

## Pathogenic importance of interleukin-2 in evolution of acute *Mycoplasma pneumoniae* bronhopulmonary diseases in children

\*L. Neamtu, S. Sciuca

Department of Pediatrics, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy  
Chisinau, the Republic of Moldova

\*Corresponding author: liubanea@yahoo.com. Manuscript received September 30, 2014; accepted December 05, 2014

### Abstract

**Background:** *M. pneumoniae* infection constitutes 20-40% cases in etiological structure of community-acquired pneumonia. This infection occurs in all age groups. The aim of our study was to evaluate the relation between serum level of interleukin (IL-2) and clinical manifestation in children with *Mycoplasma's* respiratory tract diseases.

**Material and methods:** The study included 33 children, aged 6 months – 7 years, with pneumonia and wheezing for evaluation of changes of IL-2 in peripheral blood in acute *Mycoplasma pneumoniae* infection. Levels of *Mycoplasma pneumoniae*-specific antibodies, the peripheral blood concentrations of IL-2 were determined in serum samples obtained at enrollment from all 33 children that were tested by enzyme-linked immunosorbent assay.

**Results:** 21 patients completed study group with *Mycoplasma*-positive infection and 12 children completed control group – *Mycoplasma*-negative infection. In *Mycoplasma* – positive group pulmonary complication was determined more frequently in comparison with the control group. The extrapulmonary complications are also encountered in the first group more frequently than in second. IL-2 levels in children with *Mycoplasma*-positive bronchopulmonary disease was  $31.80 \pm 2.26$  pg/ml and in *Mycoplasma*-negative group  $39.27 \pm 3.17$  pg/ml.

**Conclusion:** There was an imbalance of disorders of immune response with significant decreasing levels of IL-2 with association pulmonary and extrapulmonary complication in children with *M. pneumoniae* infection at the acute phase in our study.

**Key words.** *Mycoplasma* infection, children, pneumonia, wheezing.

## Importanța patogenică a interleukinei-2 în evoluția infecției bronhopulmonare cu *Mycoplasma* la copii

Termenul „agenții patogeni atipici” se referă la infecțiile de etiologie *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*. Informația acumulată pe parcursul ultimelor decenii despre agenții infecțioși atipici, permite de a atribui rolul lor în diferite afecțiuni ale tractului respirator (pneumonie comunitară, bronșită acută obstructivă, exacerbarea bronșitelor cronice, astm bronșic) cu evoluția bolii de la formele ușoare până la forme clinice grave. Deseori infecția cu *M. pneumoniae* poate fi asociată cu manifestări extrarrespiratorii cum ar fi anemiile, afectarea ficatului, miocardului etc. [1, 6, 8]. Lipsa semnelor clinice patognomice în micoplasmoza respiratorie determină stabilirea diagnosticului imunologic, iar identificarea agentului patogen determină elaborarea unei tacticii raționale de tratament [6].

În pofida extinderii cunoștințelor noastre despre micoplasmoza respiratorie, problema infecției date rămâne un subiect de interes științifico-practic și foarte actual pentru pneumologia pediatrică. Deseori, infecțiile respiratorii de etiologie micoplasmică nu sunt diagnosticate, purtând o „mască” de infecție respiratorie acută, pneumonie [8]. Studiile recente au demonstrat că copiii de vârstă mică sunt supuși în egală măsură, ca și copiii de 5-15 ani, infectării și dezvoltării maladiilor cauzate de *M. pneumoniae* [2, 3].

*M. pneumoniae* se fixează extracelular cu mare afinitate de celulele epiteliale ciliate și non-ciliate pe suprafețele căilor respiratorii, induce deteriorarea cililor structural și funcțional, blochează mișcările cililor și împiedică drenarea secrețiilor respiratorii, favorizând astfel persistența agentului patogen. Concomitent, micoplasma afectează nemijlocit metabolismul și sistemul genetic al celulelor sanguine, deteriorând structura și funcțiile lor. O altă verigă a patogeniei

în afecțiunile pulmonare micoplasmice constă în dereglarea reactivității cu dezechilibru în imunitatea celulară și umorală, ceea ce determină o reacție inflamatorie imperfectă [8].

Dezvoltarea răspunsului imun celular sau umoral în cadrul proceselor inflamatorii la copiii cu infecții bronhopulmonare acute este determinată de intensitatea reacțiilor de sinteză a citokinelor. Infecția micoplasmică se realizează prin inhibiția marcată a sistemului imun T celular. Interleukina-2 (IL-2) are rolul central în reglarea răspunsului T-celular, nivelul IL-2 în micoplasmoza respiratorie este modificat, ceea ce determină dereglarea sintezei celulelor-killer, B-limfocitelor și sinteza anticorpilor [4, 7]. Concomitent, infecția micoplasmică favorizează dezvoltarea anemiei deficitare, în care este redusă activitatea sistemului imun prin sinteza defectuoasă a IL-2, celulelor T-killer [9]. Rolul IL-2, pe de altă parte, se realizează prin stimularea producerii eozinofilelor, trombocitelor, alterarea mielo- și eritropoiezei, cu favorizarea dezvoltării hematopoiezei extramedulare [4, 7].

Studierea imunității umorale, celulare în cursul unei infecții cu *Mycoplasma* este importantă pentru a aprecia efectele induse de acest agent patogen asupra organismului copilului.

Elaborarea unui program de diagnostic sigur și concludent, a programelor de tratament în infecția micoplasmică este foarte actuală, îndeosebi, în practica pediatrică, care relatează despre o creștere a incidenței infecțiilor cu germeni atipici la copii.

**Scopul** studiului nostru constă în evaluarea nivelului seric al IL-2 în relație cu manifestările clinice în infecția micoplasmică la copiii cu afectarea tractului respirator.

### Material și metode

Studiul efectuat a inclus 33 de copii, vârsta de la 6 luni până la 7 ani, cu pneumonie asociată cu *wheezing*. Toți copiii din studiu au fost evaluați la prezența infecției *M. pneumoniae*, prin determinarea anticorpilor specifici de clasa IgM, IgG prin metoda imuno-enzimatică (ELISA). Nivelul seric al IL-2 a fost apreciat prin utilizarea tehnicilor ELISA tip „sandwich” (Интерлейкин-2, ИФА-Бест, Россия). Diagnosticul de pneumonie a fost confirmat prin efectuarea radiografiei pulmonare.

### Rezultate

Din numărul total de copii, examenul serologic cu studierea anticorpilor specifici la infecția *Mycoplasma* a confirmat rezultate pozitive în 21 de cazuri (lotul de studiu) și lotul martor cu rezultate serologice negative la infecția micoplasmică a inclus 12 pacienți.

La copiii din lotul de studiu, nivelul seric al IgM a constituit  $0,73 \pm 0,13$  (*cut-off*  $0,67 \pm 0,02$ ), ceea ce confirmă etiologia micoplasmică prin valori semnificativ majorate ( $p < 0,01$ ), comparativ valorilor IgM specifice în lotul martor –  $0,29 \pm 0,04$  (*cut-off*  $0,66 \pm 0,05$ ). Nivelul IgG specifice antimicoplasmice în I grup atinge valori diagnostice de  $1,19 \pm 0,13$  (*cut-off*  $0,53 \pm 0,02$ ), în comparație cu un titru non-diagnostic ( $p < 0,01$ ) pentru infecția cu *Mycoplasma* –  $0,26 \pm 0,04$  (*cut-off*  $0,5 \pm 0,03$ ) la copiii din lotul martor (fig. 1).

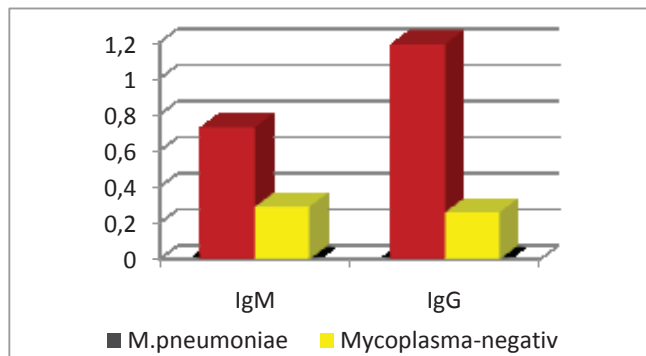


Fig. 1. Nivelul anticorpilor specifici tip IgM și IgG la copiii cu infecție micoplasmică.

În grupul *Mycoplasma*-pozitiv, 5 pacienți au fost diagnosticați cu pneumonie, 1 copil – cu bronșita obstructivă, 13 copii au avut pneumonie în asociere cu bronșită obstructivă și 3 pacienți – astm bronșic. În grupul *Mycoplasma*-negativ tabloul radiologic și examenul obiectiv al sistemului respirator a pus în evidență la 1 copil pneumonie și 11 copii suferinzi de pneumonie asociată cu bronșită obstructivă. Tusea a fost prezentă la toți pacienții din grupul de studiu, la 40% având caracter iritativ, uscat, chinuitor, tusea semiproductivă care trezește copilul din somn (45%), iar la 15% tusea a fost cu expectorație versus grupului *mycoplasma*-negativ, unde tusea uscată a fost determinată la 18% pacienți, tusea productivă fiind mai frecventă – 36%, după care urmează tusea semi-productivă chinuitoare până la vome în 27% cazuri și rară – în 18% cazuri (fig. 2).

Intervalul debut-internare în staționar în lotul de studiu a fost variabil: în prima săptămână internarea a avut loc la 15% pacienți, până la 14 zile – 35% și mai mult de 14 zile – 50%, ceea ce diferă de durata bolii pacienților din grupul de control, unde predomină internarea în prima săptămână de boală (54%), ulterior, până la 14 zile – 27% și numai 18% dintre copii au fost internați mai târziu de 2 săptămâni de la debutul maladiei (fig. 3). Diferența dintre durata bolii până la internare, la pacienții din lotul de studiu și lotul martor, este condiționată de particularitățile micoplasmiei, care nu are semne clinice caracteristice, deseori copiii fiind tratați de bronșită, traheită, pneumonie de etiologie nedeterminată.

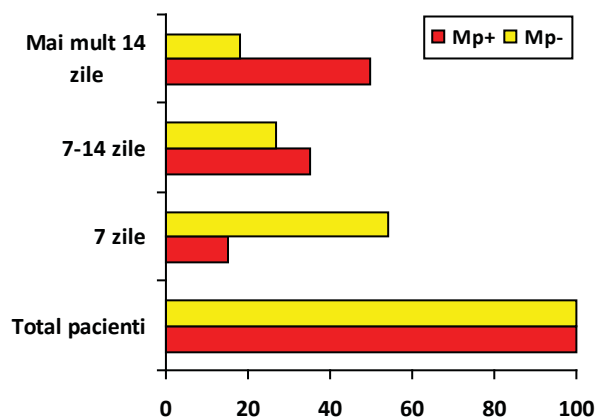


Fig. 2. Caracteristica tusei în infecția micoplasmică.

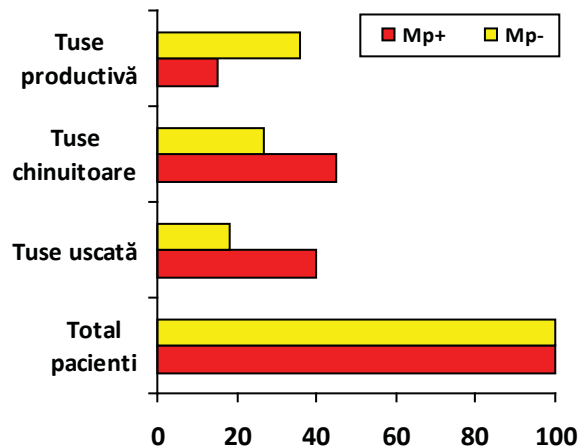


Fig. 3. Evoluția bolii la copiii cu *M. pneumoniae*.

Modificările clinico-radiologice la copiii din studiu au pus în evidență următoarele complicații pulmonare: placă pleurală, atelectazie, pleurezie exudativă. În lotul martor, complicațiile pulmonare au fost diagnosticate mai frecvent (21,8% copii), comparativ cu copiii din lotul de referință (16,6%). În infecția cu *Mycoplasma pneumoniae*, mai frecvent sunt întâlnite complicațiile pulmonare, în comparație cu copiii fără infecție micoplasmică, ceea ce este determinat de particularitățile acestui microorganism: leziunile celulelor infectate cu *Mycoplasma* sunt condiționate de efectele peroxidului de hidrogen, reducerea utilizării oxigenului, glucozei

și sintezei macromoleculilor, în final se produce exfolierea totală sau parțială a celulei epiteliale și pierderea activității cilare a epitelocitelor mucoasei arborelui bronșic [3].

Manifestările extrapulmonare, care se produc în infecția cu *Mycoplasma* au inclus: anemie deficitară, pancreatită, hepatopatie, dermatită alergică. Examenul paraclinic a decelat modificări ale valorilor hemoglobinei în primul lot –  $107,0 \pm 2,8\text{g/l}$ , eritrocitelor –  $3,42 \pm 0,1 \times 10^{12}/\text{l}$  și în lotul doi:  $117,0 \pm 3,38\text{g/l}$ , eritrocite –  $3,85 \pm 0,16 \times 10^{12}/\text{l}$ . Anemia deficitară a fost diagnosticată la fiecare al doilea copil cu infecție micoplasmică – 12 cazuri din 23 de copii cu *Mycoplasma*-pozitiv, iar în lotul martor, numai în 3 cazuri dintre 12 pacienți. Patogenic anemia carențială se realizează prin diminuarea activității sistemului imun prin deficiența sintezei IL-2 și a altor mecanisme imunologice.

Nivelul VSH, ca marker al procesului inflamator, infecțios a fost puțin mai înalt la copiii din lotul de studiu ( $14,05 \pm 2,05\text{mm/oră}$ ), în comparație cu copiii din lotul de control ( $8,33 \pm 1,36\text{ mm/oră}$ ).

Semne de pancreatită au fost diagnosticate la 3 copii din primul lot și doar la 1 copil din lotul martor, iar hepatopatie reactivă, de asemenea, a fost întâlnită mai frecvent în lotul de studiu – în 4 cazuri și de 2 ori mai rar în lotul de referință (2 copii). Afectarea tractului gastro-intestinal (pancreatită, hepatopatii) este condiționată atât de particularitățile *M. pneumoniae*, cât și de modificările imunologice, care induc procese inflamatorii în organele parenchimatose (fig. 4).

Dermatita alergică a fost prezentă la 3 copii cu infecție micoplasmică, iar din grupul de copii fără infecție micoplasmică a fost diagnosticată numai la 1 pacient.

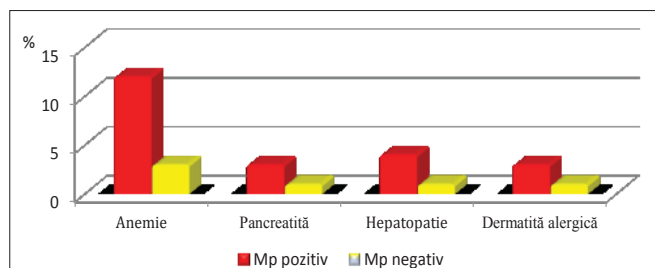


Fig. 4. Complicații extrapulmonare la copiii cu infecție micoplasmică.

Nivelul seric al IL-2 la copiii cu infecție micoplasmică a constituit  $31,80 \pm 2,26\text{ pg/ml}$  și în lotul martor –  $39,27 \pm 3,17\text{ pg/ml}$ . La copiii din lotul de studiu, nivelul seric al IL-2 este micșorat semnificativ ( $p < 0,05$ ), comparativ valorilor IL-2 la copiii *Mycoplasma*-negativi (fig. 5). Pneumoniile induse de infecția micoplasmică decurg cu o reacție inflamatorie săracă a IL-2, ceea ce ar sugera o ineficiență a mecanismelor de imunitate T-mediată, iar clinic – evoluții ale maladiei cu caracter prelungit, trenant și rezoluții mai lente ale procesului bronhopulmonar. Aceste fenomene au generat la fiecare al doilea copil din studiu cu infecție micoplasmică, dezvoltarea anemiei deficitare. Infecția micoplasmică influențează asupra răspunsului imun al gazdei.

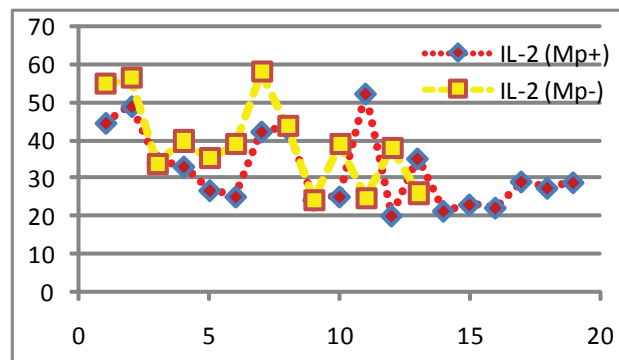


Fig. 5. Nivelul seric al IL-2 la copiii *Mycoplasma*-pozitivi și *Mycoplasma*-negativi.

### Concluzii

Infecția micoplasmică la copiii cu infecții ale sistemului respirator favorizează o producție insuficientă a interleukinei-2, care conduce la ineficiența reacțiilor imune cu asocierea complicațiilor pulmonare și cu caracter toxiinfecțios. Infecția micoplasmică nu are semne patognomice, ceea ce face diagnosticul clinic foarte dificil. Investigațiile paraclinice standard poartă un caracter orientativ, ceea ce explică necesitatea examenului serologic specific pentru *Mycoplasma pneumoniae*.

### Referințe bibliografice

1. Nilsson AC, Björkman P, Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and reveals a high rate of persistent infection. *BMC Microbiology*. 2008;8:93.
2. Vervolet Leticia Alves, Marguet C, Camargos P. Infection by *Mycoplasma pneumoniae* and its importance as an etiological agent in childhood community-acquired pneumonias. *The Brazilian Journal of Infectious Disease*. 2007;11(5):507-514.
3. Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clinical Microbiology Rev*. 2004;17(4):697-728.
4. Young Yull Koh. Levels of Interleukin-2, Interferon-gamma, and Interleukin-4 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with *Mycoplasma pneumoniae*: implication of tendency toward increased immunoglobulin E production. *Pediatrics*. 2001;107(3):E39.
5. Slănină A, Albuț I, Felea D, et al. Aspecte clinico-etologice ale pneumoniilor comunitare atipice. *Practica Medicală*. 2010;3(19):216-222.
6. Vishnyakova L, Nikitina M, Petrova S. Rol *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamidia pneumoniae* pri vnebolnichnoy pnevmonii u detey [The role of *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamidia pneumoniae* in community acquired pneumonia]. *Pulmonologiya [Pulmonology]*. 2005;3:43-47.
7. Kadagidze E. Tsitokiny [Cytokines]. *Prakticheskaya onkologiya [Practical oncology]*. 2003;3(4):131-139.
8. Koroleva E. Rol ostroy *Mykoplasma pneumoniae* infektsii v formirovanii i techenii retsiviruyushchikh i khronicheskikh zabolevaniy organov dikhaniya u detey [The role of acute *Mycoplasma pneumoniae* infection in evolution of recurrent and chronic pulmonary disease in children]. 2003.
9. Korovina N. Printsipy lecheniya jelezodefitsytnykh sostoyanii u detey rannego vozrasta [Principles of treatment of iron deficiency in infants]. *Rukovodstvo dlya vrachey. 2-e izd. pererab. i dop. M., 1999;56*.
10. Shershneva N. Razrabotka immuno-fermentnykh test-sistem dlya vyyavleniya antigenov *Mycoplasma pneumoniae* i *Mycoplasma hominis* [Development of immunoassay for the detection of antigens to *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma hominis*]. 2009;118.