



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

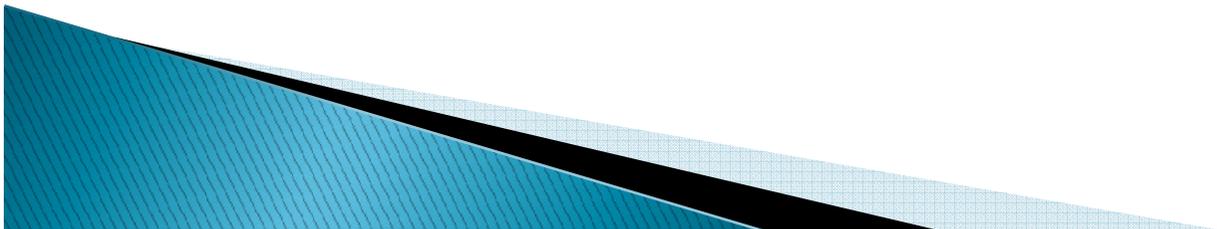
- **1989** fue descrita la primera especie de Mycoplasma y fue aislado de una pleuroneumonía de un bovino.
- **1944** se identificó un microorganismo (llamado entonces como Agente Eaton) como causa principal de la neumonía atípica
- **1960** Se lo identificó como un patógeno que carecía de pared celular
- **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



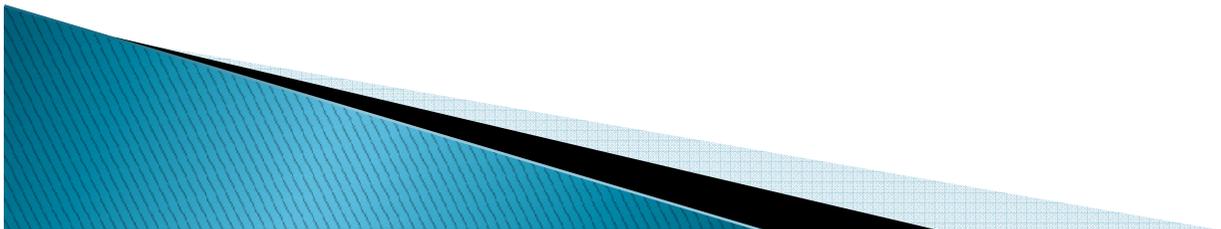
Ausencia de pared celular:

Resistentes a antibióticos betalactámicos

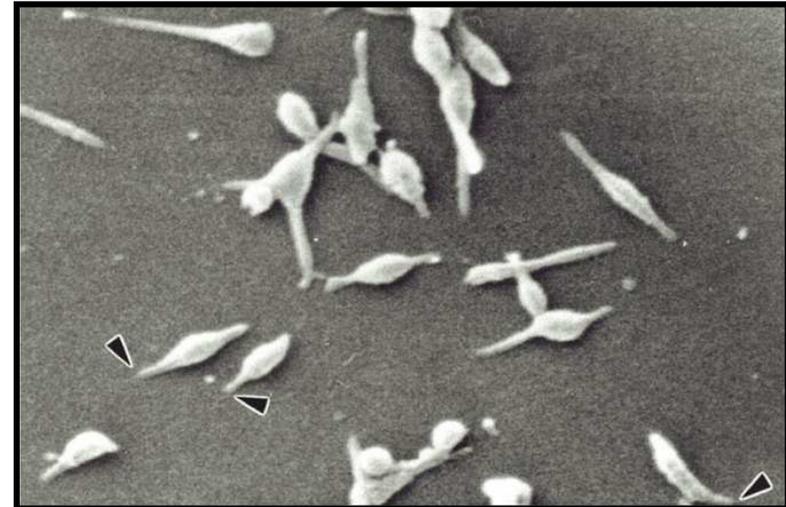
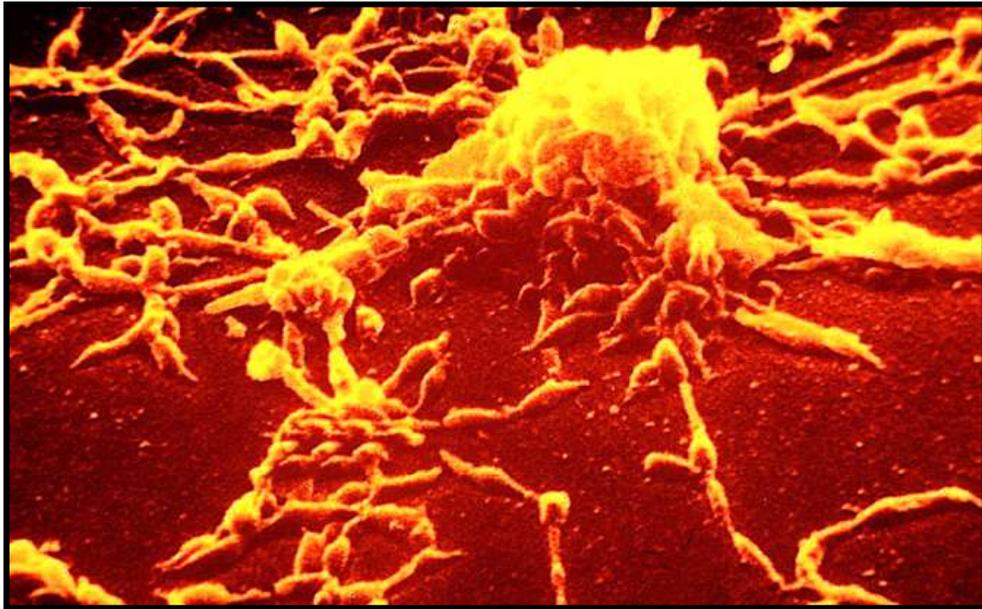


Genoma pequeño:

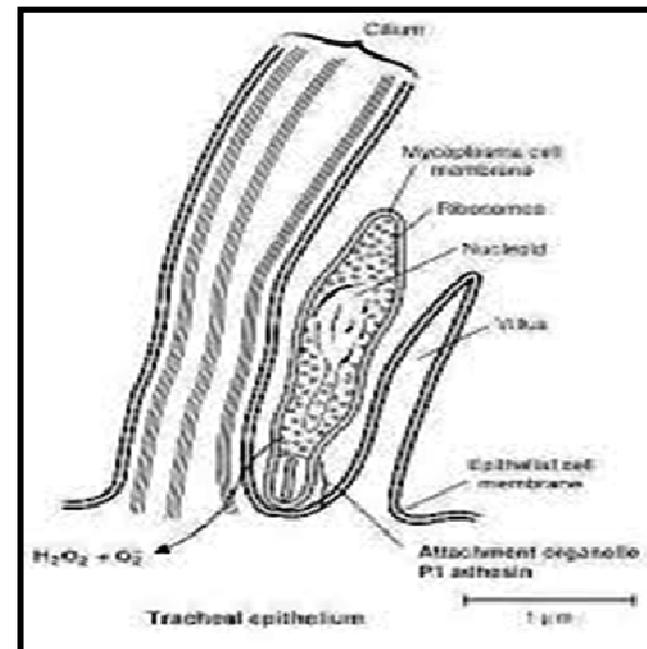
Carecen de la capacidad de sintetizar precursores para la biosíntesis de proteínas y ácidos nucleicos



Mycoplasma pneumoniae



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

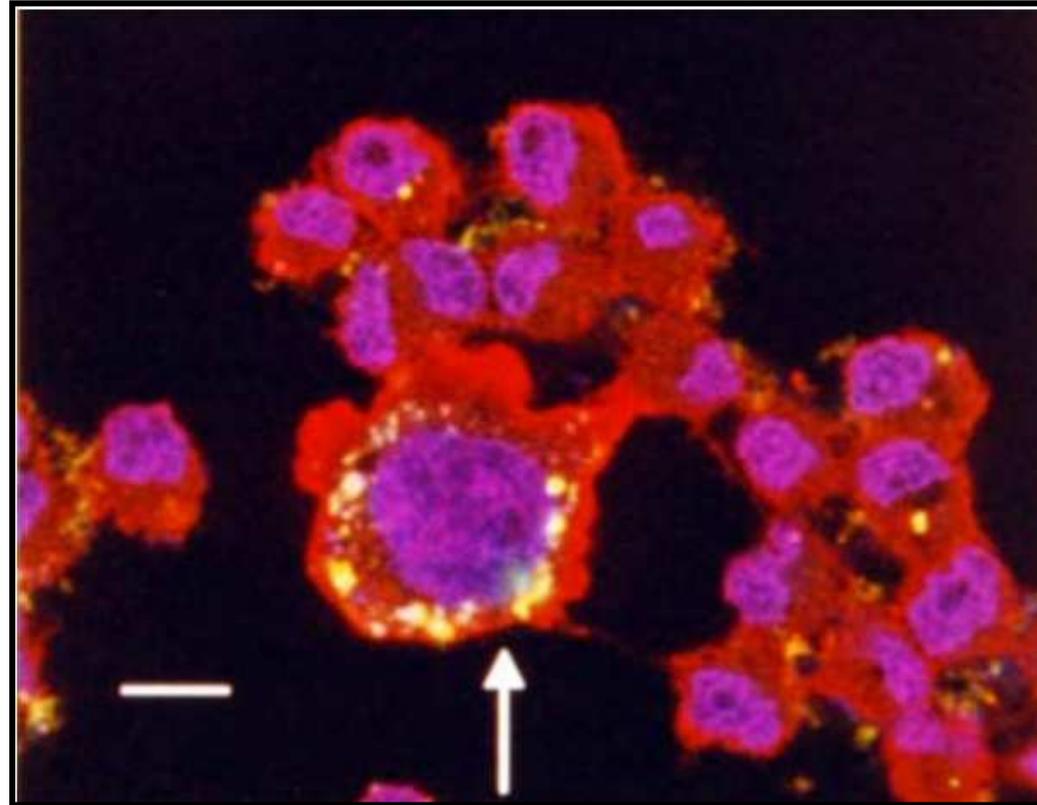


Mycoplasma pneumoniae



Unión a receptores de célula huésped

Mycoplasma pneumoniae



Localización intracitoplásmica de *M. pneumoniae*

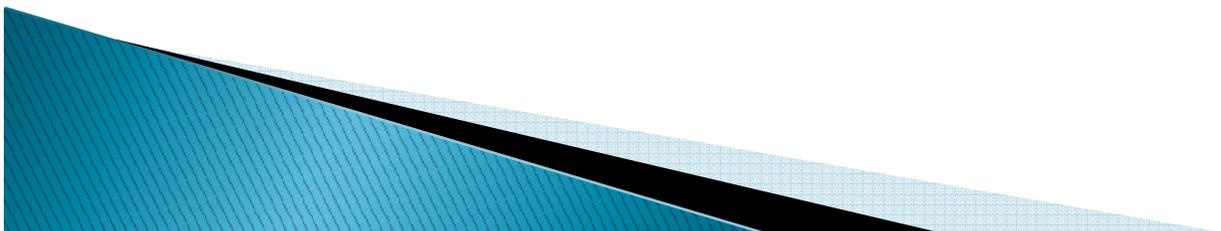
Mycoplasma pneumoniae



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

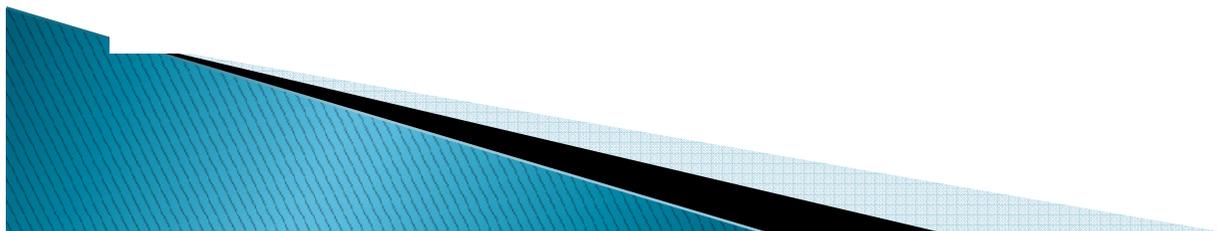


Mycoplasma pneumoniae



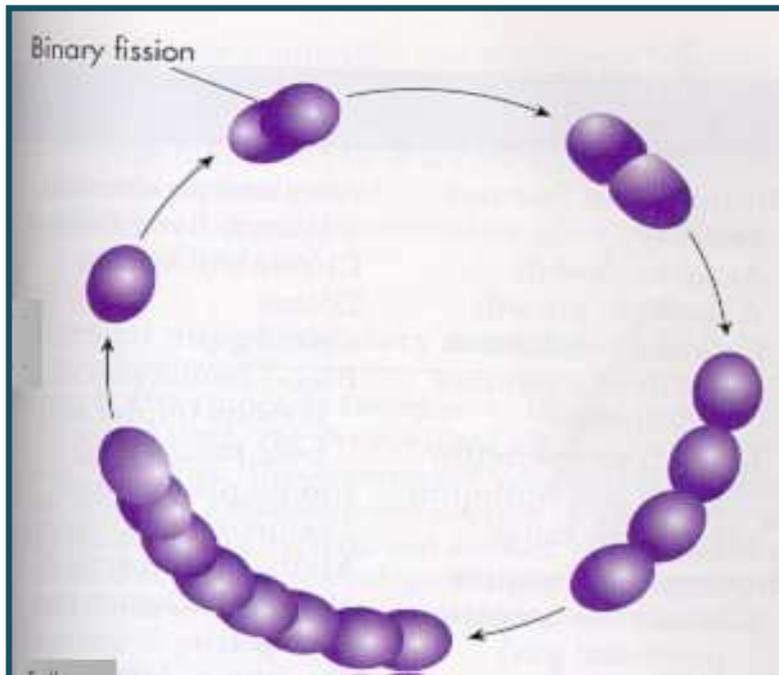
Efectos inmunomodulatorios

- ▶ Activa macrófagos, Linfocitos B y T
- ▶ Estimula la producción de citoquinas (IL1 β ;TNF α ;IFN γ ;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.

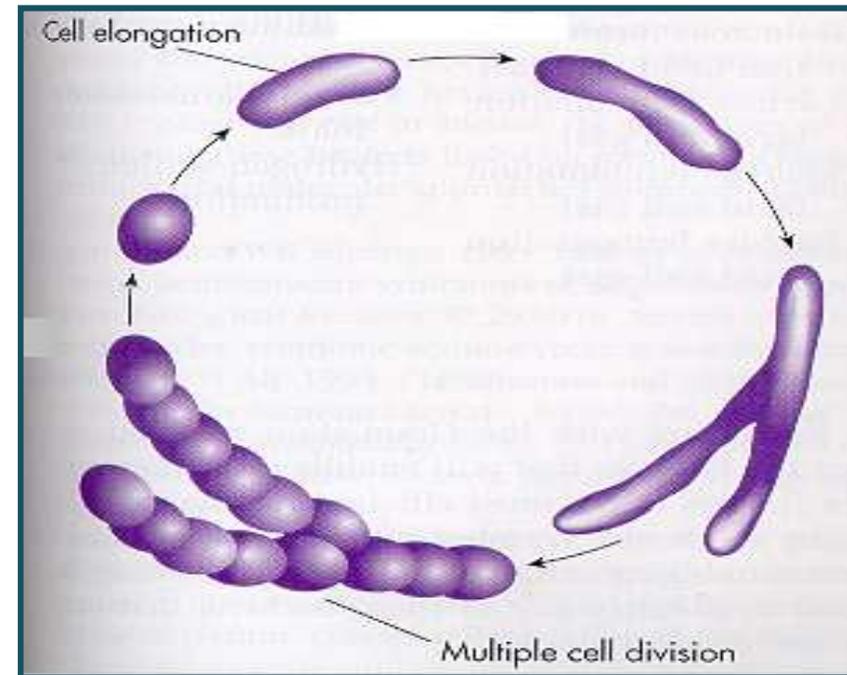


Mycoplasma pneumoniae

Fisión binaria (sup. a 6 hs)



Elongación y división celular



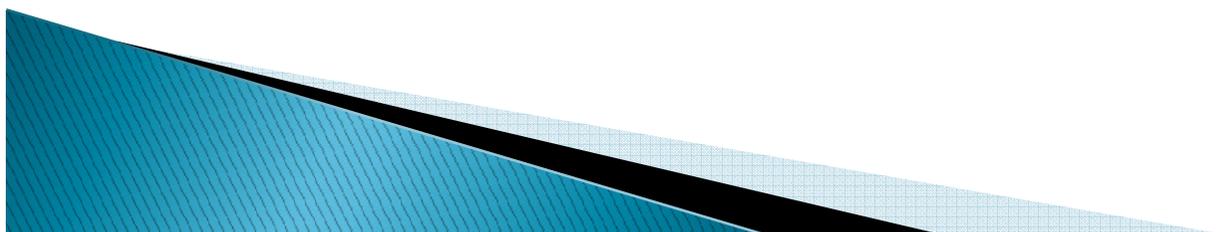
Replicación de *M. pneumoniae*

Mycoplasma pneumoniae

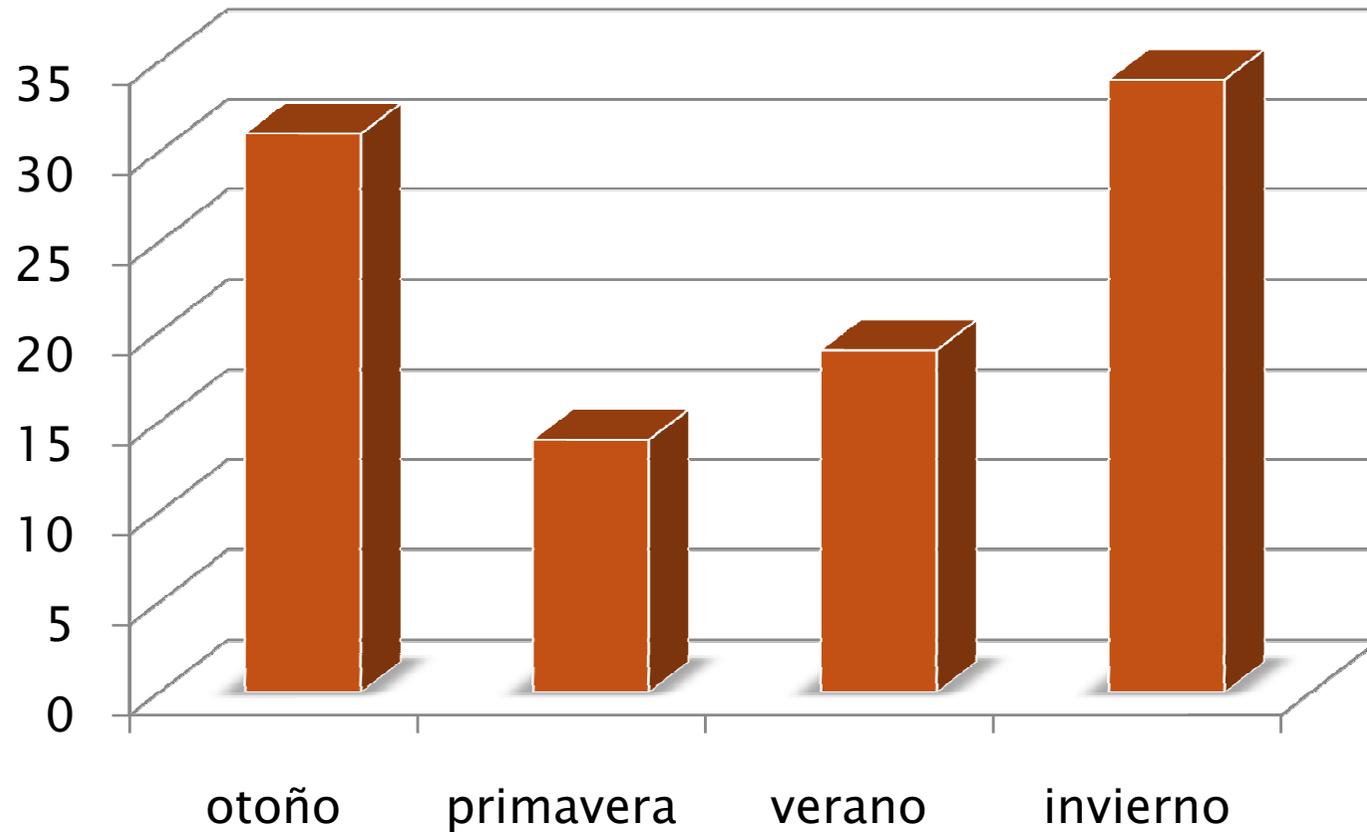


Epidemiología

- 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

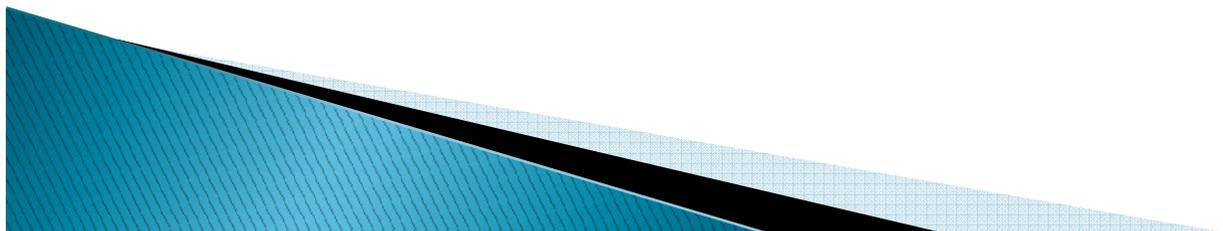


Prevalencia:

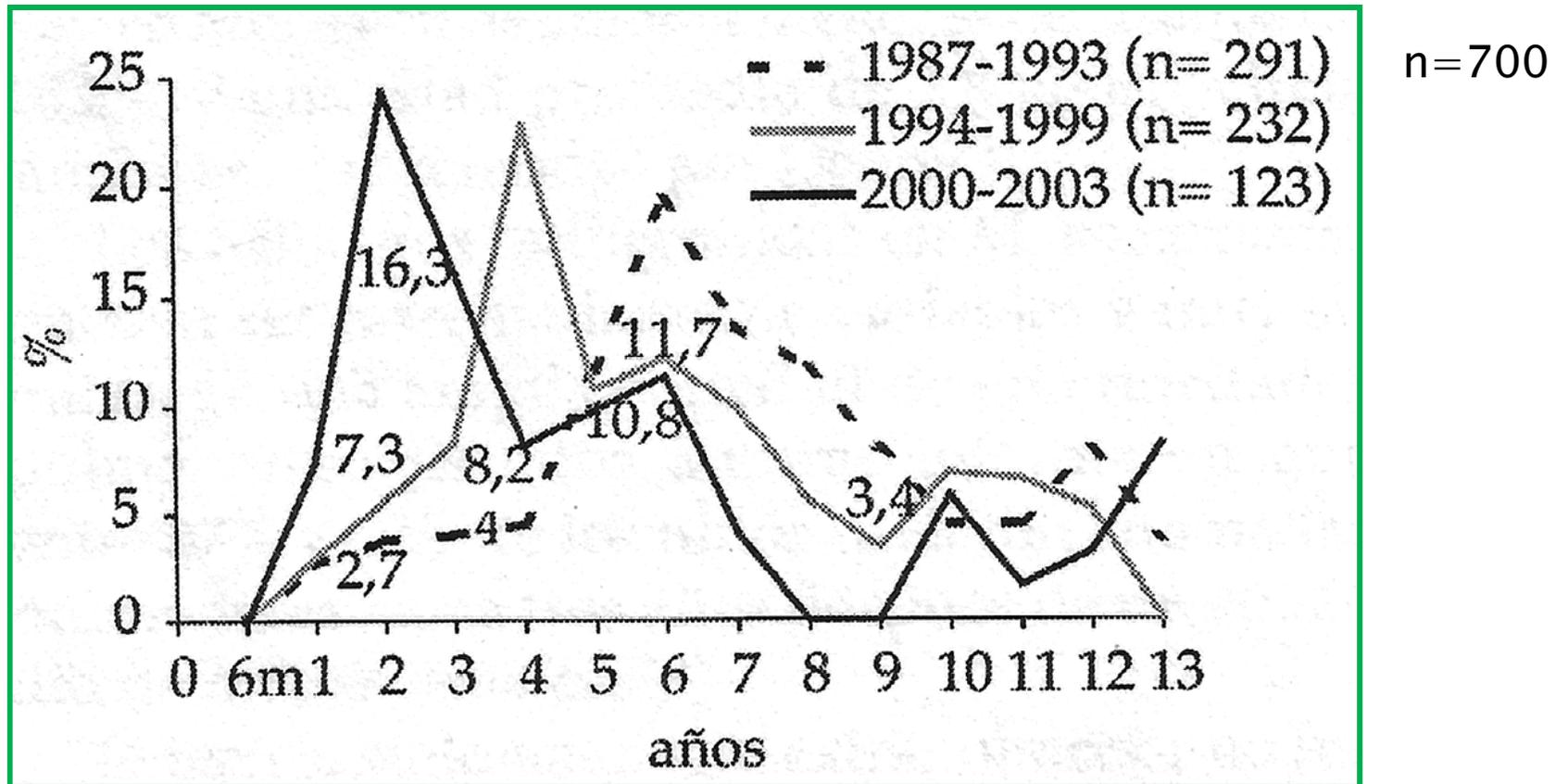
- **En EEUU:** 15 al 20% de los casos de neumonía
- **En Argentina:** 15,2% de los casos de neumonía (Ferrero F, Arch.Argent. Pediatr 2000; 98(1): 12).

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



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

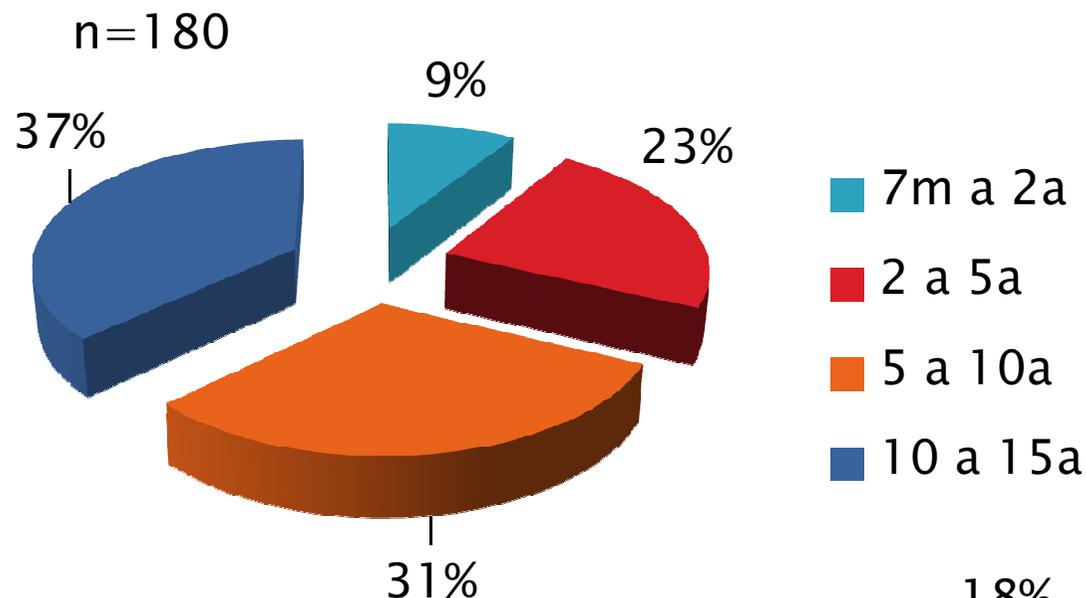
Variable	IgM Mycoplasma pn. (+)		
Variable	X	(DE)	Mediana
Años	2.8	2.8	2
Días de enfermedad previos al ingreso	10.2	8.4	7
Velocidad de eritrosedimentación (mm/1 h)	26.5	23.7	18.5
Neutrófilos inmaduros (%)	0.5	0.5	0

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

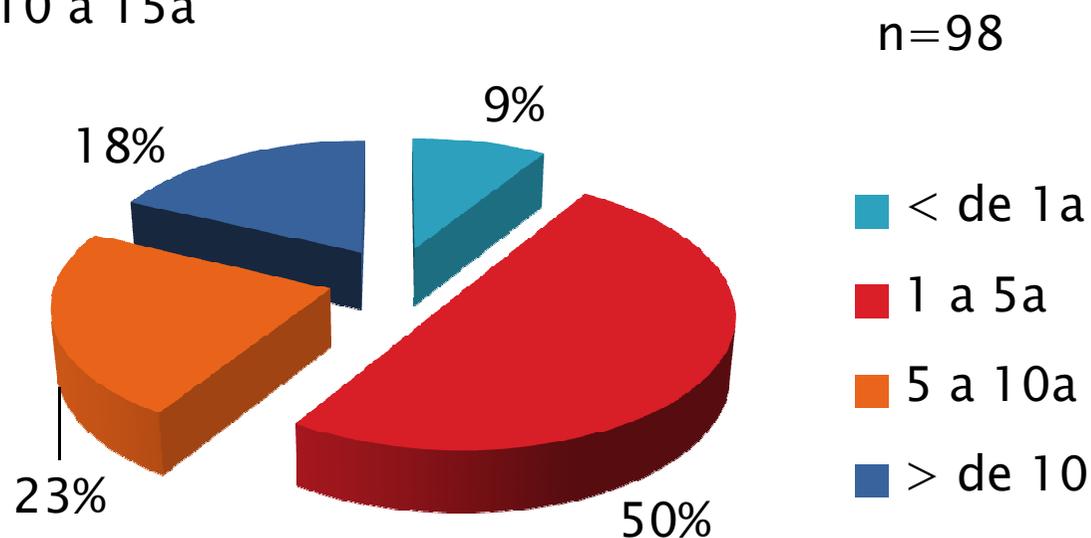
Mycoplasma pneumoniae



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

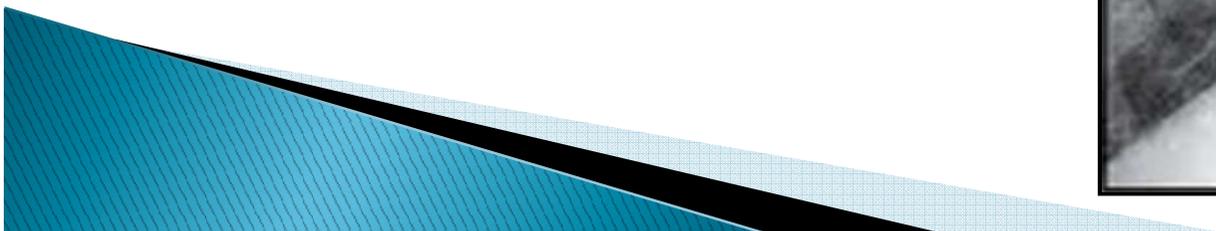
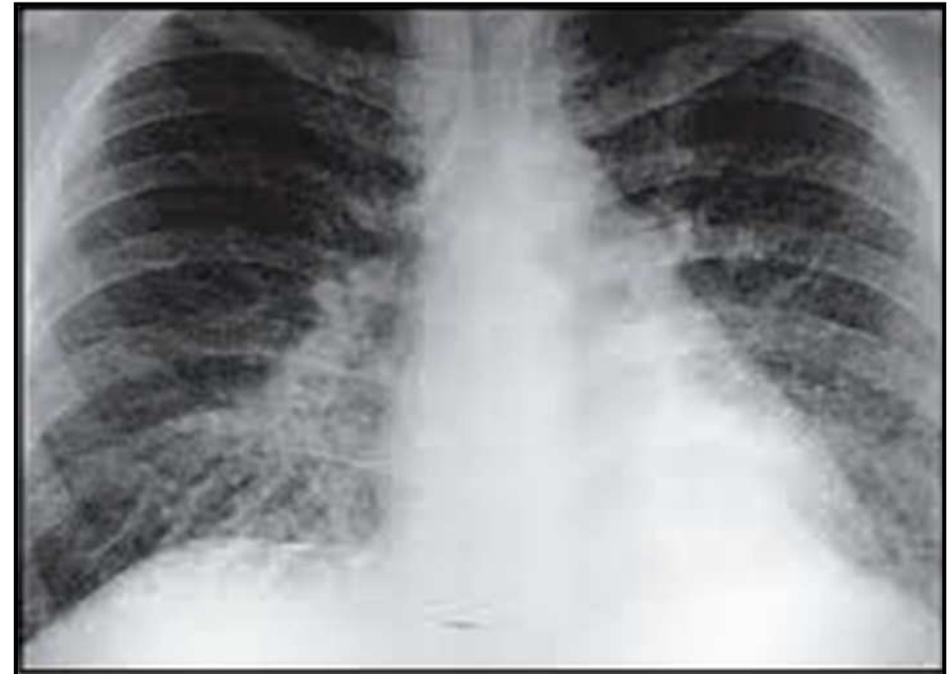
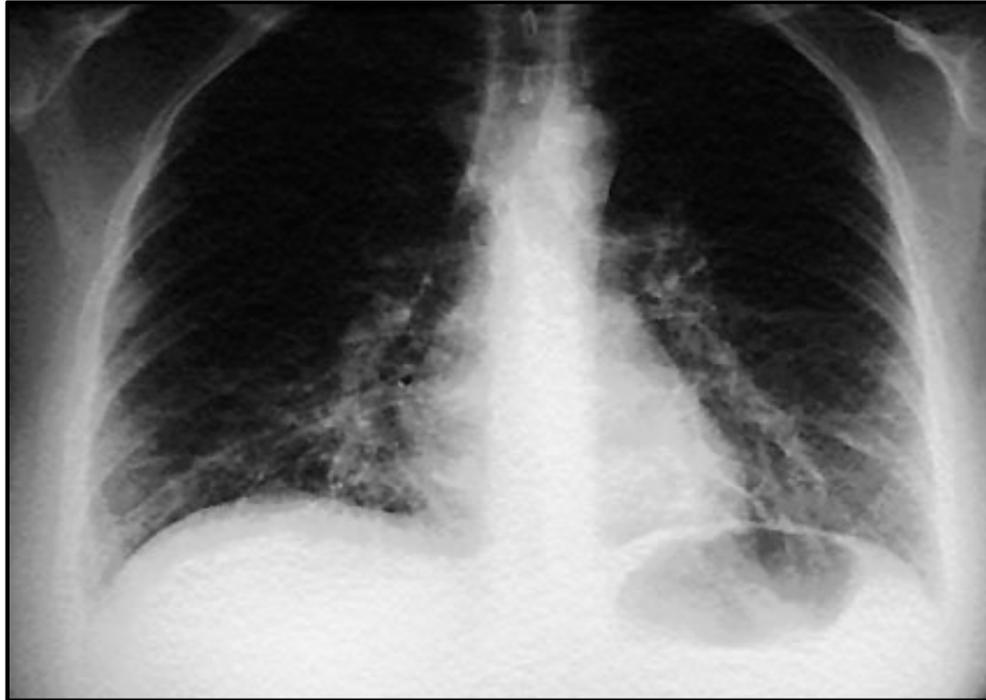
Mycoplasma pneumoniae



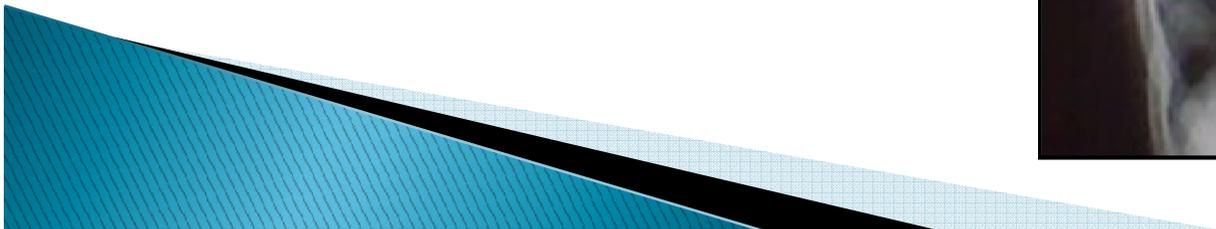
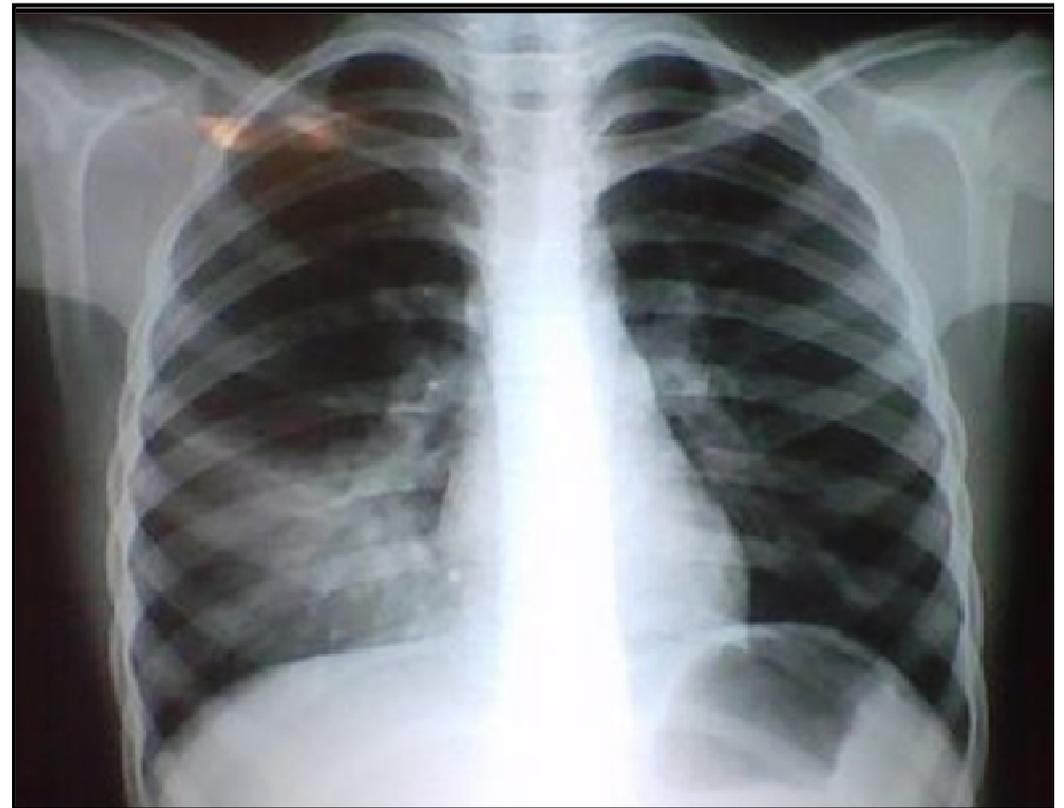
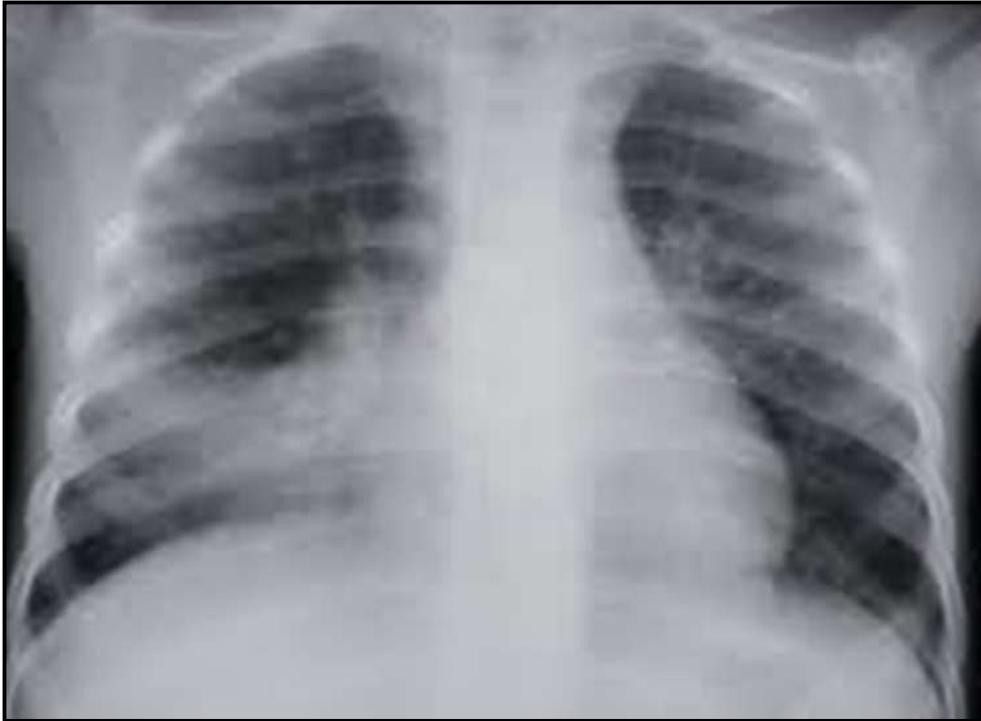
Frecuencia de hallazgos clínicos en infección por *M. pneumoniae*

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

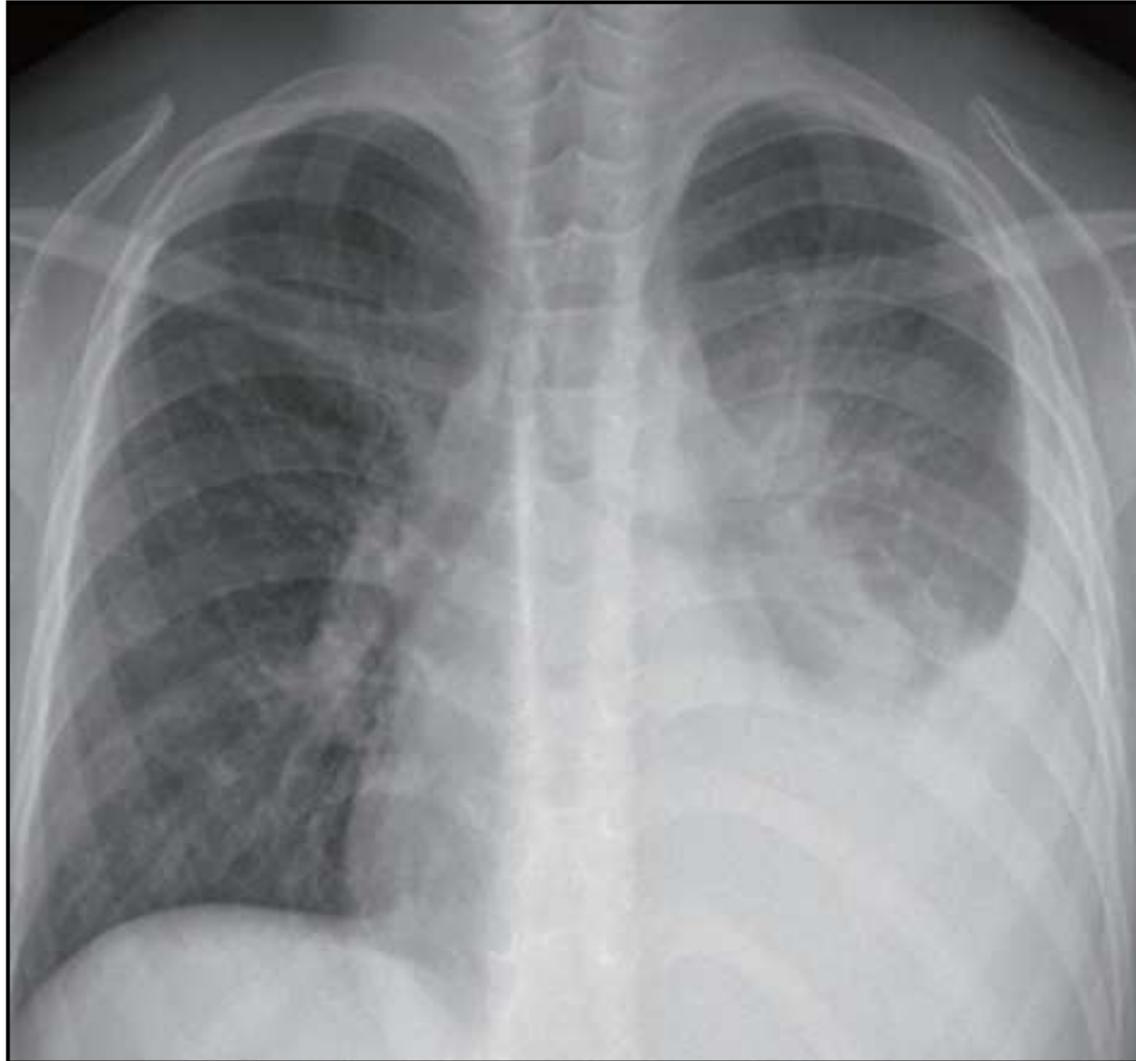
Mycoplasma pneumoniae



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 • Vol. 14, No. 10, October 2008)

Hematológicos: Anemia hemolítica

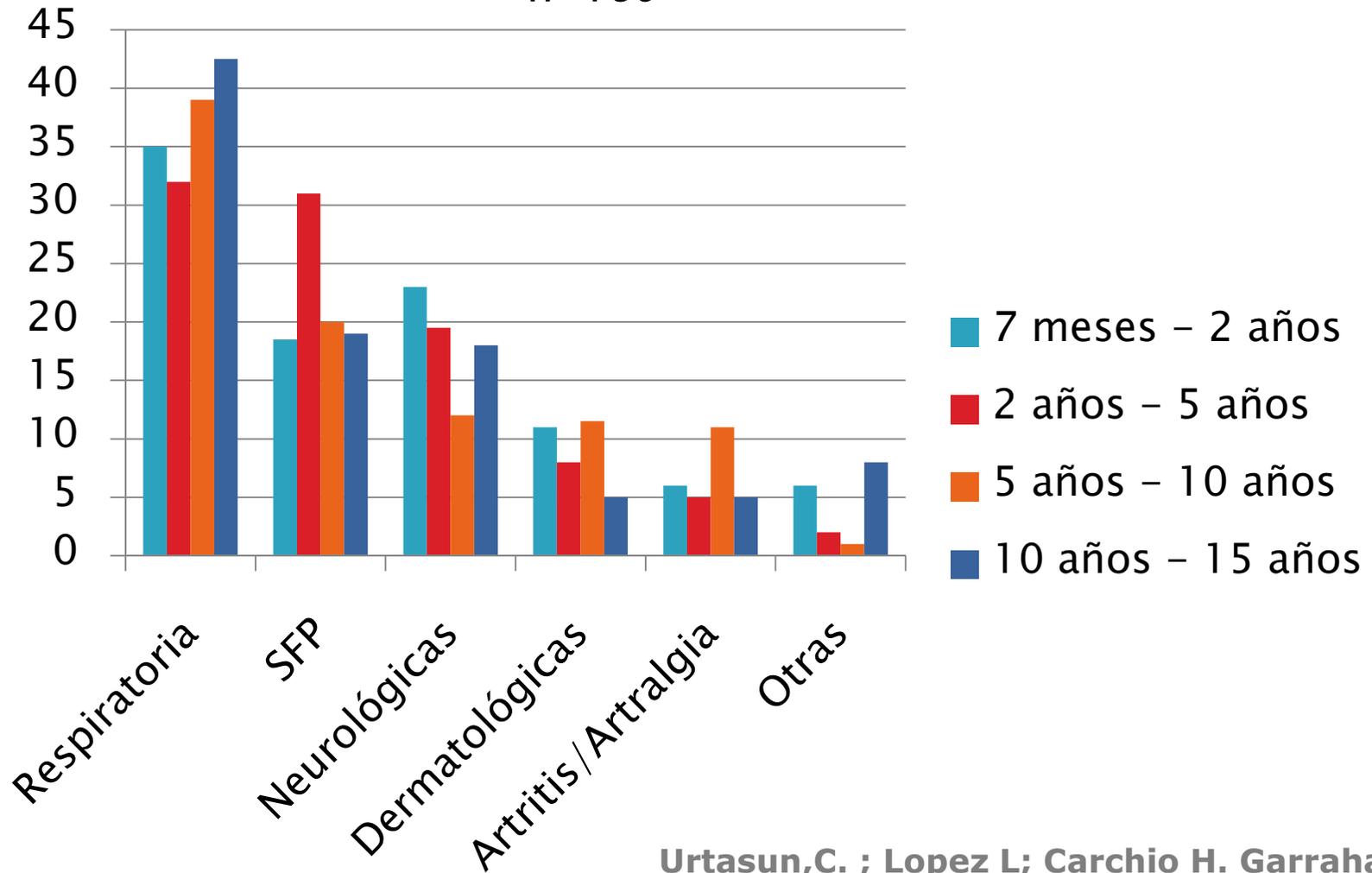
Renales : Glomerulonefritis; insuficiencia renal

Musculoesqueléticos: Poliartralgias; Artritis; Miositis

Gastrointestinales (Pancreatitis; Disfunción hepática)

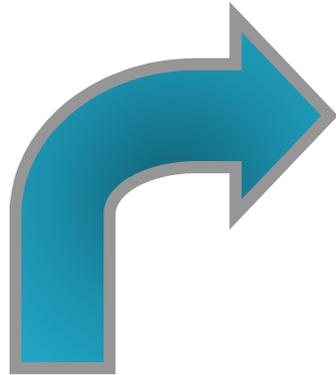
Frecuencia de Manifestaciones Clínicas de Acuerdo a la edad

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:

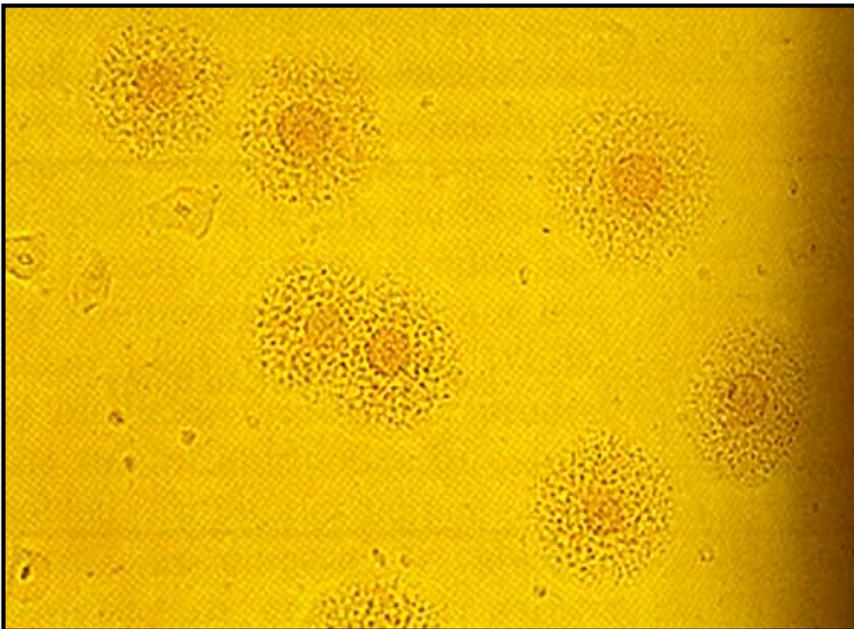
- Anticuerpos (FC;IFI;;ELISA)

Mycoplasma pneumoniae

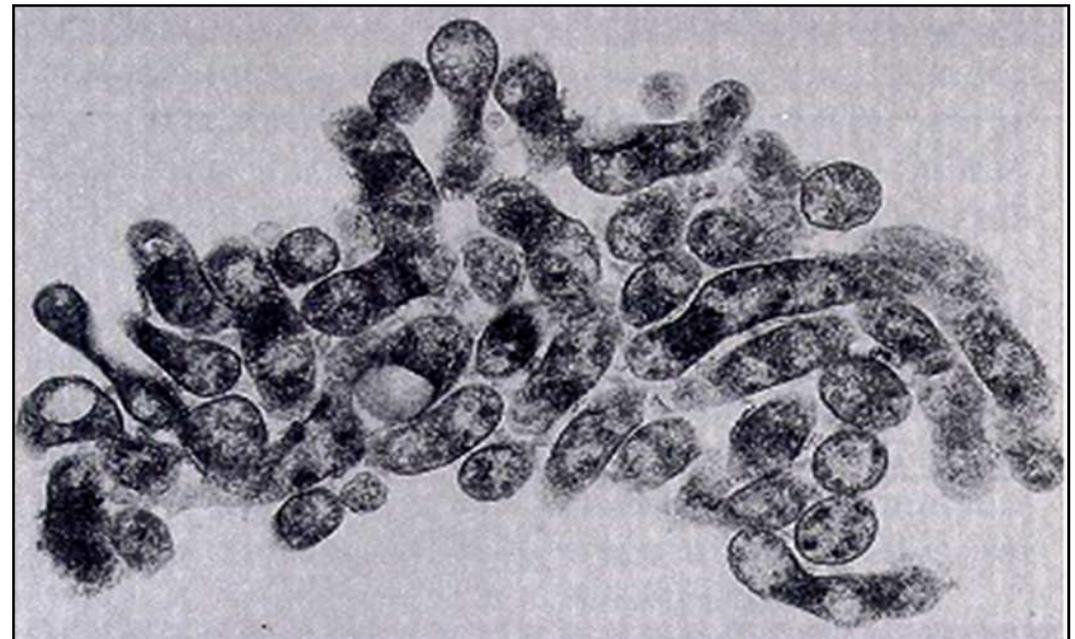


Métodos directos

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

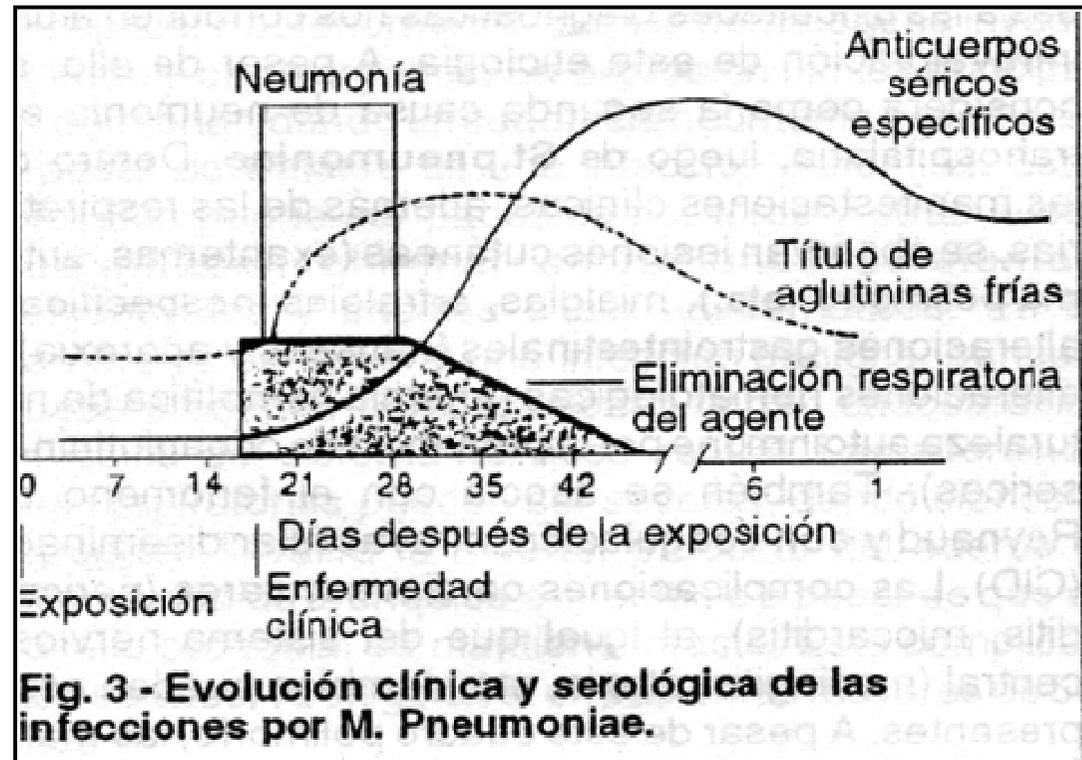
INDIRECTO (mayor valor práctico)

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

Seroconversión

Fijación de complemento

ELISA

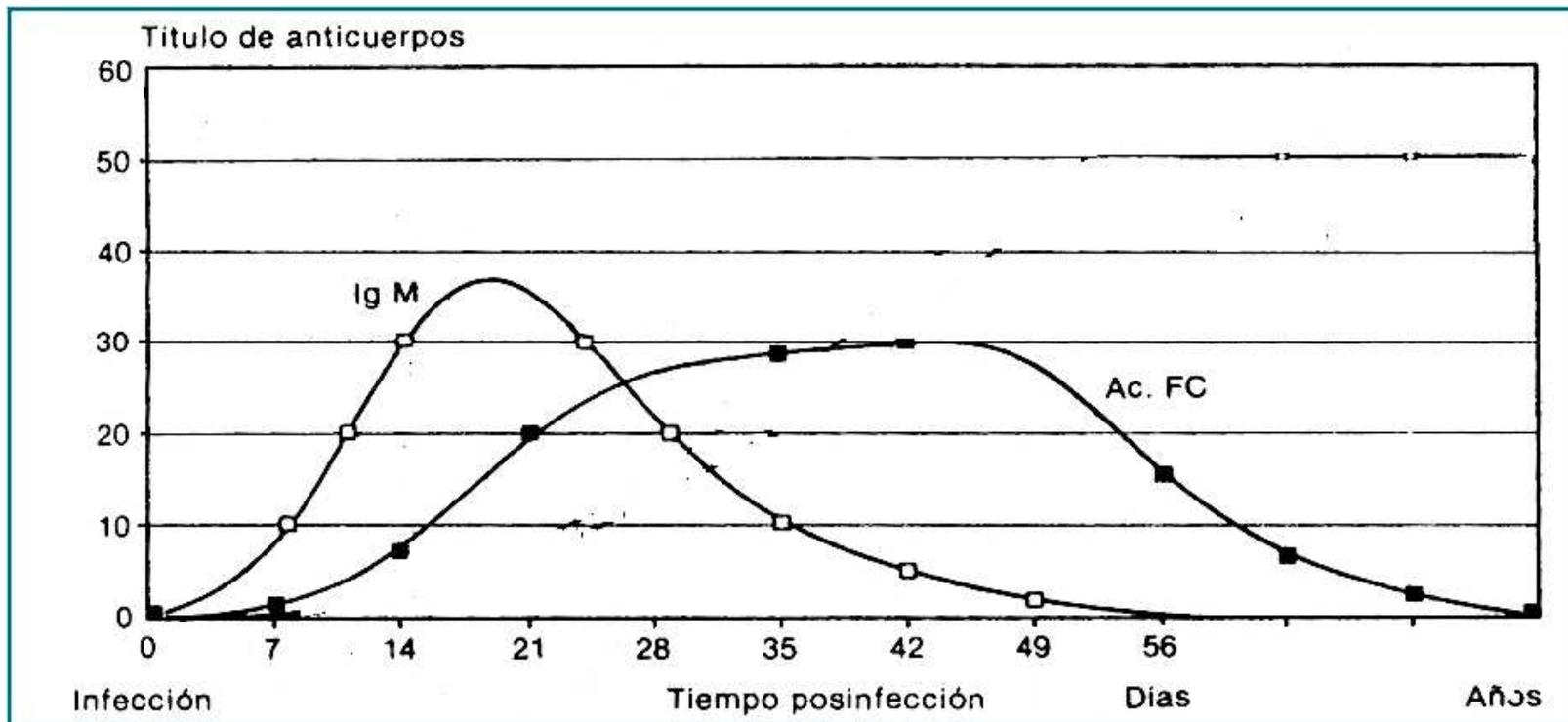


Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

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)

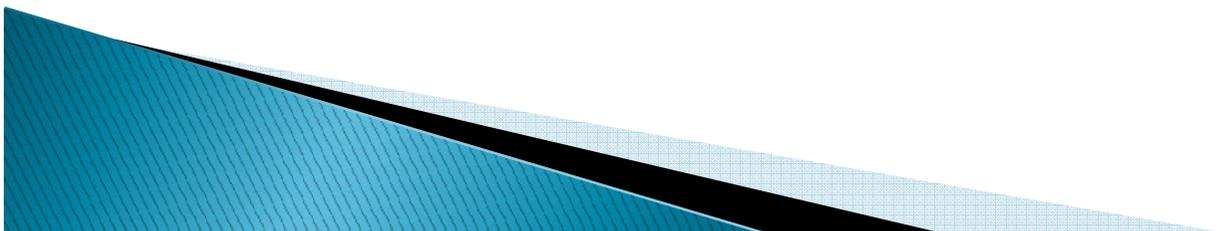
Mycoplasma pneumoniae

Detección de ácidos nucleicos.



- ▶ ***Nested PCR***
- ▶ ***Amplifica Citoadhesina P₁***
- ▶ 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
▶ 1ºsuero (agudo) -		+	S/ Tpo a 4°C o -20°C
▶ 2ºsuero (>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.

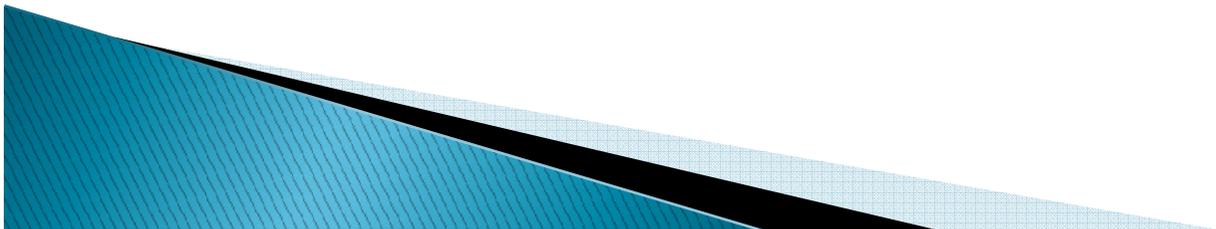
IgG conversión/ cuadruplicación: confirmado.

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

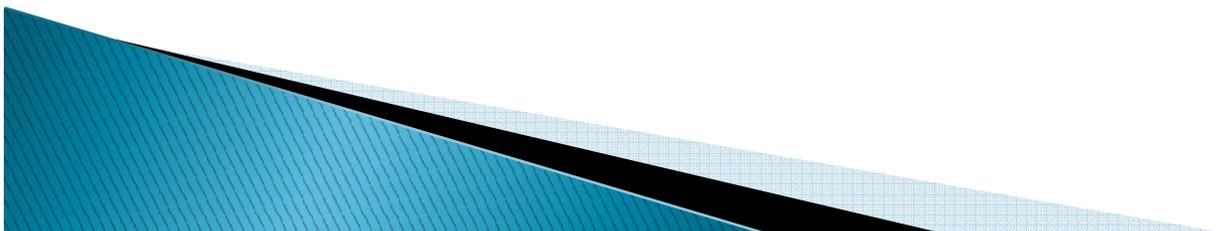


Alteraciones del SNC

- ▶ 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



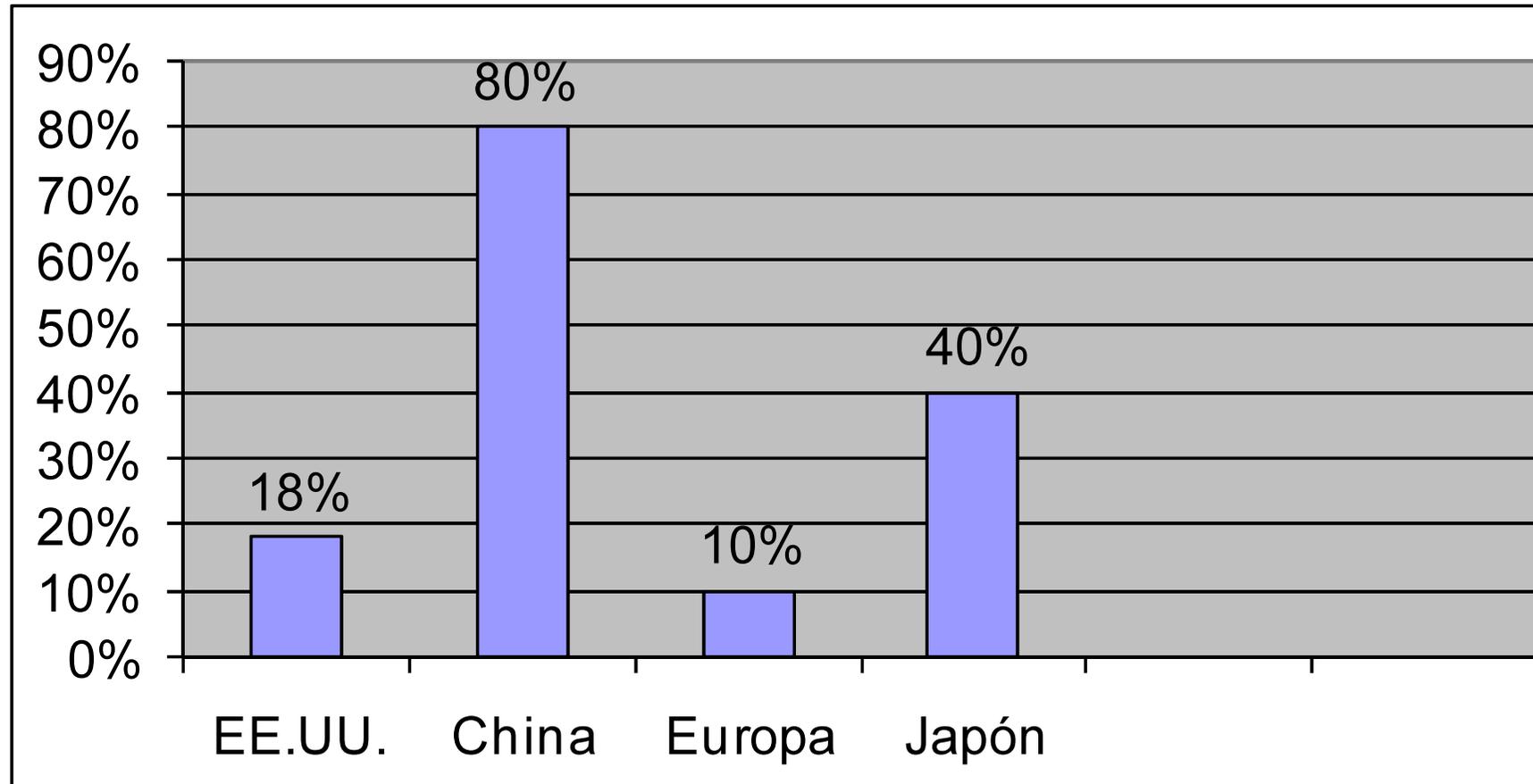
Tratamiento

ANTIBIÓTICOS		DOSIS	DURACIÓN
Electivo	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
Alternativa	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

