

CONSUELA ADAM<sup>1</sup>, RODICA SELEVESTRU<sup>1,2</sup>, IANOȘ ADAM<sup>1</sup>, LIUBA NEAMȚU<sup>3</sup>, SVETLANA ȘCIUCA<sup>1,2</sup>

## INFECȚIA CU *MYCOPLASMA PNEUMONIAE* LA COPIII CU PNEUMONIE COMUNITARĂ

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului

<sup>3</sup>IMSP Spitalul Clinic Municipal pentru Copii nr.1

### SUMMARY

#### MYCOPLASMA PNEUMONIAE INFECTION IN CHILDREN WITH COMMUNITY PNEUMONIA

**Key words:** *Mycoplasma pneumoniae*, children, community pneumonia

**Aim.** Evaluation of *Mycoplasma pneumoniae* infection in lung damage in children of different ages with community pneumonia.

**Methods.** The study was performed on 958 children with bronchitis, pneumonia (age 3 months – 18 years) hospitalized in the pulmonology department of the Mother and Child Institute during 2019-2020. Immunological examination for the presence of IgM and IgG antibodies (Ac) to *Mycoplasma pneumoniae* was performed by ELISA test with the assessment of the confidence interval and statistical significance.

**Results.** Immunological examination for the presence of IgM Ac to *Mycoplasma pneumoniae* yielded the following results: out of 178 children 3-12 months of age, 7.9% were confirmed positive: 95CI 4.4-12.9 children; out of 191 children aged 1-3 years old, specific diagnosis of Ac were confirmed in 20 children (10.5%: 95CI 6.5-15.7); out of 124 children aged 3-7 years old, 31.5% were confirmed: 95CI 23.4-40.4 positive children, and the highest frequency was found in children 7-18 years old-out of 75 children examined presented 40% diagnostic titer: 95CI 28.9-52 children. Immunological examination of IgG Ac to *Mycoplasma pneumoniae* performed in 182 children aged 3-12 months of age confirmed the presence in 12 children (6.6%: 95CI 3.5-11.2). In 194 children aged 1-3 years old, the presence of anti-*Mycoplasma* IgG Ac was confirmed in 13.4%: 95CI 8.9-19 cases. In 129 preschool children (3-7 years) examined this Ac was found in 29 children (22.5%: 95CI 15.6-30.7). The highest share of children with a diagnosis of antimycoplasmic IgG was in 38 schoolchildren 7-18 years of age - 39.2%: 95CI 29.4-49.6 ( $\chi^2=51.2$ ,  $p<0.001$ ).

**Conclusion.** Respiratory infections with *Mycoplasma pneumoniae* are much more common in children of preschool (31.5%) and school-age (40%) with diseases confirmed by the presence of IgM Ac ( $\chi^2=58.9$ ,  $p<0.001$ ) and IgG Ac in diagnostic titer in preschoolers 22.5% and 39.3% schoolchildren ( $\chi^2 = 51.2$ ,  $p <0.001$ ).

### РЕЗЮМЕ

#### ИНФЕКЦИЯ С *MYCOPLASMA PNEUMONIAE* У ДЕТЕЙ С ПНЕВМОНИЕЙ

**Ключевые слова:** *Mycoplasma pneumoniae*, ребенок, пневмония

**Цель:** Оценить частоту инфицирования *Mycoplasma pneumoniae* у детей разного возраста с пневмонией.

**Методы.** Было обследовано 958 детей с бронхитом, пневмонией (возраст от 3 месяцев до 18 лет), госпитализированных в отделение пульмонологии Института Матери и Ребенка в течение 2019-2020 годов. Иммунологическое исследование на наличие антител IgM и IgG (Ac) *Mycoplasma pneumoniae* проводили с помощью теста ELISA с оценкой индекса конфиденциальности и статистической значимости.

**Результаты.** Иммунологическое обследование на наличие IgM антител к *Mycoplasma pneumoniae* выявило, что из 178 детей в возрасте 3-12 месяцев в 7,9% 95CI 4,4–12,9 случаев подтвердили микоплазменную этиологию; из 191 детей в возрасте от 1-7 лет специфические Ат были у 20 детей (10,5%: 95 CI 6,5-15,7); из 124 детей в возрасте 3-7 лет микоплазма подтвердилась у 31,5%: 95 CI 23,4-40 детей, причем самая высокая частота была обнаружена у детей 7-18 лет – из 75 обследованных детей диагностический титр был у 40%: 95 CI 28,9

52 ребенка. Иммунологическое исследование IgG антител при микоплазменной пневмонии, проведенное у 182 детей в возрасте 3-12 месяцев, подтвердило наличие антител у 12 детей (6,6%: 95 CI 3,5-11,2). У 194 детей в возрасте 1-3 лет наличие анти-*Mycoplasma* IgG Ат было подтверждено в 13,4%: 95CI 8,9-19 случаев. У 129 обследованных дошкольников эти Ат были обнаружены у 29 детей (22,5%: 95 CI 15,6-30,7). Наибольшая доля детей с антимиоплазменными IgG Ат была у 38 школьников (39,2%: 95CI 29,4-49,6;  $\chi^2=51,2$ ,  $p<0,001$ ).

**Вывод.** Пневмонии с *Mycoplasma pneumoniae* гораздо чаще встречаются у детей дошкольного (31,5%) и школьного (40%) возраста, подтвержденными наличием IgM Ат ( $\chi^2=58,9$ ,  $p<0,001$ ) и IgG Ат в диагностическом титре у дошкольников 22,5% и 39,3% у школьников ( $\chi^2=51,2$ ,  $p<0,001$ )

**Introducere.** Pneumonia comunitară este un proces inflamator acut al parenchimului pulmonar, de etiologie infecțioasă, care debutează prin prezența semnelor clinice și simptomelor de pneumonie apărute la un copil sănătos, în condiții de habitat zilnic, extraspitalicesc. Afectează toate grupele de vârstă, determină peste 2 milioane de vizite de urgență anual și este o cauză principală de mortalitate atât la adulți, cât și la copii [7]. Pneumonia dobândită în comunitate ocupă un loc important în pediatrie. Este prima cauza infecțioasă de spitalizare a copiilor și reprezintă de la 3 până la 18% din motivele internării în staționar [12].

Anuarul statistic din Republica Moldova pentru anii 2010-2013 pune în evidență o incidență înaltă a cazurilor de pneumonie în structura morbidității copiilor cu variații între 260,8 în anul 2011, 187,6 în anul 2012, până la 225 cazuri în 2013 la 10000 populație pediatrică. În același timp, conform datelor anuarului statistic din Republica Moldova cu diagnosticul „Pneumonie” în anul 2014 au fost internați în secții de profil respirologic 20076 pacienți, dintre care 63% au fost copii [9].

În fiecare an, în lume, OMS numără 2 milioane de decese cauzate de pneumonie dobândită în comunitate la copii sub 5 ani, dintre care 70% în țările în curs de dezvoltare. Sunt implicați mai mulți agenți infecțioși, distribuția lor depinde de vârsta copilului și de datele epidemiologice [2,14].

La sugarul mare, la copilul mic și preșcolar, cauza pneumoniei comunitare este flora bacteriană pneumotropă, iar de primă importanță este *Streptococcus pneumoniae* (53-88%), *Haemophilus influenzae* revenindu-i un rol secundar (12-28%). Incidența infecției cu *Mycoplasma pneumoniae* este în creștere la acești copii (15%), iar *Chlamydia pneumoniae* se depistează mai rar (3-7%) [10]. *Mycoplasma pneumoniae* este responsabilă pentru marea majoritate a infecțiilor respiratorii atipice. Cu toate acestea, doar 10% dintre pacienții care dobândesc micoplasmă vor dezvolta pneumonie. Infecția poate apărea pe tot parcursul anului și focarele în comunitățile mici sunt frecvente (de exemplu, școli, case) [14].

Micoplasmele aparțin clasei *Mollicutes*. Nu au perete, rezultând un aspect polimorf și insensibilitate totală la beta-lactame. Sunt cei mai mici procarioni capabili de replicare autonomă. Clasa *Mollicutes*, cuprinde patru ordine: *Mycoplasmales*, *Entomoplasmatales*, *Acholeplasmatales* și *Anaeroplasmatales*. Unele specii

sunt întotdeauna comensale și colonizează membranele mucoase respiratorii și genitale, altele sunt responsabil pentru diferite tipuri de infecții. Dintre speciile respiratorii, doar *Mycoplasma pneumoniae* are o patogenitate certă la om. Trei specii de micoplasme sunt patogene pentru oameni. Acesta este *Mycoplasma pneumoniae*, care este responsabil pentru infecții pulmonare, *Mycoplasma hominis* și *Ureaplasma urealyticum*, care sunt implicați în infecții ale tractului uro/genital. Alte specii de micoplasme pot fi izolate de la oameni, în special în orofaringe (*Mycoplasma oral* și *Mycoplasma salivarium*) și tractul genito-urinar (*Mycoplasma genitalium*), dar rolul lor patogen nu a fost încă demonstrat încă [4].

*Mycoplasma pneumoniae* se transmite pe cale respiratorie prin picături fine în timpul contactului strâns de la om la om. Perioada de incubație este de până la trei săptămâni. *Mycoplasma pneumoniae* provoacă infecții respiratorii care se manifestă endemic, cu focare mici la fiecare 4-7 ani. Deci o creștere endemică a avut loc în 2010-2012 în Europa, Israel și Asia. Aceste infecții sunt relativ necontagioase și ajung adesea la comunități închise, familii, școli, nave, armate. Natura ciclică a epidemiilor este favorizată de pierderea imunității în timp după infecție și existența diferitelor genotipuri de *Mycoplasma pneumoniae* care circulă în populație. Persistența micoplasmei în căile respiratorii pentru câteva săptămâni după infecție contribuie la natura endemică a bolii [11].

Una din manifestările clinice a infecției cu *Mycoplasma pneumoniae* este pneumonia. Sunt observate și alte simptome respiratorii, cum sunt faringita, otita medie, bronșita, sinuzita, crupul și bronșiolita. Perioada de incubație a pneumoniei cu *Mycoplasma pneumoniae* este de 1 până la 3 săptămâni. Pacienții cu pneumonie etiologie atipică cu *Mycoplasma pneumoniae* prezintă debut acut cu febră, dureri în gât, stare generală de rău și cefalee. La 3-7 zile de apariție a simptomelor clinice, apare tusea și dovezi radiografice de pneumonie. Febra în debut 38-39,5°C, dar mai frecvent este subfebrilitate. Simptomele clinice și confirmarea fizică ale pneumoniei sunt adesea slab corelate cu constatarea radiografică a pneumoniei [6].

Infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* a arătat o asociere cu astmul. Infecția poate preceda apariția astmului bronșic, poate exacerba sau poate juca un rol în cronicizarea astmului la unii copii și adulți. Implicarea extrapulmonară în infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* a fost identificată în tulburări neurologice, dermatologice, hematologice

și alte tulburări imunologice. Eruptia cutanată este cea mai frecventă manifestare, iar complicațiile sistemului nervos central, cum ar fi meningoencefalita și sindromul Guillain-Barre, sunt rareori observate. *Mycoplasma pneumoniae* este o cauză majoră a encefalitei la copii [8]. Diagnosticul direct, prin detectarea bacteriilor, se efectuează în spută, produse de aspirație bronșică, lichide pleurale, lichide de lavaj bronhoalveolar endobronșic și tampoane nazofaringiene. Examinarea directă nu permite vizualizarea micoplasmei datorită dimensiunilor mici. Singurul interes al examinării directe este de a exclude eventual prezența altui patogen.

**Scopul.** Evaluarea infecției cu *Mycoplasma pneumoniae* la copiii de diferită vârstă cu pneumonia comunitară.

**Material și metode.** Studiul a fost efectuat pe 958 copii cu pneumonii (vârsta 3 luni – 18 ani) internati în secția pneumologie IMSP Institutul Mamei și Copilului în perioada 2019-2020. Au fost create 4 subloturi de copii în funcție de vârstă: copiii sugari luați în studiu de 3-12 luni, copiii antipreșcolari (1-3 ani), copiii preșcolari (3-7 ani), copiii școlari (7-18ani). În prezent se folosesc tehnicile ELISA pentru a detecta anticorpul IgM specifici pentru *M.pneumoniae*. În studiul nostru examenul imunologic la prezenta anticorpilor (Ac) IgM și IgG la *Mycoplasma pneumoniae* s-a efectuat prin testul ELISA cu aprecierea indicelui de confidențialitate și semnificației statistice. Rezultatele au fost analizate statistic prin programa Epi Info, Excel.

**Rezultate și discuții.** În timpul unei infecții primare, anticorpul specific de tip IgM sunt detectați în a șaptea zi după debutul primelor simptome și rata acestora crește de două ori până la trei săptămâni. În timpul reinfecțiilor, anticorpul de tipul IgM sunt absente de cele mai multe ori [1]. Examenul imunologic la prezenta Ac IgM la *Mycoplasma pneumoniae* a relatat următoarele rezultate: din 567 copii au fost confirmați pozitivi 103 copii, care constituie 18,2%:95CI 15,1-21,6 copii (figura 1). Ponderea copiilor în funcție de vârstă a confirmat 14 copii (7,9%:95CI 4,4-12,9) din 178 copii cu vârsta

3-12 luni ca fiind pozitivi; din 191 copii de 1-3 ani titru diagnostic de Ac specifici au fost confirmați la 20 copii (10,5%:95 CI 6,5-15,7); din 124 copii de 3-7 ani au fost confirmați (31,5%:95CI 23,4-40,4) 39 copii pozitivi, iar cea mai înaltă frecvență a fost constatată la copiii cu vârsta de 7-18 ani – din 75 copii examinați au prezentat titru diagnostic 40%:95CI 28.9-52 copii (figura 1).

Diagnosticul imunologic al infecțiilor cu *Mycoplasma pneumoniae* este un diagnostic indirect, dar este cel mai mult utilizat în practica curentă, iar semnificație prezintă rezultatele a două seruri luate la interval de 3 săptămâni. Diagnosticul pneumoniei atipice cu *Mycoplasma* se poate face numai în prezența seroconversiei sau creșterii semnificative a ratei de anticorpi între cele două seruri. Această tehnică detectează în primul rând, dar nu exclusiv, anticorpul de tip IgM [5].

În timpul unei reinfecții cu *Mycoplasma pneumoniae* crește semnificativ nivelul IgG sau la nivelul IgA. Un titru de anticorp ridicat, dar stabil IgG nu trebuie luat în considerație, având în vedere durata persistenței dintre acești anticorpi după infecție (în medie un an) [1].

Examenul imunologic la prezenta Ac IgG la *Mycoplasma pneumoniae* (figura 1) a relatat, că din 602 copii au fost confirmați pozitivi 105 copii, care constituie 17,4%:95CI 14,5-20,8. În funcție de vârstă din 182 copii cu vârsta 3-12 luni au fost confirmați pozitivi 12 (6,6%:95CI 3,5-11,2) copii; din 194 copii de 1-3 ani titru diagnostic de Ac specifici au fost depistați la 26 copii (13,4%:95 CI 8,9-19,0); din 129 copii de 3-7 ani au fost confirmați 29 copii (22,5%:95CI 15,6-30,7) copii pozitivi, iar cea mai înaltă frecvență a fost constatată la copiii cu vârsta de 7-18 ani – din 97 copii examinați au prezentat titru diagnostic 38 (39,2%:95CI 29,4-49,6) copii (fig.1).

Analiza satistica Anova relevă, că din 567 copii examinați imunologic infecția acută confirmată prin prezenta anticorpilor IgM anti *Mycoplasma pneumoniae*, cea mai înaltă frecvență de copii confirmați pozitivi a fost înregistrată în randul celor mai mari de 7 ani (52 de copii confirmați pozitivi – 40%), pe cand în randul copiilor sugari se înregistrează cea mai mică frecvență (7,9% copii).

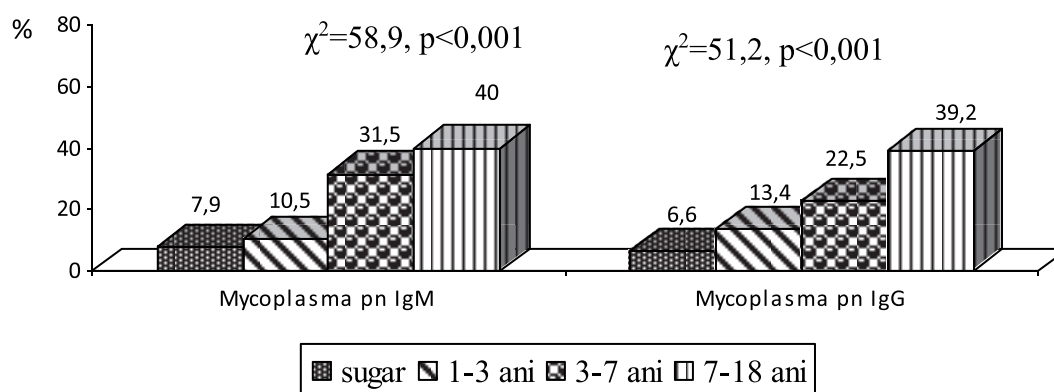


Fig. 1. Frecvența infecției cu *Mycoplasma pneumoniae* la copiii de diferită vârstă cu pneumonie comunitară

Imunitatea postinfecțioasă confirmată prin IgG la *Mycoplasma pneumoniae* a fost demonstrată în lotul copiilor școlari (7-18 ani), unde se raportează o frecvență maximă a depistării, ceea ce constituie 39,2% cu o diferență semnificativ statistică comparativ cu alte loturi de copii. Într-un studiu pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae* a fost confirmată în 15% cazuri la copiii cu vârsta de 2-5 ani.

Semnele clinice, simptomele și constatările radiologice sunt nespecifice și nu pot fi diferențiate de alte cauze ale pneumoniei comunitare [3].

Media concentrației anticorpilor IgM *Mycoplasma pneumoniae* la copiii de diferite vârste este constatată crescută fără diferență semnificativă statistic, F stat=0,75, p>0,05 (tabelul 1).

Tabelul 1.

Media concentrației anticorpilor infecției cu *Mycoplasma pneumoniae* la copiii de diferite vârste cu pneumonie comunitară

		<i>Mycoplasma pneumoniae</i> IgM						<i>Mycoplasma pneumoniae</i> IgG			
Sugari (12 copii)	0,92±0,14	Min	0,42	F stat 0,75 p > 0,05	Sugari (12 copii)	0,59±0,06	Min	0,43	F stat 2,7 p < 0,05		
		Max	1,94				Max	1,16			
		M	0,77				M	0,5			
		Mo	0,42				Mo	0,44			
1-3 ani (26 copii)	0,77±0,10	Min	0,42	F stat 0,75 p > 0,05	1-3 ani (26 copii)	0,98±0,11	Min	0,44	F stat 2,7 p < 0,05		
		Max	1,97				Max	2,87			
		M	0,56				M	0,78			
		Mo	0,42				Mo	0,44			
3-7 ani (29 copii)	0,98±0,10	Min	0,44	F stat 0,75 p > 0,05	3-7 ani (29 copii)	0,85±0,06	Min	0,42	F stat 2,7 p < 0,05		
		Max	2,58				Max	1,81			
		M	0,52				M	0,78			
		Mo	0,44				Mo	0,71			
7-18 ani (38 copii)	1,01±0,11	Min	0,42	F stat 0,75 p > 0,05	7-18 ani (38 copii)	0,78±0,05	Min	0,44	F stat 2,7 p < 0,05		
		Max	2,52				Max	0,80			
		M	0,51				M	0,69			
		Mo	0,49				Mo	0,5			

Memoria post infecțioasă IgG *Mycoplasma pneumoniae* analizată conform concentrațiilor medii crescute a fost constatată cu un titru mai majorat la grupul de copii antepreșcolari și preșcolari, comparativ cu grupul copiilor sugari și școlari, astfel evidențiată o diferență statistic semnificativă, F stat=2,7, p<0,05. Infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* tinde să fie mai frecventă la copiii mai mari și poate apărea pe tot parcursul anului.

**Concluzie.** Infecțiile respiratorii acute cu *Mycoplasma pneumoniae* sunt mult mai frecvente la 31,5% copii de vârsta prescolară și 40% școlari ( $\chi^2=58,9$ , p<0,001). Memoria post infecțioasă IgG *Mycoplasma pneumoniae* a fost confirmată prin prezenta anticorpilor IgG la 22,5% prescolari și 39,3% școlari,  $\chi^2=51,2$ , p<0,001.

#### BIBLIOGRAFIE

- Bernet C., Garret M., Barbeyrac B., et al. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* by using the polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1989 ; 27 : 2492-6
- Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO Child Health Epidemiology Reference Group. WHO estimates of the causes of death in children. Lancet 2005;365:1147-52
- Bunnag Thanyanat, et al., *Mycoplasma pneumoniae* in young children, 2-5 years of age. J Med Assoc Thai. 2008; 91 Suppl 3:S124-7
- Carrière C., Marchandin H.. Infections respiratoires dues à *Mycoplasma pneumoniae*. La Lettre du Pneumologue, vol. III, N 65, 2000, p. 65-68
- Jacobs E. Serological diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections : a critical review of current procedures. Clin Infect Dis 1993 ; 17 (Suppl. 1) : S79-82.
- Lee KY, et al. Role of prednisolone treatment in severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41:263–268.
- Nanulescu M. Pneumonia comunitară. Protocoale de diagnostic și tratament în pediatrie. Cluj-Napoca. 2011. p. 31-36
- Narita M. Pathogenesis of extrapulmonary manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection with special reference to pneumonia. *J.Infect. Chemother.* 2010;16:162–169.
- Neamțu L. Infecția micoplasmică în afecțiunile bronhopulmonare acute la copii. Teză de doctor în științe medicale. Chișinău. 2015,140 p.
- Sciuca S. Pneumologie. In: Pediatrie. Chișinău. 2014. p. 176-226
- Sabine Pereyre, Cecile Bebear. Infections broncho-pulmonaires du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte.
- Șciuca S., Neamțu L., Selevestru R. Pneumonii comunitare la copil. Protocol clinic național. 2021. p.8-38
- Wagner K, Springer B, Imkamp F, et al. Detection of respiratory bacterial pathogens causing atypical pneumonia by multiplex Lightmix RT-PCR. Int J Med Microbiol. 2018, 308(3):317-323
- Williams B, Gows E, Boschi-Pinto C, et al. Estimates of worldwide distribution of child deaths from acute respiratory infections. Lancet Infect Dis, 2002;2:25-32