía no es claro.

CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE

Microbiología-Epidemiología

Chlamydomphila pneumoniae es un patógeno intracelular obligado con una pared celular que contiene lipopolisacáridos, similar a las bacterias gram negativas. Tiene 2 formas características durante su ciclo de desarrollo: una forma intracelular, los cuerpos reticulares y una forma extracelular, infectante y metabólicamente inactiva, los cuerpos elementales (26).

Es un patógeno común del tracto respiratorio, que afecta a todos los grupos etarios y con una amplia distribución geográfica. No hay evidencia de estacionalidad en cuanto a la frecuencia de infección, sin embargo, se describen epidemias cada 4 a 5 años (26).

La edad más frecuente de primoinfección está entre los 5 y 15 años en regiones templadas y desarrolladas, pero puede ocurrir precozmente en regiones tropicales o menos desarrolladas. Estudios mediante serología han documentado el aumento de tasas de prevalencia en escolares llegando a 30-45% en adolescentes. Se estima que un 2 a 5% de los niños y adultos son portadores asintomáticos en nasofaringe (26).

Diversos grupos han descrito la detección de *Chlamydomphila pneumoniae* en casos de infecciones respiratorias bajas. Algunos han documentado ausencia de detección, otros en cambio, han encontrado *Chlamydomphila pneumoniae* hasta en 44% de los casos. Es probable que estas variaciones se deban a diferencias en las características demográficas y a las técnicas de diagnóstico utilizadas en dichos estudios (27,28).

Patogenia

La infección se transmite por secreciones respiratorias de persona a persona o por fómites. Tiene un periodo de incubación de 21 días. Luego de la infección, los cuerpos elementales atacan la célula huésped por un proceso de unión electrostática y entran a la célula por endocitosis. Se forma un fagosoma donde los cuerpos elementales se diferencian en cuerpos reticulares. A las 36 a 48 horas que siguen a la inoculación, la multiplicación se detiene retornando a la forma infecciosa. *Chlamydomphila pneumoniae* es un potente gatillante de inflamación que produce hipereactividad bronquial mediada por IgE. Además puede permanecer en estado de infección persistente donde la actividad metabólica se reduce, produciéndose infecciones subclínicas prolongadas (26).

Manifestaciones clínicas

La mayoría de las infecciones por *Chlamydomphila pneumoniae* son asintomáticas o leves. La infección a menudo comienza con un pródromo no específico de odinofagia, malestar general, cefalea, fiebre baja y tos. El curso es prolongado (2 a 6 semanas) y a menudo bifásico. Puede presentarse con síntomas respiratorios altos como faringitis, laringitis o sinusitis, pudiendo desarrollar bronquitis o neumonía. En el examen físico pueden aparecer faringitis no exudativa, sibilancias y crépitos. La edad está relacionada con la severidad de la enfermedad, los adolescentes desarrollan más frecuentemente infección del tracto respiratorio inferior.

Infecciones severas pueden complicarse con neumatoceles, derrame pleural, neumotórax, fibrosis intersticial y abscesos pulmonares. Otras complicaciones que han sido descritas incluyen otitis media aguda, eritema nodoso, artritis reactiva, síndrome de Guillain-Barré, meningoencefalitis, miocarditis y endocarditis.

Chlamydomphila pneumoniae se ha relacionado con esclerosis múltiples, síndrome de fatiga crónica y enfermedad aterosclerótica cardiaca, lo que no ha sido confirmado.

En relación a asma, se ha demostrado el rol de *Chlamydomphila pneumoniae* en exacerbaciones, por lo que algunos sugieren incluirla en el *screening* de pacientes descompensados (28). Un estudio donde se buscó IgE específica para *Chlamydomphila pneumoniae* mostró una fuerte asociación entre ésta y la severidad de la enfermedad (30). La mortalidad se asocia con comorbilidades o infecciones secundarias.

Métodos diagnósticos

No existen hallazgos de laboratorio o radiológicos específicos. El recuento de leucocitos es a menudo normal o levemente elevado. La VHS está típicamente elevada. La radiografía

muestra habitualmente un patrón intersticial sin consolidación. El derrame pleural es infrecuente.

Como método diagnóstico puede realizarse cultivo de nasofaringe, esputo o líquido pleural, sin embargo, el cultivo tiene limitaciones debido a su complejidad técnica, disponibilidad limitada y rendimiento variable. Con respecto a la serología, los anticuerpos IgM aparecen en 2 a 3 semanas y los anticuerpos IgG 6 a 8 semanas después de la infección. Aunque la RPC es prometedora, aún no existen pruebas comerciales validadas y estandarizadas (27).

Tratamiento

Chlamydomphila pneumoniae es susceptible a macrólidos, tetraciclinas y quinolonas, sin embargo estas 2 últimas opciones no están recomendadas como primera elección en niños. Se sugiere el uso de eritromicina por 14 días, claritromicina por 10 días o azitromicina por 5 días.

LEGIONELLA PNEUMOPHILA

Microbiología-Epidemiología

Legionella pneumophila fue identificada por primera vez en 1977 cuando un grupo de legionarios que concurrían a un congreso en Philadelphia comenzaron a enfermar de neumonía. De los 182 pacientes documentados, 19 (16%) murieron. Es una bacteria gram negativa, con requerimientos de crecimiento estrictos y que infecta a los seres humanos cuando se exponen a fuentes de aguas contaminadas.

Rara en niños, su incidencia exacta es desconocida, se le atribuyen el 2 a 9% de las NAC, aunque se piensa que existe un subdiagnóstico de la enfermedad. Existe variación estacional, 62% de los casos se produce en verano y a principios de otoño (30).

Patogenia

Se transmite por la inhalación de aerosoles contaminados. Tiene un periodo de incubación de 2 a 14 días. *Legionella pneumophila* serogrupo 1 es la especie con mayor virulencia. La bacteria se adhiere a la célula huésped, donde se multiplica en forma intracelular. Factores de virulencia incluyen varias citocinas, proteínas de shock caliente, fosfolipasas, lipopolisacáridos, que se asocian con absorción de hierro, metaloproteasas y beta lactamasas (30-32).

Manifestaciones clínicas

Legionella pneumophila causa síntomas variables. La neumonía puede tener presentación clínica similar a la neumonía por *Streptococcus pneumoniae*. Puede existir un pródromo manifestado por cefalea, mialgias, astenia y anorexia. La fiebre es

frecuente, aunque puede estar ausente en inmunocomprometidos. Además se describen síntomas gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal y síntomas neurológicos que pueden llegar a obnubilación, convulsiones y síntomas de focalización. En pacientes inmunocomprometidos la neumonía es la presentación clínica habitual con una alta mortalidad.

En una pequeña proporción de casos se han descrito síntomas extrapulmonares como esplenomegalia, ruptura esplénica, pericarditis, miocarditis, endocarditis, infecciones de heridas, artritis e infecciones de sistema nervioso central. La fiebre Pontiac es una enfermedad febril, sin neumonía, generalmente benigna, asociada a la exposición a la bacteria.

Métodos diagnósticos

Hallazgos no específicos de laboratorio que pueden encontrarse son hiponatremia, hipofosfemia, aumento de creatinina, mioglobulinuria, leucocitosis con linfopenia relativa, proteína C reactiva y VHS elevadas, aumento de la ferritina sérica y hematuria microscópica.

La radiografía de tórax no tiene características patognomónicas. El patrón en parches es el más común, con infiltrados que progresan a la consolidación, sin embargo, se han descrito infiltrados pulmonares de todo tipo. El derrame pleural se observa en 15 a 50% de los pacientes hospitalizados (30).

La detección de antígeno urinario es una técnica de diagnóstico rápida y ampliamente utilizada. El test es positivo a las 48-72 horas de inicio de los síntomas, pudiendo mantenerse positivo por varias semanas o meses. Tiene una sensibilidad de 56 a 99% (30). También están disponibles las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos en esputo, orina o sangre, que son más sensibles que el cultivo y tienen una alta especificidad. Sin embargo, se necesita mayor experiencia en el uso clínico de esta técnica (32).

Tratamiento

Macrólidos, tetraciclinas y quinolonas son efectivas. La duración recomendada es de 3-5 días de azitromicina o 5-10 días levofloxacino, se recomienda extender la duración del tratamiento en inmunosuprimidos (30).

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pui-Ying Iroh Tam, Approach to common bacterial infections: Community-acquired pneumonia. *Pediatr Clin N Am* 60 (2013) 437-453.
2. Reiman H.A. An acute infection of the respiratory tract with atypical pneumonia. A disease entity probably caused by a filterable virus. *JAMA* 1938; 111: 2377-2384.
3. Eaton MD, Meiklejohn G, Van Herick W. Studies on the etiology of primary atypical pneumonia. A filterable agent transmissible to cotton rats, hamsters, and chick embryos. *J Exp Med* 1944; 79: 649-668.
4. Chanock RM. *Mycoplasma pneumoniae*: proposed nomenclature for atypical pneumonia organism (Eaton agent). *Science* 1963; 140 (3567): 662.
5. Baer G, Engelcke G, Abele-Horn M, et al. Role of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* as causative agents of community-acquired pneumonia in hospitalized children and adolescents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22 (12):742-5
6. Kurz H, Gopfrinch H, Wabnegger L, et al. Role of *Chlamydia pneumoniae* in children hospitalized for community-acquired pneumonia in Vienna, Austria. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44 (9):873-6.
7. Arnold, F.W., Summersgill J.T., Lajolie A.S., et al. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1086-1093.
8. Kumar S Hammerschlag MR. Acute respiratory infection due to *Chlamydia pneumoniae*: current status of diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2007;44:568-76.
9. Chang HY, Chang LY, Shao PL et al. Comparison of real-time polymerase chain reaction and serological tests for the confirmation of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children with clinical diagnosis of atypical pneumonia. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2014; 47:137-144.
10. T Prescott Atkinson, Ken B. Waites. *Mycoplasma pneumoniae* infections in childhood. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2014; 33: 92-94.
11. Ferwerda A, Moll H, de Groot R.: Respiratory tract infections by *Mycoplasma pneumoniae* in children. A review of diagnostic and therapeutic measures. *Eur J Pediatr* 2001;160: 483-491.
12. Defilippi A, Silvestri M, Tacchella A, et al. Epidemiology and clinical features of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children. *Resp Med* 2008; 102:1762-1768.
13. Andersen P. Pathogenesis of lower respiratory tract infections due *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella* and viruses. *Thorax* 1998; 53: 302-307.
14. Saraya T, Kurai D, Nakagaki K, et al. Novel aspects on the pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae* and therapeutic

- implications. *Front Microbiol* 2014; 5:410.
15. Waites KB, Balish MF, Atkinson TP. New insights into the pathogenesis and detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Future Microbiol* 2008;3: 635-648.
 16. Youn Y, Lee K, Hwang J, et al. Difference of clinical features in childhood *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *BMC Pediatrics* 2010;10:48
 17. Nelson C. *Mycoplasma* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatrics. *Semin Respir Infect* 2002;17:10-14.
 18. Othman N, Isaacs D, Daley A, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection in a clinical setting. *Pediatr Int* 2008;50:662-666.
 19. Esposito J, Blasi F, Bellini F, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with pneumonia. *Eur Respir J* 2001;17:241-245.
 20. Bradley J, Byington C, Shah S et al. Executive Summary: The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2011;53(7):617-630.
 21. Lee KY, Lee HS, Hong JH, et al. Role of prednisolone treatment in severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:263-268.
 22. Tamura A, Matsubara K, Tanaka T, et al. Methylprednisolone pulse therapy for refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *J Infect* 2008;57: 223-228.
 23. Yeh J, Wang Y, Hsu W, et al. Incident asthma and *Mycoplasma pneumoniae*: A nationwide cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1017-1023.
 24. Giavina-Bianchi P, Kalil J. *Mycoplasma pneumoniae* infection induces asthma onset. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1024-1025.
 25. Duenas E, Jaramillo C, Correa E, et al. Virus and *Mycoplasma pneumoniae* prevalence in a selected pediatric population with acute asthma exacerbation. *J Asthma*.
 26. Hammerschlag M. Pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae* in children. Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Pediatric Pulmonology* 2003; 36:384-390.
 27. Kumar S, Hammerschlag. Acute Respiratory Infection Due to *Chlamydia pneumoniae*: Current Status of Diagnostic Methods. *Clin Infect Dis* 2007;44:568-576.
 28. Asner S, Jatón K, Kyprianidou S et al. *Chlamydia pneumoniae*: Possible association with asthma in children. *Clin Infect Dis* 2014;58 (8): 1198-9.
 29. Hahn D, Schure A, Patel K, et al. *Chlamydia pneumoniae*-specific IgE is prevalent in asthma and is associated with disease severity. *Plos One* 2012;7: e35945.
 30. Cunha B, Burillo A, Bouza E. Legionnaires' disease. *Lancet* 2016;387: 376-85.
 31. Ann Misch. *Legionella*: Virulence factors and host response. *Curr Opin Infect Dis* 2016, 29:280-286.
 32. Carratalà J, García-Vidal C. An update on *Legionella*. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23:152-157.