



Por un niño sano  
en un mundo mejor



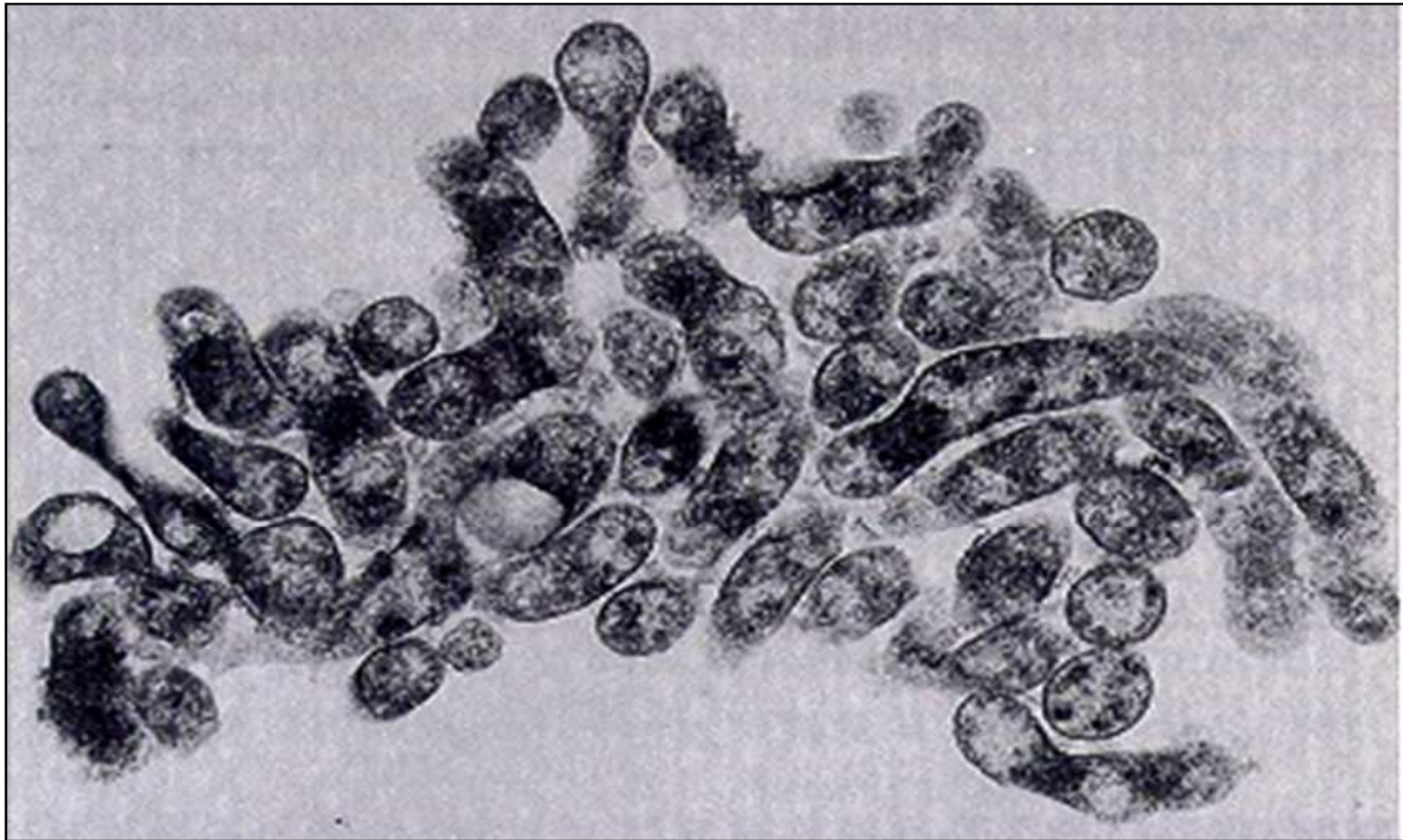
# Enfermedades que plantean dificultad diagnóstica

## Mesa Redonda

Córdoba-Sábado 5 de abril 2014

**Miriam Calvari**  
Infectóloga pediatra

Hospital Pediátrico del Niño Jesús de Córdoba  
Miembro del Comité Nacional de Infectología SAP



***Mycoplasma pneumoniae***

# *Mycoplasma pneumoniae*



## Un poco de historia

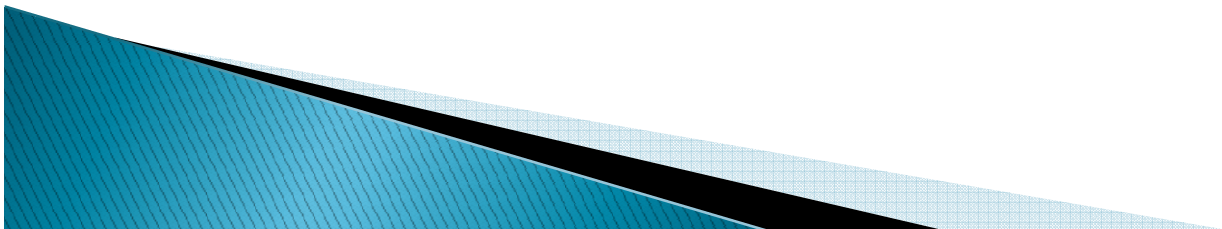
- **1989** fue descrita la primera especie de Mycoplasma y fue aislado de una pleuroneumonía de un bovino.
- **1944** se identificó un microorganismo (llamado entonces como Agente Eaton) como causa principal de la neumonía atípica
- **1960** Se lo identificó como un patógeno que carecía de pared celular
- **1963** Se propuso la clasificación taxonomónica como ***Mycoplasma pneumoniae***
- **El nombre deriva del:**
  - griego **MYCO**: filamento o micelio
  - latín **PLASMA**: pleomorfismo
  - **“PNEUMONIAE”**: alude a la forma de presentación clínica más conocida de este microorganismo

# *Mycoplasma pneumoniae*



## **Características microbiológicas**

- Son las especies bacterianas más pequeñas capaces de replicarse por si solas
- Poseen un genoma muy pequeño
- Carecen de pared celular
- Pleomórficos
- Membrana plasmática trilaminar
- Necesitan condiciones especiales para su desarrollo in vitro (fastidiosos)



# *Mycoplasma pneumoniae*



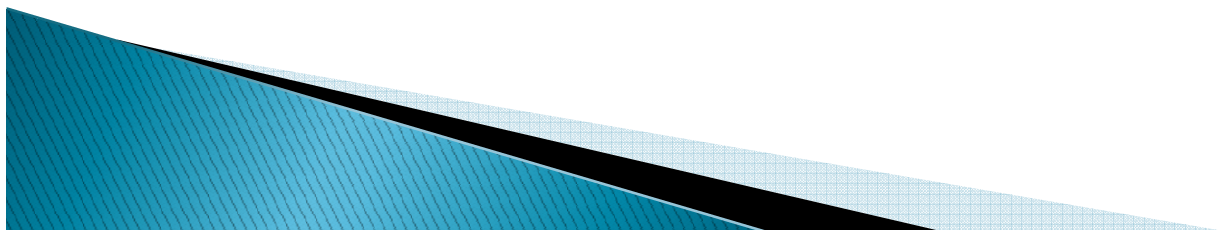
## **Ausencia de pared celular:**

Resistentes a antibióticos betalactámicos

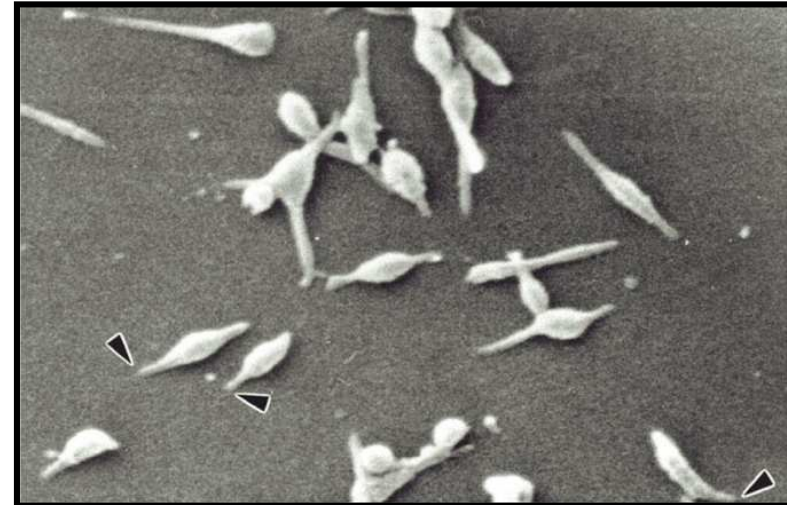
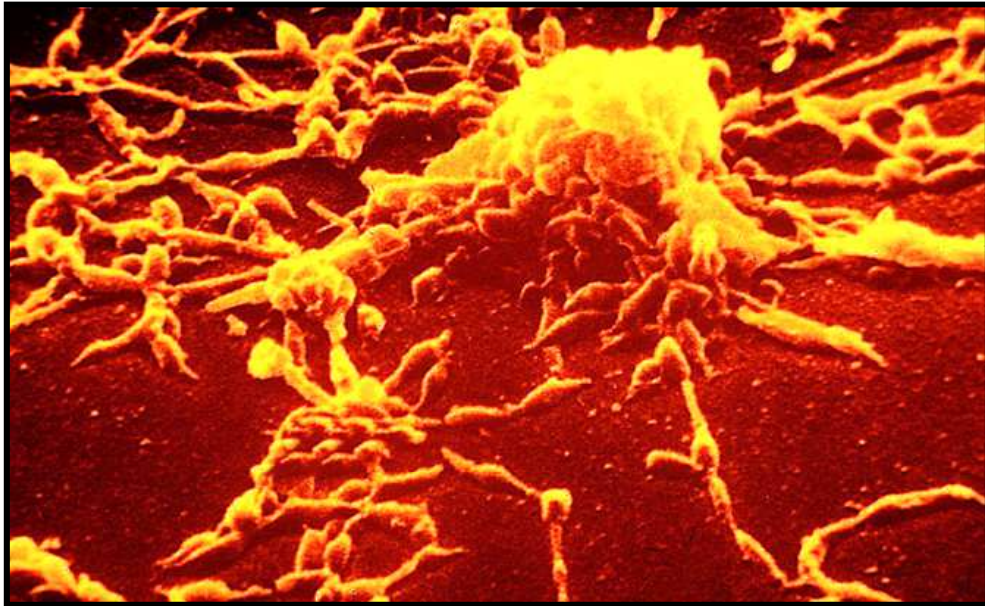


## **Genoma pequeño:**

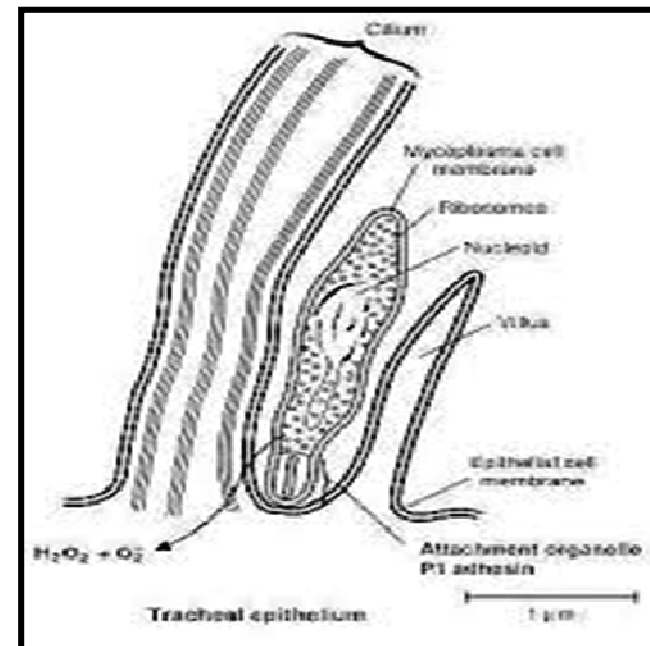
Carecen de la capacidad de sintetizar precursores para la biosíntesis de proteínas y ácidos nucleicos



# *Mycoplasma pneumoniae*



Se une al receptor de la célula del huésped mediante una organela de adhesión (Citoadhesina P1; p30; P65; p90; HMW1-5).

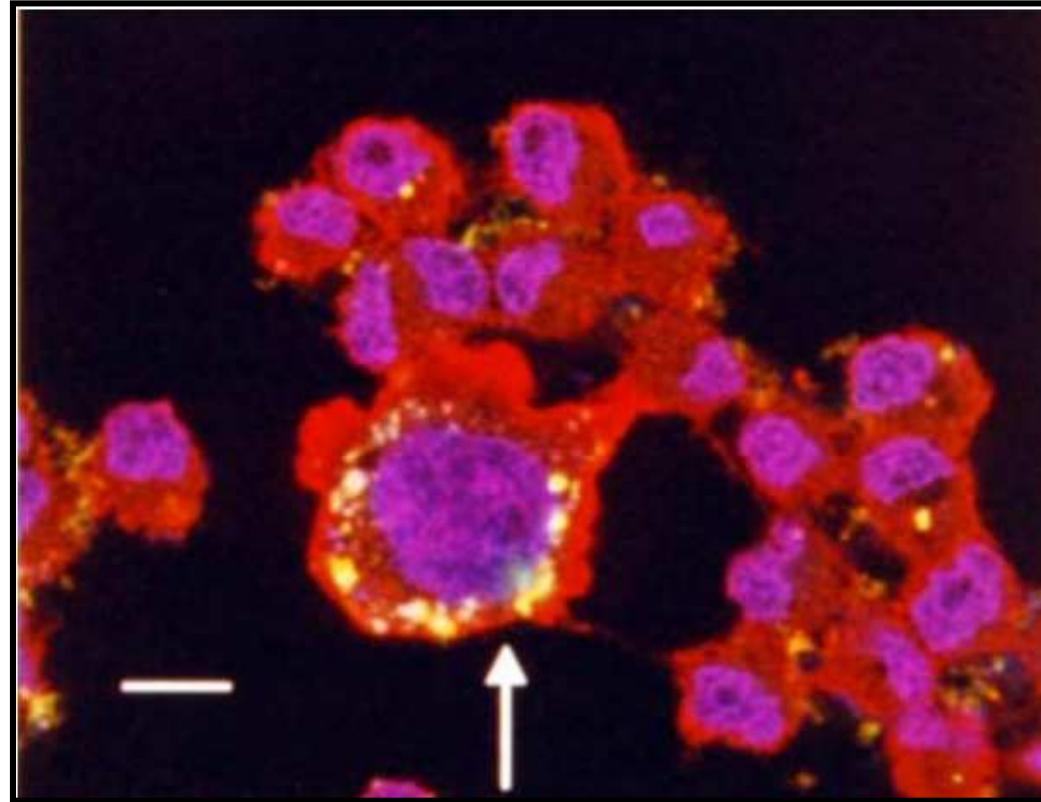


# *Mycoplasma pneumoniae*



**Unión a receptores de célula huésped**

# *Mycoplasma pneumoniae*



Localización intracitoplásmica de *M. pneumoniae*



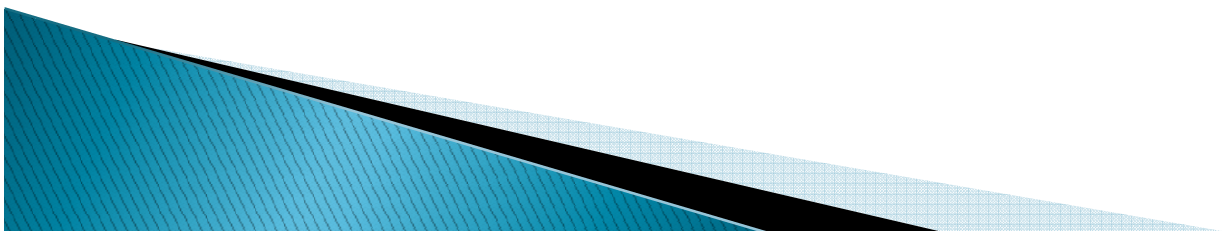
# *Mycoplasma pneumoniae*



Ejerce su efecto patógeno a través de:

- ▶ Se une al receptor de la célula del huésped mediante una organela de adhesión (CitoadehsinaP1;p30;P65;p90;HMW1-5).
- ▶ Tiene capacidad para penetrar en células no fagocíticas.
- ▶ Bloquea enzimas que degradan el peróxido de hidrógeno producido por el huésped.

## Daño celular

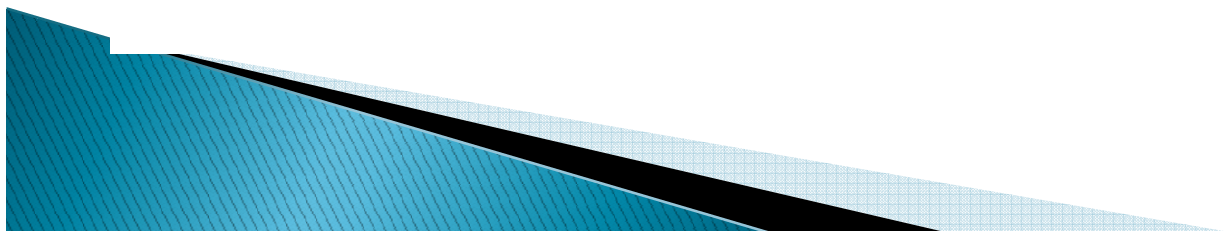


# *Mycoplasma pneumoniae*



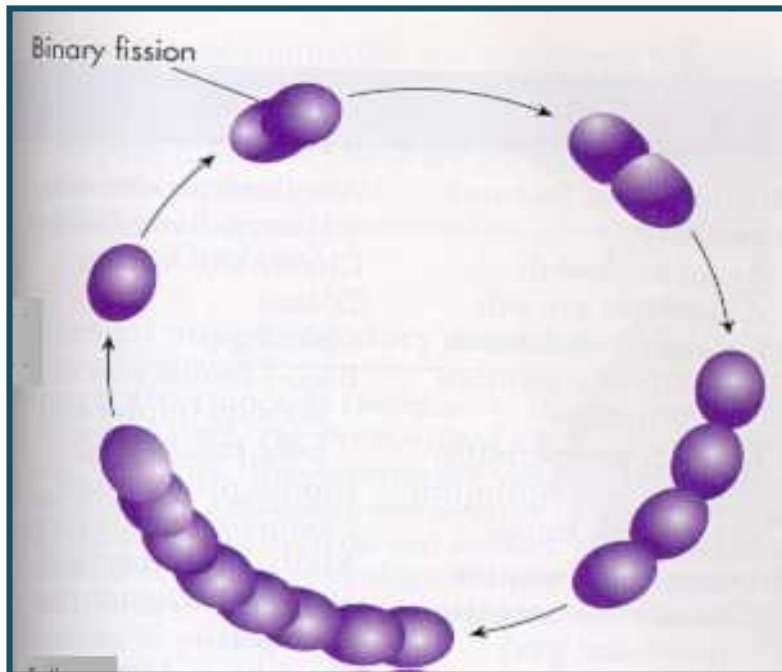
## Efectos inmunomodulatorios

- ▶ Activa macrófagos, Linfocitos B y T
- ▶ Estimula la producción de citoquinas (IL1 $\beta$ ;TNF $\alpha$ ;IFN $\gamma$ ;IL2;IL4;IL6;IL8;IL10;IL5)
- ▶ Similitud antigénica entre los glucolípidos de *M. pneumoniae* y las células del huésped se producirían Anticuerpos anti- Mycoplasma reaccionan con diversos tejidos del huésped.

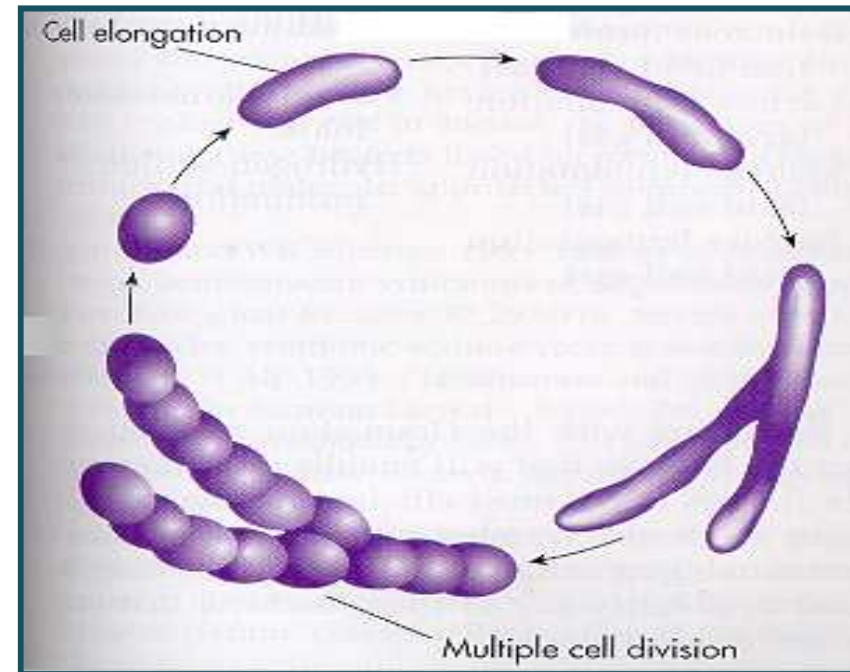


# *Mycoplasma pneumoniae*

**Fisión binaria (sup. a 6 hs)**



**Elongación y división celular**



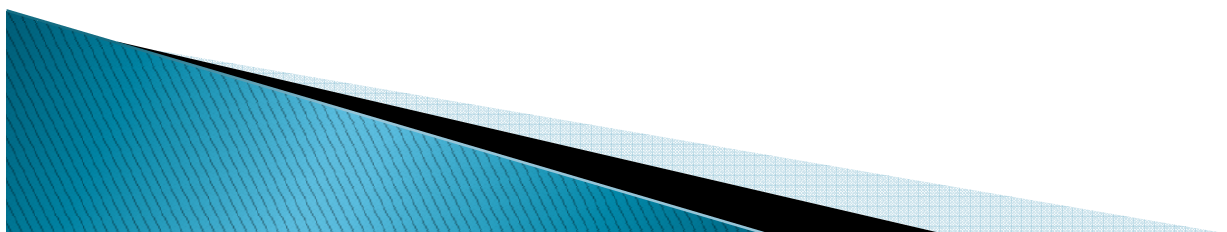
**Replicación de *M. pneumoniae***

# *Mycoplasma pneumoniae*

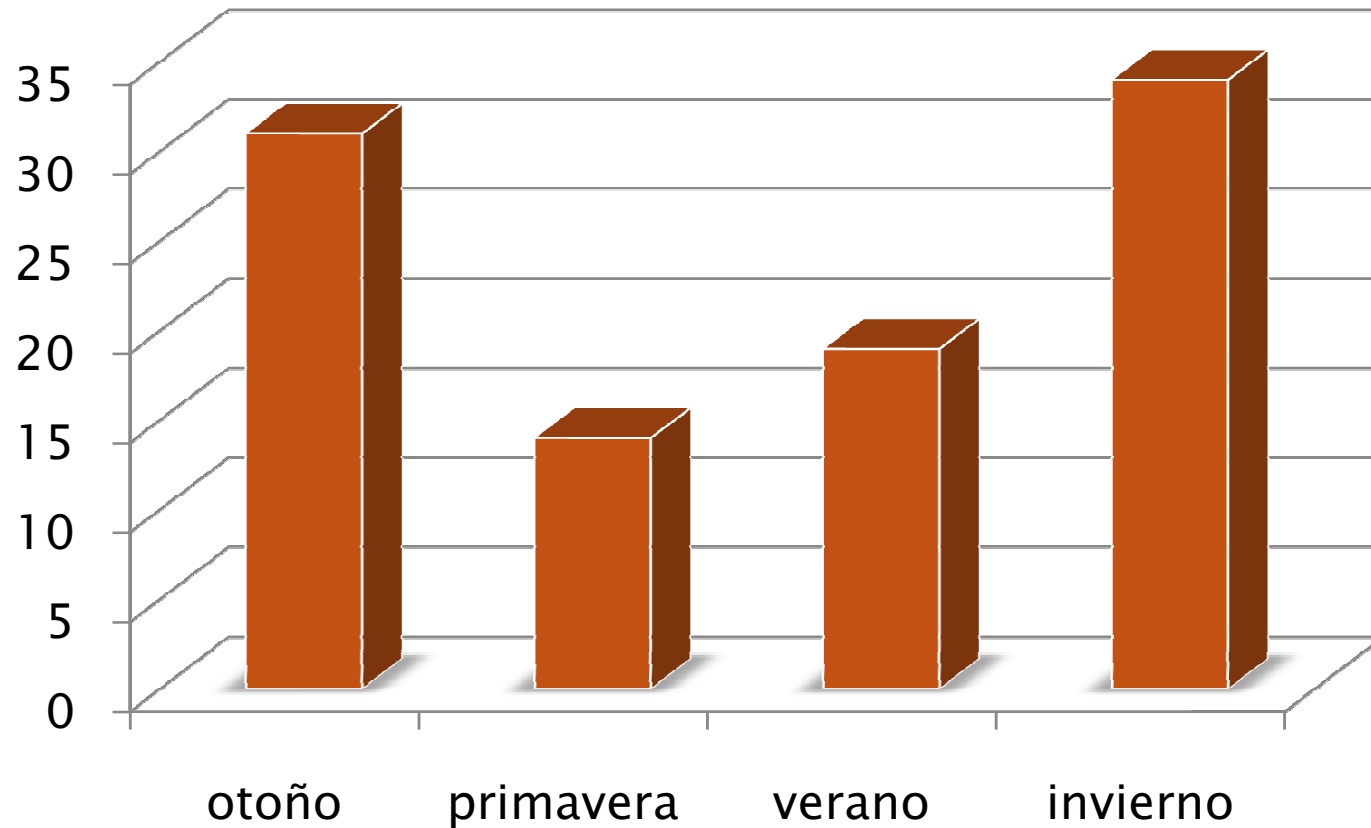


## **Epidemiología**

- Es una causa frecuente de enfermedad respiratoria en humanos
- Las infecciones ocurren en todo el mundo
- Se han descritos brotes en comunidades cerradas
- La inmunidad posterior a la infección no dura mucho tiempo
- En cualquier época del año



# Infecciones Respiratorias por *Mycoplasma Pneumoniae* en Pediatría



Bianchini N. Hosp. Pediátrico del Niño Jesús-Córdoba

# *Mycoplasma pneumoniae*

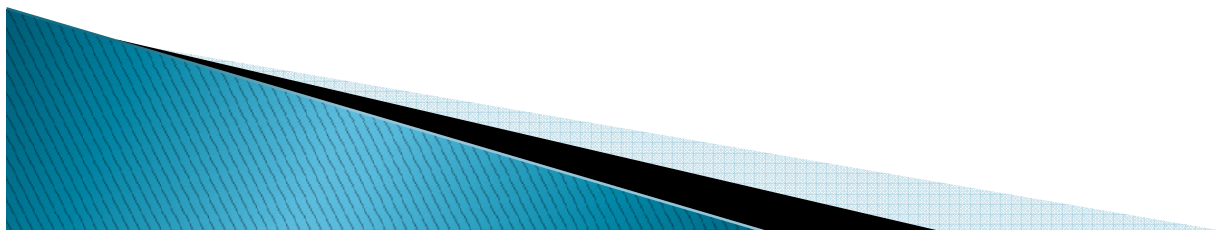


## **Prevalencia:**

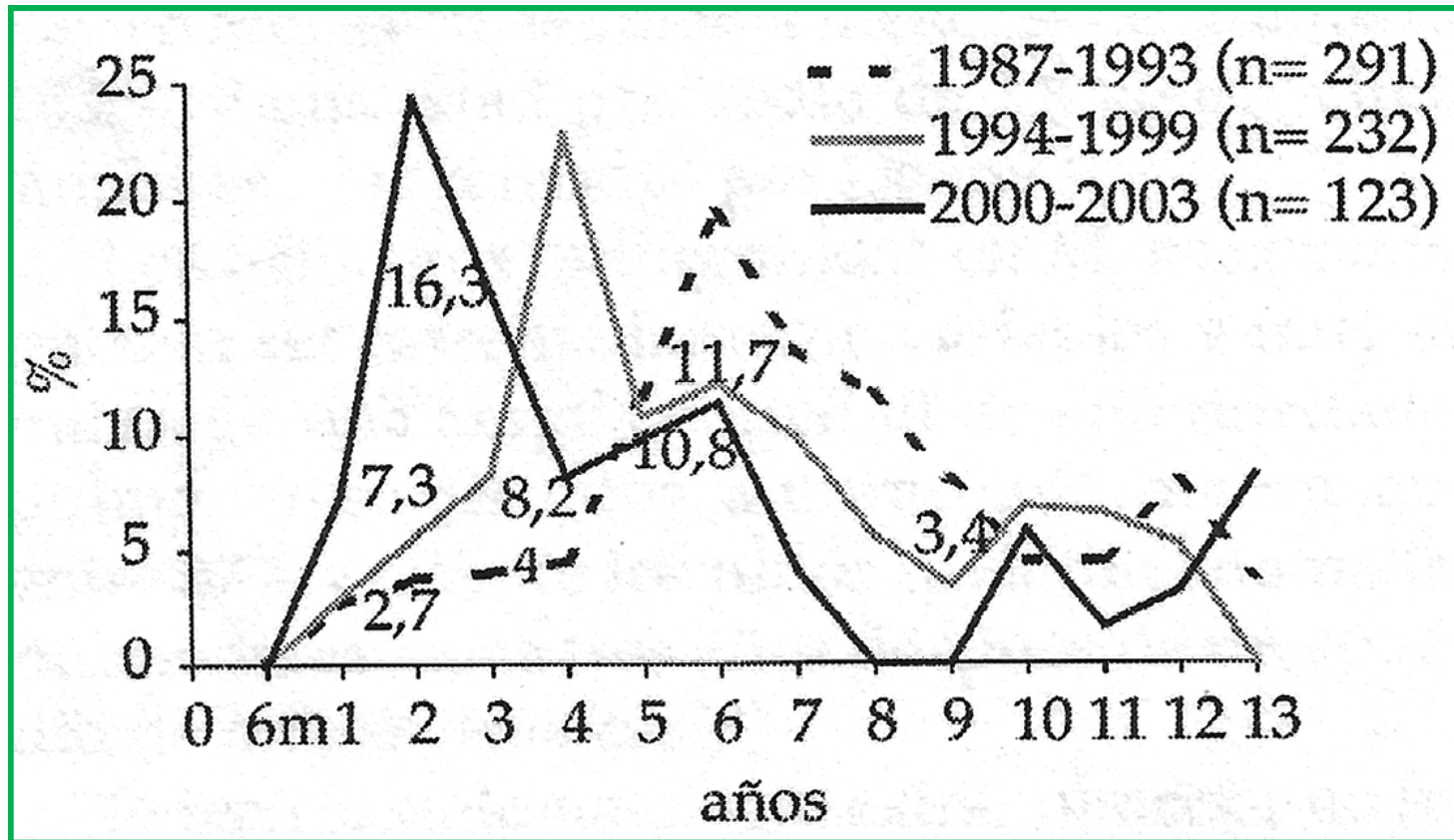
- **En EEUU:** 15 al 20% de los casos de neumonía
- **En Argentina:** 15,2% de los casos de neumonía (Ferrero F, Arch.Argent. Pediatr 2000; 98(1): 12).

## **Edad:**

- Clásicamente la infección se consideró propia de escolares y adolescentes, pero... existe evidencia de que ocurre a edades más tempranas



# Infección Respiratoria por *Mycoplasma pneumoniae* en Pediatría



n=700

**Edad de los pacientes con infección respiratoria por *Mycoplasma pneumoniae***

Viú J.; Scapini J.; Arch. Arg. Pediatr 2006;104(5);412-415

# *Mycoplasma pneumoniae* en niños con neumonía

n=197

Variable	IgM Mycoplasma pn. (+)		
Variable	X	(DE)	Mediana
<b>Años</b>	<b>2.8</b>	<b>2.8</b>	<b>2</b>
Días de enfermedad previos al ingreso	10.2	8.4	7
Velocidad de eritrosedimentación (mm/1 h)	26.5	23.7	18.5
Neutrófilos inmaduros (%)	0.5	0.5	0

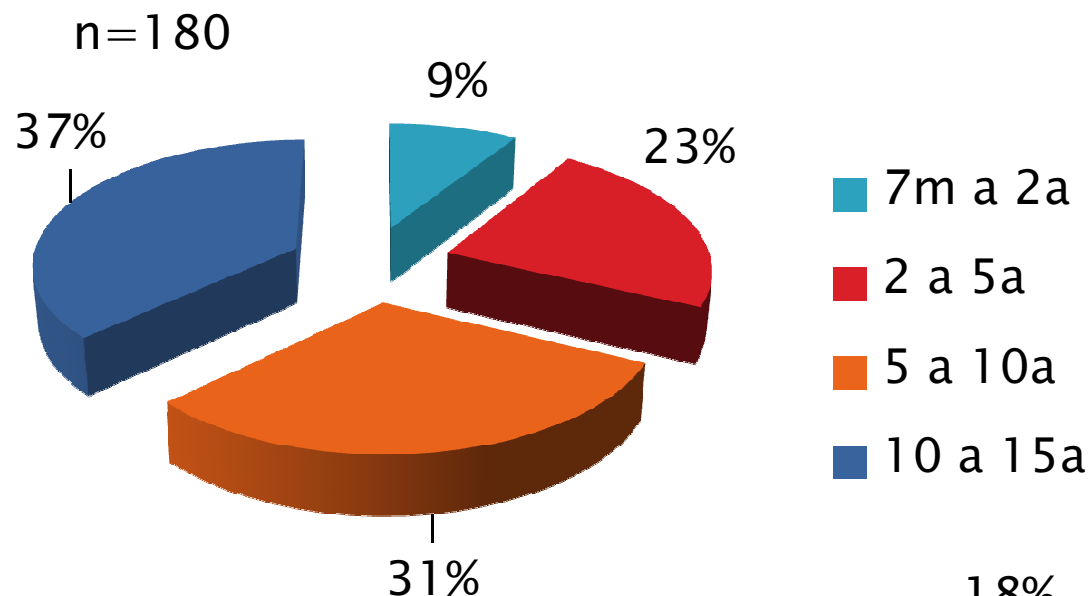
Ferrero F., Ossorio M., Erikson P., Duran A. Arch.Arg. Ped. 2006;104(5):412-415



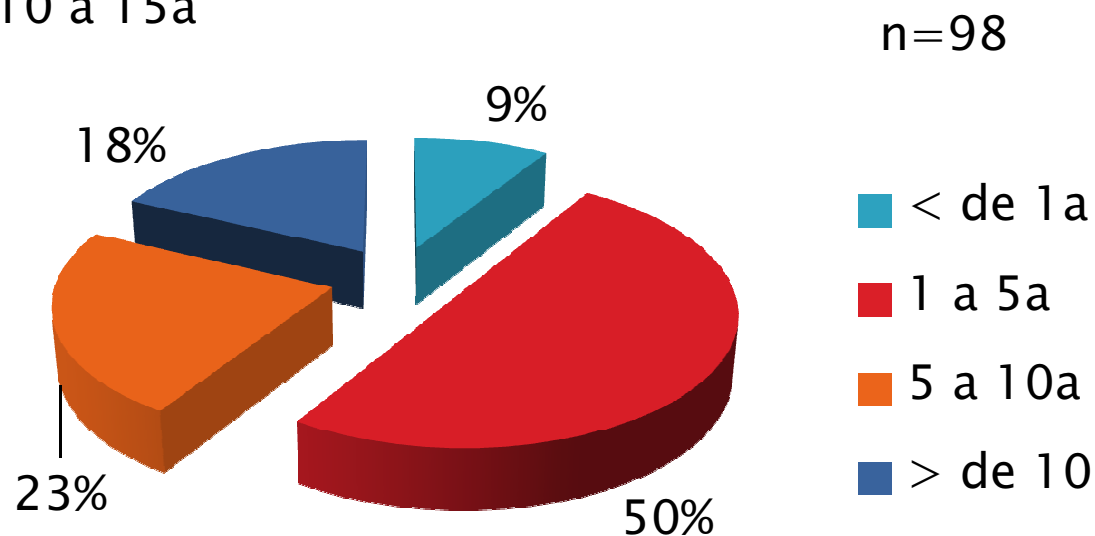
# Mycoplasma pneumoniae



## Edad según grupo etáreo



Urtasun,C. ; Lopez L; Carchio H  
Garrahan – Med. Infantil  
Vol XVI N°3 Sep. 2009



Bianchini N. H. Pediátrico del Niño Jesús-Córdoba

## ***Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci y Bordetella pertussis en niños con sospecha de coqueluche***

- **Selección de pacientes:** Niños de hasta 5 años de edad con sospecha de coqueluche.
- **Tipo de muestra:** ANF.
- **Período analizado:** 15 de Enero de 2013 – 15 de Enero de 2014.
- N: 148 pacientes
- Se obtuvo ***Mycoplasma pneumoniae* (Mp) en 8 casos (5,4%), todos menores de 1 año**, *Bordetella pertussis* (Bp) en 8 (5,4%), todos menores de 2 años, *Chlamydia psittaci* (Cps) en 3 pacientes de entre 5 meses y 5 años (2,0%) y *Chlamydia pneumoniae* (Cpn) en un paciente de 3 meses de edad (0,7%). Sólo en un caso se confirmó coexistencia de microorganismos (Mp + Bp)
- **Conclusiones:** Resulta llamativa la presencia de *Chlamydia psittaci* y ***Mycoplasma pneumoniae* en niños de tan corta edad.**

# *Mycoplasma pneumoniae*



## **Manifestaciones Respiratorias**

P. de Incubación: 2 a 3 semanas

**FARINGITIS**

**TRAQUEOBRONQUITIS**

**BRONQUIOLITIS**

**OTITIS MEDIA**

**NEUMONIA**

**SINUSITIS**

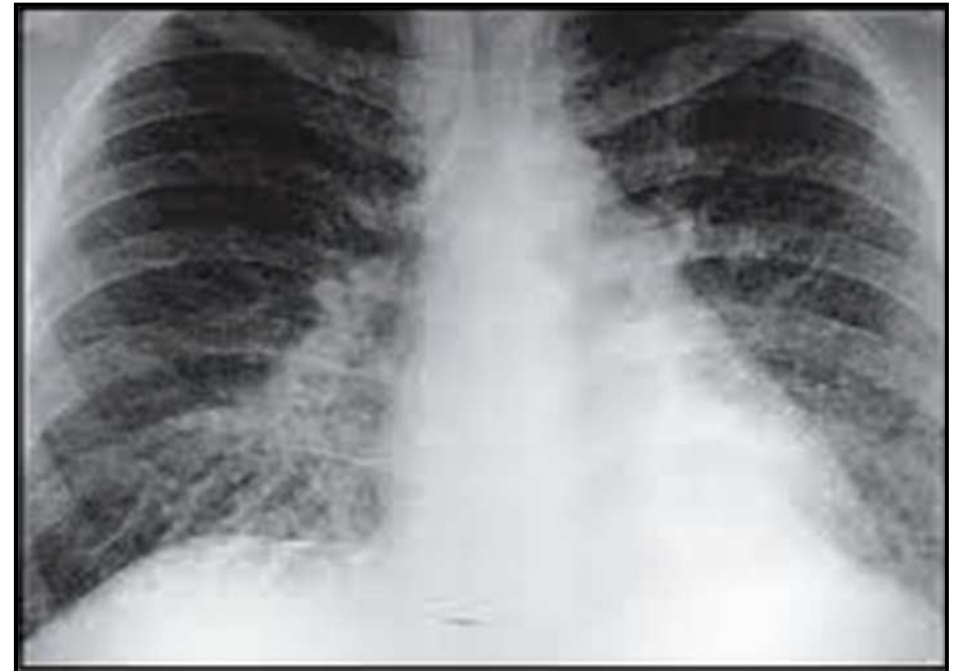
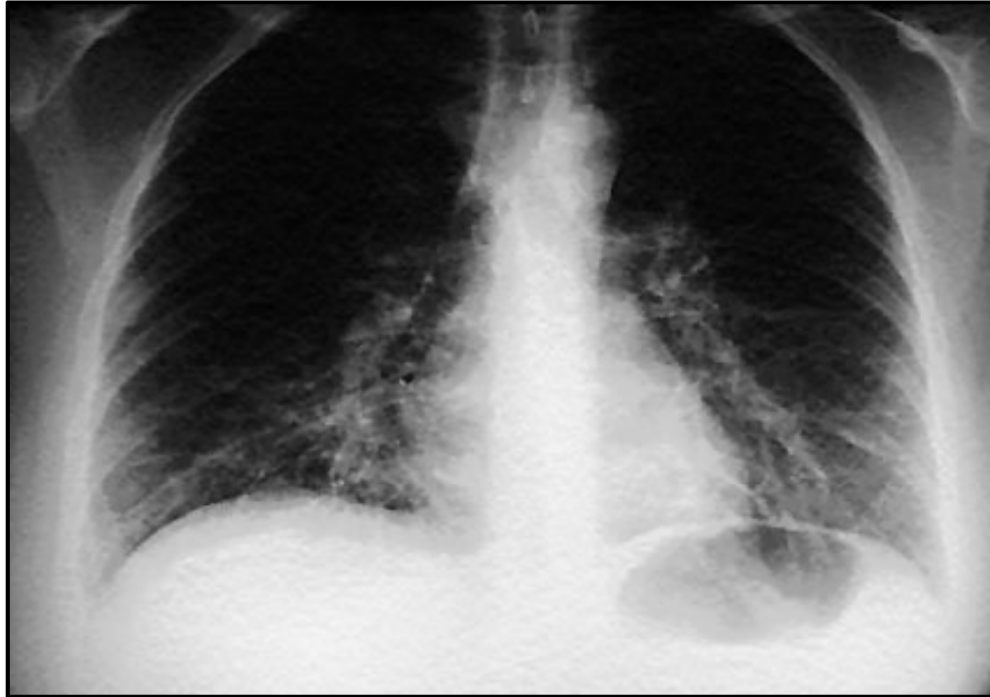
# *Mycoplasma pneumoniae*



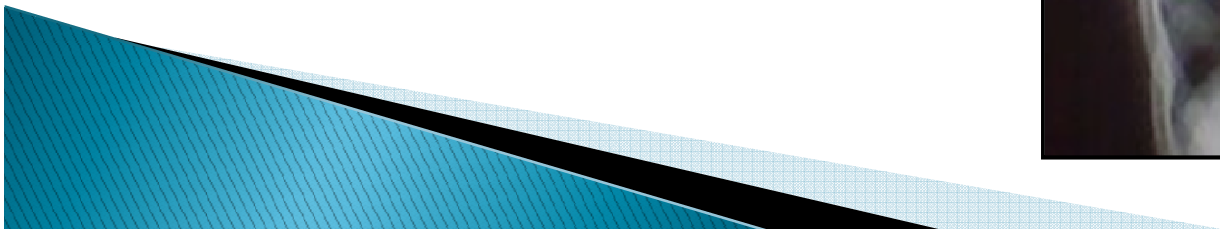
Frecuencia de hallazgos clínicos en infección por *M. pneumoniae*

Hallazgo	Frecuencia %
Tos	93-100
Decaimiento	74-89
Cefalea	60-84
Sensación de escalofríos	58-78
Odinofagia	53-71
Dolor Torácico	42-69
Sintomas Nasales	29-69
Mialgias	45
Fiebre	96-100
Rales-sibilancias	80-84
Eritema faringeo	12-73
Adenopatía cervical	18-27

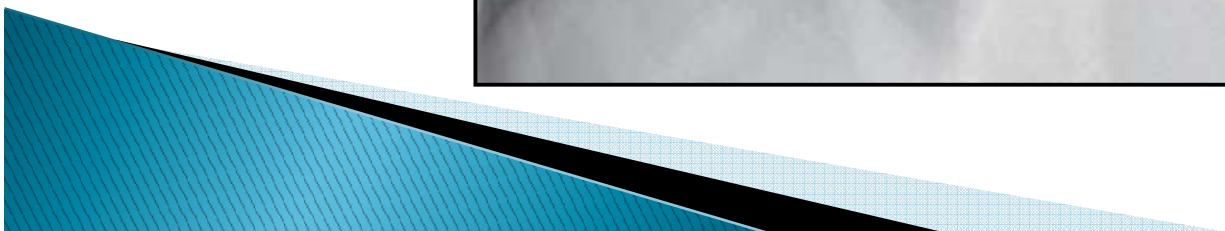
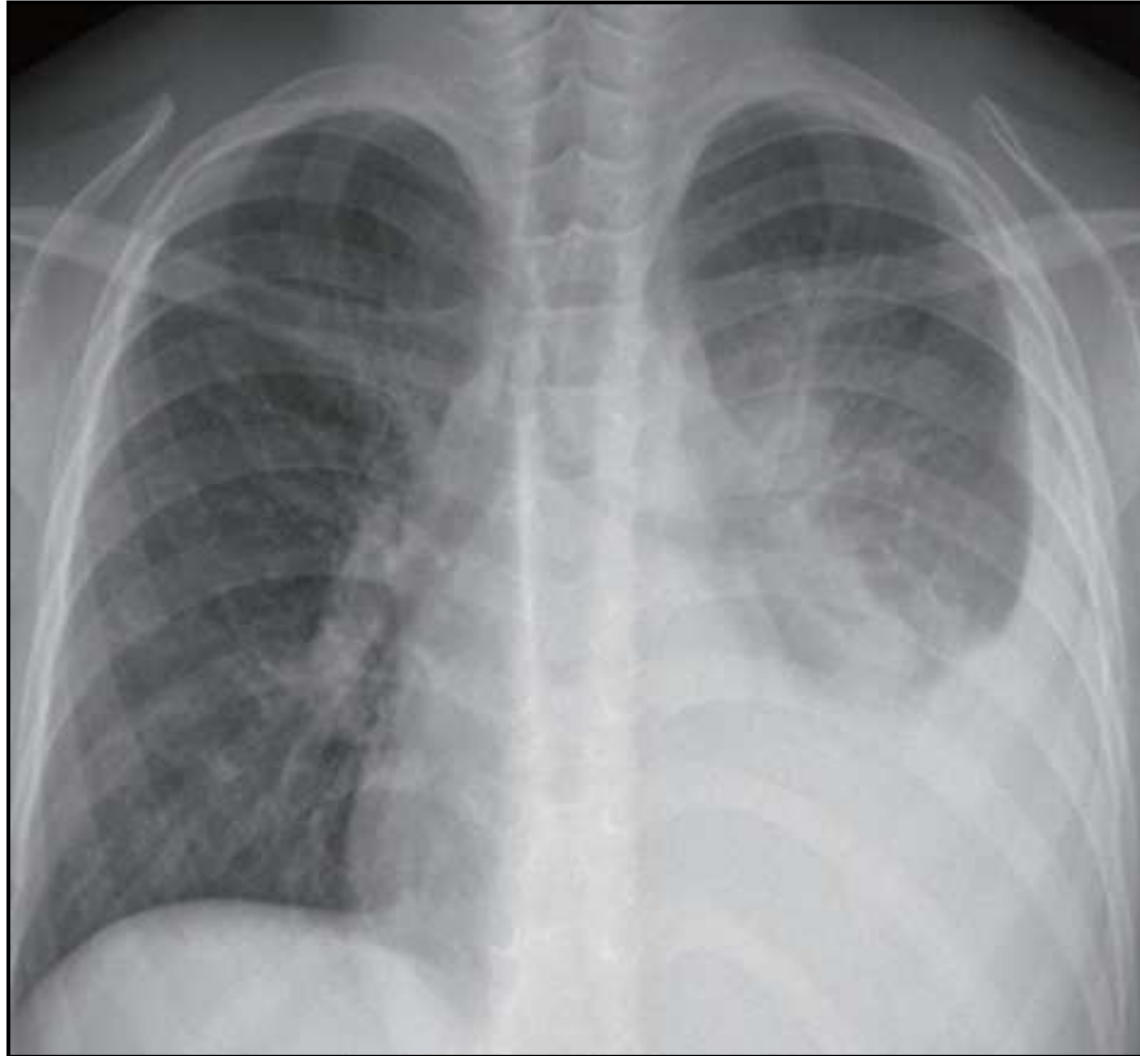
# *Mycoplasma pneumoniae*



# *Mycoplasma pneumoniae*



# *Mycoplasma pneumoniae*



# *Mycoplasma pneumoniae*

## Compromiso extrapulmonar (7-25%)

### Dermatológicos

- Exantemas
- Eritema multiforme
- síndrome de Steven Johnson
- Fenómeno de Raynaud





# *Mycoplasma pneumoniae*



## **Compromiso extrapulmonar**

**Neurológicos:**; Meningitis aséptica; Mielitis; Guillain Barré

Encefalitis (Ellis A.; Garea M.; Canario ME. Sanatorio Mater Dei)

**Cardíacos:** Pericarditis; Miocarditis

Endocarditis ( Flynn L.; Scapini J.; Cadario E. Emerging Infectious Diseases • [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid) • Vol. 14, No. 10, October 2008)

**Hematológicos:** Anemia hemolítica

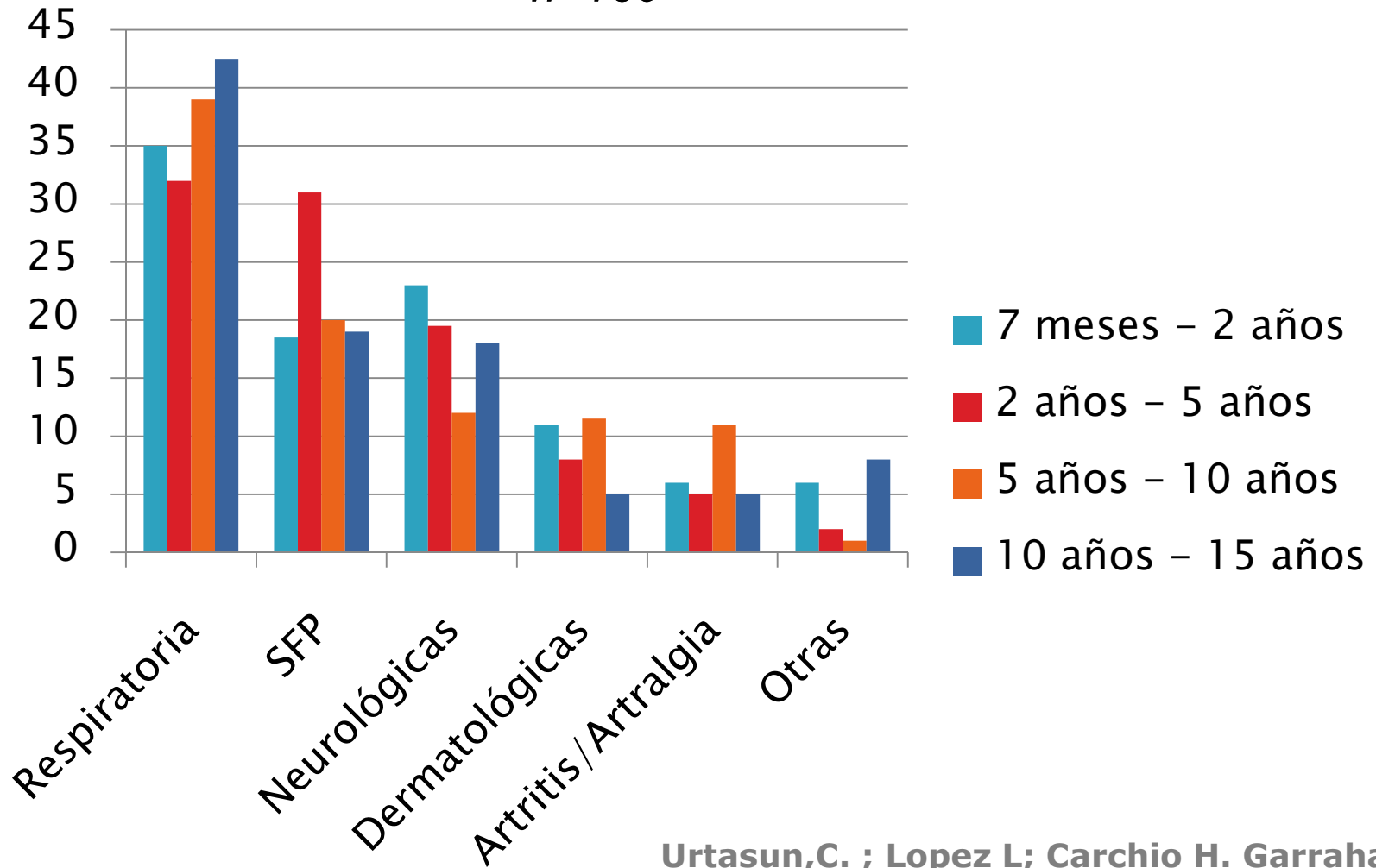
**Renales :** Glomerulonefritis; insuficiencia renal

**Musculoesqueléticos:** Poliartralgias; Artritis; Miositis

**Gastrointestinales** (Pancreatitis; Disfunción hepática)

# Frecuencia de Manifestaciones Clínicas de Acuerdo a la edad

*n=180*



Urtasun,C. ; Lopez L; Carchio H. Garrahan  
Med. Infantil Vol XVI N°3 Sep. 2009

# *Mycoplasma pneumoniae*



## **Directo:**

- Microorganismo: Aislamiento
- Antígenos (EIA)
- Ácido Nucleico (PCR)

## **Diagnóstico**



## **Indirecto:**

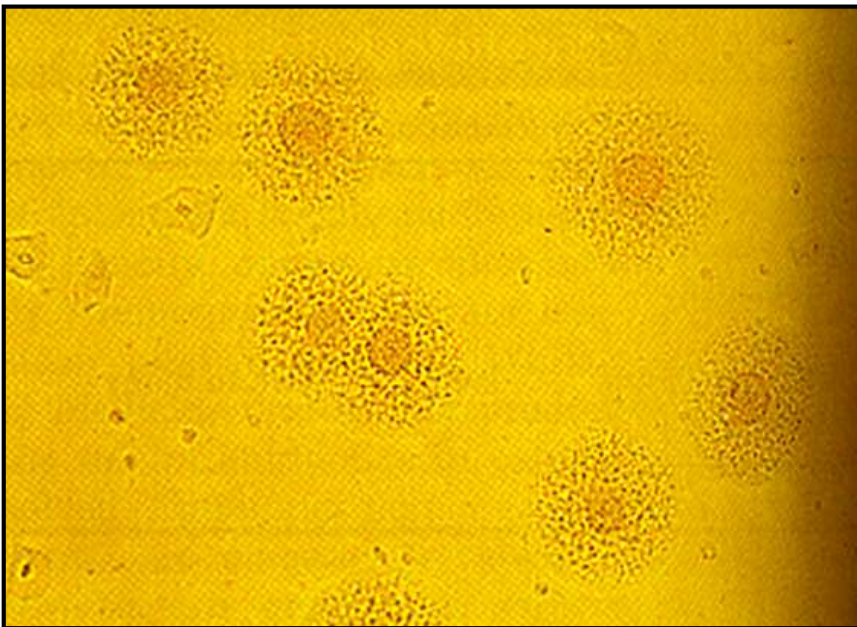
- Anticuerpos (FC;IFI;;ELISA)

# *Mycoplasma pneumoniae*

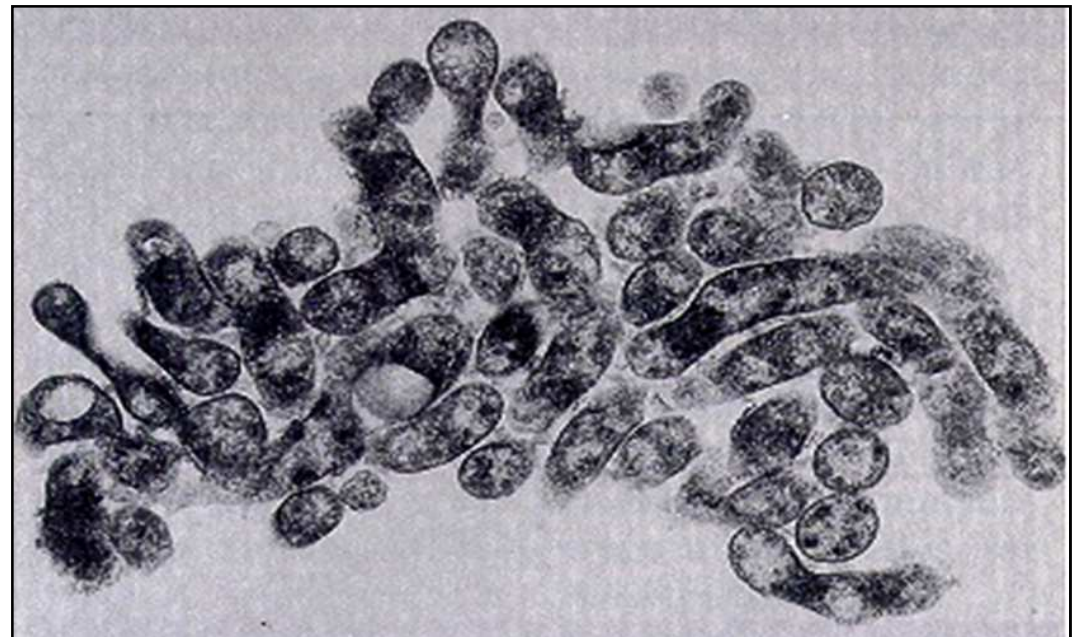


## Métodos directos

**cultivo**



**Microscopia electrónica**



# Mycoplasma pneumoniae



## CUADRO I - DIAGNOSTICO MICROBIOLÓGICO DE INFECCIONES POR M. PNEUMONIAE

### DIRECTO (escaso valor práctico por su lentitud)

*Muestras: esputo, líquido pleural, etc.*

*Cultivo: (lento: 2 a 3 semanas)*

#### Identificación

Hemadsorción y hemólisis de hematies de cobayo

Fermentación de glucosa

Ausencia de inhibición por azul de metileno

Inmunofluorescencia directa

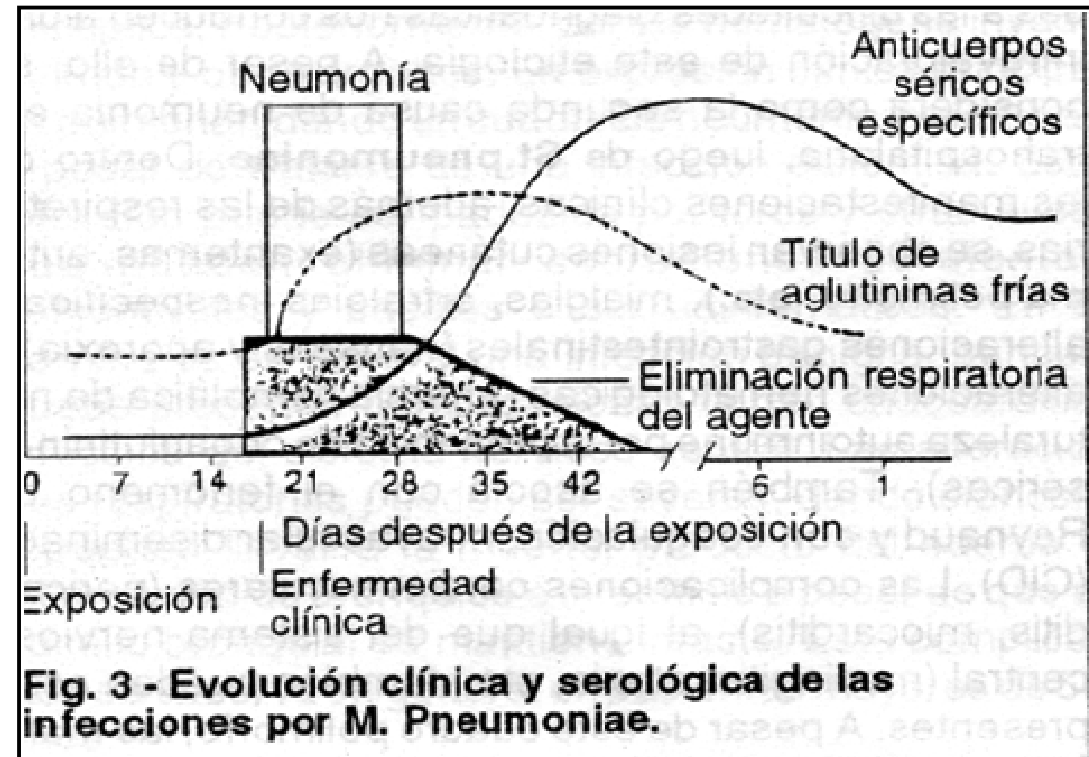
### INDIRECTO (mayor valor práctico)

*Aglutininas frías (50%) (hematies 0/+4°C/18 h)*

#### Seroconversión

Fijación de complemento

ELISA

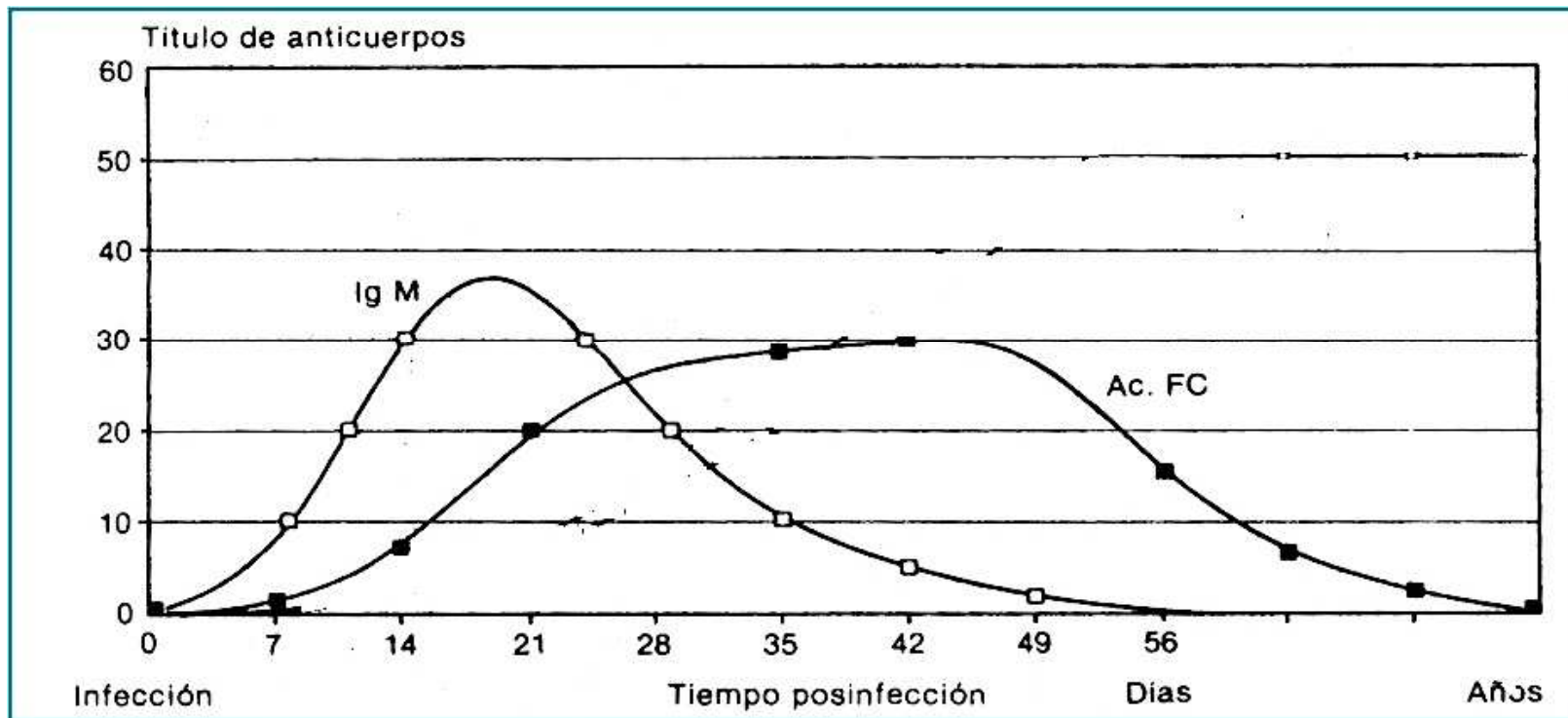


Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

Editores: Emilia Cercenado y Rafael Cantón

# *Mycoplasma pneumoniae*

## Anticuerpos



# *Mycoplasma pneumoniae*

## Detección de ácidos nucleicos



### Técnicas moleculares:

PCR (Citoadhesina p1)



PCR + hibridación



*Nested* PCR (P1); NASBA(16SrRNA)



Multiplex PCR



Real-time PCR(P1)

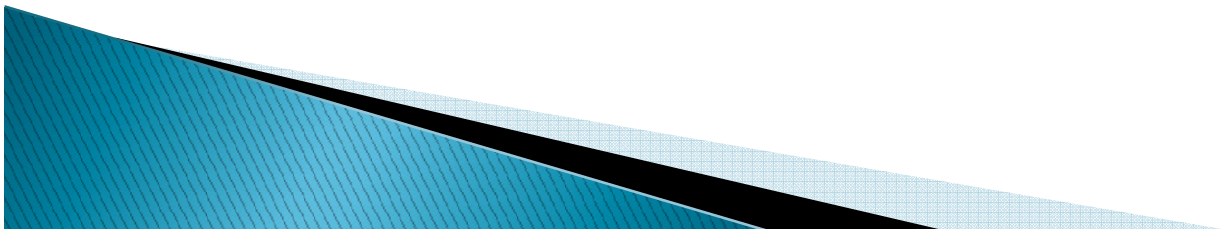
# *Mycoplasma pneumoniae*

## Detección de ácidos nucleicos.



- ▶ ***Nested PCR***
- ▶ ***Amplifica Citoadhesina P<sub>1</sub>***
- ▶ 1era ronda : 285 pb
- ▶ 2da ronda : 107 pb

\*\*Talkington DF, et all. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection in autopsy and open-lung biopsy tissues by nested PCR. *J Clin Microbiol*, 1998; 36:1151-53.





## Muestras para el diagnóstico de *M. pneumoniae* en infecciones respiratorias y extrapulmonares

Muestras	PCR	AC	Conservación.
▶ HN, HF	+	-	a 4°C ó -85°C
▶ ANF	+	-	idem
▶ Esputo	+	-	idem
▶ BAL	+	-	idem
▶ Biopsias	+	-	idem
▶ LCR	+	-	idem
▶ 1º suero (agudo) -		+	S/ Tpo a 4°C o -20°C
▶ 2º suero (>15 d) -		+	idem

# Ventajas y desventajas de los diferentes métodos

Métodos	Ventajas	Desventajas
<u>Cultivo</u>	Permite efectuar estudios posteriores (sensibilidad a los ATB, secuenciación, etc.)	Medios complejos, baja sensibilidad, respuesta tardía (Centros de referencia)
<u>Detección de antígeno</u>	EIA = sencillos y rápidos, resultado precoz, baja complejidad.	Reactividad cruzada, baja sensibilidad ( $10^3$ - $10^4$ ufc/ml)
<u>Detección de anticuerpos</u>	Más sensible que el cultivo, baja complejidad.	Persistencia de IgG (1 año o +), IgM (45 días ;60 día) reactividad cruzada. Uso limitado en niños < 1 año
<u>Detección de ácidos nucleicos</u>	Resultado precoz, específico, sensible.	Portación asintomática, laboratorio acondicionado

# Enfermedades respiratorias y extrapulmonares por *Mycoplasma pneumoniae*

## ETAPA AGUDA

### Enf. Respiratorias

#### Tipos de Muestras

**Respiratorias:** Periodo agudo. ANF; Esputo; HN y HF; AT; LP; BP.

**Extrapulmonares:** Periodo agudo. En alteraciones del SNC: respiratoria + Sangre entera en tubo seco nuevo+ LCR

**Otras patologías:** Respiratoria+ sangre entera en tubo seco + biopsia o punción del órgano afectado

1° Suero



Detección de anticuerpos  
*M. pneumoniae*  
IFI-IgM  
(+) confirmatorio



Detección de genoma  
*M.pneumoniae* Nested PCR (+)  
Confirmatorio

# *Mycoplasma pneumoniae*

## Interpretación del Diagnóstico de Laboratorio



***Enf. respiratorias por M.pneumoniae***

**IgM (+) EIA confirmado.**

**IgG conversión/ cuadruplicación: confirmado.**

**PCR (+) confirmado.**

La PCR detecta la presencia de material genético en las muestras respiratorias.

Asociado a una serología positiva para anticuerpos de fase aguda (IgM)

asegura el diagnóstico etiológico en infecciones respiratorias por *M. pneumoniae*

# *Mycoplasma pneumoniae*

## Interpretación del Diagnóstico de Laboratorio



### Alteraciones del SNC

- ▶ IFI-IgM (+) / PCR (LCR) (+) **confirmado**
- ▶ IFI-IgM (+) / PCR (HNF) (+) / PCR (LCR) (-) **probable**
- ▶ IFI-IgM (+) / PCR (HNF) (-) / PCR (LCR)(-) **posible**

### Otras enf. NO respiratorias

- ▶ IFI-IgM (+) / PCR(biopsia o sangre entera)(+) **confirmado**

# *Mycoplasma pneumoniae*



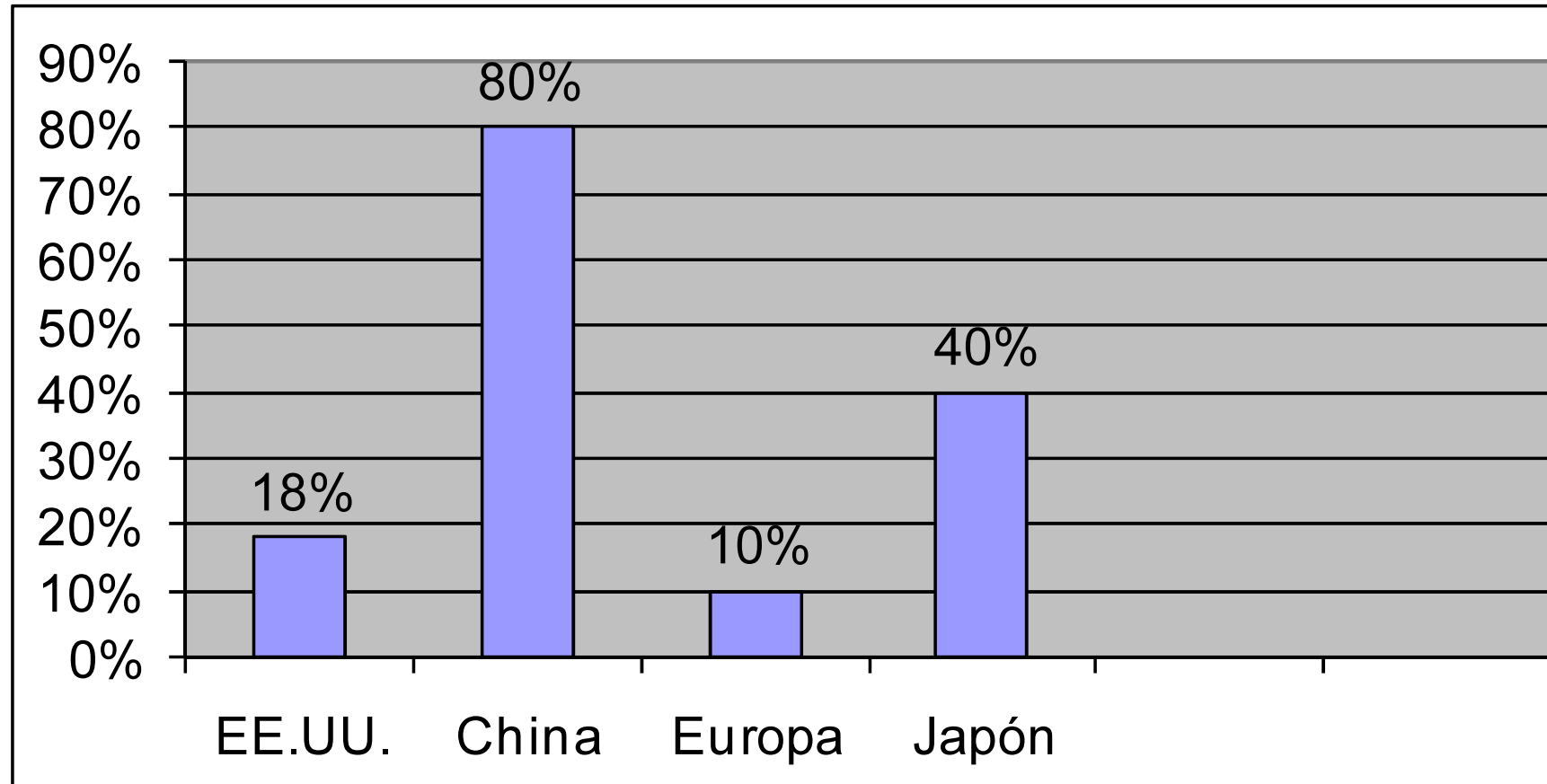
## Tratamiento

ANTIBIÓTICOS		DOSIS	DURACIÓN
<b>Electivo</b>	Eritromicina	40mg/Kg/día	10 días
	Azitromicina	10 mg/kg el 1º día y 5 mg/kg por 4 días	5 Días
	Claritromicina	15mg/Kg/día	10 días
<b>Alternativa</b>	Tetraciclinas	20 a 50mg/Kg/día	10 días
	Doxiciclina	2 a 4 mg/Kg/día	10 días
	Fluoroquinolonas		

# Estudios clínicos de tratamiento en Inf. por *Mycoplasma pneumoniae* en niños

Autor	Nº de casos	Esquema de tratamiento	Resultados
Block	69	Claritromicina versus Eritromicina por 14 días	Comparables
Wubbel	12	Azitromicina 5 días versus Eritromicina 10 días	Comparables
Harris	124	Idem	Menor erradicación con eritromicina (67%) que con azitromicina (100%)

## Resistencia a macrólidos en infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*



Ferguson G.; *Journal of Medical Microbiology* (2013), 62, 1876–1882



**MUCHAS GRACIAS!!**

**[calvarimiriam@yahoo.com.ar](mailto:calvarimiriam@yahoo.com.ar)**

