

Aspecte clinico-etilogice ale pneumoniilor comunitare atipice

Aspecte clinico-etilogice ale pneumoniilor comunitare atipice

Dr. ANA-MARIA SLĂNINĂ¹, Dr. IRINA ALBUȚ², Dr. DOINA FELEA¹, Dr. SILVIA MĂȚĂȘARU¹

¹Disciplina Medicină de familie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași

²Disciplina Biochimie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași

REZUMAT

*Over the last decade, there's been a constant increase of the respiratory tract infections determined by atypical pathogens such as *M. pneumoniae* and *C. pneumoniae*. These infections have a higher prevalence in the teenagers and young adults group of age; even though they're usually mild, a systemic inflammatory cascade is developed. We realized a study on 116 patients, mostly from urban setting, suffering of community acquired pneumonia. After investigating these patients, we administered mostly clarithromycin accordingly to the therapeutic guidelines. The clinical picture has been represented mostly by cough, slow evolution of symptoms and modified pulmonary auscultation. The diagnosis included serology testing, using ELISA method for *M. pneumoniae* and *C. pneumoniae* in 63 patients. 24% patients presented positive and 13% intermediary results for *M. pneumoniae* Ig M antibodies, 11% patients presented positive and 18% intermediary results for *C. pneumoniae* Ig M antibodies, 21% patients presented positive and 14% intermediary results for *M. pneumoniae* Ig G antibodies. The rate of resolution of symptoms was high, only a number of 10 patients (9%) presenting residual cough or asthma symptoms, confirming the implications these infections have in the pathogenesis of chronic inflammatory conditions as asthma. Even though signs and symptoms are hardly specific, a clinical image combined with epidemiologic criteria can help practitioner in diagnosis; the lab tests confirm the etiology in a retrospective manner. Despite the mild severity of atypical pneumonia, its high prevalence in the first decades of life and the immunologic mechanisms involved, linked to chronic inflammation and asthma, conclude toward a mandatory diagnosis and treatment in the ambulatory settings; diagnosis tools are needed, as well as an increased awareness regarding the particularities of the clinical picture among physicians. Further studies are needed, to open new perspectives on the possible modulation of chronic inflammation of the respiratory tract, considering the surge of the allergic conditions nowadays.*

Cuvinte cheie: community-acquired atypical pneumonia

ABSTRACT

*Over the last decade, there's been a constant increase of the respiratory tract infections determined by atypical pathogens such as *M. pneumoniae* and *C. pneumoniae*. These infections have a higher prevalence in the teenagers and young adults group of age; even though they're usually mild, a systemic inflammatory cascade is developed. We realized a study on 116 patients, mostly from urban setting, suffering of community acquired pneumonia. After investigating these patients, we administered mostly clarithromycin accordingly*

Adresă de corespondență:

Dr. Ana-Maria Slănină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Vasile Lupu, Nr. 62, Iași

to the therapeutic guidelines. The clinical picture has been represented mostly by cough, slow evolution of symptoms and modified pulmonary auscultation. The diagnosis included serology testing, using ELISA method for *M. pneumoniae* and *C. pneumoniae* in 63 patients. 24% patients presented positive and 13% intermediary results for *M. pneumoniae* IgM antibodies, 11% patients presented positive and 18% intermediary results for *C. pneumoniae* IgM antibodies, 21% patients presented positive and 14% intermediary results for *M. pneumoniae* IgG antibodies. The rate of resolution of symptoms was high, only a number of 10 patients (9%) presenting residual cough or asthma symptoms, confirming the implications these infections have in the pathogenesis of chronic inflammatory conditions as asthma. Even though signs and symptoms are hardly specific, a clinical image combined with epidemiologic criteria can help practitioner in diagnosis; the lab tests confirm the etiology in a retrospective manner. Despite the mild severity of atypical pneumonia, its high prevalence in the first decades of life and the immunologic mechanisms involved, linked to chronic inflammation and asthma, conclude toward a mandatory diagnosis and treatment in the ambulatory settings; diagnosis tools are needed, as well as an increased awareness regarding the particularities of the clinical picture among physicians. Further studies are needed, to open new perspectives on the possible modulation of chronic inflammation of the respiratory tract, considering the surge of the allergic conditions nowadays.

Key words: community-acquired atypical pneumonia

INTRODUCERE

Pneumoniile determinate de germeni atipici: bacterii (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* și *Bordetella pertussis*), sau virusuri (gripale, coronavirusuri) sunt asociate cu forme ușoare de infecție, exceptând cea cu *Legionella*, (50% mortalitate în absența tratamentului).

Mycoplasma pneumoniae, bacterie de mici dimensiuni din clasa Mollicute, fără perete celular din peptidoglican e rezistentă la acțiunea antibioticelor betalactamice; se poate reproduce în afara celulelor vii.

Chlamydophila pneumoniae trebuie să infecteze o altă celulă pentru a se reproduce fiind patogen obligatoriu intracelular. Incidența infecției acute cu *M. pneumoniae* și *C. pneumoniae* depinde de imunitatea colectivă și de virulența microorganismului. În SUA, Foy *et al.* au raportat infecția endemică fără fluctuații sezoniere, cu două epidemii între 1963 și 1974. (1) În Danemarca între 1945 și 1995 s-a relevat o periodicitate epidemică la 4.5 ani. (2)

Factorii de risc sunt: grupa de vârstă (copil, adolescent, adult tânăr), traiul în comunități închise, fumatul, bolile pulmonare și sistemul imunitar slăbit. *Mycoplasma pneumoniae* se răspândește prin picăturile microscopice inhalate, se atașează de celulele epitelului respirator ciliar inducând ciliostază și alterarea celulelor epiteliale. (3-4) Recent a fost identificată citotoxina vacuolizantă ribozilantă de ADP (toxina sindromului de detresă respiratorie dobândită comunitar) la nivelul *M. Pneumoniae*, înalt citopatogenă și imunogenă, responsabilă de simptomele tusei cronice. (4) A fost implicată și reacția

imună mediata-celular și citokinele pro-inflamatorii (IL-2, IL-8).(5-6)

Infecția produsă de aceste bacterii se numește pneumonie atipică sau „pneumonie dusă pe picioare“ datorită evoluției discrete cu debut gradat, tuse seacă cu absența sputei, simptome extrapulmonare (cefalee, mialgii, oboseală, dureri în gât, greață, vărsături și diaree), anomalii pe radiografia toracică, examen fizic sărac. Copiii mici pot prezenta tuse, wheezing și funcții pulmonare alterate. Leziunile extrapulmonare, rar întâlnite, sunt reprezentate de afecțiuni neurologice, dermatologice, hematologice de natură autoimună. Starea generală este conservată, febră moderată, eritem faringian minim, pulmonar ascultator normal la debut, dar cu raluri ronflante sau subcrepitante, după câteva zile. Diagnosticul pozitiv este retrospectiv, prin serologia specifică. Kiturile serologice pentru *M. Pneumoniae* includ detectarea IgM sau IgG prin reacția de fixare a complementului (RFC), aglutinarea de microparticule (MAA, imuno-reacția legată de o enzimă (ELISA), imuno-fluorescența indirectă, etc. Sensibilitatea IgM este legată de durata bolii; titrurile pozitive variază între 7- 25% în zilele 1-6, 31-69% în zilele 7-15 și 33 - 87% după ziua 16. Rata de seroconversie a IgM în faza inițială este peste 50% la 1-2 săptămâni de la debutul bolii. La adulți, creșterea IgM poate lipsi, înregistrându-se doar valori crescute în dinamică a IgG. „Standardul de aur“ în diagnostic îl reprezintă însă metoda PCR, greu accesibilă.

MATERIAL ȘI METODĂ

Lotul de studiu a inclus 116 pacienți, între ianuarie 2005 – ianuarie 2009, din mediu urban, vârsta între 5 și 69 de ani, cu pneumonie

interstițială. Criteriile de încadrare au fost: febră moderată, stare de rău, tuse uscată progresivă, cefalee, frisoane, senzație de gât uscat, difagie iritativă, disconfort laringian și retrosternal ca rezultat al tusei, jenă toracică cu caracter pleuritic (rar), adenopatie, congestie conjunctivală, mialgii, apetit redus, dispnee, tahipnee, oboseală intensă, vărsături, diaree, erupție cutanată, otalgie, progresie relativ lentă a simptomelor. Criteriul obligatoriu a fost tusea seacă, iritativă, progresivă, care determină disconfort marcat și trezește pacientul noaptea din somn și modificarea ascultației pulmonare bilateral, neîntrunind criteriile pneumoniei lobare. În cazul tusei cu durată de peste patru săptămâni, s-a exclus tuberculoza.

Anamneza: antecedente personale și heredo-colaterale (patologie respiratorie infecțioasă și atopică anterioară), istoricul afecțiunii curente, incluzând: data debutului și intervalul scurs de la debut până la prezentarea la medic; tipul de debut – progresiv sau acut, succesiunea simptomelor de la debut la prezentare; prezența sau absența febrei, disfagiei, congestiei conjunctivale, a durerilor toracice și a simptomelor sistemice (mialgii, cefalee, rash cutanat, fenomene din sfera ORL); debutul tusei, caracteristicile acesteia (uscată, iritativă sau cu expectorație) și evoluția; existența sau absența dispneei; tratamentele anterioare (antipiretice, antiinflamatorii, antitusive sau automedicația antibiotică).

Examenul obiectiv a inclus evaluarea stării generale, termometrizarea și aprecierea stării de orientare temporo-spațială, examenul tegumentelor și mucoaselor (eventuale leziuni cutanate sistemice), examenul sistemului limfo-ganglionar, al aparatului cardio-vascular, examenul aparatului respirator, digestiv, al faringelui și palparea punctelor sinusale frontale și maxilare, otoscopie. Severitatea pneumoniei s-a evaluat prin scorul CURB 65 sau CRB 65, neîntrunindu-se scoruri mai mari de 1. Nici un pacient nu a necesitat spitalizare.

Investigații paraclinice: radiografie pulmo nară, hemoleucograma, probe inflamatorii, transaminaze, exudat faringian, peak-flow-metrie, spirometrie, testări alergologice pentru pacienții cu wheezing, rinită alergică, antecedente atopice și dispnee.

Diagnosticul serologic: la 63 de pacienți, s-au dozat prin metoda ELISA: anticorpi Ig M pentru *Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamydia pneumoniae* și Ig G pentru *Mycoplasma pneumoniae* la 29 de pacienți (kit Novalisa TM, NOVATEC Immunodiagnostic GMBH). „Dacă testarea ELISA ar trebui să se bazeze pe răspunsul IgM, IgA sau IgG depinde de vârsta pacienților. Un răspuns IgM poate fi minim sau nedetectabil în cazul reinfecției adultului

cu *M. pneumoniae*. Mai mult, probele ar trebui recoltate la momentul potrivit după apariția infecției. S-a propus titrarea IgM prin ELISA la copii și adulți tineri, și titrarea Ig G la adulți și vârstnici drept metodă optimă de detectare a infecției cu *M. pneumoniae*. Pacienții tineri au prezentat un nivel mai înalt al Ig M în timp ce pacienții vârstnici au prezentat nivel mai ridicat de Ig G” (8)

Tratament. S-a instituit tratament cu Claritromicină, 500 mg sau 1 g pe zi, 10-14 zile. În recurențe, infecție bacteriană asociată la nivel pulmonar, otic sau sinusial, s-a recomandat Moxifloxacină 400 mg pe zi, 7 zile. (conform ghidurilor europene și americane). Tratamentele patogene și simptomatice au inclus: modulatori ale tusei (erdosteina, fenspirid), fluidifiante (carbocisteină, ambroxol, acetil-cisteină), antiinflamatorii non-steroidiene sau antipiretice. În caz de teren atopic, coexistând cu rinită sau conjunctivită alergică s-au utilizat antihistaminice de generație nouă: desloratadină, levocetirizină, fexofenadină. La pacienții cu hiperreactivitate bronșică reziduală post-infecțioasă s-a administrat după evaluare alergologică și spirometrică Montelukast 10 mg pe zi, trei luni. În caz de manifestări astmatice, s-a introdus corticosteroidul inhalator. Urmărirea pacienților s-a efectuat prin vizite la 48 de ore de la prezentare, la finalul tratamentului și lunar timp de 3 luni la pacienții cu fenomene trenante.

REZULTATE

A dominat sexul feminin (62%) și grupa de vârstă între 15 și 30 de ani (84%), sub 15 ani fiind doar 6 cazuri (5%), iar peste 30 de ani 14 cazuri (12%). Antecedentele atopice au existat la un număr de 21 de pacienți (18%), la unii, fiind confirmat anterior astm bronșic sau rinită alergică.

Uneori, simptomele sistemice au dispărut într-un interval de aproximativ trei zile, perioadă în care a debutat și s-a accentuat tusea, care nu a cedat la antitusive sau expectorante frecvent auto-administrate anterior prezentării la medic. Intervalul debut-prezentare a fost variabil: în prima săptămână 61% dintre pacienți, între 7 și 14 zile de la debut 26% și la mai mult de două săptămâni 13% dintre pacienți (Fig. 1)

Unul dintre obiectivele studiului a fost evaluarea în ambulator a tabloului clinic caracteristic pneumoniei interstițiale non-virale. Tusea a fost prezentă la aproape toți pacienții, în 64,7% dintre cazuri (75) având caracter iritativ, uscat, chinuitor, cu evoluție progresivă, care trezește pacientul noaptea, iar în 32,8% dintre cazuri (38) a fost cu expectorație (fără caracter

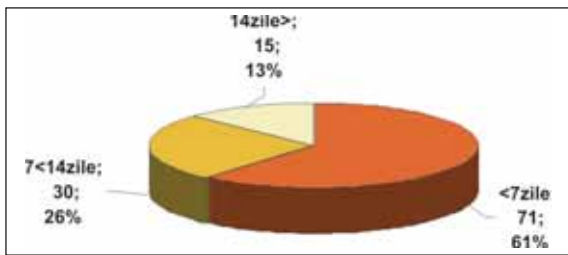


FIGURA 1. Intervalul dintre debut și prezentarea la medic

purulent). Examenul obiectiv a decelat modificări la nivel ascultator pulmonar: raluri subcrepitante, bilateral, bazal, cu accentuare la sfârșitul inspirului, la 64 cazuri (55,2%), murmurul vezicular înăsprit la 52 cazuri, (44,8%), raluri ronflante la 20 cazuri (17,2%), raluri sibilante la 16 cazuri (13,8%), congestie faringiană prezența în 37 dintre cazuri (31,9%) și în sfera ORL (otalgie, obstrucție nazală, adenopatie latero-cervicală sau submandibulară, strănut, rinoree, congestie conjunctivală) la 32,8% dintre cazuri.

Alte simptome: 18 pacienți (15,5%) cu alterarea stării generale, hipotensiune (2), tahicardie (3). (Fig. 2, 3).

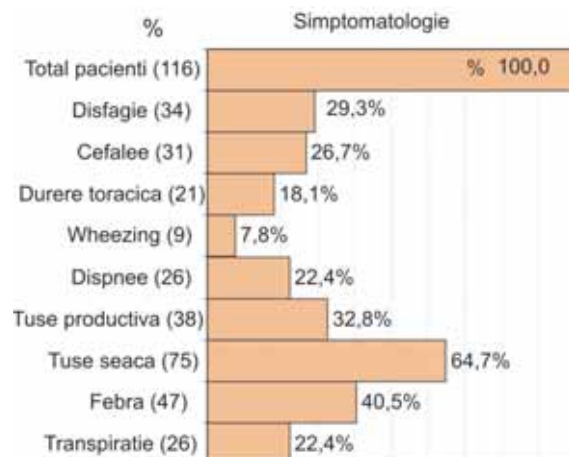


FIGURA 2. Tabloul simptomelor frecvent întâlnite



FIGURA 3. Modificări ale examenului clinic

Investigații paraclinice:

- modificări ale imaginii radiologice pulmonare (44 pacienți): desen interstițial înțărît bilateral, infiltrat interstițial cu aspect reticulo-trabecular, aderențe pleuro-diafragmatice, scizurită, benzi hilio-bazale (Fig. 2)
- leucocitoza, teste inflamatorii pozitive: (8 pacienți).
- spirometrie: pattern obstructiv la 12 pacienți – teste alergologice pozitive 15 pacienți, cu manifestări anterioare sau ulterioare de astm.



FIGURA 4. Desen interstițial înțărît – pneumonie interstițială

Investigatii serologice s-au efectuat la 63 pacienți:

- Titru pozitiv > 11 NTU - 15 pacienți;
- Titru în zona gri – 9-11 NTU, semnificând; debutul curbei serologice – 8 pacienți;
- Titru negativ < 9 NTU - 40 pacienți.

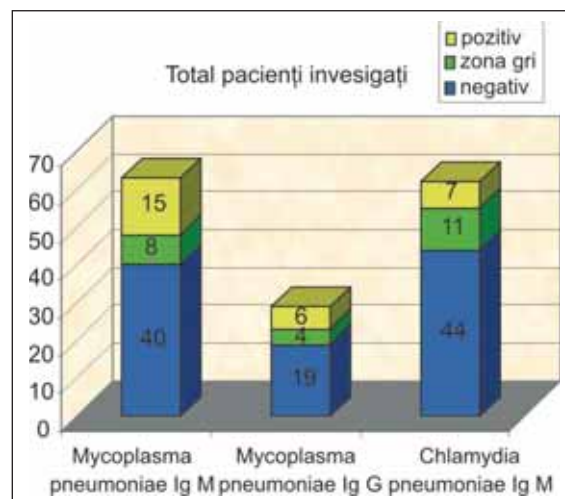


FIGURA 5. Serologia pentru germeni atipici

Valorile au fost diferite pentru cele 3 tipuri de anticorpi testați.

Titru pozitiv > 11 NTU – 15 pacienți **Titru în zona gri** – 9-11 NTU, semnificând debutul curbei serologice – 8 pacienți **Titru negativ** < 9 NTU – 40 pacienți.

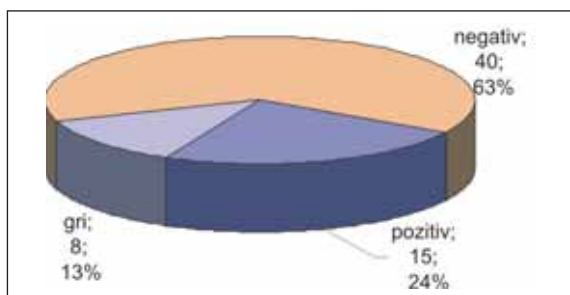


FIGURA 6. Rezultatele serologiei Ig M pentru *Mycoplasma pneumoniae*

- Titru pozitiv > 11 NTU - 7 pacienți;
- Titru în zona gri – 9-11 NTU, debutul curbei serologice - 11 pacienți;
- Titru negativ < 9 NTU - 45 pacienți.

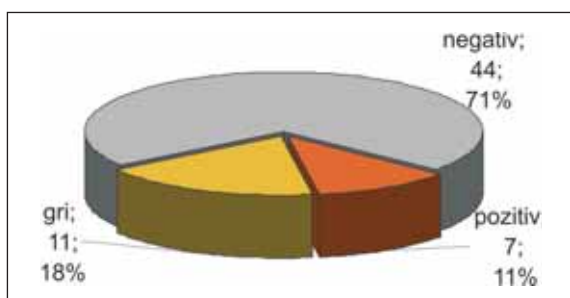


FIGURA 7. Rezultatele serologiei Ig M pentru *Chlamydia pneumoniae*

Au fost identificate 28 titruri pozitive, predominând componenta Ig M anti *Mycoplasma pneumoniae* și 23 rezultate în zona gri, semnificând debutul curbei serologice ascendente. Dintre valorile intermediare (grey area), cele mai multe au fost pentru serologia Ig M *Chlamydia pneumophila*.

Trei pacienți au prezentat co-infecție, cu serologie Ig M pozitivă atât pentru *Mycoplasma pneumoniae* cât și pentru *Chlamydia pneumoniae*. O pacientă a dezvoltat pe teren atopic, astm bronșic persistent, instalând șoc anafilactic în momentul testării alergologice în cabinetul de specialitate. La doi pacienți serologia s-a repetat, după 6 luni în context de reinfecție. Un pacient a avut numai răspuns de tip Ig G, atât la prima cât și la a doua testare (valori mari), iar al doilea a prezentat numai titru tip Ig M la prima testare, cu creșterea valorilor la a doua testare. Evoluția pacienților în urma tratamentului cu Claritromicină a dus, în mare majoritate, la remisia simptomelor într-un interval scurt de timp. 103 pacienți (89%) raportează diminuarea tusei la 48 de ore după inițierea tratamentului antibiotic, iar ascultatia pulmonară s-a ameliorat. 13 pacienți (11%) prezintă tuse trenantă, de intensitate redusă. La pacienții cu hiperreactivitate bronșică post-infecție s-a administrat Montelukast 10 mg

pe zi, 1-3 luni cu remisie completă după tratament.

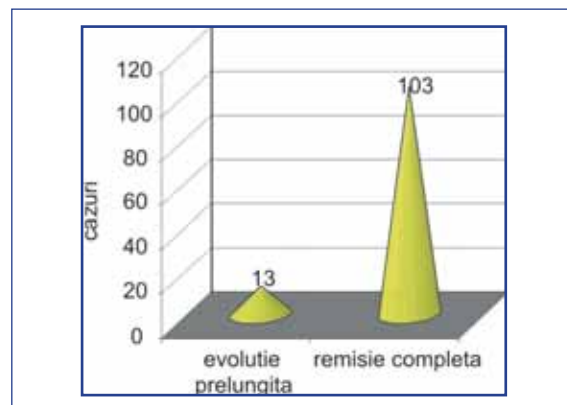


FIGURA 8. Rezoluția simptomelor după tratament

10 pacienți (9%) au prezentat fenomene de hiperreactivitate bronșică, dispnee cu caracter astmatic, în unele cazuri fiind vorba de debutul unui astm bronșic. Incidența maximă a fost în 2008 (n = 49), urmat de 2009 (15 cazuri) și 2006 și 2007 (câte 14 cazuri).

Discuții

Distribuția, conform datelor din studiul nostru, este endemică, perioada 2008–2009 remarcându-se printr-un număr mare de cazuri. Aceste date sunt însă insuficiente pentru a confirma caracterul epidemic al sezonului 2008–2009, studiile de incidență presupunând loturi mai mari și o distribuție geografică mai amplă în ceea ce privește colectarea datelor. Distribuția pe grupe de vârstă arată în studiul nostru o aglutinare marcată între 15 și 30 de ani, cu număr redus de pacienți copiii (6) sau peste 30 de ani (13). *Mycoplasma* și *Chlamydia pneumoniae* se răspândesc prin contact apropiat (cazarmă, dormitoare comune, cămine). Din cei 116 pacienți introduși în studiu, 84 sunt studenți și locuiesc în cămin, ceea ce corespunde factorilor de risc întâlniți în literatură. Debutul afecțiunii la pacienții investigați de noi a fost „pseudo-viral” în cele mai multe din 116 cazuri, cu coriză, subfebrilitate și disfagie moderată. După câteva zile de automedicație simptomatică, se remite catarul și febra, însă tusea, care apare frecvent după un interval de 2-3 zile începe să se accentueze, devenind chinuitoare, cu aspect „staccato”, trezind pacientul din somn noaptea și ducând uneori la greață și vărsături. Apare jena retrosternală, însoțită de cefalee și disfagie în unele cazuri și acesta este momentul în care pacientul se prezintă la medic.

Deși retrospectiv, diagnosticul serologic se dovedește a fi extrem de util, deoarece confirmă prevalența largă a infecțiilor cu germeni atipici,

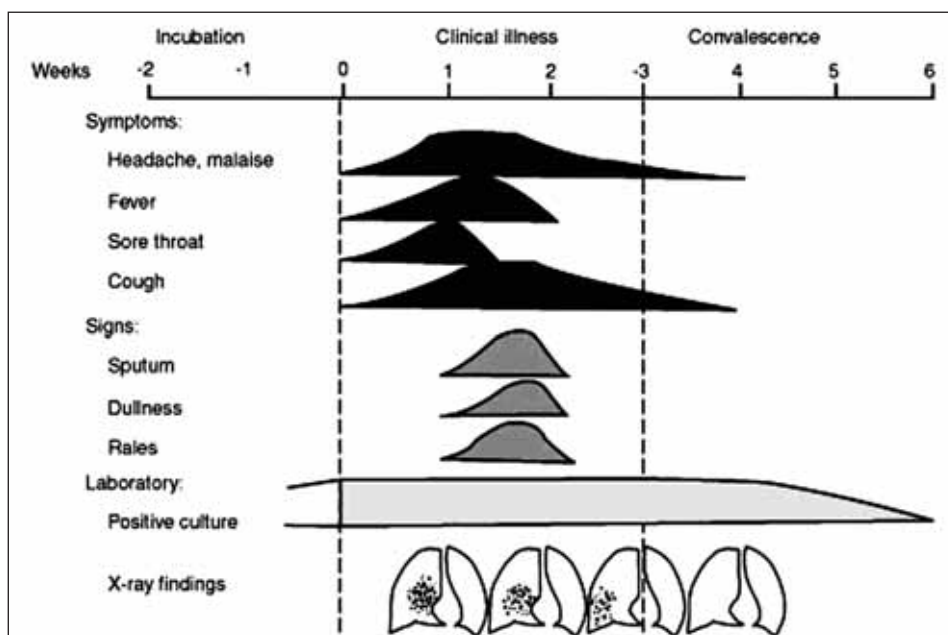


FIGURA 9. Evoluția simptomatologiei și a datelor paraclinice în pneumonia atipică

așa numita „walking pneumonia“ fiind deseori inclusă în spectrul larg al virozelor respiratorii și tratată ca atare. Din cei 63 de pacienți testați serologic, la 41 se regăsesc fie rezultate pozitive, fie în zona gri, chiar în condițiile în care numai 29 de pacienți au fost testați pentru serologie Ig G și numai pentru *Mycoplasma pneumoniae*. Realizarea serologiei pentru Ig G, cu valoare diagnostică la persoanele adulte, precum și repetarea acesteia la un interval liber ar fi fost extrem de utile în confirmarea datelor inițiale. **Mujgan Sidal**, pe un lot de 284 pacienți între 5-15 ani, raportează pozitivarea Ig M *M. pneumoniae* în 30,2% dintre cazuri, IgG *M. pneumoniae* 24,6%, IgM *C. pneumoniae* 0,3% și IgG 3,5%. Rameschschandra et al. raportează pozitivarea Ig M/Ig G la de 37% dintre pacienți (lot de 100 pacienți de vârste mici cu astm bronșic), demonstrând corelația între infecțiile cu germeni atipici și astmul bronșic (9). În Turcia, Ayper Somer pe un lot de 140 copiii cu pneumonie acută comunitară prezintă rezultate pozitive ale serologiei ELISA pentru *M. pneumoniae* în 27% dintre cazuri și pentru *C. pneumoniae* la 5% dintre pacienți (10). În Bulgaria, Ivanova et al, la 40 de pacienți cu pneumonie comunitară obține prin ELISA 37,5% rezultate pozitive pentru Ig G anti *C. Pneumoniae* (11). Corelația acestor date cu cele prezentate anterior ne convinge de fiabilitatea metodelor de testare și a criteriilor utilizate în selectarea lotului de pacienți. Dificultățile inerente studiului au fost: accesibilitatea redusă la metodele de diagnostic etiologic, numai în anul 2008 reușind să investigăm serologic pacienții prin metoda ELISA, absența utilizării PCR în județul Iași, precum și costurile investigațiilor.

Corelații între infecțiile cu germeni atipici și inflamația cronică

Am remarcat faptul că 21 dintre pacienți prezentau antecedente sau manifestări atopice înaintea episodului infecțios, dar numai 6 fuseseră diagnosticați cu astm bronșic. În urma episodului de pneumonie atipică, 11 pacienți au dezvoltat forme de astm de gravitate variabilă. Susceptibilitatea astmaticilor la infecțiile cu *M. pneumoniae* este corelată cu scăderea în context alergic a proteinei SPLUNC1. Această proteină de apărare a gazdei de la nivelul epiteliului respirator este implicată în clearance-ul bacterian, inclusiv al infecției cu *M. Pneumoniae*. Infecția cu *C. pneumoniae* induce secreție de citokine pro-inflamatorii, (TNF α și IL-8) și de specii reactive de oxigen la nivelul mononuclearelor și a macrofagelor. *C. pneumoniae* modelează apoptoza epitelială prin upregularea genelor responsabile, crescând longevitatea celulelor, prelungind supraviețuirea *C. pneumoniae* la pacienții cu astm cronic și crescând susceptibilitatea la infecții virale. Infecția respiratorie cu bacterii atipice este asociată cu inflamație de căi aeriene și remodelare. Nu toți pacienții infectați dezvoltă astm, însă anumiți indivizi pot fi predispuși genetic la efectele cronice ale infecției sau prezintă o susceptibilitate la infecție determinată de asemenea genetic. (12)

Au fost de asemenea descrise legături între infecția cu *Chlamydia pneumoniae* și ateroscleroză sau infarct miocardic (Blasi, F et al. 1996). *C. pneumoniae* a fost identificată la nivelul plăcilor din pereții arterelor coronare (Ramirez, J et al. 1996; Jackson, L. A., et al. 1997). Nivelul anticorpilor anti-*C. pneumoniae* este crescut la persoanele cardiace (Danesh, J., et al. 1997) (13).

CONCLUZII

- Majoritatea infecțiilor cu *M. pneumoniae* sunt ușoare, fiind diferențiate de infecțiile virale printr-o examinare atentă a aparatului respirator și prin intensitatea tusei.
- În contextul recrudescenței afecțiunilor alergice, insistăm asupra tratamentului antibiotic corect și prompt al pneumoniilor comunitare produse de germeni atipici, având în vedere rolul de „trigger” al acestora în declanșarea manifestărilor clinice ale astmului bronșic.
- Infecția cu *M. pneumoniae* și *C. pneumoniae* influențează maturarea sistemului imun al gazdei, iar medicii trebuie să fie atenți la copiii mai mari și la adulții tineri, independent de severitatea leziunilor pulmonare. Tratatamentul antibiotic adecvat al acestor infecții, utilizând macrolidele noi, poate conduce la o scădere a hiperreactivității bronșice, precum și a prevalenței unor afecțiuni inflamatorii cronice.
- Sunt necesare studii clinice și epidemiologice pe termen lung, în populații bine definite, însoțite de identificarea subtipurilor, pentru a înțelege caracteristicile patogenice și clinice ale infecției cu *M. Pneumoniae* și ale hiperreactivității imune mediată celular.
- Este necesară monitorizarea rezistenței la macrolide și întocmirea „hărților de rezistență bacteriană” și a ghidurilor de antibioterapie utile practicianului.

BIBLIOGRAFIE

1. **Rottem S** – Interaction of mycoplasma with host cells. *Physiol. Rev.* 83(20) 417-432 (2003).
2. **Noah ND** – Mycoplasma infection in the United Kingdom: 1967-73. *Br. Med. J.* 2(5918), 544-546 (1974).
3. **Almagor M, Yatziv S, Kahane I** – Inhibition of host cell catalase by *Mycoplasma pneumoniae*: a possible mechanism for cell injury. *Infect. Immun.* 41(1), 251-256 (1983).
4. **Kannan TR, Baseman JB** – ADP-ribosylating and vacuolating cytotoxin of *Mycoplasma pneumoniae* represents unique virulence determinants among bacterial pathogens. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 103(17), 6724-6729 (2006).
5. **Narita M, Tanaka H, Abe S, Yamada S, Kubota M, Togashi T** – Close association between pulmonary disease manifestation in *Mycoplasma pneumoniae* infection and enhanced local production of interleukin-18 in the lung, independent of γ interferon. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 7(6), 909-914 (2000).
6. **Hardy RD, Jafri HS, Olsen K, Wordemann M, Hatfield J, Rogers BB** – Elevated cytokine and chemokine levels and prolonged pulmonary airflow resistance in a murine *Mycoplasma pneumoniae* model: a microbiologic, histologic, immunologic, and respiratory plethymographic profile. *Infect. Immun.* 69(6), 3869-3876 (2001).
7. **Marc E, Chaussain M, Moulin F et al** – Reducing lung diffusion capacity after *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 19(8), 706-710 (2000).
8. **Mette Drasbek, Pernille K Nielsen, Kenneth Persson, Svend Birkelund and Gunna Christiansen** – Immune response to *Mycoplasma pneumoniae* P1 and P116 in patients with atypical pneumonia analyzed by ELISA, BMC Microbiology 2004, 4:7doi:10.1186/1471-2180-4-7
9. **Rameshchandra Sahoo, K. Vishak Acharya, M. Shalini Shenoy, R. Anand and Rama Keshava Reddy** Departments of Chest Medicine and Allergy and Microbiology, Kasturba Medical College Hospital, Mangalore, India, Correlation of Sputum Culture with Serology Against *Mycoplasma pneumoniae* in Patients with Bronchial Asthma
10. **Ayper Somera, Nuran Salmana, Ik Yalçna and Ali Aaçfidan** – Role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in Children with Community-Acquired Pneumonia in Istanbul, Turkey **Journal of Tropical Pediatrics Advance Access** 2006 52(3):173-178; doi:10.1093/tropej/fml0
11. **L. Ivanova1, K. Yankov, K. Bojkova, A. Galabov, S. Stoyanov** – The role of atypical pathogens in community – acquired pneumonia, *Biotechnol. & Biotechnol. Eq.* 19/2005/1
12. **Hong Wei Chu, Jyoti Thaikootathil, John G. Rino, Gongyi Zhang, et al** – Function and Regulation of SPLUNC1 Protein in Mycoplasma Infection and Allergic Inflammation. *The Journal of Immunology*, 2007, 179, 3995-4002
13. **M Stitzinger** – Lipids, inflammation and atherosclerosis, *The digital repository of Leiden University*. Retrieved 2007-11-02.