



ARTÍCULO ORIGINAL

Presentación clínico-radiológica de la infección por *Mycoplasma pneumoniae* en pediatría

Claudia Ivonne Gallego-Corella,¹ Jesús Treviño-Alvarado,² Nadina Rubio-Pérez,³ César Martínez-Longoria,⁴ Manuel de la O-Cavazos.⁵

¹Médico Pediatra, residente de 2° año de Alergia e Inmunología Clínica, Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica (CRAIC).

²Neumólogo Pediatra. Maestro adscrito al Departamento de Pediatría.

³Reumatóloga Pediatra. Maestro adscrito al Departamento de Pediatría.

⁴Infectólogo Pediatra. Maestro adscrito al Departamento de Pediatría.

⁵Jefe del Departamento de Pediatría

Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Universidad Autónoma de Nuevo León.

Recibido: Febrero 2011. Aceptado: Octubre 2011

PALABRAS CLAVE

Mycoplasma pneumoniae,
neumonía atípica en niños,
México.

Resumen

Introducción: A nivel mundial, las enfermedades respiratorias agudas (ERA) están entre las primeras cinco causas de muerte en niños menores de cinco años. *Mycoplasma pneumoniae* (Mp) es responsable de 10% a 40% de las neumonías adquiridas en la comunidad.

Objetivo: Determinar la presentación clínico-radiológica de la infección por Mp en pacientes pediátricos.

Métodos: Se evaluaron los expedientes de pacientes menores de 16 años con diagnóstico de neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* de enero de 2006 a enero de 2009, en Hospital Christus Muguerza de Alta Especialidad de Monterrey, México. La infección fue definida por el cuadro clínico y la presencia de anticuerpos IgM para Mp en suero, mediante inmunoensayo enzimático (ImmunoCard® Mycoplasma, Meridian Bioscience).

Resultados: Se evaluó un total de 110 expedientes, 35 se eliminaron por falta de datos y 75 se incluyeron en el análisis. Hombres: 53.3% (40/75); la media de edad fue de 5.6 ± 3.4 años. El síntoma de inicio más frecuente fue tos (69.3%, 52/75). Desarrolló síndrome de dificultad respiratoria 68% (51/75), afectando principalmente a lactantes ($p = 0.034$). La radiografía de tórax mostró infiltrado intersticial peribronquial y perivascular 76% (57/75), datos indirectos de atrapamiento de aire 64% (48/75) ($p = 0.009$), atelectasia laminar (5/75), consolidación pulmonar (2/75) y derrame pleural (1/75).

Conclusiones: La infección por Mp se observa cada vez en edades más tempranas, entre lactantes y preescolares. Esta etiología se debe sospechar y diagnosticar en forma oportuna, principalmente en pacientes con comorbilidades que los hace susceptibles a desarrollar cuadros respiratorios severos y complicaciones potencialmente fatales.

Correspondencia: Dra. Claudia Ivonne Gallego Corella. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro. 64460. Monterrey, N.L., México. **Correo electrónico:** clau20gallego@yahoo.com.mx

KEYWORDS

Mycoplasma Pneumoniae, atypical pneumonia in children, México.

Radiological clinical presentation of a *Mycoplasma Pneumoniae* infection in pediatrics**Abstract**

Background: Worldwide, acute respiratory disease (ARD) is among the top 5 causes of death in children under 5 years. *Mycoplasma pneumoniae* (Mp) accounts for 10 to 40% of community-acquired pneumonia.

Objective: To determine the clinical and radiological presentation of Mp in pediatric patients.

Methods: We evaluated the records of patients under 16 years old, diagnosed with Mp pneumonia from January 2006 to January 2009, at the Christus Muguerza Alta Especialidad Hospital of Monterrey, Mexico. Infection was defined by clinical and IgM specific antibodies to Mp in serum by enzyme immunoassay (*Mycoplasma Immuno-Card*®, Meridian Bioscience).

Results: We evaluated a total of 110 cases, 35 were eliminated for lack of data and 75 were included in the analysis. Of that 40 (53.5%) were male gender, with an age of 5.6 ± 3.4 years. The most common initial symptom was cough (69.3%, 52/75) and 68% (51/75) developed respiratory distress syndrome ($p = 0.034$), mainly affecting infants. The chest radiograph showed peribronchial and perivascular interstitial infiltrate in 76% (57/75), indirect evidence of air trapping in 64% (48/75) ($p = 0.009$), laminar atelectasis (5 / 75), pulmonary consolidation (2 / 75) and pleural effusion (1 / 75).

Conclusions: Mp infection seen increasingly in younger ages, including infants and toddlers. Should be suspected and diagnosed early this etiology, especially in patients with co-morbidities that make them susceptible to developing severe respiratory symptoms and potentially fatal complications.

Introducción

En el mundo, las enfermedades respiratorias agudas (ERA) se encuentran entre las primeras cinco causas de muerte en niños menores de cinco años¹ y hoy en día, continúan siendo uno de los principales problemas de salud pública en México y otros países en desarrollo.² De 10% a 40% de las neumonías adquiridas en la comunidad son causadas por *Mycoplasma pneumoniae* (Mp).³ Esta bacteria pleomórfica, con ADN de doble cadena y carente de pared celular, es de distribución universal. Se transmite por medio de secreciones respiratorias expelidas por la tos de un individuo enfermo. Las bacterias se adhieren a la superficie de las células epiteliales respiratorias causándoles daño a través de la liberación de peróxido de hidrógeno o por medio de la respuesta inflamatoria.³ Afecta principalmente a niños en edad escolar y adultos jóvenes. La infección suele presentarse en ciclos epidémicos, en el otoño y la primavera.⁴ Después de un periodo de incubación de dos a tres semanas, los síntomas se presentan de manera gradual con fiebre, tos, cefalea y mialgias. Los niños menores de tres años a menudo desarrollan rinitis, faringitis, otitis y traqueobronquitis, mientras que en individuos de cinco a 20 años es más común la neumonía.⁵ Mp produce manifestaciones extrapulmonares neurológicas, hematológicas, musculares, gastrointestinales y

dermatológicas. Se ha considerado que la infección por Mp raramente afecta a niños menores de cinco años de edad;^{3, 5} sin embargo, estudios recientes demuestran que la epidemiología de la infección por Mp está cambiando.⁶ En nuestro medio, la infección por Mp en pediatría es subestimada, ya que a pesar de la amplia gama de manifestaciones pulmonares y extrapulmonares asociadas, éstas son inespecíficas y pocas veces se sospecha esta etiología. Por otra parte, las técnicas utilizadas para su diagnóstico son costosas y en ocasiones no están disponibles. Es por ello que existe una necesidad no satisfecha en el estudio clínico y diagnóstico de Mp en pacientes pediátricos mexicanos.

Objetivo

Determinar la presentación clínico-radiológica de la infección por Mp en pacientes menores de 16 años, en un hospital de tercer nivel en Monterrey, N.L.

Métodos

Este es un estudio transversal, observacional, analítico, realizado en un hospital de tercer nivel. Se evaluaron los expedientes de pacientes menores de 16 años con

diagnóstico de neumonía por *Mp*, internados durante el periodo de enero de 2006 a enero de 2009, en el Hospital Christus Muguerza de Alta Especialidad, en Monterrey, México. La infección fue definida por el cuadro clínico y la presencia de anticuerpos IgM para *Mp* en suero, mediante inmunoensayo enzimático (ImmunoCard® Mycoplasma, Meridian Bioscience, Inc.) con sensibilidad de 88% y especificidad de 90%. La prueba fue realizada de acuerdo con las recomendaciones de los fabricantes. Se analizaron variables epidemiológicas, clínicas, radiológicas y de laboratorio. Se recolectó la información del expediente clínico de los pacientes y se utilizó el programa Microsoft Excel para la captura de los datos. Se excluyeron los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico previo al ingreso hospitalario y se eliminaron aquellos pacientes cuyo expediente se encontró incompleto al momento de la recolección de la información. Mediante el programa *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS17) se analizaron las variables nominales y ordinales, se obtuvieron frecuencias, porcentajes, medias, tablas de contingencia y la correlación de las variables de estudio. Se aplicó la prueba *Ji cuadrada* de Pearson, considerándose estadísticamente significativa $p < 0.05$. El estudio de investigación fue aprobado y revisado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL.

Resultados

Se evaluó un total de 110 expedientes de pacientes con diagnóstico de neumonía por *Mp*, de los que 35 expedientes se eliminaron por falta de datos. Se incluyó en el análisis un total de 75 expedientes. Hombres: 53.3% (40/75), la media de edad fue de 5.6 ± 3.4 años. La distribución según el grupo de edad fue de cero a dos años 22.7% (17/75), tres a cinco años 34.7% (26/75) y mayores de seis años 42.7% (32/75). La mayor frecuencia de casos se observó en niños de dos años y de cinco años. La distribución por sexo fue homogéneo entre los grupos ($p = 0.33$). Del total de los casos, ingresaron por el servicio de urgencias del hospital 58.7% (44/75). El diagnóstico clínico al ingreso fue muy variado (Tabla 1). Los días de estancia hospitalaria fue de un mínimo de un día y máximo once días (media de 4.3 ± 1.7). El 49.3% (37/75) de los pacientes hospitalizados presentaban una patología crónica de base (Tabla 2). La época del año con mayor ingreso de pacientes se presentó durante el invierno (42.7%, [23/75]), seguido por la primavera (21.3%, [6/75]) y en menor proporción en la época de otoño (20%, [15/75]) y verano (16%, [12/75]). El grupo de edad con mayor ingresos durante el invierno fueron los preescolares ($p=0.02$). En los pacientes estudiados, la tos fue el síntoma de inicio más frecuente en todos los grupos de edad (69.3%, [52/75]; $p = 0.02$). De los pacientes, 37.3% (28/75) presentaron fiebre al ingreso hospitalario. Otros signos y síntomas encontrados fueron: dolor torácico (14.7%, [11/75]), rinorrea (76%, [57/75]), descarga rtronasal (24%, [18/75]), congestión nasal (68%, [51/75]), dolor faríngeo (28%, [21/75]), cefalea (6.7%, [5/75]),

Tabla 1. Diagnóstico clínico al ingreso hospitalario.

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje (%)
Neumonía	22	29.3
Bronquitis	23	30.7
Bronconeumonía	14	18.7
Crisis asmática	4	5.3
Laringotraqueo-bronquitis	4	5.3
Dolor abdominal	6	8.0
Eritema polimorfo	1	1.3
LES más crisis Convulsivas	1	1.3
Total	75	100.0

LES: *Lupus Eritematoso Sistémico*

Tabla 2. Patología crónica de base en pacientes que ingresaron con infección por *M. pneumoniae*.

Patología de base	Frecuencia	Porcentaje (%)
Pulmonar	14	18.7
Gastrointestinal	6	8.0
Músculo esquelética	1	1.3
Reumatológica	2	2.7
Neurológica	1	1.3
Cardiológica	2	2.7
Alérgica	9	12.0
Inmunodeficiencia	1	1.3
Dermatológica	1	1.3
Ninguna	38	50.7
Total	75	100.0

diarrea (1.3%, [1/75]), vómito (25.3%, [19/75]) y dolor abdominal (16%, [12/75]) los cuales fueron similares en todos los grupos de edad, a excepción del dolor torácico, el cual se documentó con mayor frecuencia en niños escolares ($p = 0.05$); sin embargo, hay que considerar que los niños menores no son capaces de describir tal síntoma. Hasta 68% (51/75) presentó síndrome de dificultad respiratoria al ingreso ($p = 0.034$), siendo el grupo de lactantes los que en proporción se vieron mayormente afectados (88%, [15/17]). Se señaló sintomatología extra pulmonar en 33% (25/75), principalmente a nivel gastrointestinal (25.3%, [19/75]) con náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal. Una niña de siete años, presentó dolor abdominal agudo y síntomas respiratorios; fue intervenida quirúrgicamente con el informe de apéndice cecal supurada y perforada, compromiso respiratorio con atelectasia laminar y área de consolidación pulmonar, por

radiografía de tórax y tomografía computarizada. En segundo lugar, encontramos manifestaciones neurológicas (5.3%, [4/75]). Dos pacientes con diagnóstico de ingreso de cefalea intensa, una niña de 11 años con síncope neurocardiogénico y otra paciente de nueve años, con antecedente de lupus eritematoso sistémico (LES), que presentó crisis convulsivas y neumonía complicada con derrame pleural. A nivel cutáneo se encontró eritema polimorfo en 2.7% (2/75). Dos casos con afectación multisistémica, una paciente con exantema generalizado, artritis y vasculitis con afectación renal, gastrointestinal y hepática; y una paciente femenina de 12 años, con fibromialgia reactiva por *Mp*. Todos los casos evolucionaron hacia la mejoría con el tratamiento antibiótico específico. Como parte del tratamiento, 18.7% (14/75) requirió algún suplemento de oxígeno, principalmente lactantes y preescolares ($p = 0.036$). Los hallazgos a la auscultación torácica fueron muy variables entre los pacientes; desde estertores crepitantes, estertores roncantes, sibilancias hasta hipoventilación pulmonar. Se evidenció una combinación de ruidos respiratorios en 62.7% (47/75) y sólo en 2.7% (2/75), la auscultación fue normal. Los estudios por radiografía de tórax revelaron un infiltrado intersticial en 76% (57/75) como patrón radiológico principal (Figura 1). Otro hallazgo importante fue la presencia de datos indirectos de atrapamiento de aire: 64% (48/75) ($p = 0.009$). En ocho pacientes se presentaron complicaciones a nivel pulmonar: atelectasia laminar (5/75), consolidación pulmonar (2/75) y derrame pleural (1/75). El tratamiento antibiótico inicial al ingreso hospitalario fue con ceftriaxona en 57.3% (43/75), claritomicina en 26.7% (20/75), clindamicina en 4% (3/75) y una combinación de antibióticos en 12% (9/75). Una vez confirmada la infección mediante el cuadro clínico, los hallazgos radiológicos y la presencia de anticuerpos IgM específicos contra *Mp* en suero mediante inmunoensayo enzimático (ImmunoCard® *Mycoplasma*, Meridian Bioscience, Inc.),

fue necesario realizar el cambio de antibiótico, ya que como cabría predecir por la ausencia de pared celular, *Mp* no resulta afectado por el tratamiento con antibióticos betalactámicos, tales como las penicilinas y las cefalosporinas. El pilar del tratamiento de la infección respiratoria por *Mp* consiste en el uso de tetraciclinas, macrólidos y recientemente el uso de quinolonas; esta última principalmente en población adulta; por lo que en 73.3% de los casos (55/75) se modificó el esquema inicial de ceftriaxona ($n = 43$) o clindamicina ($n = 3$) o su combinación ($n = 9$) por un macrólido (claritromicina). La duración del tratamiento intravenoso fue en la mayoría de los casos menor de 72 horas, mientras que el tratamiento por vía oral se mantuvo por ocho a 14 días en 69.3% (52/75) y más de 14 días en 14.7% (11/75). En todos los pacientes fue necesario la utilización de medicamentos adyuvantes al tratamiento; entre ellos antihistamínicos (42.7%, [32/75]), broncodilatadores (88%, [66/75]), antipirético (66.7%, [50/75]), mucolítico (61.3%, [46/75]) y esteroides inhalados (85.3%, [64/75]). El análisis sanguíneo reportó anemia en 5.3% (4/75): microcítica hipocrómica en 4% (3/75) y normocítica normocrómica en 1.3% (1/75). El recuento leucocitario total para la edad fue normal en 78.7% (59/75) ($p = 0.011$), leucocitosis en 20% (15/75) y leucopenia sólo en 1.3% (1/75); sin embargo, el recuento leucocitario diferencial fue muy variable (Figura 2). Se encontró trombocitosis en 38.7% (29/75), trombocitopenia en 4% (3/75) y un recuento plaquetario normal en 57.3% (43/75). De los reactantes de fase aguda se reportó velocidad de sedimentación globular (VSG) mayor de 20 mm/h en 33.3% (25/75) y proteína C reactiva mayor de uno en 30.7% (23/75). En el 46.7% (35/75) de los pacientes, se realizó panel viral respiratorio (PVR) en búsqueda de co-infección viral, de los cuales, en tres casos resultó positivo: un lactante con virus sincitial respiratorio (VSR) positivo y dos pacientes escolares con adenovirus positivo. Se realizó hemocultivo en 37.3% (28/75), el cual

Figura 1. Patrón radiológico en pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*.

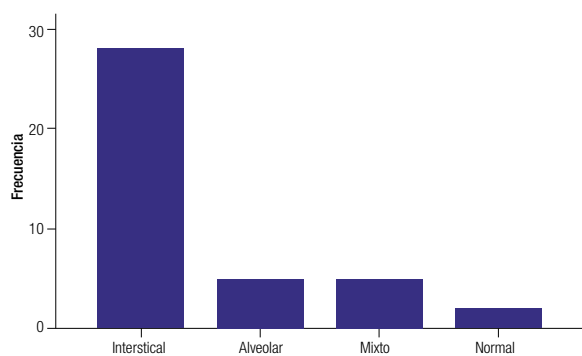
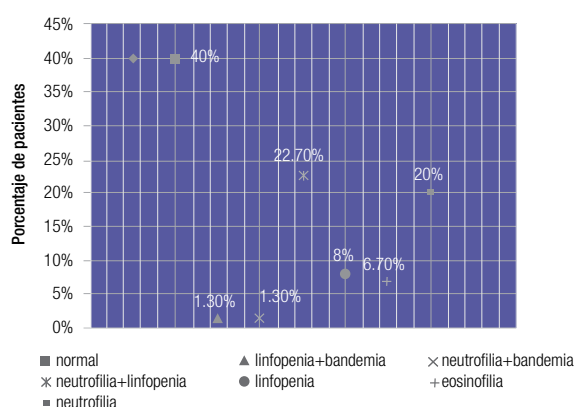


Figura 2. Recuento leucocitario diferencial en pacientes con infección por *Mycoplasma pneumoniae*.



resultó negativo en todos los casos. Se determinaron niveles séricos de IgE en 18.7% (14/75) los cuales resultaron elevados en todos los casos solicitados.

Discusión

Mp es una de las principales causas de neumonía adquirida en la comunidad en niños. En nuestro estudio, encontramos un aumento en su incidencia en lactantes y preescolares (57.4%; [43/75]).

Defilippi y colaboradores⁶ encontraron en su estudio una edad media de 3.8 años y presentaron ocho casos positivos en niños menores de ocho meses de edad. La proporción de niños seropositivos para *Mp* se incrementa significativamente a partir de los tres años de edad.⁷ Las infecciones por este agente suelen relacionarse con el otoño y la primavera.⁴ En este estudio, la infección por *Mp* fue más frecuente durante el invierno (47.2%, [23/75]), principalmente en pacientes de edad preescolar ($p = 0.02$) similar a lo señalado por Sidal y colaboradores.⁵ La tos sigue siendo el síntoma de inicio más frecuente, como lo reportaron Nolevaux y colaboradores.⁸ En cuanto a la evolución de la fiebre, Othman y colaboradores⁹ evidenciaron que los niños con infección por *Mp* presentaron fiebre de más de seis días de evolución previa al ingreso hospitalario: en nuestro medio los pacientes tenían menos de cuatro días de evolución con fiebre en 50.7% (38/75). Esto podría estar relacionado un mayor nivel socioeconómico y de educación de la población, que acortaba el tiempo de acudir a la consulta. Las manifestaciones extrapulmonares de la infección por *Mp* más frecuentes son las neurológicas, con un amplio espectro de presentaciones, desde irritación meníngea leve hasta enfermedad neurológica grave.¹⁰⁻¹⁷ En los pacientes estudiados se encontró más frecuentemente la afectación del sistema gastrointestinal (25.3%, [19/75]) y la afectación neurológica en segundo término (5.3%, [4/75]). Los niños con alteraciones inmunológicas, como la anemia de células falciformes, asplenia funcional, síndrome de Down o hipogammaglobulinemia, pueden desarrollar una infección respiratoria grave y de evolución fulminante.¹⁸ En este estudio, 49.3% (37/75) presentaba una patología crónica de base como asma bronquial, rinitis alérgica o reflujo gastroesofágico, lo cual contribuyó al desarrollo de un cuadro respiratorio más severo, con mayores complicaciones a nivel pulmonar y la necesidad de un tratamiento hospitalario. La radiografía de tórax mostró el típico patrón con infiltrado intersticial peribronquial y perivascular en 76% (57/75), similar a lo manifestado en otros estudios.^{8,19,20} La complicación pulmonar más frecuente fue el desarrollo de atelectasia pulmonar y en segundo lugar la consolidación pulmonar; a diferencia de lo encontrado por Puljiz²¹ y Defilippi⁶, los cuales describen como complicación más frecuente el derrame pleural y la consolidación pulmonar, respectivamente. Cunha y colaboradores²² identifican la trombocitosis aislada como una alteración paraclínica que debe hacer sospechar la presencia de infección por *Mp* en pacientes con cuadro respiratorio no específico; sin embargo, también se han

señalado casos de trombocitopenia autoinmune durante la infección aguda por este agente.⁴ Solo tres casos presentaron trombocitopenia, la cual se recuperó sin complicaciones durante el tratamiento. El recuento leucocitario normal es el patrón más frecuentemente encontrado en la infección por *Mp*.^{20,24} Sin embargo, existen informes de casos en niños con pancitopenia inducida por la infección de este microorganismo.²⁵ Hassan y colaboradores²⁷ evidenciaron que los pacientes con infección por *Mp* y neumonía, presentaron niveles elevados de IgE y aumento de citoquinas proinflamatorias que estimulan la respuesta Th2. Estudios recientes relacionan la infección por *Mp* con el inicio de asma o la exacerbación de los síntomas.²⁶⁻²⁸ Nagayama y colaboradores²⁹ informaron elevación de IgE total en los niños infectados con *M. pneumoniae* y su disminución durante la convalecencia. En los pacientes del presente estudio se solicitaron niveles de IgE sólo en 18% (14/75) de los cuales en todos los casos resultaron anormalmente elevados según los rangos por edad. Sin embargo, debido a que esta prueba no se realizó en todos los pacientes, no se puede determinar una relación causal. En los últimos años varias técnicas fueron adaptadas para el diagnóstico de la infección por *Mp*, especialmente en el campo de la biología molecular. En la práctica clínica diaria, el diagnóstico de infección por esta micobacteria se basa en pruebas serológicas (determinación de títulos de IgG e IgM), ya que las técnicas de PCR en tiempo real no siempre se encuentra disponible y su costo individual es muy alto; en varios estudios se utilizó IgM específica para definir los casos positivos.^{11,13,16,19,30} Otros autores utilizan niveles de IgM y el incremento de cuatro veces los títulos de anticuerpos IgG, entre la fase aguda y la fase de convalecencia.^{8,28,25,31,32} En los casos con compromiso extrapulmonar o afectación del SNC por *Mp*, el diagnóstico serológico puede verse dificultado por la poca respuesta IgM.¹⁰ Con base en esto, para confirmar que *Mp* es responsable de un cuadro neurológico, es necesario demostrar su presencia en secreciones respiratorias y/o LCR mediante cultivo o PCR. Otomo y colaboradores³³ estudiaron niños en los que se realizaron prueba serológica y PCR tiempo real para el diagnóstico de infección aguda por *Mp* y para PCR señalaron sensibilidad y especificidad de 100% y por serología: sensibilidad de 33.3% y especificidad de 82.1%. En la actualidad, la PCR es el método de elección para la detección directa del patógeno, ya que reemplaza la hibridación y la determinación directa de antígenos debido a su mayor sensibilidad. Thurman³⁴ y Kashyap³⁵ refieren que la combinación de pruebas diagnósticas (cultivo, serología y PCR) es la forma más eficaz de lograr la identificación de *Mp* como causa de neumonía adquirida en la comunidad. Una de las limitantes del presente estudio es el hecho de incluir sólo una prueba serológica para identificar *Mp*.

Conclusiones

Se sugiere realizar un estudio prospectivo con un mayor número de pacientes utilizando PCR para la identificación

de éste patógeno. Sin duda, la infección por *Mp* se presenta cada vez con más frecuencia en niños de dos a cinco años e incluso en menores de dos años. Se debe sospechar y diagnosticar en forma oportuna esta etiología principalmente en pacientes con comorbilidades asociadas, enfermedades pulmonares y procesos alérgicos, que los hace susceptibles de desarrollar cuadros respiratorios severos y complicaciones potencialmente fatales.

Agradecimiento

Los autores agradecen al Grupo Christus Muguerza por todas las facilidades brindadas para llevar a cabo este trabajo.

Declaración sobre conflicto de intereses

Los autores de este estudio declaramos que no hay alguna relación económica, personal, política o académica que pudiera influir en su juicio. Así mismo, no se ha recibido beneficios en dinero, bienes, hospitalidad o subsidios de ninguna fuente que pudiera tener algún interés en los resultados de la investigación.

Referencias

1. UNCEF 2011. Disponible en: http://www.unicef.org/spanish/specialsession/about/sgreport-pdf/01_InfantAndUnder-FiveMortality_D7341Insert_Spanish.pdf
2. Secretaría General del Consejo Nacional de Población. Principales causas de mortalidad en México 1980 - 2007. Documento de Trabajo para el XLIII Período de Sesiones de la Comisión de Población y Desarrollo "Salud, morbilidad, mortalidad y desarrollo" Nueva York, 12 a 16 de abril de 2010. Disponible en: http://www.conapo.gob.mx/publicaciones/mortalidad/Mortalidadxcausas_80_07.pdf
3. Ferwerda A, Moll H, Groot R. Respiratory tract infections by *Mycoplasma pneumoniae* in children: a review of diagnostic and therapeutic measures. *Eur J Pediatr* 2001;160:483-91.
4. Lind K, Benzon M, Jensen J. A seroepidemiological study of *Mycoplasma pneumoniae* infections in Denmark over the 50-year period 1946-1995. *Eur J Epidemiol* 1997;13:581-6.
5. Sidal MA, Kilic AA, Unuvar EB, Oguz FA, Onel MC, Agacfidan AC, et al. Frequency of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. *J Trop Pediatr* 2007;53:225-231.
6. Defilippi A, Silvestri M, Tacchella A, et al. Epidemiology and clinical features of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children. *Respir Med* 2008;102:1762-1768.
7. Ferrero F, Ossorio MF. Anticuerpos anti-*Mycoplasma pneumoniae* en pediatría. *Rev Chil Pediatr* 1995;66:167-168.
8. Nolevaux G, BessaciKabouya K, N Villenet, et al. Epidemiological and clinical study of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory infections in children hospitalized in a pediatric ward between 1999 and 2005 at the Reims University Hospital. *Arch Pediatr* 2008;15:1630-1636.
9. Othman N, Isaacs D, Daley AJ, Kesson AM. *Mycoplasma pneumoniae* infection in a clinical setting. *Pediatr International* 2008;50:662-666.
10. Chávez A, David P, Norambuena X, et al. Manifestaciones neurológicas asociadas a infección por *Mycoplasma pneumoniae*. *Rev Chil Infect* 2004;21:223-228.
11. Domenech C, Leveque N, Lina B, et al. Role of *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:91-94.
12. Weng WC, Peng SS, Wang SB, et al. *Mycoplasma pneumoniae*-associated transverse myelitis and rhabdomyolysis. *Pediatr Neurol* 2009;40:128-130.
13. Walter ND, Grant GB, Bandy U, et al. Community outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* infection: school-based cluster of neurologic disease associated with household transmission of respiratory illness. *J Infect Dis* 2008;198:1365-1374.
14. Yis U, Kurul SH, Cakmakci H, Dirik E. *Mycoplasma pneumoniae*: nervous system complications in childhood and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2008;167:973-978.
15. Loewenbruck KF, Putz V, Schafer J, et al. Parainfectious polyneuropathy and Miller-Fisher-Syndrome in combination with anemia in *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2008;76:361-361.
16. Sagui E, Chazalon E, Bregigeton M, et al. Optic neuritis attributable to *Mycoplasma pneumoniae*. *Rev Neurol* 2007;163:1103-1105.
17. Attilakos A, Palaiologou P, Lagona E, et al. *Mycoplasma pneumoniae* encephalopathy: Recovery after intravenous immunoglobulin. *Pediatr Neurol* 2008;38:357-359.
18. Matas L, Ausina V. Diagnóstico serológico de las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*. Control Calidad SEIMC Servicio de Microbiología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. España.
19. Nei T, Yamano Y, Sakai F, Kudoh S. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: differential diagnosis by computerized tomography. *Intern Med* 2007;46:1083-1087.
20. Swischuk LE. Respiratory symptoms, pneumonia, what is the organism? *Pediatr Emerg Care* 2007;23:676-677.
21. Puljiz I, Kuzman I, Dakovic O, Schonwald N, Mise B. *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: comparison of clinical, epidemiological characteristics and laboratory profiles. *Epidemiol Infect* 2006;134:548-555.
22. Cunha BA, Perez FM. *Mycoplasma pneumoniae* community-acquired pneumonia (CAP) in the elderly: Diagnostic significance of acute thrombocytosis. *Heart Lung* 2009;12:444-449.
23. Kelechi O, Aditi G, Farzan I, Rahil K. Immune thrombocytopenia associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection: a case report and review of literature. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009;20:595-598.
24. Masia M, Gutierrez F, Padilla S, et al. Clinical characterization of pneumonia caused by atypical pathogens combining classic and novel predictors. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:153-161.
25. Gursel O, Altun D, Atay AA, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection associated with pancytopenia. A case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31:760-762.
26. Nisar N, Guleria R, Kumar S, Chawla TC, Biswas NR. *Mycoplasma pneumoniae* and its role in asthma. *Postgrad Med J* 2007;83:100-104.
27. Hassan J, Irwin F, Dooley S, Connell J. *Mycoplasma pneumoniae* infection in a pediatric population: analysis of soluble immune markers as risk factors for asthma. *Hum Immunol* 2008;69:851-855.
28. Cosentini R, Tarsia P, Canetta C, et al. Severe asthma exacerbation: role of acute *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Respir Res* 2008;9:48-48.
29. Nagayama Y, Sakurai N, Kojimas S, Funabashi S. Total and specific IgE responses in the acute and recovery phases of respiratory infections in children. *J Asthma* 1987;24:159-66.

30. Wu CC, Kuo HC, Yu HR, et al. Association of acute urticaria with *Mycoplasma pneumoniae* infection in hospitalized children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:134-139.
31. Azumagawa K, Kambara Y, Murata T, Tamai H. Four cases of arthritis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr Int* 2008;50:511-513.
32. Eun BW, Kim NH, Choi EH, Lee HJ. *Mycoplasma pneumoniae* in Korean children: The epidemiology of pneumonia over an 18-year period. *J Infect* 2008;56:326-331.
33. Otomo S, Yamamura JI, Hayashi E, et al. Analysis of children with Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae respiratory infections by real-time PCR assay and serological tests. *APMIS* 2008;116:477-483.
34. Thurman KA, Walter ND, Schwartz SB, et al. Comparison of laboratory diagnostic procedures for detection of *Mycoplasma pneumoniae* in Community Outbreaks. *Clin Infect Dis* 2009;48:1244-1249.
35. Kashyap B, Kumar S, Sethi GR, et al. Comparison of PCR, culture & serological tests for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* in community-acquired lower respiratory tract infections in children. *Indian J Med Res* 2008;128:134-139.